

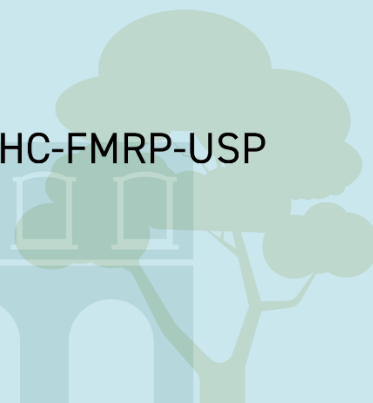


**16º Congresso Paulista  
de Diabetes e Metabolismo**

Encontro dos ex-residentes do HC-FMRP-USP

**21 a 23 maio**

USP Ribeirão Preto · SP



**Resumos aprovados como**

**Pôster**

PT.001 a PT.113



Sociedade Paulista de  
Diabetes e Metabolismo

**PT.001**

**DIFFERENTIAL ROLES OF MTORC1 AND MTORC2 IN LIPID METABOLISM DURING HEPATIC STEATOSIS INDUCED BY PTEN DEFICIENCY**

Peixoto AS<sup>1</sup>, Castro E<sup>1</sup>, Leonardi BF<sup>1</sup>, Vieira TS<sup>1</sup>, Silva Junior LP<sup>1</sup>, Britto AC<sup>1</sup>, Yoshinaga M<sup>2</sup>, Miyamoto S<sup>3</sup>, Festuccia WT<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Instituto de Ciências Biomédicas I - Universidade de São Paulo - Departamento de Fisiologia e Biofísica, <sup>2</sup>PinguisLab, <sup>3</sup>Instituto de Química - Universidade de São Paulo - Departamento de Bioquímica

**INTRODUCTION:** Hepatic lipid accumulation results from an imbalance between lipid input, driven by circulating fatty acid uptake and de novo lipogenesis (DNL), and lipid disposal pathways, including fatty acid  $\beta$ -oxidation and secretion of triglyceride-rich lipoproteins. This imbalance promotes lipid overload, leading to hepatocellular injury. Although constitutive activation of PI3K–Akt–mTOR signaling promotes liver steatosis, the distinct roles of mTORC1 and mTORC2 in coordinating DNL and  $\beta$ -oxidation under these conditions remain incompletely understood. Therefore, we investigated the role of mTOR complexes 1 and 2 (mTORC1 and mTORC2) in the control of hepatic lipid metabolism, focusing on their specific contributions to the regulation of de novo lipogenesis (DNL) and  $\beta$ -oxidation in a model of steatosis induced by hepatocyte Pten deletion.

**METHODOLOGY:** Eight-week-old male mice with constitutive PI3K–Akt activation induced by hepatocyte-specific Pten deletion (L-PtenKO), combined or not with Rictor/mTORC2 (L-Pten+RicKO) or Raptor/mTORC1 (L-Pten+RapKO) deficiencies, had their livers evaluated for ex vivo substrate flux (oxidation and incorporation) in liver slices using <sup>14</sup>C-labeled tracers (acetate, glucose, and palmitate), isolated mitochondrial respiration using high-resolution respirometry, lipidome, proteome, and transcriptome analyses by untargeted lipidomics, proteomics (UHPLC–MS/MS), and RNA sequencing (RNA-seq), respectively.

**RESULTS AND DISCUSSION:** Hepatocyte-specific Pten deletion induced hepatic steatosis, characterized by increased liver mass, lipid accumulation, and liver injury. These alterations were completely prevented by mTORC2 deficiency, whereas mTORC1 deficiency partially reduced steatosis but exacerbated liver injury and fibrosis. Pten deletion enhanced de novo lipogenesis (DNL), as evidenced by increased acetate incorporation into fatty acids, upregulation of lipogenic genes and proteins, and a remodeled hepatic lipidome. These effects were abolished by mTORC2 deficiency but largely preserved under mTORC1 deficiency. In parallel, mitochondrial fatty acid oxidation and respiratory capacity were increased in Pten-deficient livers, effects that were abolished by mTORC2 and exacerbated by mTORC1 deficiency. Notably, de novo lipogenesis behaves differently in liver slices and hepatocytes bearing mTORC1 deficiency, suggesting modulation by the hepatic microenvironment. Together, these findings indicate that mTORC2 is required for coordinated activation of DNL and  $\beta$ -oxidation driving hepatic steatosis, whereas mTORC1 plays a distinct role by limiting lipid accumulation while enhancing oxidative metabolism at the expense of increased liver injury.

**Keywords:** Pten, fatty liver disease, mTORC1, mTORC2.

**Acknowledgments:** Supported by FAPESP (2017/23040-9, 2022/02123-1, 2020/04159-8, 2020/16656-6), CAPES, and CNPq.

## PT.002

### **Progesterone attenuates the metabolic benefits of estradiol in late-onset hormone replacement in ovariectomized mice**

Cruz AG<sup>1</sup>, Santos ARM<sup>1</sup>, Camargo FN<sup>1</sup>, Trinca BMF<sup>1</sup>, Santos JDM<sup>1</sup>, Silva JFT<sup>1</sup>, Model JFA<sup>1</sup>, Matos SL<sup>1</sup>, Camporez JP<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Departamento de Fisiologia

**Introduction:** Hormone replacement therapy is considered a valuable strategy with protective effects against insulin resistance and obesity. However, data are limited on the metabolic effects of late-initiated treatment with estradiol (E2) combined with progesterone (P4). **Objective:** Our aim was to assess the effects of late-onset combined E2 and P4 treatment on insulin resistance and lipid profile in high-fat-fed ovariectomized female mice. **Methods:** Eight-week-old female C57BL/6J mice underwent bilateral ovariectomy and were allocated to four groups: OVX, E2, P4, E2+P4. Hormone therapy was evaluated 12 weeks after ovariectomy to model advanced menopause. E2 and/or P4 were delivered via subcutaneous pellets for 4 weeks. All animals received a high-fat diet 45%. Body composition, glucose tolerance test (GTT), HOMA-IR, fasting insulin, total cholesterol, liver histology (Oil Red O), and hepatic and muscle triglycerides (TAG) levels were measured. Protein levels of estrogen receptor alpha (ER $\alpha$ ) and sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP1c), related to fatty acid and TAG synthesis, were also analyzed (CEUA 1031/2021R1). **Results:** Even after a prolonged period following ovariectomy, E2 treatment alone improved the analyzed parameters compared with OVX, reducing body weight gain and fat mass and increasing lean mass percentage. Area under the curve (AUC) during GTT, fasting insulin, HOMA-IR, TAG content in liver and muscle (confirmed by histology), and cholesterol levels were also reduced after late E2 treatment. However, when E2 was combined with P4, E2+P4 did not show the same improvements observed with E2 alone. Final body weight in E2+P4 did not differ from P4 and OVX but was higher than in E2. Fat mass percentage in E2+P4 was lower than in P4 and OVX but higher than in E2, whereas lean mass percentage was higher than in P4 and OVX but lower than in E2. AUC did not differ among E2+P4, P4, and OVX, but was higher in E2+P4 than in E2. E2+P4 also showed higher tissue TAG than E2. Plasma cholesterol didn't differ among E2+P4, P4, and E2, although all were lower than OVX. Fasting insulin and HOMA-IR were higher in E2+P4 than in E2. Regarding protein content, E2+P4 and E2 showed higher ER $\alpha$  levels than OVX, while SREBP1c was lower in E2+P4 than in E2. **Conclusion:** The simultaneous combination of E2 and P4 attenuated or abolished several of the protective effects observed with E2 alone, suggesting a modulatory role of P4 on E2-mediated metabolic actions and lipogenic signaling. Further studies are needed to identify the exact pathways involved in this mechanism.

## ESTUDOS DE NANOEMULSÃO CONTENDO CURCUMINA EM UM SISTEMA-MODELO *IN VIVO* DE OBESIDADE E RESISTÊNCIA À INSULINA

Sperandio AM<sup>1</sup>, Cardoso FN<sup>1</sup>, Robattini MJ<sup>1</sup>, Khalil NM<sup>2</sup>, Baviera AM<sup>1</sup>, Brunetti IL<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, UNESP - Departamento de Análises Clínicas, <sup>2</sup>Universidade Estadual do Centro-Oeste do Paraná (UNICENTRO) - Departamento de Farmácia

**Introdução:** A obesidade está associada ao desenvolvimento de doenças metabólicas, incluindo diabetes mellitus tipo 2 (T2DM). O acúmulo de gordura no tecido adiposo causa inflamação crônica e lipotoxicidade, culminando em disfunção celular e prejuízos nas ações da insulina nos tecidos e intolerância à glicose, fatores que resultam em hiperglicemia crônica. A curcumina, obtida da *Curcuma longa* L., tem se destacado por suas propriedades biológicas que incluem melhoria na sensibilidade à insulina e na tolerância à glicose. Devido às suas características químicas, a curcumina possui baixa solubilidade em água, tornando necessário o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas que favoreçam sua absorção e biodisponibilidade *in vivo*.

**Métodos:** Nanoemulsões do tipo O/A carregando curcumina foram desenvolvidas pelo método de ponto de inversão da emulsão. A fase oleosa foi composta por ácido caprílico; a fase aquosa foi composta por água e lecitina. Camundongos machos C57BL-6J receberam dieta padrão (P) ou hiperlipídica (H) e foram tratados, por 11 semanas, via orogástrica, com nanoemulsão contendo curcumina (HCN) ou curcumina em iogurte (HCI), nanoemulsão vazia (HN) ou iogurte (HI) ou metformina (HM). Peso corporal foi monitorado semanalmente. Ingestão alimentar e calórica foram monitoradas diariamente. Teste de tolerância à glicose oral (TTGO) e teste de tolerância à insulina (ITT) foram realizados na quinta e sexta semanas de tratamento, respectivamente.

**Resultados:** A partir da quinta semana de experimento, foram observados aumentos significativos nos valores médios de peso corporal dos animais alimentados com dieta H em relação aos animais em dieta P. Após 6 semanas de tratamento, houve diminuição do peso corporal de HCN em relação a H e HN. Houve aumento na ingestão calórica de animais alimentados com dieta H, não sendo observado impacto dos tratamentos neste parâmetro. No TTGO, houve aumento da glicemia de jejum nos grupos H, HI, HN, HCI e HM *vs.* P, sem diferença entre os grupos HCN e P. Após 2 horas da sobrecarga de glicose, a glicemia de animais dos grupos HCN e HM foi semelhante aos animais P. No ITT, após 15 minutos da administração de insulina, observou-se diminuição na glicemia dos animais HCN e HM *vs.* H.

**Discussão:** A nanoemulsão contendo curcumina foi eficaz em diminuir as taxas de ganho de peso corporal induzida por dieta H, bem como melhorou a glicemia no ITT e no TTGO, indicando que esta preparação possa ser capaz de favorecer os efeitos *in vivo* da curcumina em melhorar a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose.

**PT.004**

## **EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NO CONTROLE GLICÊMICO E GERENCIAMENTO DO PESO DE MULHERES COM DIABETES GESTACIONAL – REVISÃO SISTEMÁTICA**

Serafim A<sup>1</sup>, Bittencourt L<sup>1</sup>, Pititto BA<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade Federal de São Paulo - EPM - Escola Paulista de Medicina - Centro de Diabetes

### **INTRODUÇÃO:**

A hiperglicemia na gestação é um problema de saúde pública, com prevalência global de 16,7% e de 15,8% na América Latina, sendo 80% dos casos atribuídos à diabetes mellitus gestacional (DMG). Fatores de risco incluem predisposição genética, idade gestacional avançada, sobrepeso/obesidade e hiperglicemia prévia. Assim, o controle glicêmico e o gerenciamento do peso são estratégias essenciais. Este estudo objetivou verificar o efeito do exercício físico no controle glicêmico e no gerenciamento do peso de mulheres com DMG.

### **MÉTODOS:**

Foi realizada busca sistemática nas bases PubMed, Embase e BVS, utilizando termos específicos em inglês, português e espanhol. Dos 306 artigos identificados, 19 atenderam aos critérios de inclusão/exclusão e foram analisados na íntegra. O estudo seguiu o checklist PRISMA.

### **RESULTADOS:**

Foram analisadas 1160 mulheres com DMG (idade média: 31,2 ± 4,2 anos). O exercício físico demonstrou eficácia no controle glicêmico em jejum e pós-prandial (1-6 h), além do gerenciamento de peso. Exercícios aeróbicos e resistidos (especialmente combinados), yoga, circuitos, ginástica coletiva e protocolos de flexibilidade mostraram benefícios, com reduções na glicemia de jejum, pós-prandial, hemoglobina glicada e peso corporal.

### **DISCUSSÃO:**

A prática de exercícios físicos parece ser uma estratégia viável para o controle glicêmico e o gerenciamento do peso em mulheres com DMG. As intervenções podem ser realizadas por meio de exercícios aeróbicos, resistidos ou em outras modalidades, preferencialmente associadas ao suporte dietético, uma vez que intervenções sem controle da dieta parecem ser menos eficazes. Embora a prática contínua apresente resultados ligeiramente superiores, a prática fragmentada ao longo do dia também pode ser uma estratégia adequada. Entretanto, ainda não há consenso sobre a intensidade, o volume, a cadência, a ordem dos exercícios e a frequência semanal ideais, o que reforça a necessidade de novos estudos.

**PALAVRAS-CHAVE:** diabetes gestacional; exercício físico; controle glicêmico; gerenciamento de peso.

**PT.005**

## **XANTOMATOSE CEREBROTENDÍNEA: UM RARO DEFEITO NO METABOLISMO DO COLESTEROL**

Oliveira ABS<sup>1</sup>, Pita-Oliveira M<sup>1</sup>, Ribeiro MEM<sup>1</sup>, Campagnoli C<sup>1</sup>, Teatini C<sup>1</sup>, Marilina S<sup>1</sup>, Fagundes G<sup>1</sup>, Nakandakare ER<sup>1</sup> - <sup>1</sup>HCFMUSP - Endocrinologia e Metabologia

### **Introdução:**

A xantomatose cerebrotendínea (CTX) é uma doença autossômica recessiva rara do metabolismo do colesterol, causada por mutações no gene *CYP27A1*, levando à deficiência da enzima esterol 27-hidroxilase. Isso resulta em acúmulo sistêmico de colestanol e colesterol, com manifestações neurológicas progressivas e xantomas tendíneos. O diagnóstico precoce é fundamental, pois apesar de não haver cura, o tratamento pode modificar a evolução da doença.

### **Métodos:**

Relato de caso de paciente do sexo feminino com diagnóstico confirmado de CTX, baseado em achados clínicos, laboratoriais, histopatológicos e genéticos.

### **Resultados:**

Paciente iniciou aos 25 anos quadro de desequilíbrio e dificuldade de marcha, evoluindo com ataxia cerebelar progressiva. Apresentava espessamento bilateral dos tendões de Aquiles, com confirmação por imagem de lesões compatíveis com xantomas, sem dislipidemia aos exames laboratoriais. História de diarreia crônica desde a infância e catarata bilateral aos 36 anos. A biópsia do tendão de Aquiles evidenciou níveis elevados de colestanol (19.547 mcg/g). Dosagem plasmática mostrou colestanol significativamente aumentado (0,389 mg/dL). O estudo genético identificou heterozigose composta para variantes patogênicas no gene *CYP27A1*.

### **Discussão:**

A CTX é frequentemente subdiagnosticada devido à sua heterogeneidade clínica e ao início insidioso. Este caso ilustra manifestações clássicas, como diarreia crônica, catarata precoce, xantomas tendíneos e comprometimento neurológico progressivo. O atraso diagnóstico observado reforça a necessidade de maior reconhecimento da doença. A terapia com reposição de ácidos biliares pode interromper ou retardar a progressão neurológica, destacando a importância do diagnóstico precoce. No entanto, a limitada disponibilidade dessa terapia no Brasil representa um importante desafio para o manejo adequado desses pacientes, podendo comprometer o prognóstico. Nesse contexto, torna-se fundamental ampliar a visibilidade da doença, a fim de favorecer o diagnóstico oportuno e estimular políticas que garantam acesso ao tratamento específico.

## MAIOR CAPACIDADE HEPÁTICA PARA A GLICONEOGÊNESE A PARTIR DO GLICEROL CONTRIBUI PARA A HIPERGLICEMIA DE RATOS GOTO-KAKIZAKI JOVENS

Lourenço ALA<sup>1</sup>, Dall'Aqua FP<sup>1</sup>, Jorge OVC<sup>1</sup>, Siqueira MF<sup>1</sup>, Bosquetti LU<sup>1</sup>, Favaro MOE<sup>1</sup>, Esteves GPG<sup>1</sup>, Braga TT<sup>1</sup>, Bertolini GL<sup>1</sup>, Bazotte RB<sup>2</sup>, Curi R<sup>3,4</sup>, Cassolla P<sup>1</sup> -

<sup>1</sup>Universidade Estadual de Londrina - Departamento de Ciências Fisiológicas,

<sup>2</sup>Universidade Estadual de Maringá - Departamento de Farmácia, <sup>3</sup>Instituto Butantan,

<sup>4</sup>Universidade Cruzeiro do Sul

**Introdução:** O rato Goto-Kakizaki (GK) é um modelo experimental de resistência à insulina sem obesidade que desenvolve diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de forma espontânea, com uma cronologia muito semelhante à do ser humano. Devido às divergências na literatura quanto à contribuição da produção hepática de glicose para a hiperglicemia nesse modelo, o objetivo deste estudo foi avaliar a responsividade hepática ao glicerol, um precursor gliconeogênico. **Métodos:** Para tanto, após a realização do teste de tolerância à insulina (ITT) na 8ª semana, foi feito, no início da 9ª semana de idade, o desafio *in vivo* ao glicerol (0,1 g/Kg, via i.p) em ratos GK e Wistar (grupo controle). Passados 3 dias de recuperação, os mesmos animais foram submetidos à técnica de perfusão de fígado *in situ*, por meio da qual foi feita infusão de concentrações crescentes (0,2 mM, 1,0 mM, 2,0 mM, 4,0 mM e 6,0 mM) de glicerol, a cada 20 minutos, para avaliação da curva dose-resposta da gliconeogênese hepática. Os protocolos experimentais foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UEL) da Universidade Estadual de Londrina (Protocolo nº 019.2023). A análise estatística realizada por meio de Teste t de Student ou ANOVA duas vias com pós-testes apropriados (Šídák, Bonferroni ou Tukey) e o nível de significância adotado foi de 5%. **Resultados e Discussão:** A constante de decaimento da glicemia do ITT não confirmou a resistência periférica à insulina do GK ( $p=0,297$ ). No entanto, os ratos GK apresentaram hiperglicemia ( $p<0,01$ ) após 12 e 24 horas de privação alimentar, e maior produção de glicose *in vivo* após administração do glicerol (AUC  $p<0,0001$ ). A contribuição do fígado, um importante órgão para homeostase glicêmica, no aumento da glicemia a partir do glicerol foi demonstrada pela curva dose-resposta a esse precursor na técnica de perfusão. Embora a sensibilidade ao glicerol (0,2 mM e 1,0 mM) e a responsividade hepática para concentração considerada saturante para ratos controle (2,0 mM) fossem semelhantes entre animais GK e controle jovens, o aumento da liberação hepática de glicose nos animais GK ( $p<0,05$ ) na concentração supra saturante (6,0 mM) indica maior capacidade hepática de produção de glicose. Assim, a maior capacidade de gliconeogênese hepática a partir do glicerol parece contribuir para a hiperglicemia moderada observada na fase jovem deste modelo animal antes do estabelecimento da resistência periférica à insulina, e esta via poderá ser alvo para futuras intervenções para mitigar as complicações da hiperglicemia crônica em diabéticos tipo 2 sem obesidade.

**PT.007**

**ALTERAÇÕES METABÓLICAS E INTESTINAIS INDUZIDAS POR INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS: AVALIAÇÃO DO PAPEL DA FOSFATASE ALCALINA INTESTINAL NA PROTEÇÃO HEPÁTICA**

Sasajima AMY<sup>1</sup>, Rodrigues BS<sup>1</sup>, Hiratsuka LS<sup>2</sup>, Martins MF<sup>1</sup>, Sergio BMS<sup>1</sup>, Maldonado LN<sup>1</sup>, Guadagnini D<sup>1</sup>, Assalin HB<sup>1</sup>, Tada DB<sup>2</sup>, Magro DO<sup>1</sup>, Saad MJA<sup>1</sup>, Santos A<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), <sup>2</sup>Unifesp-SJC, Universidade Federal de São Paulo, Campus São José dos Campo-SP

**Introdução:** O uso prolongado de inibidores da bomba de prótons (IBPs) induz disbiose, aumento da permeabilidade intestinal e progressão da esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH). A fosfatase alcalina intestinal (IAP) é uma enzima capaz de desintoxicar o lipopolissacarídeo (LPS) de bactérias Gram-negativas, sendo proposta como agente protetor contra a inflamação hepática. Este estudo investigou se a suplementação com IAP atenuaria as alterações induzidas pelo pantoprazol em camundongos.

**Métodos:** Camundongos C57BL/6 machos foram divididos em: Controle (CTL), Pantoprazol (Panto, 75 mg/kg) e Pantoprazol + IAP (Panto+IAP, 20.000 U/kg), por 60 dias. Avaliou-se: tolerância à glicose (GTT), LPS sérico e microbiota intestinal (sequenciamento 16S rRNA), expressão gênica (qPCR).

**Resultados:** A suplementação com IAP resultou em um fenótipo paradoxal. Metabolicamente, o grupo Panto+IAP apresentou melhora na tolerância à glicose (redução da AUC vs Panto, p=0,019) e restauração da expressão ileal de Aquaporina-3 (50,99x vs Panto, p=0,029). Embora o LPS circulante tenha reduzido (mediana 0,54 vs 0,77 EU/mL, p<0,05), a análise metagenômica revelou a expansão progressiva do filo *Campylobacterota* (cólon: 3,5%; ceco: 5,3%) no grupo Panto+IAP. No fígado, a combinação agravou a patologia, com aumento expressivo na expressão de marcadores de sinalização inflamatória (TLR4, 8,4x; IRF3, 4,71x), captação lipídica (CD36, 4,41x) e estresse de retículo endoplasmático (ATF6 e XBP1). A análise histológica confirmou fibrose hepática extensa apenas no grupo suplementado com IAP.

**Discussão:** A IAP promoveu benefícios metabólicos parciais, mas exacerbou a lesão hepática. O mecanismo proposto sugere que a atividade enzimática da IAP liberou fosfato inorgânico luminal, favorecendo a expansão de patobiontes (*Campylobacterota*). O lipooligossacarídeo (LOS) estruturalmente distinto dessas bactérias é resistente à desfosforilação pela IAP, permitindo a ativação persistente do eixo TLR4→CD36→Estresse de RE, culminando em fibrogênese.

**Conclusão:** O impacto de intervenções direcionadas à microbiota é criticamente dependente do ecossistema microbiano do hospedeiro. A suplementação com IAP, em contexto de supressão ácida gástrica, pode exercer efeitos deletérios ao favorecer táxons pró-inflamatórios específicos, reforçando a necessidade de estratégias terapêuticas personalizadas e guiadas pelo microbioma.

**Agradecimentos:** Este estudo foi apoiado por financiamento do INCT Obesidade e Diabetes CNPq (465693/2014-8); FAPESP (2014/50907-5) e CNPq (406016/2023-2)

**Análise simbólica da variabilidade da frequência cardíaca durante estágios do sono em indivíduos com diabetes tipo 2 com e sem neuropatia autonômica cardiovascular**

Santos AM<sup>1</sup>, Frade MCM<sup>1</sup>, Oliveira JP<sup>1</sup>, Silva LEV<sup>2</sup>, Catai AM<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade Federal de São Carlos - Departamento de Fisioterapia, <sup>2</sup>The Children's Hospital of Philadelphia - Department of Biomedical and Health Informatics

**Introdução:** A neuropatia autonômica cardiovascular (NAC), complicação da diabetes mellitus tipo 2 (DM2), está associada a alterações da modulação autonômica cardíaca (MAC). Embora déficits da MAC durante o sono sejam descritos na DM2, ainda são pouco caracterizados na presença de NAC. Portanto, o objetivo desse estudo é avaliar a MAC por meio da análise simbólica da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e sua relação com testes autonômicos em indivíduos com e sem NAC, durante diferentes estágios do sono. **Métodos:** Foram avaliados 40 indivíduos com DM2 divididos em: DM sem NAC [GDM: n=18 (8 mulheres); 60±7 anos; IMC: 29±3] e com NAC [GDM<sub>NAC</sub>: n=22 (6 mulheres); 57±8 anos; IMC: 29±3]. A presença de NAC foi definida por testes autonômicos cardiovasculares: variação da frequência cardíaca na respiração profunda ( $\Delta FC$ ), resposta da FC à manobra de Valsalva, razão 30:15 e variação da pressão arterial sistólica ao ortostatismo ( $\Delta PAS$ ). Os dados foram coletados com tecnologia vestível contendo: sensor de eletrocardiograma, dois sensores de pletismografia indutiva respiratória (tórax e abdome) e acelerômetro triaxial, durante uma noite de sono. Para a análise simbólica, foram selecionados 256 pontos mais estáveis dos intervalos RR nos períodos de sono NREM e REM. A série foi quantizada em seis níveis (0–5) e padrões de três símbolos classificados em 0V, 1V, 2LV e 2UV. A análise estatística utilizou ANOVA *two-way* de medidas repetidas com *post hoc* de Sidak e correlação de Spearman ( $p < 0,005$ ). **Resultados:** Ao comparar NREM e REM, houve diferença apenas no GDM para 0V (NREM: 15,4±13,8; REM: 26,6±15,9;  $p = 0,029$ ) e 2LV (NREM: 16,7±8,6; REM: 9,5±8,8;  $p = 0,007$ ). No GDM<sub>NAC</sub> houve diferença apenas em 1V entre a vigília e NREM (Vigília: 46,9±5; NREM: 41±7,8;  $p = 0,007$ ). No GDM, apenas o  $\Delta PAS$  correlacionou-se negativamente com 0V<sub>NREM</sub> ( $r = -0,525$ ;  $p = 0,030$ ), sugerindo relação entre melhor resposta da PAS e menor modulação simpática no NREM. No GDM<sub>NAC</sub>, a razão 30:15 correlacionou-se positivamente com 2UV<sub>REM</sub> ( $r = 0,457$ ,  $p = 0,030$ ). O índice E:I e  $\Delta FC$ , mensurado durante o teste de respiração profunda, correlacionaram negativamente com 0V<sub>NREM</sub> (E:I:  $r = -0,602$ ,  $p = 0,003$ ;  $\Delta FC$ :  $r = -0,5886$ ,  $p = 0,004$ ) e positivamente com 2LV<sub>NREM</sub> (E:I:  $r = 0,513$ ,  $p = 0,015$ ;  $\Delta FC$ :  $r = 0,504$ ,  $p = 0,017$ ) e 2UV<sub>NREM</sub> (E:I:  $r = 0,618$ ,  $p = 0,002$ ;  $\Delta FC$ :  $r = 0,583$ ,  $p = 0,004$ ), mostrando haver uma relação entre uma melhor resposta à respiração profunda e menor modulação simpática e maior parassimpática durante o sono NREM. **Discussão:** a ausência de diferenças na MAC entre os estágios do sono no GDM<sub>NAC</sub> sugere que a NAC compromete a variação autonômica fisiológica ao longo do sono. Em condições normais durante o sono, espera-se aumento da modulação simpática durante o REM e predomínio parassimpático no NREM. Em concordância, o GDM apresentou diferenças entre os estágios REM e NREM, o que pode indicar relativa preservação dessa dinâmica autonômica. Adicionalmente, as correlações entre os índices de análise simbólica e os resultados dos testes autonômicos mostraram que melhores respostas nesses testes estiveram associadas a uma MAC mais condizente com o estágio do sono, especialmente no grupo GDM<sub>NAC</sub>. Esses achados sugerem que a NAC atenua a MAC fisiológica, avaliada pela análise simbólica, sobretudo no período noturno.

Suporte Financeiro: CNPq, FAPESP e CAPES.

## METABOLISMO DE PROTEÍNAS E O EFEITO DA UROCORTINA 2 EM MÚSCULOS ESQUELÉTICOS DE CAMUNDONGOS DIABÉTICOS

Pereira-Silva A<sup>1</sup>, Ruiz LC<sup>2</sup>, Camargo Neto JB<sup>1</sup>, Moro ML<sup>2</sup>, Zanon NM<sup>2</sup>, Heck LC<sup>2</sup>, Navegantes LCC<sup>2</sup>, Lautherbach N<sup>1</sup>, Kettelhut IC<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP - Departamento de Bioquímica e Imunologia, <sup>2</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP - Departamento de Fisiologia

**Introdução:** O músculo esquelético representa cerca de 40-45% da massa corporal, sendo sua manutenção dependente do equilíbrio entre síntese e degradação de proteínas. No diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), caracterizado pelos baixos níveis de insulina e hiperglicemia, ocorre significativa perda de massa muscular. A urocortina 2 (Ucn2), um peptídeo da família do fator liberador de corticotrofina (CRF), é uma miocina que regula o metabolismo de proteínas, sendo sua superexpressão responsável pela hipertrofia e melhora da função de músculos esqueléticos. Este trabalho avalia, em camundongos diabéticos, as vias de degradação e síntese proteica em diferentes músculos ao longo de 1 a 14 dias de diabetes, além de investigar se a superexpressão de Ucn2 no músculo pode atenuar a perda de massa muscular. **Metodologia:** Envolve a indução de DM1 por estreptozotocina (STZ) endovenosa, avaliação da atividade proteolítica *in vitro* e análise de componentes dessas vias por western blot, medida de síntese proteica *in vivo* usando puromicina e transfecção *in vivo* de Ucn2 por eletroporação. Os valores são expressos como média  $\pm$  EPM (n=6) e teste t de Student ou ANOVA de uma e duas vias (\*p<0,05) foram usados para análises estatísticas (CEUA:1430/2025).

**Resultados:** Experimentos para padronizar o modelo de diabetes em camundongos mostraram que a dose de 130 mg/kg de STZ foi eficaz na indução da síndrome diabética, com perda significativa da massa muscular após 14 dias, tornando-se a dose ideal para os experimentos. A atividade proteolítica total do músculo EDL aumenta nos dias iniciais de diabetes (2 e 3 pós-STZ) e nos dias mais prolongados (7 a 14 dias pós-STZ) apresenta valores de proteólise semelhantes ao controle. Não ocorre alteração na atividade proteolítica do músculo *soleus* em todos os períodos estudados, sendo encontrada redução da proteólise apenas no 14º dia pós-STZ. O conteúdo proteico dos atroginos (Atrogin-1 e MuRF1) no *tibialis* anterior aumenta nos dias iniciais de diabetes (2 e 3 dias pós-STZ) e posteriormente, permanece igual ao controle. Após 7 dias de transfecção *in vivo* com Ucn2 no músculo *tibialis* anterior de camundongos diabéticos não foi observada nenhuma alteração na massa, porém após 14 dias, houve um aumento significativo de 14% comparado ao músculo controle. Esses achados fenotípicos foram acompanhados de redução do conteúdo de atrogin-1 após 7 dias de transfecção, concomitante ao aumento da síntese proteica após 7 e 14 dias de transfecção. **Conclusão:** Os resultados mostram que há alterações na atividade das vias proteolíticas e da síntese de proteínas nos músculos de camundongos ao longo do período de diabetes e que a Ucn2 foi capaz de prevenir, pelo menos em parte, a perda de massa muscular nesses animais. Nesse contexto, os dados sugerem um possível uso deste peptídeo para atenuar a atrofia muscular associada ao diabetes *mellitus* tipo 1.

## PT.010

### ALÉM DO IMC: O PAPEL DA ADIPOSIDADE CENTRAL NO DIABETES MELLITUS E NO RISCO CARDIOVASCULAR

Gomes ACM<sup>1</sup>, Veiga GRL<sup>2</sup>, Reia BCAA<sup>3</sup>, Teixeira DCQ<sup>2</sup>, Vantini D<sup>2</sup> - <sup>1</sup>Centro Universitário FMABC - Ciências da Saúde, <sup>2</sup>Centro Universitário FMABC, <sup>3</sup>Centro Universitário FMABC - Laboratório de Análises Clínicas do Centro Universitário FMABC

#### **Introdução:**

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica associada a alterações metabólicas e aumento expressivo do risco de doenças cardiovasculares (DCV), principais responsáveis pela morbimortalidade nessa população. A hiperglicemia persistente favorece o desenvolvimento de complicações macro e microvasculares, afetando órgãos como coração, rins e sistema nervoso. Embora o índice de massa corporal (IMC) seja amplamente utilizado na avaliação nutricional, ele apresenta limitações importantes, pois não distingue composição corporal nem distribuição de gordura. Nesse contexto, a adiposidade central surge como um marcador mais sensível de risco cardiometabólico. O presente estudo teve como objetivo analisar a composição corporal de indivíduos com DM, com ênfase na adiposidade central e sua relação com risco cardiovascular.

#### **Métodos:**

Trata-se de um estudo transversal com 33 indivíduos, sendo 14 pertencentes ao grupo controle (CTL) e 19 ao grupo com DM. Foram avaliadas variáveis antropométricas, incluindo peso, altura, IMC, circunferência abdominal e dobras cutâneas. A análise estatística foi conduzida conforme a distribuição dos dados, com aplicação de testes apropriados para comparação entre grupos. Adicionalmente, foi realizada regressão logística ajustada por idade e sexo para investigar fatores associados ao diagnóstico de DM.

#### **Resultados:**

Os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação ao peso corporal, altura e IMC ( $p > 0,05$ ), embora o grupo DM tenha apresentado tendência a valores mais elevados, conforme esperado. Em contraste, a circunferência abdominal foi significativamente maior no grupo DM ( $p = 0,0078$ ), indicando maior acúmulo de gordura central. As dobras cutâneas tricípital e abdominal também apresentaram valores significativamente superiores no grupo DM ( $p < 0,05$ ), com tamanhos de efeito moderados a elevados, sugerindo aumento consistente da adiposidade subcutânea. Na análise de regressão logística, a circunferência abdominal manteve associação significativa com o DM, mesmo após ajuste por idade e sexo. As variáveis comportamentais não apresentaram significância estatística, porém demonstraram tendências relevantes, como efeito protetor da prática de atividade física e adesão à dieta, além de associação positiva com o consumo de álcool.

#### **Discussão:**

Os achados evidenciam que a adiposidade central desempenha papel importante na associação com o DM, mesmo na ausência de diferenças significativas no IMC, reforçando as limitações dessa medida como indicador isolado de risco cardiometabólico. O tamanho amostral reduzido constitui uma limitação do estudo, refletida nos amplos intervalos de confiança e na ausência de associações estatisticamente significativas para variáveis comportamentais. No entanto, as

tendências observadas são coerentes com a literatura e sugerem influência indireta desses fatores por meio da modulação da adiposidade corporal. A circunferência abdominal mostrou-se uma medida mais sensível para identificar indivíduos em maior risco, destacando sua relevância na prática clínica. Dessa forma, estratégias de prevenção e manejo do DM devem priorizar a redução da adiposidade central, associada à promoção de hábitos de vida saudáveis.

## PT.011

### Efeitos da inibição da galectina-3 em modelo de carcinoma hepatocelular associado à disfunção metabólica

Santos ARM<sup>1</sup>, Cruz AG<sup>1</sup>, Camargo FN<sup>1</sup>, Silva JFT<sup>1</sup>, Trinca BMF<sup>1</sup>, Model JFA<sup>1</sup>, Figueiredo IM<sup>1</sup>, Camporez JP<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade de São Paulo (FMRP) - Fisiologia

**Introdução:** O carcinoma hepatocelular (HCC) representa a principal forma de câncer primário do fígado e trata-se de uma das principais causas de mortalidade por câncer no mundo. Sua incidência tem aumentado progressivamente, especialmente em associação com doenças hepáticas crônicas de origem metabólica, como a Esteatohepatite Associada à Disfunção Metabólica (MASH), estágio avançado da MASLD. A progressão da MASH para o HCC envolve múltiplos mecanismos, incluindo inflamação crônica, alterações metabólicas e remodelamento tecidual. Nesse contexto, a Galectina-3, uma lectina ligante de  $\beta$ -galactosídeos, destaca-se por seu papel em processos de inflamação crônica, fibrogênese e tumorigênese hepática. Assim, este estudo tem como objetivo investigar os efeitos da deleção da galectina-3 em um modelo experimental de HCC associado à disfunção metabólica. **Métodos:** Para isso, foram utilizados camundongos submetidos à indução de HCC por meio de dieta ocidental, acrescida de 0,15% de colesterol, associada ao CCl<sub>4</sub>, incluindo animais selvagens (C57BL) e knockouts para galectina-3 (Gal3<sup>-/-</sup>). **Resultados:** Os resultados demonstraram que os animais HCC C57BL apresentaram aumento significativo da massa corporal (+30%), com elevação da massa gorda (+134%) e magra (+12%) em comparação ao grupo controle. Por outro lado, os animais HCC Gal3<sup>-/-</sup> exibiram redução desses parâmetros (-25%, -43,8% e -17,4%, respectivamente), sugerindo o envolvimento da galectina-3 na regulação do metabolismo energético. Na análise macroscópica hepática, observou-se maior incidência de 75%, número e carga tumoral nos animais HCC C57BL, enquanto os animais knockout da galectina-3 promoveu redução significativa desses parâmetros, com incidência de apenas 28%, indicando um possível papel pró-tumorigênico dessa proteína. Em relação ao perfil glicêmico, não foram observadas diferenças significativas entre o grupo HCC C57BL e o controle; entretanto, os animais Gal3<sup>-/-</sup> apresentaram aumento da glicemia e da área sob a curva no teste de tolerância à glicose, sugerindo modulações na homeostase glicêmica. **Discussão:** Dessa forma, os achados indicam que a galectina-3 desempenha papel relevante na modulação do metabolismo, da progressão tumoral e da resposta metabólica no contexto do HCC associado à disfunção metabólica. A inibição dessa proteína surge como uma estratégia terapêutica promissora, com potencial para atenuar o desenvolvimento e a progressão do câncer hepático, embora estudos adicionais sejam necessários para elucidar completamente os mecanismos envolvidos.

## PT.012

### **O TRATAMENTO COM T3 REDUZ A NECESSIDADE DE INSULINA PELA METADE EM RATOS DIABÉTICOS INDUZIDOS POR ALOXANA: IMPACTOS NA EXPRESSÃO DE PROTEÍNAS RELACIONADAS AO METABOLISMO DOS CARBOIDRATOS E CONTROLE DA MASSA MUSCULAR ESQUELÉTICA**

Florido Neto AR<sup>1</sup>, Nunes MT<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade de São Paulo - Instituto de Ciências Biomédicas - Departamento de Fisiologia e Biofísica

O músculo esquelético (ME) exerce um papel primordial no metabolismo energético, sendo um importante alvo da insulina e hormônio tireoideano. Patologias como o Diabetes Mellitus (DM) e hipo/hipertireoidismo levam à intolerância à glicose, resistência à insulina (RI) e redução da massa muscular. Estudos do nosso laboratório demonstraram que a indução de DM, por aloxana, promove hipotireoidismo em ratos, e que o tratamento com T3 leva à redução da glicemia, da expressão de citocinas inflamatórias, as quais estão envolvidas na RI e na proteólise muscular, e à melhora da sensibilidade à insulina. Quando a insulina (metade da dose de reposição hormonal) é associada ao tratamento com T3, todos os parâmetros citados acima retornam aos valores dos animais não diabéticos. Esse estudo visa investigar no ME do rato DM a expressão de proteínas relacionadas ao metabolismo dos carboidratos (GLUT4, Hexoquinase, PEPCK, glicogênio sintase e fosforilase), à mecânica (MHC I, II e SERCA) e controle da massa (pAKT(S474), TGF- $\beta$  e pFOXO1), bem como as repercussões do tratamento com T3, associado ou não à insulina, sobre a expressão das mesmas. Ratos Wistar induzidos ao DM1 por aloxana (150 mg/kg de PC, ip), foram subdivididos em grupos tratados insulina (3 e 6U) associada, ou não, ao T3 (1,5  $\mu$ g/100 g de PC), por 28 dias. Os animais DM, como esperado, apresentaram aumento da expressão de PEPCK e glicogênio fosforilase, e redução da expressão de proteínas chave da captação, utilização e armazenamento da glicose (GLUT4, hexoquinase e glicogênio sintase, respectivamente), além de pAKT-S474a, o que justifica a hiperglicemia e a redução da sensibilidade à insulina. Houve aumento da expressão de TGF- $\beta$ , o que poderia explicar a redução da MHC I, II e SERCA, indicando prejuízo na contração e relaxamento musculares, e redução da pFOXO1, o que pode se somar ao aumento proteólise e gliconeogênese do DM. Todos os tratamentos utilizados (T3, insulina 3U, T3 + insulina 3U e insulina 6U), com exceção do T3+6U, resultaram na melhoria dos parâmetros observados no grupo DM, sendo os maiores ganhos obtidos quando os ratos DM receberam a dose de reposição de insulina (6U) e quando o tratamento com T3 é associado à metade da dose de reposição de insulina (3U), condições em que todos os parâmetros estudados retornaram aos valores do grupo controle. A administração de doses mais baixas de insulina poderá postergar a RI que ocorre com o seu uso crônico, trazendo uma vantagem adicional por gerar menores custos no tratamento desta doença. O presente estudo abre uma perspectiva para o uso de tiromiméticos de nova geração, que exercem efeitos tecido-específicos, o que pode resultar em um tratamento mais efetivo do diabetes. Financiamentos: FAPESP - 2025/29155-9; 2025/18477-5.

## ANÁLISE DO IMPACTO DO USO DE SEMAGLUTIDA DURANTE A GESTAÇÃO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Zambonato BV<sup>1</sup>, Stachissini LS<sup>1</sup>, Vecchi R<sup>1</sup>, de Freitas GFP<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Jaú - Universidade do Oeste Paulista

**Introdução:** A semaglutida, análogo do receptor de GLP-1 (GLP-1RA), consolidou-se no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e da obesidade. O uso crescente por mulheres em idade reprodutiva, impulsionado pela eficácia na perda de peso e melhora de parâmetros metabólicos na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), eleva o risco de exposições acidentais durante a gestação, período em que o fármaco é contraindicado. Diante da escassez de evidências clínicas robustas, torna-se imperativo compreender seus potenciais impactos sobre o desenvolvimento materno fetal. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura realizada nas bases PubMed, MEDLINE, Web of Science, Science Direct e SciELO, considerando publicações de 2020 a 2025. A estratégia de busca fundamentou-se no modelo PCC (População, Conceito e Contexto) e em descritores padronizados. Foram incluídos estudos originais, em português e inglês, que abordassem o uso da semaglutida na gestação. A seleção, realizada via plataforma Rayyan, resultou em cinco estudos elegíveis, os quais foram avaliados metodologicamente pelo instrumento *Mixed Methods Appraisal Tool* (MMAT, 2018). **Resultados:** A amostra abrangeu coortes observacionais, estudos experimentais e relatos de caso. Dados em humanos, provenientes de coortes internacionais, não demonstraram um padrão consistente de teratogenicidade estrutural maior. Contudo, modelos animais evidenciaram restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e atraso na ossificação fetal. O mecanismo fisiopatológico proposto envolve a ativação de receptores de GLP-1 na placenta, o que reduz a densidade capilar e o transporte de nutrientes, independentemente do controle metabólico materno. Relatos clínicos apontaram riscos de hiperêmese gravídica grave e instabilidade glicêmica pós-suspensão, culminando em macrossomia fetal e hipoglicemia neonatal. Observou-se, ainda, um paradoxo clínico: a melhora da fertilidade e restauração da ovulação induzidas pelo fármaco aumentam a probabilidade de concepções não planejadas sob exposição ao GLP-1RA. **Discussão:** Embora os dados clínicos não confirmem danos estruturais em humanos, achados experimentais e relatos de caso sugerem impactos relevantes no ambiente intrauterino, mediados por disfunção placentária e instabilidade metabólica materna. A heterogeneidade dos delineamentos e o reduzido número de evidências diretas em humanos limitam conclusões definitivas acerca da segurança do fármaco na gestação. Em suma, a semaglutida não apresenta, até o momento, associação consistente com teratogenicidade estrutural em humanos. Todavia, evidencia riscos potenciais ao crescimento fetal e à estabilidade metabólica materno-fetal. Recomenda-se sua suspensão no período pré-concepcional e a manutenção da contraindicação durante a gestação, reforçando a necessidade de aconselhamento reprodutivo rigoroso e de estudos prospectivos adicionais.

## PT.014

### Identificação de Lipodistrofia Parcial Familiar Tipo 2 a partir de estigmas clínicos - Relato de caso.

Silva CPF<sup>1</sup>, Quental BR<sup>1</sup>, Daniel KB<sup>1</sup>, Moura Neto A<sup>1</sup> - <sup>1</sup>UNICAMP

**Introdução:** A lipodistrofia parcial familiar tipo 2 (LPF2), ou síndrome de Dunnigan, é uma laminopatia autossômica dominante causada por variantes patogênicas no gene LMNA e que cursa com perda progressiva da gordura subcutânea em membros e região glútea, com preservação ou acúmulo relativo em face, pescoço e região supraclavicular, tornando-se mais evidente após a puberdade, sobretudo em mulheres. Geralmente, seu diagnóstico é tardio e com complicações já estabelecidas.

**Relato do Caso:** mulher de 41 anos com histórico de síndrome dos ovários policísticos (SOP), hirsutismo severo, resistência insulínica e irregularidade menstrual, dois episódios de pancreatite e três gestações com diabetes gestacional. Ao exame: *acantose nigricans*, lipoatrofia dos membros, flebomegalia, pseudo-hipertrofia muscular, acúmulo de gordura em região suprapúbica e cervical, IMC 26,7kg/m<sup>2</sup>, prega cutânea subescapular de 20mm, abdominal 15mm, coxa 5mm, panturrilha 7mm e Índice de Köb = 4,0. Visto alterações compatíveis com lipodistrofia, acrescido do fato de familiares de 3 gerações possuírem as mesmas alterações, iniciada investigação. Exames: HbA1c 8,1%; triglicérides 247 mg/dL; ultrassom de abdome com achados sugestivos de esteatose hepática; estudo de composição corporal com gordura total de 25,4%; razão andróide/ginóide 0,95; massa magra apendicular 9,07 kg/m<sup>2</sup> (p95); razão gordura tronco/pernas 1,17. Por fim, o teste genético confirmou mutação compatível com LPF2.

**Discussão:** A LPF2 caracteriza-se pela redução da capacidade de armazenamento do tecido adiposo, favorecendo o depósito ectópico de gordura e resistência insulínica grave, justificando a frequente associação com diabetes, hipertrigliceridemia, esteatose hepática e hiperandrogenismo, o que pode levar ao diagnóstico inicial de SOP ou diabetes mellitus tipo 2 (DM2), isoladamente, retardando o diagnóstico correto da síndrome. Portanto, destaca-se a importância do reconhecimento dos estigmas da LPF2, permitindo sua suspeição clínica e início precoce do manejo direcionado das comorbidades associadas, com controle intensivo dos fatores de risco cardiovascular, que se baseia no rastreamento de complicações metabólicas, hepáticas e cardiovasculares, mudanças de estilo de vida e farmacoterapia, podendo-se lançar mão do uso de estatinas de alta potência, fibratos, metformina, pioglitazona, análogos de GLP-1 e, em casos refratários às medidas anteriores, do análogo de leptina (metreleptina). No presente caso, a combinação de diabetes, SOP, hipertrigliceridemia, distribuição adiposa típica e agregação familiar configurou um fenótipo altamente sugestivo de LPF2, posteriormente confirmado por teste molecular. O caso reforça o frequente atraso no diagnóstico das lipodistrofias, realizado apenas na 5ª década de vida da paciente em questão, quando o reconhecimento clínico da lipoatrofia periférica permitiu a suspeição diagnóstica e motivou a realização de avaliação de pregas cutâneas, cujas alterações foram corroboradas por exame de análise

da composição corporal, permitindo a confirmação diagnóstica em paciente índice e realização de rastreamento familiar em cascata.

**GANGRENA DE FOURNIER EM PACIENTE COM DOENÇA DE CUSHING E DIABETES MELLITUS EM TRATAMENTO COM DAPAGLIFLOZINA**

Elias BYK<sup>1</sup>, Elias PCL<sup>1</sup>, de Paula FJA<sup>1</sup>, Moreira AC<sup>1</sup>, Feitosa MR<sup>2</sup>, de Castro M<sup>1</sup> -

<sup>1</sup>Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP -

Departamento de Clínica Médica, <sup>2</sup>Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP - Departamento de Cirurgia e Anatomia

**Introdução e apresentação do caso:**

O hipercortisolismo determina imunossupressão, e infecções representam a segunda principal causa de óbito entre pacientes com síndrome de Cushing. Nós relatamos o caso de um homem adulto com um adenoma hipofisário corticotrófico silente que evoluiu para tumor funcionante secretor de hormônio adrenocorticotrófico. Com a instalação do hipercortisolismo, o paciente foi diagnosticado com diabetes mellitus e iniciou tratamento com dapagliflozina, um inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2 (do inglês, SGLT2). Uma semana antes da cirurgia para exérese do adenoma, o paciente desenvolveu um abscesso glúteo que progrediu para gangrena de Fournier, uma forma de fasciíte necrotizante que acomete períneo e região genital. O manejo infeccioso incluiu cinco procedimentos cirúrgicos para debridamento, antibioticoterapia endovenosa de amplo espectro e oxigenoterapia em câmara hiperbárica, além de cuidados locais e curativos. Após controle adequado da infecção, a cirurgia hipofisária por via transesfenoidal foi realizada e resultou em remissão do hipercortisolismo.

**Discussão:**

Apesar de estar bem estabelecido que a síndrome de Cushing predispõe a infecções graves afetando diferentes órgãos, a associação entre hipercortisolismo endógeno e gangrena de Fournier foi pouco descrita na literatura até o momento. O presente caso ilustra o risco dessa infecção de partes moles em pacientes com síndrome de Cushing, o qual pode ter sido agravado pelo uso de dapagliflozina. Os inibidores de SGLT2 têm sido investigados por potencial contribuição para a ocorrência de gangrena de Fournier em pacientes com diabetes mellitus na população geral. Assim, torna-se importante discutir a segurança dessa classe farmacológica no contexto do hipercortisolismo.

## SUPLEMENTAÇÃO DE DIETA ULTRAPROCESSADA COM BUTIRATO DE SÓDIO ENCAPSULADO COMO FATOR MODULADOR DIRETO DO EIXO INTESTINO-ÓRGÃOS DISTAIS.

Rodrigues BS<sup>1</sup>, Sasajima AMY<sup>1</sup>, Hiratsuka LS<sup>2</sup>, Martins MF<sup>1</sup>, Sergio BMS<sup>1</sup>, Maldonado LN<sup>1</sup>, Guadagnini D<sup>1</sup>, Assalin HB<sup>1</sup>, Lemes AP<sup>2</sup>, Tada DB<sup>2</sup>, Magro DO<sup>1</sup>, Saad MJA<sup>1</sup>, Santos A<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), <sup>2</sup>Unifesp-SJC, Universidade Federal de São Paulo, Campus São José dos Campo-SP

**Introdução:** O consumo crônico de dietas ultraprocessadas (estilo "cafeteria") induz disbiose intestinal, falha na barreira epitelial e endotoxemia metabólica, culminando em obesidade e esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH). O butirato de sódio (SBt), um ácido graxo de cadeia curta (AGCC), possui propriedades anti-inflamatórias e reguladoras do metabolismo, mas sua aplicação é limitada pela baixa palatabilidade e oxidação rápida. Investigamos os efeitos do SBt encapsulado em hidroxietilcelulose (BUTHEC) sobre o perfil metabólico, inflamatório e microbiótico em camundongos.

**Métodos:** Camundongos C57BL/6 machos (8 semanas) foram divididos em quatro grupos (n=5–8): Controle (CTL), Dieta Cafeteria (CAF), CAF + BUTHEC (0,6 g/kg) e CAF + Fibra (0,5 g/kg), por 60 dias. Foram avaliados: peso corporal, respirometria (calorimetria indireta), LPS sérico, expressão gênica (qPCR) em íleo, fígado e aorta, e composição da microbiota intestinal (16S rRNA).

**Resultados:** A dieta CAF promoveu ganho de peso significativo vs CTL (p=0,0303), o qual foi revertido pelo BUTHEC (p=0,0152), a despeito de um consumo calórico superior neste grupo (p=0,0037), evidenciando uma melhora na eficiência metabólica. A respirometria revelou que o BUTHEC recuperou 55,4% da capacidade oxidativa noturna e elevou em 148,9% o VO<sub>2</sub> diurno em repouso, com redução do quociente respiratório (RER), indicando preferência por oxidação lipídica. No fígado, o BUTHEC normalizou a expressão de *Tlr4* (reversão de 141%, p=0,0173), *Irf3*, *Cd36* e *Tnfa*. Na aorta, houve reversão completa da ativação de marcadores inflamatórios e fibróticos (*Lbp*, *Tgfb2*, *Il6*, *Ccl2*). No íleo, o tratamento aumentou a expressão de *Tjp1/ZO-1* (p=0,0173) e induziu a fosfatase alcalina intestinal (*Alpi*, p=0,0095), potencializando a detoxificação luminal de LPS. A análise metagenômica confirmou a restauração de *Akkermansia muciniphila* (109% de reversão, p=0,0007) e a normalização do filo Verrucomicrobiota.

**Discussão:** O BUTHEC exerceu efeito protetor pleiotrópico, mitigando a inflamação sistêmica e vascular induzida pela dieta de cafeteria. A indução de *Alpi* pelo butirato configura um mecanismo adicional de defesa, reduzindo a bioatividade do LPS independentemente da composição bacteriana. Diferente da fibra isolada, o butirato encapsulado preveniu o ganho ponderal ao otimizar a flexibilidade mitocondrial e a dissipação energética, agindo como um modulador direto do eixo intestino-órgãos distais.

**Conclusão:** O BUTHEC demonstrou eficácia superior à fibra solúvel ao integrar o controle ponderal, a flexibilidade metabólica e a mitigação da inflamação sistêmica. A indução de *Alpi* e a restauração de *Akkermansia muciniphila* consolidam-se como eixos

mecanísticos centrais, posicionando sistemas de entrega dirigida de AGCCs como estratégias terapêuticas promissoras para desordens metabólicas dietéticas

Agradecimentos: Este estudo foi apoiado por financiamento do INCT Obesidade e Diabetes CNPq (465693/2014-8); FAPESP (2014/50907-5) e CNPq (406016/2023-2)

## **EFEITO DO TRATAMENTO COM LIRAGLUTIDA, UM ANÁLOGO DO GLP-1, NA ATIVIDADE TERMOGÊNICA DO TECIDO ADIPOSEO MARROM DE CAMUNDONGOS MAGROS E OBESOS.**

Moraes BS<sup>1</sup>, Skiba GH<sup>1</sup>, Moro ML<sup>1</sup>, Anjos e Silva MM<sup>1</sup>, Camargo Neto JB<sup>1</sup>, Ruiz LC<sup>1</sup>, Heck LC<sup>1</sup>, Kettelhut IC<sup>1</sup>, Navegantes LCC<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Departamento de fisiologia

### **Introdução**

A obesidade está associada à disfunção do tecido adiposo marrom (TAM) e à redução da termogênese (Della Guardia et al., 2024). Liraglutida (LIRA), um análogo do GLP-1, é utilizada no tratamento da obesidade e diabetes, mas seus efeitos na ativação do TAM em obesos, independentemente da ingestão alimentar, ainda não estão completamente esclarecidos. Considerando que a injeção central de LIRA aumenta a atividade simpática do TAM (Beiroa et al., 2014) testamos a hipótese de que o tratamento sistêmico com LIRA aumenta a atividade termogênica do TAM em camundongos com obesidade.

### **Métodos e Procedimentos**

Foram utilizados 30 camundongos machos C57Bl/6, alimentados com dieta controle (ND, N=15) ou hiperlipídica (HFD, N=15) por 12 semanas e, posteriormente, tratados por 10 dias com LIRA (NDL; HFL), veículo (ND; HFD) ou submetidos ao pareamento alimentar (PF-NDL; PF-HFL). Realizaram-se teste de tolerância à glicose e análise de composição corporal, e, após a eutanásia, o tecido adiposo marrom foi coletado para análises histológicas, expressão gênica de UCP-1 e quantificação de noradrenalina. Em grupos adicionais, sensores de temperatura foram implantados para monitoramento basal e durante exposição aguda ao frio (4 °C). Os dados (média ± EPM; n=5) foram analisados por ANOVA de dois fatores com pós-teste de Tukey (p<0,05; CEUA: 192/2020).

### **Resultados**

Como esperado, o grupo HFD apresentou aumento da massa corporal (44,0 ± 2,3 g ao final da dieta vs. 23,2 ± 0,8 g no início), maior acúmulo de massa gorda (16,2 ± 1,2 g em HF vs. 4,9 ± 0,47 g em ND) e massa magra (23,5 ± 0,15 g em HFD vs. 18,9 ± 0,5 g em ND), além de exibir intolerância à glicose (44,4 ± 2,2 mg/dL em HFD vs. 29,4 ± 0,7 mg/dL em ND) e redução do conteúdo de NOR no TAM (234,9 ± 9,2 ng/g em HFD vs. 278,9 ± 9,2 ng/g em ND). O tratamento com LIRA reduziu a ingestão alimentar, causou maior perda de peso (36 ± 0,9 g em HFDL vs. 41 ± 0,6 g em PF-HFDL) e recuperou a tolerância à glicose no grupo com obesidade, efeitos não observados no seu grupo pareado (24,8 ± 2,8 em HFDL vs. 49,2 ± 1,6 em PF-HFDL vs 27,0 ± 0,9 em ND, área sob a curva (AUC). No TAM de animais com obesidade, a LIRA reverteu o ganho de massa (117 ± 8 mg em HFDL vs. 196 ± 26 mg em HFD) e o maior acúmulo de gotículas lipídicas (-23%; Fig. 1). Em concordância com esses achados, a LIRA aumentou o conteúdo de NOR no TAM (293 ± 14,9 em HFDL vs. 234,9 ± 9,2 em HFD), assim como o RNAm (1,81 ± 0,5 em HFDL vs. 0,7 ± 0,2 em HFD) da UCP-1 no grupo com obesidade. No teste de exposição ao frio, tanto o tratamento com LIRA

(AUC:  $173,8 \pm 1,1$  em HFDL vs.  $163,3 \pm 5,4$  em HFD) como a restrição alimentar foram capazes de prevenir a queda da temperatura central observada no grupo com obesidade, mas não interferiram na temperatura do TAM.

### **Discussão**

O tratamento sistêmico com LIRA recupera a inatividade simpática do TAM e, aparentemente, induz um efeito termogênico central que pode contribuir para o melhor controle da homeostase glicídica e da resposta termorreguladora em camundongos obesos. A ausência de efeitos semelhantes do TAM no grupo PF indica que os benefícios da LIRA na morfologia e expressão da UCP-1 no TAM são independentes da redução da ingestão alimentar. Os autores declaram não haver conflito de interesses.

**Apoio Financeiro:** Fapesp (2025/24375-0)

**ALÉM DO DIABETES TIPO 1: FENÓTIPOS DISTINTOS DE DIABETES EM PACIENTES ANTI-GAD POSITIVOS COM SÍNDROMES NEUROLÓGICAS — SÉRIE DE DOIS CASOS**

Martins CMFM<sup>1</sup>, Teatini CM<sup>1</sup>, Marilina S<sup>1</sup>, Pita-Oliveira M<sup>1</sup>, Oliveira ABS<sup>1</sup>, Ribeiro MEM<sup>1</sup>, Toyoshima MTK<sup>1</sup>, Nery M<sup>1</sup> - <sup>1</sup>HCFMUSP - Endocrinologia e Metabologia

**INTRODUÇÃO:** Os anticorpos anti-ácido glutâmico descarboxilase (anti-GAD) estão associados ao diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e a síndromes neurológicas autoimunes, como encefalite límbica, síndrome da pessoa rígida (SPR) e epilepsia autoimune. Embora frequentemente interpretada como marcador de DM1, a positividade do anti-GAD não define, isoladamente, o tipo de diabetes, sendo necessária avaliação individualizada.

**SÉRIE DE CASOS:**

**Caso 1** - Homem, 48 anos, iniciou em 2014 quadro de perda de memória progressiva. A ressonância magnética evidenciou aumento do hipocampo esquerdo com hipersinal em T2/FLAIR. A positividade do anti-GAD confirmou encefalite límbica autoimune. Quatro anos após, apresentou reativação da doença, sendo submetido à pulsoterapia com glicocorticoide. A partir disso, desenvolveu hiperglicemia, com peptídeo C de 1,09 ng/mL ao diagnóstico, indicando função pancreática preservada. Inicialmente manejado com metformina e gliclazida, necessitou de insulina NPH após sete anos de evolução, quadro pouco compatível com DM1 clássico e sugestivo de DM induzido por glicocorticoide.

**Caso 2** - Homem, 45 anos, encaminhado para Endocrinologia após hospitalização por rigidez e mioclonias. Teve diabetes diagnosticado aos 42 anos, com glicemia capilar de 562 mg/dL, associado a gastrite atrófica. Durante a investigação, identificou-se massa mediastinal anterior, com confirmação histológica de timoma atípico, tratado com radioterapia. Títulos elevados de anti-GAD no líquido cefalorraquidiano confirmaram SPR em contexto paraneoplásico. O peptídeo C, inicialmente reduzido (0,66 ng/mL, com glicemia de 182 mg/dL), apresentou aumento modesto ao longo do seguimento, sugerindo preservação parcial da função beta. O controle glicêmico foi obtido com insulina prandial isolada, padrão incomum para DM1 com falência completa de células beta.

**DISCUSSÃO:** A enzima GAD catalisa a conversão do glutamato em GABA e é expressa nas células beta pancreáticas (GAD65) e em neurônios GABAérgicos do sistema nervoso central (GAD65 e GAD67). No DM1, o Anti-GAD atua como marcador diagnóstico, sem papel patogênico direto. Já nas síndromes neurológicas autoimunes, os títulos são marcadamente elevados, com síntese intratecal e papel etiológico relevante. Os casos apresentados demonstram que a positividade do Anti-GAD não determina, isoladamente, o tipo de diabetes. No Caso 1, a hiperglicemia surgiu após exposição a glicocorticoide, com preservação do peptídeo C e evolução compatível com DM induzido por glicocorticoide. No Caso 2, o diabetes precedeu a síndrome neurológica, inserindo-se em um contexto de poliautoimunidade paraneoplásica associada a timoma. Apesar dos títulos marcadamente elevados de anti-GAD, a preservação parcial da função de células beta e o controle glicêmico com insulina prandial isolada não são compatíveis com a falência completa de

células beta, típica do DM1. Em ambos os casos, a dosagem do peptídeo C foi determinante para a correta classificação etiológica e definição da estratégia terapêutica.

**CONCLUSÃO:** Esses achados reforçam a necessidade de evitar a classificação automática de DM1 em pacientes anti-GAD positivos, especialmente em contextos neurológicos.

## **PT.019**

### **EDUCAÇÃO EM SAÚDE E AVALIAÇÃO DE RISCO PARA PREVENÇÃO DO PÉ DIABÉTICO EM COMUNIDADE ATENDIDA NO CRAS GUANABARA**

Nogueira CC<sup>1</sup>, Lopes BL<sup>1</sup>, Lopes MV<sup>1</sup>, Gomes AM<sup>1</sup>, Silva PHM<sup>1</sup>, Gouvea MKCO<sup>1</sup>, Malcher CMSR<sup>1</sup> - <sup>1</sup>CESUPA

#### **Introdução**

O Diabetes Mellitus apresenta elevada prevalência e está associado a complicações graves, especialmente o pé diabético, responsável por úlceras, infecções e amputações. A falta de conhecimento sobre autocuidado e a dificuldade de acesso aos serviços de saúde favorecem o surgimento dessas complicações na atenção primária. Intervenções educativas em saúde têm potencial para ampliar o conhecimento, fortalecer o autocuidado e reduzir o risco de lesões nos pés em populações vulneráveis.

#### **Métodos**

Trata-se de uma intervenção educativa comunitária desenvolvida no CRAS Guanabara, destinada a indivíduos com Diabetes Mellitus e seus familiares. A ação foi estruturada em dois momentos: (1) palestra dialogada com exposição teórica sobre diabetes, complicações crônicas e cuidados preventivos com os pés; (2) atividade prática de rastreamento para pé diabético, incluindo inspeção, avaliação de deformidades, presença de lesões e testes de sensibilidade tátil (monofilamento de 10 g) e vibratória (diapasão). Após a avaliação, foram fornecidas orientações individualizadas e encaminhamento quando identificados riscos. Folders ilustrativos foram distribuídos para reforço do aprendizado.

#### **Resultados**

Espera-se aumento do conhecimento sobre sinais de alerta, importância da higiene, inspeção diária e uso adequado de calçados. No domínio comportamental, prevê-se maior adesão às práticas de autocuidado e disseminação das informações para a comunidade. No aspecto clínico, a intervenção possibilita identificação precoce de risco para pé diabético, permitindo o encaminhamento adequado dos indivíduos com perda de sensibilidade ou achados relevantes na inspeção.

#### **Discussão**

A integração de ações educativas e avaliação clínica simples em ambiente comunitário permite ampliar o acesso a informações, promover o protagonismo em saúde e favorecer detecção precoce de alterações. Espera-se que essa abordagem contribua para a redução de complicações, incluindo úlceras e amputações, reforçando o papel das estratégias educativas como ferramentas essenciais para a prevenção do pé diabético na atenção primária.

## LOWER PLASMA TAURINE CONCENTRATIONS IN OLDER WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS COMPARED TO HEALTHY CONTROLS

Fogagnolo C<sup>1</sup>, Venturini AC<sup>2</sup>, Silva BM<sup>1</sup>, Benzoni GG<sup>1</sup>, Crevelin EJ<sup>3</sup>, Tavares SS<sup>2</sup>, Ortiz GU<sup>1</sup>, Silva AP<sup>2</sup>, Moraes LAB<sup>3</sup>, Silva ASR<sup>4</sup>, de Freitas EC<sup>4</sup> - <sup>1</sup>Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, <sup>2</sup>Universidade de São Paulo - Escola de Educação Física de Ribeirão Preto, <sup>3</sup>Universidade de São Paulo - Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras., <sup>4</sup>Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e Escola de Educação Física de Ribeirão Preto

**INTRODUCTION:** Aging is a complex and multifactorial process characterized by a series of molecular and epigenetic modifications that affect tissues, organs, and systems, impairing the body's ability to respond to damage. Age-related stem cell exhaustion compromises adipose tissue hyperplasia, favoring visceral and ectopic fat accumulation, thereby contributing to chronic inflammation, which may induce insulin resistance. It may increase susceptibility to conditions such as Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). T2DM is characterized by low-grade inflammation and oxidative stress. Taurine, a semi-essential amino acid with osmoregulatory, antioxidant, and anti-inflammatory properties, is essential for metabolic homeostasis and mitochondrial function. It is synthesized in the liver from methionine or cysteine, obtained from seafood and white meat, or reabsorbed in the kidneys. Young adults with type 1 diabetes seem to exhibit lower plasma taurine concentrations than healthy pairs. However, it remains unclear whether taurine concentrations differ in older women with T2DM. This study aimed to compare plasma taurine concentrations in older women according to T2DM presence/absence. **METHODS:** This cross-sectional study included 37 older women allocated into two groups: T2DM (T2DMG, n=19; 65±5years) and control group (CG; n=18; 66±6years). Ethical approval: 76661423.6.0000.5659. Body composition was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry. Glycated hemoglobin (HbA1c) was determined by high-performance liquid chromatography. Plasma taurine concentrations were quantified using liquid chromatography–tandem mass spectrometry. Statistical analyses were performed using SPSS version 20.0. Comparisons were conducted using the independent samples t-Test ( $\alpha=5\%$ ). **RESULTS:** Plasma taurine concentrations were lower in the T2DMG compared to the CG (mean difference: 14.2 $\mu\text{mol/L}$ ; 95%CI: 6.5 to 21.7 $\mu\text{mol/L}$ ). Mean (standard deviation, SD) of plasma taurine concentrations were as follows: 18.9 (9.7)  $\mu\text{mol/L}$  in the T2DMG and 33.2 (12.9)  $\mu\text{mol/L}$  in the CG. A moderate and negative Spearman's correlation was observed between taurine concentrations and HbA1c ( $\rho=-0.4$ ,  $p=0.008$ ). **DISCUSSION:** Possible mechanisms may be related to taurine's role in osmoregulation. Chronic hyperglycemia in T2DM induces cellular hypertonicity and activates osmotic responses, promoting taurine and water influx to restore osmotic balance, which may reduce plasma taurine concentrations. Additionally, sustained hyperglycemia may increase glomerular filtration rate, potentially decreasing renal taurine reabsorption and enhancing urinary excretion. Taurine's involvement in inflammatory processes may also contribute to its depletion. Further studies are required to clarify these mechanisms. Research supported by the São Paulo Research Foundation (Process: 2023/15008-9).

## DELEÇÃO DE *NR1D1* NO MÚSCULO ESQUELÉTICO AGRAVA A DISFUNÇÃO METABÓLICA INDUZIDA POR DIETA HIPERLIPÍDICA DE FORMA DEPENDENTE DO SEXO.

Ribeiro DN<sup>1</sup>, Assis AP<sup>2</sup>, Pinto AP<sup>2</sup>, Cintra DEC<sup>3</sup>, Ropelle ER<sup>4</sup>, Pauli JR<sup>4</sup>, Freitas EC<sup>5</sup>, Silva ASR<sup>1,2</sup> - <sup>1</sup>Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil. - Reabilitação e Desempenho Funcional, <sup>2</sup>Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil. - Escola de Educação Física e Desporto de Ribeirão Preto, <sup>3</sup>UNICAMP, Limeira, SP, Brasil - Laboratório de Biologia Molecular do Exercício, Faculdade de Ciências Aplicadas, <sup>4</sup>UNICAMP, Campinas, SP, Brasil - Centro de Pesquisa em Obesidade e Comorbidades, <sup>5</sup>Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil. - Departamento de Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

**Introdução:** A disrupção dos ritmos circadianos tem sido consistentemente associada à fisiopatologia da obesidade. O receptor nuclear *Nr1d1* (*Rev-erba*) emerge como um componente-chave do relógio molecular, atuando na interface entre temporização circadiana e metabolismo energético. Apesar do crescente corpo de evidências sobre o *Nr1d1*, sua contribuição no músculo esquelético para as adaptações metabólicas associadas à obesidade permanece pouco compreendida. Nesse contexto, o presente estudo investigou se a deleção específica de *Nr1d1* no músculo esquelético exacerba alterações metabólicas e funcionais induzidas por dieta hiperlipídica (HFD). **Métodos:** Camundongos flox (FLOX - controle) e *knockout* (KO) condicional para *Nr1d1* no músculo esquelético (CRE), machos e fêmeas com 8 semanas de idade, foram submetidos à dieta hiperlipídica (HFD) por oito semanas. Foram avaliados ganho de peso corporal, consumo alimentar, tolerância à glicose (GTT), tolerância à insulina (ITT; área sob a curva – AUC) e desempenho funcional por meio dos testes incremental, de força, *pole test* e rotarod, considerando sexo e genótipo. **Resultados:** Nos machos, a deleção específica do *Nr1d1* no músculo esquelético promoveu maior ganho de peso corporal ao longo do protocolo, associado ao aumento do consumo alimentar. Metabolicamente, os animais CRE-HFD apresentaram intolerância à glicose e resistência à insulina, evidenciadas por maior resposta no GTT e aumento da área sob a curva (AUC) no ITT. No âmbito funcional, observou-se redução consistente da capacidade funcional, com menor desempenho nos testes incremental e de força, além de redução do desempenho no rotarod e aumento do tempo no *pole test*, indicando comprometimento da função muscular e da coordenação motora. Nas fêmeas não foram observadas as mesmas respostas. O ganho de peso corporal e o consumo alimentar foram semelhantes entre os grupos, sem diferenças relevantes na resposta glicêmica ao GTT ou na AUC do ITT, indicando preservação da homeostase glicêmica. Assim como os testes funcionais não evidenciaram comprometimento detectável associado à deleção do *Nr1d1* no músculo esquelético. **Discussão:** A deleção específica do *Nr1d1* no músculo esquelético agrava a disfunção metabólica induzida por HFD de maneira dependente do sexo, com efeitos mais pronunciados em machos e atenuados em fêmeas. Esses achados sugerem que o *Nr1d1* desempenha um papel protetor na regulação metabólica e funcional do músculo esquelético, possivelmente por modular a integração entre os ritmos circadianos e as vias metabólicas periféricas. A diferença observada entre machos e fêmeas neste modelo destaca a presença de variabilidade entre os sexos, cuja base mecânica permanece a ser elucidada. Financiamento: FAPESP (2023/15884-3).

## PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS INTERNAÇÕES POR DIABETES MELLITUS NO BRASIL DE 2020 A 2025

Felipe SD<sup>1</sup>, Pires JD<sup>2</sup> - <sup>1</sup>Universidade Estadual de Goiás - UEG - Discente de Medicina, <sup>2</sup>Universidade Estadual de Goiás - UEG - Docente de Farmácia

**Introdução:** A Diabetes Mellitus (DM) é caracterizada pelo alto nível glicêmico sanguíneo. O Brasil é o sexto país com mais diabéticos de acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF). A obesidade é um dos principais precursores do desenvolvimento de DM, em especial a tipo 2, cujo elo é a resistência insulínica. Este estudo teve como objetivo verificar o perfil epidemiológico das internações por Diabetes Mellitus da população brasileira a partir de dados sociodemográficos e o impacto dessa realidade no sistema de saúde.

**Métodos:** Trata-se de um estudo observacional, transversal, descritivo e de abordagem quantitativa realizado mediante coleta de dados secundários no Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), vinculado ao DATASUS, na categoria “Epidemiologias e Morbidades”. Foram verificadas as internações relacionadas à Diabetes Mellitus (CID 10 - E10 e E11) entre Janeiro de 2020 e Dezembro de 2025. Sexo, Faixa etária, Etnia e Região foram as variáveis consideradas para análise do panorama epidemiológico.

**Resultados:** Entre 2020 e 2025 foram registradas 820.130 internações vinculadas à Diabetes Mellitus no Brasil. Nos últimos 5 anos, observou-se crescimento de 22% dessas hospitalizações com aumento do número de 124.646 (2020) para 152.157 (2025) ao longo desse período. A região Sudeste concentra 37 % das internações (305.609), seguida da região Nordeste (31%; N=255.017). Já o Centro-Oeste apresenta o menor registro de internações (56.956). Os resultados apontam ainda que pessoas de 60 a 69 anos registraram maior índice de internação por DM (91.125), com predominância de indivíduos do sexo masculino (50.505). Observou-se também que a taxa de hospitalizações aumenta progressivamente conforme as faixas etárias e a partir dos 40 anos o número de internações de homens supera o de mulheres. Internações de crianças e adolescentes até 19 anos somam juntas aproximadamente 8% dos casos, o que revela predominância da doença entre adultos. Quanto à verificação da cor/etnia dos internados, verificou-se 53% das internações (434.611) entre os autointitulados pardos, seguidas da população branca (39% ; N=231.946). Amarelos e Indígenas registram os menores dados entre internações, respectivamente.

**Discussão:** A Diabetes Mellitus tipo 1 é de causa autoimune enquanto a Diabetes Mellitus tipo 2 decorre de fatores como sobrepeso e obesidade que provocam resistência insulínica. Na Diabetes Mellitus tipo 2, o tecido adiposo em excesso produz substâncias inflamatórias que levam o corpo a não responder à insulina e, por consequência, a glicose não consegue acessar as células. Esse desregule metabólico pode ser identificado no aumento da incidência de casos entre 2020 e 2025. Os achados sobre Diabetes Mellitus revelam, também, diferentes realidades regionais, além de disparidades entre sexo, etnia e faixa etária, uma vez que o Sudeste concentra a maior taxa de internações em contrapartida ao Centro-Oeste que registra apenas 7% do total de casos. Ademais, identifica-se predominância das internações entre o público masculino adulto e maior incidência de registros entre as populações parda e branca. Isso

demonstra e reforça a necessidade de prevenção dessa doença e de acesso adequado à saúde.

**PT.023**

## **DEFICIÊNCIA DE IL-10 ALTERA A AUTOFAGIA E A INFLAMAÇÃO HEPÁTICA, ENQUANTO O TREINAMENTO DE FORÇA ATENUA PARCIALMENTE ESSES EFEITOS.**

Ferreira DCS, Pinto AP, Rebelo MA, Santos JET, Tavares MEA, Teixeira G, Carolino ROG, Sousa Neto IV, Souza FHV, Pauli JR, Cintra DE, Ropelle ER, Freitas EC, Silva ASR

**Introdução:** A interleucina-10 (IL-10) é uma citocina anti-inflamatória essencial para a homeostase hepática, regulando inflamação, função mitocondrial e autofagia. Sua deficiência está associada à disfunção metabólica, aumento da inflamação e prejuízo da qualidade mitocondrial. Por outro lado, o exercício físico melhora a função hepática ao estimular a autofagia, a biogênese mitocondrial e o metabolismo do óxido nítrico (NO). Assim, este estudo investigou os efeitos da ausência de IL-10 sobre esses processos e o papel modulador do treinamento de força. **Métodos:** Camundongos C57BL/6 (WT) e *knockout* para IL-10 (IL-10 KO) foram distribuídos em grupos sedentários ou submetidos ao treinamento de força por 8 semanas (n=5/grupo). Foram realizadas análises de expressão gênica (RT-qPCR), conteúdo proteico (*Western blotting*), atividade mitocondrial (citrato sintase), espécies reativas de oxigênio (ROS), metabólitos de NO (quimioluminescência) e avaliação histológica hepática. O fluxo autofágico foi determinado por meio da quantificação de LC3-II na presença e ausência de colchicina. A análise estatística foi conduzida por ANOVA, considerando significância de  $p < 0,05$ . **Resultados:** O treinamento promoveu melhora do desempenho físico, sem alterações nos marcadores séricos hepáticos em ambos os genótipos. Os animais IL-10 KO reduziram o fluxo autofágico basal, não sendo este parâmetro modulado pelo exercício. Em contraste, os animais WT aumentaram o fluxo autofágico após o treinamento. Apesar disso, os IL-10 KO treinados apresentaram elevação na expressão de genes relacionados à autofagia, sugerindo um possível mecanismo compensatório. Observou-se aumento da expressão de genes associados à biogênese mitocondrial (*Ppargc1a* e *Nampt*) e dos complexos da cadeia respiratória nos IL-10 KO treinados. Entretanto, a atividade da citrato sintase foi aumentada exclusivamente nos animais WT treinados. Os níveis de nitrato foram reduzidos com o exercício, enquanto espécies nitrosiladas aumentaram nos IL-10 KO treinados. A análise histológica revelou maior inflamação e esteatose hepática nos animais IL-10 KO sedentários, sendo a inflamação parcialmente atenuada pelo treinamento. Adicionalmente, análises de bioinformática evidenciaram redução da expressão de IL-10 e de genes relacionados à autofagia em doenças hepáticas. **Discussão:** A deficiência de IL-10 compromete a homeostase hepática, reduzindo a autofagia e aumentando inflamação e esteatose. O treinamento de força promove adaptações benéficas, porém parcialmente dependentes de IL-10. Em animais WT, há melhora funcional; nos IL-10 KO, observa-se apenas resposta compensatória gênica. Assim, a IL-10 é central na integração entre imunidade e metabolismo hepático, e o exercício tem eficácia limitada na sua ausência.

**Processo FAPESP:** 2024/07982-8

**PROSPECÇÃO DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE E ANTIGLIFICAÇÃO *IN VITRO* DE EXTRATO HIDROETANÓLICO DOS FRUTOS DA PIMENTA *CAPSICUM CHINENSE* JACQ.**

Paschoalino E<sup>1</sup>, Morceli B<sup>1</sup>, Cardoso FN<sup>1</sup>, Lourenço I<sup>1</sup>, Baviera AM<sup>1</sup>, Sacramento LVS<sup>1</sup>  
- <sup>1</sup>Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP - Departamento de Análises Clínicas - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara FCFar

**Introdução.** O estresse glico-oxidativo observado no diabetes mellitus (DM) exacerba a formação de produtos com alta reatividade (espécies reativas de oxigênio - EROs e produtos finais de glicação avançada - AGEs), os quais possuem impactos deletérios na integridade tecidual. Crescem os estudos acerca das mudanças na velocidade de formação de marcadores de glicação avançada, incluindo os AGEs, na presença de diferentes princípios ativos, a fim de avaliar e prospectar alternativas capazes de reduzir o dano glico-oxidativo causado por diferentes agentes glicantes. A *Capsicum chinense* Jacq., também conhecida como “pimenta-biquinho”, apresenta perfil fitoquímico promissor, com a alta presença de capsaicinoides, taninos e flavonoides; tais metabólitos secundários possuem significativa atividade antioxidante e podem ser estudadas quanto ao potencial antiglicação.

**Métodos.** Para o estudo das atividades antiglicação e antioxidante, foi conduzido um sistema-modelo *in vitro* de glicação proteica, com incubação durante 30 dias de albumina sérica bovina (BSA, 10 mg/mL) na presença de glicose (500 mM) e de diferentes concentrações (250, 125 e 62,5 µg/mL) do extrato hidroetanólico dos frutos de *C. chinense*. Amostras foram coletadas nos dias 0, 10, 20 e 30 de incubação, e analisados os seguintes marcadores: (i) AGEs fluorescentes e produtos de oxidação dos resíduos de triptofano (quinurenina, N'-formilquinurenina) e tirosina (ditirosina); (ii) *cross-linking* proteico; (iii) proteínas carboniladas (PCO); (iv) ensaio de clareamento da crocina.

**Resultados.** Constatou-se que, nas incubações contendo BSA + glicose, o extrato dos frutos de *C. chinense* foi capaz de diminuir a formação de AGEs fluorescentes em 38% (250 µg/mL), 27% (125 µg/mL) e 18% (62,5 µg/mL) após 30 dias. Também houve diminuição nos níveis de quinurenina, N'-formilquinurenina e ditirosina, em todas as concentrações de extrato de *C. chinense* e tempos estudados. Foi notável também a diminuição nos níveis de PCO em amostras de BSA + glicose incubadas na presença do extrato, especialmente na concentração de 250 µg/mL, após 30 dias. Os resultados relacionados à formação de *cross-linking* proteico indicam que o extrato possui efeito protetor, nas concentrações de 250 e 125 µg/mL. No estudo do potencial antioxidante *in vitro*, o extrato dos frutos de *C. chinense* foi capaz de proteger o clareamento da crocina, mostrando assim a sua atividade antioxidante frente à captura de radicais peroxila (ROO<sup>-</sup>).

**Discussão.** Tais resultados são promissores quanto à continuação dos estudos acerca do potencial antioxidante e antiglicação dos frutos de *C. chinense*, estimulando estudos na busca por opções complementares para o combate às complicações diabéticas. Atualmente, tem sido realizado um ensaio bioguiado com o fracionamento do extrato hidroetanólico dos frutos de *C. chinense*, visando prospectar os princípios ativos responsáveis pelas

respostas observadas *in vitro*  
Agradecimentos à Fapesp.

**DIABETES AUTOIMUNE LATENTE DO ADULTO, NO CONTEXTO DE UMA SÍNDROME AUTOIMUNE MÚLTIPLA, ASSOCIADO À TUMOR NEUROENDÓCRINO GÁSTRICO: RELATO DE CASO**

Verdinasse EP<sup>1</sup>, Lara BHJ<sup>2</sup>, de Faria ACF<sup>1</sup>, Guimarães CS<sup>1</sup>, Guimarães IV<sup>1</sup>, Brito GM<sup>1</sup>, Alves MVS<sup>1</sup>, de Paulo OAM<sup>1</sup>, de Carvalho SB<sup>1</sup>, Ferreira VB<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Liga Acadêmica de Clínica Médica, <sup>2</sup>Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Departamento de Clínica Médica - Endocrinologia

**INTRODUÇÃO**

O diabetes autoimune latente do adulto (LADA) tem prevalência global estimada em 8,9% nos casos de início na idade adulta. A coexistência do LADA com outras doenças órgão-específicas, como tireoidite de Hashimoto, vitiligo, anemia perniciosa, configura a síndrome autoimune múltipla. Além disso, a gastrite atrófica autoimune, substrato da anemia perniciosa, confere risco aumentado de tumores neuroendócrinos (NET) gástricos tipo 1. O diagnóstico precoce destas condições é fundamental para a adequação terapêutica e a vigilância oncológica.

**MÉTODOS**

Descreve-se caso acompanhado no ambulatório de Endocrinologia do HC-UFTM (Uberaba-MG), com análise de prontuário eletrônico (dados clínicos, laboratoriais e anatomopatológicos), sob preceitos éticos de sigilo.

**RELATO DO CASO**

Mulher, 36 anos, iniciou acompanhamento por diabetes mellitus há 13 anos, em uso de doses máximas de gliclazida e metformina. A presença concomitante de vitiligo e anemia perniciosa levantou a suspeita de uma síndrome autoimune múltipla e a dosagem de autoanticorpos revelou forte positividade para anti-GAD (> 2.000 U/mL), confirmando o diagnóstico de LADA. Os secretagogos orais foram suspensos e instituiu-se insulino-terapia plena para preservação da função residual das células beta. Durante a investigação endoscópica da gastrite atrófica autoimune, foram identificados pólipos gástricos sésseis. A biópsia com estudo imuno-histoquímico (cromogranina A e sinaptofisina positivas; Ki-67<2%) evidenciou tumor neuroendócrino gástrico bem diferenciado de baixo grau (NET-G1). A paciente mantém seguimento para ajuste insulínico, reposição parenteral de vitamina B12 e vigilância dos eixos adrenal e tireoidiano. Até o momento, anticorpos anti TPO e anti TG foram negativos, com função tireoidiana preservada, e diante de um cortisol basal na “zona cinzenta”, foi realizado teste de tolerância insulínica, que descartou insuficiência adrenal.

**DISCUSSÃO**

A coexistência de múltiplas doenças autoimunes sugere mecanismos patogênicos compartilhados e indica a reclassificação do diabetes, quando presente. O LADA associa-se frequentemente a outras manifestações autoimunes órgão-específicas, como vitiligo e anemia perniciosa, padrão observado na paciente em questão. A paciente apresentou títulos elevados de anti-GAD (> 2.000 U/mL), achado relacionado a um perfil de autoimunidade mais grave. Zampetti et al. (2012) demonstraram que níveis elevados de anti-

GAD associam-se a maior risco de autoimunidade órgão-específica: 73,3% dos pacientes com títulos altos tinham positividade para ao menos um autoanticorpo órgão-específico, contra 38,3% daqueles com títulos baixos ( $p < 0,0001$ ). Esse dado corrobora a ocorrência de múltiplas manifestações autoimunes na paciente e reforça a importância do rastreamento periódico de outros autoanticorpos. Além disso, Dilaghi et al. (2023) evidenciaram que a anemia perniciosa constitui fator de risco independente para NET-G1 (HR 2,2;  $p = 0,04$ ), estando associada a menor tempo médio livre de progressão neoplásica (11,7 versus 13,6 anos). Esse achado justifica a vigilância endoscópica e favorece diagnóstico precoce de NET-G1 nesta paciente. Assim, o caso ressalta a relevância de uma investigação sistemática da autoimunidade em pacientes com esse perfil de predisposição.

## **DIABETES AUTOIMUNE LATENTE DO ADULTO EM IDOSA: DESAFIOS DIAGNÓSTICOS E RELATO DE CASO**

Verdinasse EP<sup>1</sup>, Lara BHJ<sup>2</sup>, de Faria ACF<sup>1</sup>, Guimarães CS<sup>1</sup>, Guimarães IV<sup>1</sup>, Brito GM<sup>1</sup>, Alves MVS<sup>1</sup>, de Paulo OAM<sup>1</sup>, de Carvalho SB<sup>1</sup>, Ferreira VB<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Liga Acadêmica de Clínica Médica, <sup>2</sup>Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Departamento de Clínica Médica - Endocrinologia

### **INTRODUÇÃO**

O diabetes autoimune latente do adulto (LADA) é uma forma de diabetes autoimune de progressão lenta, caracterizada pela presença de autoanticorpos, declínio gradual das células beta e início clínico na idade adulta. Os critérios mais aceitos para diagnóstico de LADA são idade de diagnóstico > 30 anos; autoanticorpos positivos e ausência de necessidade de insulina por pelo menos 6 meses após o diagnóstico. Estima-se que 2-12% dos pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) sejam portadores de LADA. Em pacientes idosos, o LADA constitui um desafio diagnóstico, pois a apresentação clínica se sobrepõe ao DM2, com frequente presença de obesidade e resistência insulínica.

### **MÉTODOS**

Descreve-se um caso clínico acompanhado no ambulatório de Endocrinologia do HC-UFTM, em Uberaba-MG, com análise de prontuário médico físico e eletrônico, que incluiu registros clínicos e laboratoriais ao longo de 15 anos de seguimento.

### **RELATO DO CASO**

Paciente feminina, branca, iniciou acompanhamento aos 71 anos devido à obesidade grau I, glicemia de jejum alterada (pré-diabetes) e hipotireoidismo autoimune. Na época, após intervenções no estilo de vida, houve normalização dos níveis glicêmicos. Dois anos depois, apresentou infecção nas vias aéreas superiores, requerendo uso de glicocorticoide oral e antibioticoterapia, quando apresentou hiperglicemia importante (389 mg/dL), necessitando de insulino terapia por alguns dias. Posteriormente, a insulina foi substituída por antidiabéticos orais, e a paciente manteve-se bem controlada da glicemia por cerca de um ano, quando nova descompensação glicêmica, requereu insulino terapia. Ao longo de três anos de acompanhamento, houve redução ponderal de 82 kg (IMC 32,68 kg/m<sup>2</sup>) para 64 kg (IMC 24,67 kg/m<sup>2</sup>). Diante da evolução clínica, foi solicitada a dosagem de anticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), que confirmou o diagnóstico de LADA. A partir desse momento, foi instituído esquema de insulino terapia em múltiplas doses, com melhora do controle glicêmico.

### **DISCUSSÃO**

O caso ilustra os desafios diagnósticos do LADA em pacientes idosos, cuja apresentação clínica frequentemente se sobrepõe ao DM2. A presença de hipotireoidismo autoimune deve servir de alerta para a possibilidade de diabetes autoimune, visto que SANTOSO et al. (2024) demonstraram que doenças autoimunes aumentam a suscetibilidade ao LADA (OR 1,70; IC 95% 1,36-2,13), destaca-se a disfunção tireoidiana (OR 1,88; IC 95% 1,38-2,56). Essa associação foi mais forte no fenótipo com títulos elevados de anti-GAD. A falha terapêutica aos antidiabéticos orais e a perda ponderal progressiva da paciente, são sinais sugestivos para LADA. FADIGA et al. (2020) evidenciaram que pacientes com LADA apresentam IMC mais elevado ao diagnóstico (26,1 versus 24,1 kg/m<sup>2</sup>) e maior prevalência de síndrome metabólica (82,6% versus 55,6%) em comparação ao DM1 clássico, o que reforça a sobreposição

fenotípica com o DM2. Ademais, JOSEPH (2025) destacou que a investigação de autoanticorpos deve ser realizada em adultos com apresentação atípica de diabetes, como resposta inadequada à terapia oral, e que a insulino terapia deve ser precoce. Este caso reforça a necessidade de rastreamento de autoanticorpos em pacientes com diabetes de início tardio que não respondem aos antidiabéticos orais, especialmente na presença de comorbidades autoimunes.

**Prevalence of anorexia nervosa in patients with type 1 diabetes mellitus: A scoping review**

De Maria ES<sup>1</sup>, Pinto VS<sup>1</sup>, Negrato CA<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Faculdade de Medicina da USP de Bauru

**Introduction:** Type 1 diabetes (T1DM) is a chronic disease resulting from an autoimmune destruction of pancreatic beta-cells, leading to a permanent insulin deficiency that requires a lifelong dependence on exogenous insulin, strict diet, and weight control, often occurring at young ages. Adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus (T1DM) are at increased risk for eating disorders, including anorexia nervosa (AN). However, despite evidence of disordered eating in this population, the prevalence of AN compared with the general population remains unclear, therefore the objective of this study is to evaluate the prevalence of AN among patients with T1DM compared with the general population.

**Methods:** this scoping review followed the framework proposed by the Joanna Briggs Institute Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) and was conducted with papers written between 1<sup>st</sup> January, 2001 and 9<sup>th</sup> June, 2024, displayed on PubMed, Scopus, Embase, Web of Science (WoS), and LILACS databases.

**Results:** Seven studies were included in this analysis, of which, five (71,4%) were cross-sectional and two (28,6%) were cohort studies. Six (71,4%) studies had a background population to evaluate the prevalence of AN in patients with T1DM compared with the general population, composed by males and females, and two (28,6%) were composed by females exclusively. Six of the studies showed no correlation between AN and T1DM, however, the study that covered the largest population showed an increased prevalence of AN among T1DM individuals (0,82%) when compared with the general population (0,51%).

**Discussion:** An increased prevalence of AN was found among individuals with T1DM, mostly among females, in comparison with the background population. However, data regarding more diverse and larger populations are warranted

**HEPATOCTE MTORC1 DEFICIENCY DRIVES METABOLIC REPROGRAMMING TOWARD A MORE AGGRESSIVE HEPATOCELLULAR CARCINOMA**

Castro E<sup>1</sup>, Peixoto AS<sup>1</sup>, Leonardi BF<sup>1</sup>, Silveira LS<sup>1</sup>, Festuccia WT<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade de Sao Paulo - Fisiologia e Biofísica

**Introduction:** Tumor development is shaped by metabolic reprogramming, which supports proliferation, survival, and adaptation to nutrient stress. Mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1), whose essential scaffolding component is Raptor, integrates growth factor, amino acid, and energy signals to promote anabolic metabolism and restrain catabolic pathways. Although mTORC1 activation is classically linked to tumor progression, hepatocyte-specific Raptor deficiency paradoxically promotes hepatocellular carcinoma development through unknown mechanisms. Therefore, we investigated herein whether hepatocyte Raptor deficiency drives metabolic reprogramming during hepatocellular carcinoma development.

**Methods:** Hepatic tumors were collected from mice wild-type or bearing hepatocyte-specific Raptor/mTORC1 deficiency treated with the carcinogens CCl<sub>4</sub> and DEN plus high sucrose, cholesterol, and fat diet (WCD, Western diet) for 17 weeks, or bearing hepatocyte Pten-deficiency (L-PtenKO, 40 weeks-old) or bearing combined hepatocyte Pten + Raptor deficiency (L-PtenRaptorKO). HepG2 cells were treated with rapamycin (10 nM, 4 h). Tumors and HepG2 cells were analyzed by RNA-seq and targeted metabolomics. **Results:** Hepatocyte Raptor-deficient mice developed larger tumors than wild-type controls when treated with CCl<sub>4</sub> + DEN + WCD. L-RaptorKO tumors show increased levels of glycolysis-related metabolites, higher glucose-6-phosphate/glucose ratio, and reduced levels of the branched-chain amino acids (BCAAs). In the Pten-induced tumorigenesis model, mice develop tumors at 40 weeks of age, whereas mice with combined deletion of Pten + Raptor (L-PtenRaptorKO) develop tumors at 24 weeks. This acceleration of tumor development in L-PtenRaptorKO mice was associated with reduced oxidative phosphorylation and bile acid metabolism, as well as enrichment of G2/M checkpoint, mitotic spindle, hypoxia, Kras signaling, unfolded protein response, and glycolysis pathways, as determined by RNA-seq enrichment analysis (Hallmark.MSigDB GSEA, FDR < 0.01). Untargeted metabolomic analysis of L-PtenRaptorKO tumors revealed increased levels of glucose-6-phosphate/glucose and reduction of bile acids (TUDCA). *In vitro*, rapamycin increased glucose-6-phosphate/glucose ratio in HepG2 cells. Using SurvivalGenie, our upregulated gene set was analyzed in the TCGA-LIHC cohort. Kaplan–Meier analysis showed significantly worse overall survival in the high-score group (log-rank p = 0.00144). Immune deconvolution further revealed positive correlations predominantly with macrophages, Tregs/memory T cells, dendritic cells, naïve B cells, and CD8+ T cells. Cancer Hallmark analysis demonstrated marked enrichment for tissue invasion/metastasis, resistance to cell death, and sustained angiogenesis. **Discussion and Conclusion:** These findings suggest that mTORC1 deficiency promotes tumor metabolic reprogramming characterized by a hypoxia- and proliferation-associated signature, enhanced glycolysis, and reduced bile acid metabolism.

Collectively, this profile supports a more aggressive and less differentiated tumor phenotype, better adapted to metabolic stress within the tumor microenvironment.

**Acknowledgements:** FAPESP (2026/01093-2, 2020/16656-6).

## PERFIL DA EXPRESSÃO DE *MIDKINE* E *NLRP3* NO CÉREBRO E RINS DE ANIMAIS COM DIABETES *MELLITUS*

Silvestri EF<sup>1</sup>, Destro IP<sup>1</sup>, Teixeira DCQ<sup>1</sup>, Alves BCA<sup>1</sup>, Trufelli IDR<sup>1</sup>, Fabbrini LFB<sup>1</sup>, Oliveira MER<sup>1</sup>, Silva MP<sup>1</sup>, Sanches SF<sup>1</sup>, Fonseca FLA<sup>1</sup>, Veiga GL<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC

**Introdução:** O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica crônica e altamente prevalente, caracterizada por hiperglicemia persistente e danos progressivos aos tecidos. A agressão renal associada ao DM2 pode evoluir para a doença renal diabética (DRD), um conjunto de alterações moleculares e celulares que resultam em modificações histológicas e perda da função renal. A detecção precoce da DRD está associada ao aumento da sobrevivência de pacientes com DM2 e seu rastreamento é realizado principalmente por meio do cálculo da taxa de filtração glomerular estimada e da avaliação da albuminúria. Contudo, esses métodos apresentam limitações na identificação dos estágios iniciais da doença, o que reforça a necessidade do desenvolvimento de novos biomarcadores. No sistema nervoso central (SNC), a hiperglicemia crônica e as alterações microvasculares associadas ao DM2 estão frequentemente relacionadas a processos de neuroinflamação e atrofia neural, alterações que podem preceder manifestações clínicas sistêmicas. Nesse contexto, a investigação comparativa das alterações renais e cerebrais pode contribuir para elucidar mecanismos envolvidos na progressão sistêmica do DM2 e favorecer a identificação de novos alvos terapêuticos. Estudos recentes sugerem que os genes *MidKine* (MK) e *Nlrp3* estão envolvidos em vias relacionadas à DRD e aos processos neuroinflamatórios. **Métodos:** Este estudo experimental controlado foi realizado em modelo animal de indução de diabetes utilizando ratos *Wistar*. O grupo diabético (DM), composto por seis animais, foi induzido por injeção intraperitoneal de Aloxana (120 mg/kg) após jejum de 12 horas, enquanto o grupo controle (CTL) foi composto por animais saudáveis sem intervenção. A glicemia foi monitorada semanalmente, sendo considerados diabéticos os animais com glicemia  $\geq 200$  mg/dL. Após 28 dias, os animais foram eutanasiados e amostras de rins e cérebro foram coletadas para análise molecular. A expressão dos genes *Nlrp3* e *MidKine* foi avaliada por PCR quantitativo em tempo real (qPCR), utilizando *Rpl13a* como gene de controle endógeno. **Resultados:** A indução do modelo diabético foi confirmada pela presença de hiperglicemia persistente no grupo DM. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na expressão de *MidKine* entre os grupos no SNC ou rins. Observou-se tendência de aumento da expressão de *Nlrp3* no tecido renal do grupo DM, sem alterações detectáveis no SNC. **Discussão:** Embora não tenham sido detectadas diferenças significativas na expressão de MK no SNC e nos rins, a literatura descreve sua participação em processos de neuroinflamação e fibrose renal, sugerindo que sua atuação pode estar relacionada a estágios específicos ou mais avançados das complicações diabéticas. Quanto ao *Nlrp3*, houve tendência de aumento de sua expressão renal, o que é compatível com estudos que demonstram seu papel na progressão da DRD; por outro lado, não foram verificadas alterações no SNC. Esses resultados reforçam o potencial do inflamassoma *Nlrp3* como biomarcador e alvo terapêutico em complicações renais associadas ao DM2.

## IMPACTOS DA HIPERGLICEMIA E DA DISLIPIDEMIA NA ATIVIDADE SÉRICA ENZIMA PARAOXONASE-1

Falchi EP<sup>1</sup>, Sperandio AMR, Pavarina FEFS, Brunetti IL, Baviera AM - <sup>1</sup>Faculdade de Ciências Farmacêuticas / Universidade Estadual Paulista (UNESP) - Departamento de Análises Clínicas; Coordenadoria de Análises Clínicas e Hemoterapia (CACH); Núcleo de Atendimento à Comunidade (NAC) / UNESP

**Introdução:** As doenças cardiovasculares (DCV) estão associadas à dislipidemia e aos distúrbios glicêmicos, condições que favorecem a inflamação crônica e a oxidação da lipoproteína de densidade baixa (LDL), processos determinantes para o desenvolvimento da aterosclerose. Nesse contexto, a enzima paraoxonase-1 (PON-1), ligada à lipoproteína de densidade alta (HDL), exerce papel cardioprotetor crucial. O principal efeito da PON-1 presente na HDL é diminuir o acúmulo de peróxidos lipídicos na LDL, derivados de radicais livres advindos de dienos conjugados na fase tardia da oxidação de ácidos graxos poli-insaturados. Contudo, distúrbios metabólicos que culminam em dislipidemia e hiperglicemia parecem impactar, em longo prazo, na atividade de PON-1, aumentando o risco de DCV.

**Métodos:** 160 amostras de soro sanguíneo humano do setor de Bioquímica da CACH/NAC foram obtidas de acordo com critérios de inclusão (CAAE 90080125.4.0000.5426) que permitiram a condução dos grupos (n=40): controle (GC): amostras com concentrações de glicose e lipídeos dentro dos intervalos de referência de normalidade; hiperglicemia (GH): amostras com glicemia de jejum aumentada; dislipidemia (GD): amostras com concentrações de triglicerídeos e colesterol total elevadas; hiperglicemia + dislipidemia (GHD): amostras com concentrações triglicerídeos, colesterol total e glicose elevadas. A atividade de PON-1 foi determinada pelo monitoramento do p-nitrofenol (405 nm) liberado após a hidrólise do paraoxon pela PON-1.

**Resultados:** Os resultados mostraram que a média de glicemia do grupo GH está 103,6% maior quando comparado com o grupo GC. Além disso, os valores médios de triglicerídeos e colesterol total de GD estão 264,2% e 53,5%, respectivamente, maior quando comparado com GC; os valores médios do colesterol-HDL também estão reduzido em GD, caracterizando um quadro de dislipidemia. No grupo GHD, há um aumento de 122,6% nos valores médios de glicemia quando comparados ao GC; os valores de triglicerídeos e colesterol total estavam 253,54% e 44,84% maiores, respectivamente, quando comparados ao GC, juntamente com uma redução de 21,49% nos valores de colesterol-HDL, configurando um grupo com todas as disfunções metabólicas desejadas nesse estudo. Com relação à PON-1, foram observados aumentos em sua atividade sérica (U/mg de HDL) nos grupos com indivíduos com disfunções metabólicas, sendo: GC ( $1,285 \pm 0,117$ ); GH ( $1,967 \pm 0,182$ ); GD ( $2,052 \pm 0,173$ ) e GHD ( $2,172 \pm 0,206$ ).

**Discussão:** A atividade de PON-1 parece sofrer influência de aumentos nas concentrações séricas de glicose e de lipídeos, sendo observado aumento na atividade como um mecanismo compensatório frente ao estresse metabólico e oxidativo. Esse achado sugere um efeito protetor da enzima ao tentar mitigar o risco de eventos cardiovasculares em cenário de distúrbio metabólico.

## Hepatocyte-Specific Estrogen Receptor Alpha Knockdown Exacerbates Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease

Camargo FN<sup>1</sup>, Amaro LF<sup>1</sup>, Santos ARM<sup>1</sup>, Maciel ALD<sup>1</sup>, Santos JDM<sup>2</sup>, Cruz AG<sup>1</sup>, Model JFA<sup>1</sup>, Silva JFT<sup>1</sup>, Matos SL<sup>1</sup>, Camporez JPG<sup>1</sup> - <sup>1</sup>FMRP-USP - Departamento de Fisiologia, <sup>2</sup>FMRP-USP - Departamento de Ciências da Saúde

### Introduction

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) exhibits distinct sexual dimorphism, with premenopausal women displaying significant protection compared to men. This study investigated the impact of hepatocyte-specific Estrogen Receptor Alpha (ER $\alpha$ ) Knockdown on MASLD development.

### Methods

Female C57BL/6J (CEUA: 1375/2024) mice were treated with AAV8-TBG-GFP-mESR1-shRNAmir to knockdown ER $\alpha$  (AAV) or Vehicle (V) and fed a Regular Chow (RC) or High-Fat Diet (HFD) for 9 weeks. Statistical analyses: Two-way ANOVA followed by Fisher's LSD test ( $p < 0.05$ ).

### Results

HFD-AAV presented ~49% and ~59% lower liver ER $\alpha$  vs. HFD-V and RC-AAV, respectively. RC-AAV showed ~20% lower liver ER $\alpha$  vs. RC-V. HFD-AAV exhibited ~43% lower *Esr1* mRNA expression vs. HFD-V, while RC-AAV exhibited a ~70% reduction vs. RC-V. Compared to their respective RC controls, HFD-V and HFD-AAV showed higher final body weight (~31%; ~30%), body fat (~116%; ~119%), and lean mass (~21%; ~24%). HFD-V and HFD-AAV displayed increased glucose intolerance (~52%; ~56%) vs. RC controls. oGTT insulinemia AUC did not differ. However, HFD-V and HFD-AAV had higher fasting plasma glucose (~20%; ~23%), lower fasting plasma insulin (~11%; ~6%), and HOMA- $\beta$  (~33%; ~52%) vs. RC controls. HFD-AAV showed increased fasting plasma glucose (~15%) and HOMA-IR (~22%) vs. HFD-V. Insulin-stimulated hepatic levels of p-AKT2/Total AKT, plasma triglycerides, and hepatic cholesterol were unchanged. HFD-V and HFD-AAV displayed increased plasma cholesterol (~10%; ~17%) vs. RC controls. Hepatic triglycerides and ORO-stained area were ~39% and ~77% higher, respectively, in HFD-AAV vs. HFD-V. Plasma ALT and AST levels increased by ~66% and ~15%, respectively, in HFD-AAV vs. HFD-V. HFD-V displayed increased hepatic p-JNK/JNK levels and reduced *F4/80* mRNA expression (~119%; ~76%) vs. RC-V. HFD-AAV hepatic *F4/80* mRNA expression was ~73% lower vs. RC-AAV. HFD-AAV exhibited ~40% lower liver IRE1 $\alpha$  vs. HFD-V. HFD-V and RC-AAV presented ~19% and ~21% higher hepatic p-EIF2S1/EIF2S1 levels vs. RC-V. Hepatic *Tgfb* and *Col1a1* mRNA increased (~177%; ~311%) in HFD-AAV vs. HFD-V and decreased (~84%; ~76%) in HFD-V vs. RC-V. HFD-AAV exhibited increased hepatic LC3II/LC3I (~112%) and reduced Beclin1 levels (~54%) vs. HFD-V. Conversely, HFD-V showed ~70% lower hepatic LC3II/LC3I levels and increased Beclin1 levels (~148%) vs. RC-V. HFD-AAV displayed ~46% reduced liver p62 (SQSTM1) levels vs. RC-AAV. *Pink1* mRNA expression did not differ between groups. RC-AAV presented higher hepatic CI-NDUFB8 and CIV-MTCO1 levels (~67%; ~63%) vs. RC-V.

### Discussion

Hepatocyte-specific ER $\alpha$  knockdown exacerbates HFD-induced insulin

resistance, steatosis, liver injury, and fibrogenesis. Hepatic ER $\alpha$  loss dysregulates autophagy and endoplasmic reticulum stress, fostering a profibrotic environment. These results underscore the critical, protective role of hepatic ER $\alpha$  in maintaining metabolic and cellular homeostasis, highlighting its potential as a therapeutic target to prevent MASLD progression to MASH in females.

**PREVALÊNCIA DE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTE COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 NO BRASIL: ANÁLISE QUANTITATIVA COMPARATIVA.**

Lima GA<sup>1</sup>, Moura RFM<sup>1</sup>, Ribeiro Júnior MM<sup>1</sup>, Braga IA<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade de Uberaba

**Introdução:** Os transtornos psiquiátricos constituem importante causa de morbidade na população geral, com prevalência estimada entre 5% e 20% no Brasil. Dados do DATASUS indicam que correspondem a aproximadamente 10% a 15% dos atendimentos especializados em saúde mental. Evidências sugerem maior carga desses transtornos em indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 (DM1), porém estimativas quantitativas nacionais permanecem limitadas. Este estudo teve como objetivo quantificar a prevalência de transtornos psiquiátricos em indivíduos com DM1 no Brasil e comparar com a população geral.

**Métodos:** Realizou-se análise quantitativa a partir de busca sistematizada em PubMed, SciELO e Google Scholar, incluindo estudos brasileiros com indivíduos  $\geq 11$  anos, com definição clara de transtornos psiquiátricos e uso de instrumentos validados. Foram selecionados estudos com maior rigor metodológico e comparabilidade. Calculou-se a prevalência média e estimou-se o odds ratio (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) a partir de estudo caso-controle.

**Resultados:** As prevalências de transtornos psiquiátricos em adultos com DM1 foram de 42,5% e 54,8%, resultando em média de 48,65%, enquanto a média global foi de 42,62%. Esses valores contrastam com a prevalência de 10%–15% observada na população geral segundo DATASUS. No estudo caso-controle, a prevalência foi de 30,56% em DM1 versus 15,56% em controles, com OR=2,39 (IC95% 0,82–6,99). Transtornos específicos também apresentaram alta frequência, com ansiedade até 40,4% e depressão até 20,5%.

**Discussão:** Indivíduos com DM1 apresentam prevalência de transtornos psiquiátricos aproximadamente duas a quatro vezes maior que a população geral, com magnitude de efeito consistente entre estudos. Apesar da amplitude do IC, atribuível ao tamanho amostral, a convergência dos achados sustenta associação clinicamente relevante. Esses resultados reforçam a necessidade de rastreamento sistemático de saúde mental em pacientes com DM1 e integração entre cuidados endocrinológicos e psiquiátricos, com potencial impacto na adesão terapêutica e controle metabólico.

**Avaliação do potencial antiglicação *in vitro* de folhas de *Cnidoscolus aconitifolius* em diferentes estágios de desenvolvimento e condições de luminosidade**

Maciel JS<sup>1</sup>, Nunes EVS<sup>1</sup>, Cardoso FN<sup>2</sup>, Hispagnol GF<sup>1</sup>, Baviera AM<sup>2</sup>, Pilon AC<sup>3</sup> -

<sup>1</sup>UNESP - Instituto de Química, Araraquara, São Paulo, Brasil. - Química Orgânica,

<sup>2</sup>Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas,

Araraquara, São Paulo, Brasil. - Departamento de Análises Clínicas, <sup>3</sup>UNESP – Instituto de Química, Araraquara, São Paulo, Brasil. - Química Orgânica

**INTRODUÇÃO:** A formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) está associada às complicações do diabetes mellitus, sendo um alvo relevante na prospecção de compostos bioativos. Produtos naturais destacam-se como fontes de moléculas com atividade antioxidante e antiglicação. *Cnidoscolus aconitifolius* (Euphorbiaceae) apresenta potencial para atuar na inibição da glicação e do estresse oxidativo.

**MÉTODOS:** Folhas de *Cnidoscolus aconitifolius* em diferentes estágios (jovens e adultas) e condições de luminosidade (sol e sombra), além de látex, foram submetidas à extração hidrometanólica e por decocção. Os extratos foram analisados por LC-MS/QToF. A atividade antiglicação *in vitro* foi avaliada por ensaio com albumina sérica bovina (BSA, 10 mg/mL) e glicose (0,5 M), com quantificação de AGEs por fluorescência. A carbonilação proteica (PCO) foi utilizada como marcador de estresse oxidativo, e alterações estruturais proteicas foram avaliadas por SDS-PAGE ( $p < 0,05$ ).

**RESULTADOS:** Os extratos de *Cnidoscolus aconitifolius* apresentaram atividade significativa antiglicação, com redução de AGEs fluorescentes em relação ao controle glicado. O extrato por decocção (Chá 8) apresentou maior inibição (~40–45%), seguido por folhas jovens (FJ, ~25–30%), folhas adultas superiores (FC, ~20–25%) e inferiores (FB, ~15–20%). Marcadores de oxidação proteica também foram reduzidos, com destaque para Chá 8 (~30–40%), seguido por FJ (~20–30%), FC (~15–25%) e FB (~10–20%). A análise de alterações estruturais proteicas indicou menor formação de agregados proteicos nos grupos tratados. A análise metabolômica evidenciou separação entre folhas, látex e decocções, além de diferenças entre estágios e condições de cultivo.

**DISCUSSÃO:** Os resultados indicam que os extratos de *Cnidoscolus aconitifolius* atuam na inibição da glicação e do estresse oxidativo *in vitro*. O maior efeito do extrato por decocção e de folhas jovens sugere influência do método de extração e do estágio de desenvolvimento na produção de metabólitos bioativos, possivelmente fenólicos e flavonoides. A metabolômica corrobora essa hipótese ao evidenciar perfis químicos distintos.

**INTERAÇÃO ENTRE DIABETES MELLITUS INSULINO-DEFICIENTE E FUNÇÃO TIREOIDIANA EM CÃES DIABÉTICOS NÃO INSULINIZADOS: ANÁLISE CLÍNICA, METABÓLICA E FISIOLÓGICA**

Mora G<sup>1</sup>, Nunes MT<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade de São Paulo - USP - Departamento de Fisiologia

O diabetes mellitus insulino-deficiente canino (DMID) é uma endocrinopatia marcada por instabilidade metabólica decorrente da perda funcional das células beta pancreáticas. Embora esse quadro seja bem reconhecido, as adaptações endócrinas que ocorrem no início da doença ainda não estão totalmente esclarecidas. Em modelos murinos desenvolvidos em nosso laboratório, o DMID foi associado à redução da atividade tireoideana, e a suplementação com triiodotironina melhorou o controle glicêmico. Esses achados sugerem uma interação funcional entre o metabolismo da glicose e o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. Com base nisso, este estudo avaliou se cães com DMID recém-diagnosticados, antes do início da insulino-terapia, já apresentam alterações tireoidianas como parte da resposta metabólica inicial.

Foram incluídos 22 cães, sendo 10 controles hígidos e 12 com DMID recém-diagnosticado, todos avaliados antes do tratamento com insulina. Os animais foram submetidos a exame clínico e a investigação laboratorial padronizada, incluindo hemograma, bioquímica sérica, urinálise e dosagens séricas de hormônio estimulante da tireoide (TSH), tiroxina total (T4 total) e tiroxina livre por diálise de equilíbrio (T4 livre). As análises estatísticas foram realizadas no GraphPad Prism 10. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk, e as comparações entre grupos foram feitas com teste t não pareado ou Mann-Whitney, conforme a distribuição, adotando-se  $p < 0,05$ .

Os cães do grupo DMID apresentaram hiperglicemia acentuada ( $p < 0,0001$ ), hipertrigliceridemia ( $p = 0,0384$ ), aumento sérico de alanina aminotransferase ( $p = 0,0277$ ), de fosfatase alcalina ( $p = 0,0214$ ) e de beta-hidroxibutirato ( $p < 0,005$ ), além de glicosúria ( $p = 0,0007$ ), proteinúria ( $p < 0,05$ ) e cetonúria, achados compatíveis com descompensação metabólica. Na avaliação tireoideana, observou-se redução do TSH ( $p = 0,0342$ ) e do T4 livre ( $p = 0,0009$ ) no grupo DMID, enquanto o T4 total não diferiu significativamente entre os grupos. Essa redução foi mais evidente nas fêmeas. Apesar da diferença estatística observada para o TSH, parte dos cães diabéticos manteve valores dentro do intervalo de referência, embora concentrados na faixa inferior.

Em conjunto, os resultados indicam que o DMID, ainda antes da insulino-terapia, está associado a alterações da função tireoideana em cães. Esse padrão sugere redução funcional do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide no contexto da desregulação metabólica do DMID, com semelhança ao que é descrito na síndrome do eutireoideano doente. Além disso, os dados levantam a possibilidade de que essas alterações tireoidianas participem da própria descompensação metabólica associada à deficiência de insulina, em concordância com os achados observados previamente em modelos murinos. Também é plausível que processos inflamatórios e a produção de espécies reativas de oxigênio em diferentes tecidos, no contexto do DMID, contribuam para modular o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, hipótese que deverá ser explorada em estudos futuros.

## **COMPLICAÇÕES OCULARES IDENTIFICADAS EM MUTIRÃO DE DIABETES NO NOROESTE PAULISTA**

Cury GR<sup>1</sup>, Leal MER<sup>1</sup>, Bueno LF<sup>1</sup>, Shinsato RN<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium

### **INTRODUÇÃO**

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica associada ao desenvolvimento de diversas complicações micro e macrovasculares, importantes causas de morbimortalidade entre os pacientes, destacando-se a neuropatia e a retinopatia diabética. Nesse contexto, o rastreamento periódico dessas complicações é fundamental para possibilitar o diagnóstico precoce e a implementação de intervenções terapêuticas oportunas, contribuindo para a redução de desfechos adversos e melhoria do prognóstico clínico.

### **METODOLOGIA**

Estudo observacional, descritivo e transversal realizado em mutirão de rastreamento de complicações do DM em Araçatuba (SP). Os dados foram coletados por ficha padronizada contendo informações demográficas, antecedentes, medidas ambulatoriais e presença de complicações. Depois, foram organizados em planilha do Microsoft Excel e analisados no software Jamovi. Avaliaram-se retinopatia diabética e edema macular, segundo protocolos padronizados, com avaliação clínica e oftalmológica. A classificação da retinopatia diabética foi realizada considerando o pior olho como representativo do paciente, para evitar duplicação da unidade de análise e minimizar viés decorrente da correlação entre os olhos de um mesmo indivíduo, enquanto o edema macular foi considerado presente quando identificado em pelo menos um dos olhos. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido e o estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium (Unisalesiano).

### **RESULTADOS**

Foram avaliados 69 pacientes com DM. A prevalência de retinopatia diabética foi 40,6%; enquanto 59,4% não apresentaram sinais. Entre os casos: retinopatia não proliferativa leve 11,6%; moderada 7,2%; severa 7,2%; pós-laser 5,8%. Formas proliferativas totalizaram 8,7% (proliferativa 2,9%; pós-laser 1,4%; com hemorragia vítrea e/ou descolamento 4,3%). A prevalência de edema macular foi 18,8%. Esses achados demonstram uma alta prevalência de alterações retinianas em pacientes diabéticos avaliados em contexto de rastreamento, reforçando a importância da detecção precoce e do acompanhamento oftalmológico regular para prevenção da perda visual.

### **DISCUSSÃO**

A retinopatia diabética é causa importante de perda visual evitável em adultos. A prevalência observada (40,6%) excede estimativas descritas na literatura, possivelmente refletindo seleção de pacientes com maior tempo de doença, controle glicêmico inadequado ou acompanhamento irregular — características comuns em mutirões de rastreamento. O edema macular (18,8%) também foi superior a estimativas nacionais (~7%), indicando presença de estágios mais avançados na amostra. Mutirões ampliam o acesso ao diagnóstico e evidenciam lacunas na assistência ao paciente diabético, reforçando a necessidade de estratégias preventivas e de seguimento oftalmológico

regular.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2023-2024. São Paulo: SBD, 2023. Acesso em: 15 mar. 2026.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care, 2024. Acesso em: 15 mar. 2026.

CARNEIRO, L. F. DA S. A. et al. Rastreamento da retinopatia diabética pelo médico generalista na Atenção Primária de Saúde do Brasil. Rev Bras Oftalmol, v.83, e0014, 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolos sobre retinopatia diabética. Acesso em: 15 mar. 2026.

## **ASSOCIAÇÃO ENTRE COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO E DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA: ANÁLISE TRANSVERSAL DO NHANES 2017-2020.**

Miranda GCC<sup>1</sup>, Ono YK<sup>1</sup>, Ferreira GS<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade Municipal de São Caetano do Sul - Faculdade de Medicina

### **INTRODUÇÃO**

A doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) é a principal causa de doença hepática crônica globalmente. Sua crescente prevalência relaciona-se à obesidade, dieta inadequada, inatividade física e comportamento sedentário (CS). Embora a inatividade física seja reconhecida como fator de risco, os efeitos do CS — definido como tempo sentado com baixo gasto energético — são menos estudados, e não está claro se esse efeito é independente da atividade física e de comorbidades metabólicas. Assim, investigamos a associação entre CS e prevalência de MASLD em adultos da população americana utilizando dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES).

### **MÉTODOS**

Este trabalho seguiu um delineamento transversal, utilizando dados do NHANES (2017 - março de 2020). A amostra foi composta por adultos ( $\geq 20$  anos) que possuíam dados completos de elastografia hepática transitória (FibroScan) e tempo sentado autorreferido. A MASLD foi definida pela presença de esteatose hepática ( $CAP \geq 285$  dB/m) associada a pelo menos um critério de síndrome metabólica (definido por diagnóstico autorreferido, parâmetros clínico-laboratoriais alterados ou uso de medicação correspondente). Gestantes, indivíduos com alto consumo de álcool ( $\geq 30$ g/dia para homens ou  $\geq 20$ g/dia para mulheres), hepatite (B/C), em uso de medicamentos conhecidos por influenciar o acúmulo de lipídios hepáticos foram excluídos. O CS foi analisado em quintis de tempo sentado. A associação entre CS e MASLD foi avaliada por regressão logística simples e ajustada para potenciais fatores confundidores e mediadores em um modelo hierárquico, sempre considerando o desenho amostral complexo do estudo.

### **RESULTADOS**

A amostra final incluiu 2.921 adultos, representando aproximadamente 192 milhões de indivíduos na população americana. A prevalência de MASLD foi de 34% e a fibrose hepática esteve presente em 8,8% dos participantes. Indivíduos no quintil mais elevado de CS apresentaram maior prevalência de MASLD em comparação ao quintil mais baixo (45% vs 27%). Na análise não ajustada, o maior quintil apresentou OR = 2,15 (IC95%: 1,61-2,89) para MASLD em comparação ao 1º quintil. Após ajustes para fatores sociodemográficos, atividade física e mediadores metabólicos (sobrepeso/obesidade, dislipidemia, hipertensão e pré diabetes/diabetes), a associação permaneceu significativa (OR = 2,04; IC95%: 1,36 - 3,06). Análises estratificadas mostraram que mesmo em pessoas ativas ou inativas o CS está

associado a maior probabilidade de MASLD.

## **DISCUSSÃO**

Os resultados demonstram uma associação independente entre CS e maior probabilidade de MASLD na população adulta americana, avaliada por elastografia hepática transitória. Diferentemente de estudos prévios que utilizaram marcadores indiretos de esteatose ou apenas indivíduos com sobrepeso/obesidade, este estudo empregou elastografia hepática, método de maior acurácia diagnóstica e avaliou a população em geral. Os resultados reforçam a necessidade de intervenções voltadas à redução do tempo sedentário como estratégia para prevenção da MASLD.

**WAIST CIRCUMFERENCE MEASUREMENT AND ITS RELATIONSHIP WITH THE DIAGNOSIS OF METABOLICALLY HEALTHY OBESITY IN ADULT WOMEN**

Benzoni GG<sup>1</sup>, Ortiz GU<sup>1</sup>, Fogagnolo C<sup>1</sup>, Silva BM<sup>1</sup>, Freitas EC<sup>2</sup> - <sup>1</sup>Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, <sup>2</sup>Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto

**INTRODUCTION:** Obesity is associated with an increased risk of cardiometabolic disorders and the development of chronic non-communicable diseases (NCDs). However, a subset of individuals with obesity presents a reduced risk profile and is classified as having Metabolically Healthy Obesity (MHO). There is still no universal definition for this classification. Waist circumference (WC) is frequently used as part of the diagnostic criteria, as it is an indirect measure of visceral fat accumulation, easy to apply, and low cost. However, there is no consensus regarding the measurement site of WC, which can be assessed at the superior border of the iliac crest or at the midpoint between the lowest rib and the iliac crest. This methodological variability contributes to inconsistencies in the diagnostic criteria for MHO. **METHODS:** 27 adult women (18 to 45 years old) with grade I and II obesity were evaluated. Waist circumference was measured at both recommended sites. Visceral fat mass (VF) was estimated using dual-energy X-ray absorptiometry (iDXA). Spearman correlation analysis was performed after verification of assumptions, using SPSS software version 20.0. (CAAE: 82804424.1.0000.5659). **RESULTS:** Both WC measurements, at the midpoint between the lowest rib and the iliac crest and at the superior border of the iliac crest, showed strong and positive correlations with visceral fat. However, the measurement taken at the superior border of the iliac crest showed a numerically higher correlation with VF ( $r = 0.729$ ) compared to the midpoint measurement ( $r = 0.664$ ). **DISCUSSION:** Considering that WC measurement, in the context of MHO, aims to reflect cardiometabolic risk associated with visceral fat accumulation, the findings suggest that the measurement taken at the superior border of the iliac crest may be more appropriate for this purpose. However, studies with larger sample sizes are needed to standardize the measurement site in order to improve the consistency of MHO diagnostic criteria and ensure that this classification truly represents lower cardiovascular risk compared to metabolically unhealthy obesity. **ACKNOWLEDGMENTS:** The authors thank the study participants and the São Paulo Research Foundation (FAPESP – Grant No. 2024/13009-0) for financial support. **REFERENCES:** Schulze MB, Stefan N. Metabolically healthy obesity: from epidemiology and mechanisms to clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2024;20(11):633–646. doi:10.1038/s41574-024-01008-5.

## PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E IMPACTO FINANCEIRO DAS HOSPITALIZAÇÕES POR DIABETES MELLITUS TIPO 2 NO ESTADO DE SÃO PAULO EM 2025

Martins G<sup>1</sup>, Souza LN<sup>1</sup>, Colete TA<sup>1</sup>, Gouvea IS<sup>1</sup>, Genestreti PRR<sup>1</sup> - <sup>1</sup>UNAERP

**Introdução:** Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) é um dos principais agravos de saúde pública global e segundo estimativas recentes, o Brasil ocupa a sexta posição mundial na prevalência dessa doença.<sup>1</sup> Além da elevada proporção de casos subdiagnosticados, fato que contribui para a progressão silenciosa de complicações<sup>2</sup>, o diabetes é responsável por alta morbimortalidade e consequente carga econômica expressiva ao Sistema Único de Saúde (SUS). Nesse contexto, o presente estudo busca analisar os custos com hospitalizações relacionadas à DM2 no estado de São Paulo em 2025.

**Métodos:** Trata-se de uma pesquisa descritiva e quantitativa, fundamentada em dados secundários da base de morbidade hospitalar (SIH/SUS), disponibilizados pelo sistema TABNET-DATASUS.<sup>3</sup> Empregou-se como variáveis o ano de 2025, a idade e o sexo. Considerou-se os registros classificados no grupo de diabetes mellitus (CID-10; E11-E14), no qual o DM2 apresenta predominância epidemiológica. Devido à falta de dados consolidados para o período avaliado, utilizou-se estimativas baseadas em séries temporais e tendências observadas de 2015 a 2024.<sup>2</sup> **Resultados:** No Brasil, foram registradas 80.617 admissões hospitalares por DM2 em 2024, com custo de R\$ 75,7 milhões ao SUS. No território paulista, os gastos apresentaram crescimento progressivo nos últimos anos, passando de cerca de R\$ 12 milhões em 2015 para R\$ 18,5 milhões em 2024. Para 2025, estima-se gastos de R\$ 19 e 22 milhões, mantendo uma tendência ascendente.<sup>2</sup> Esse incremento está relacionado ao envelhecimento populacional, considerando que 63% das hospitalizações ocorrem em indivíduos com mais de 60 anos.<sup>3</sup> Ademais, observa-se discreta predominância do sexo masculino, correspondendo a cerca de 53% dos casos. Destaca-se ainda que aproximadamente 72% das admissões em hospitais decorrem de complicações evitáveis<sup>3</sup>, como doenças cardiovasculares, insuficiência renal e amputações. Ressalta-se que os valores se referem exclusivamente às despesas hospitalares diretas, não incluindo gastos com medicamentos de uso contínuo para controle da glicemia, que podem representar parcela significativa do tratamento, nem custos indiretos, como perda de produtividade e aposentadoria precoce, os quais correspondem a mais de 70% do dispêndio total da patologia.<sup>2</sup> **Discussão:** Diante desse cenário adverso, fica claro que o fenômeno em questão mantém relação com o envelhecimento demográfico e a presença de fatores de risco cardiovasculares, como sobrepeso e obesidade. Além disso, a prevalência de homens diabéticos internados associa-se a menor busca pelos serviços de saúde e adesão ao tratamento por esse grupo, bem como hábitos de vida. Assim, A Linha de Cuidado em Diabetes, com ênfase em educação, assume um papel central na redução dos custos vinculados a internações por DM2 no estado mais populoso do Brasil. Nesse sentido, os profissionais da saúde precisam ser continuamente atualizados em relação às diretrizes de diagnóstico e tratamento da doença e suas complicações, a fim de garantir um manejo clínico adequado e acompanhamento efetivo dos pacientes. Paralelamente, destaca-se para os portadores dessa condição, a importância da promoção de hábitos saudáveis, prática regular de atividade física, alimentação equilibrada e adesão terapêutica, estratégias que requerem a atuação da atenção primária à saúde. Tal abordagem pode, por fim, contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos acometidos e mitigação do ônus econômico crescente decorrente das admissões hospitalares por DM2 no SUS.

## CARACTERIZAÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO-TECIDO ADIPOSE EM CAMUNDONGOS TLR4<sup>-/-</sup>: IMPLICAÇÕES NAS VIAS DE INFLAMAÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO

Mente G<sup>1,2</sup>, Gabriel LS<sup>1</sup>, Hirata AE<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade federal de São Paulo - Departamento de Fisiopatologia, <sup>2</sup>Universidade Presbiteriana Mackenzie

**Introdução:** A manutenção da homeostase energética depende da comunicação entre o hipotálamo e o tecido adiposo, mediada por sinais hormonais, neurais e inflamatórios. O hipotálamo, por meio de núcleos como o arqueado, paraventricular e ventromedial, integra sinais metabólicos e regula respostas autonômicas que influenciam o balanço energético. O tecido adiposo, por sua vez, atua como órgão endócrino, secretando citocinas pró-inflamatórias, sendo sua expansão associada a um estado de inflamação crônica de baixo grau, resistência à insulina e estresse oxidativo. Nesse contexto, o receptor Toll-like 4 (TLR4) destaca-se como mediador da interface entre sistema imune e metabolismo. Sua ativação está associada à neuroinflamação no sistema nervoso central e à resposta inflamatória no tecido adiposo, além de contribuir para a produção de espécies reativas de oxigênio. Assim, o TLR4 desempenha papel relevante na regulação do eixo hipotálamo–tecido adiposo e nas vias de inflamação e estresse oxidativo. **Métodos:** Trata-se de um estudo experimental com análise de expressão proteica por meio da técnica de Western blotting. Foram utilizados tecidos previamente coletados de camundongos controle (WT) e nocaute para TLR4 (TLR4<sup>-/-</sup>), incluindo hipotálamo, tecido adiposo branco e tecido adiposo marrom. As amostras foram organizadas em grupos controle (WT) e nocaute para TLR4 (TLR4<sup>-/-</sup>), para a comparação da expressão de proteínas associadas às vias inflamatórias e ao estresse oxidativo entre os grupos. **Resultados:** Resultados preliminares indicaram que, no tecido adiposo branco, camundongos TLR4<sup>-/-</sup> apresentaram diminuição significativa (24%) na expressão de NOX2, subunidade da NADPH oxidase associada à geração de espécies reativas de oxigênio. Além disso, foi observada a diminuição na expressão de pJNK (20%), um importante marcador de ativação de vias inflamatórias. Dados anteriores do nosso grupo demonstraram menor produção de superóxido nas ilhotas pancreáticas isoladas além, de prevenir o aumento na produção de EROs, mesmo quando desafiadas com mix de citocinas e alta concentração de glicose. Além disso, o músculo dos animais TLR4<sup>-/-</sup> também apresentaram menor fosforilação da JNK. Esses dados apontam uma possível diminuição do estresse oxidativo e da atividade inflamatória na ausência do TLR4 nesse tecido em estado basal. A análise do tecido adiposo marrom e hipotálamo estão em processamento, bem como a análise de expressão proteica das vias: inflamatória (NF- $\kappa$ B, JNK e p38mapk), estresse oxidativo (NOX2 e iNOS); moléculas antioxidantes (SOD, CAT, GPx e Nrf2) e termogênica (UCP1).

**ANÁLISE DE SATISFAÇÃO DE PACIENTES DIABÉTICOS EM BARRETOS SOBRE O USO DE CADERNETA PARA PORTADORES DE DM1 E DM2**

Cabral GS<sup>1</sup>, Torrezan AJL<sup>1</sup>, Marques GC<sup>1</sup>, Salis LVV<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos Dr. Paulo Prata

**INTRODUÇÃO:** A Diabetes Mellitus (DM), doença crônica não transmissível caracterizada pela hiperglicemia, representa um importante desafio de saúde pública no Brasil. Entre os principais obstáculos no Sistema Único de Saúde (SUS) destacam-se a fragmentação do cuidado e a baixa adesão ao tratamento. Nesse contexto, a utilização de uma caderneta informativa e de acompanhamento pode contribuir para melhorar a comunicação entre profissionais de saúde e pacientes. **OBJETIVOS:** Avaliar a satisfação de pacientes diabéticos em relação ao uso de uma caderneta desenvolvida pelos autores, além de descrever o perfil sociodemográfico dos participantes.

**MATERIAIS E MÉTODOS:** Estudo prospectivo, descritivo e avaliativo, realizado no Ambulatório Médico de Especialidades (AME) de Barretos/SP. A amostra, por conveniência, incluiu pacientes diabéticos que receberam a caderneta na primeira consulta. Após três meses, foi aplicado um questionário de satisfação baseado na escala CSAT (Customer Satisfaction Survey), contendo questões quantitativas e qualitativas. Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva. **RESULTADOS**

**PARCIAIS:** Foram incluídos 43 pacientes que receberam a caderneta. Destes, 21 foram excluídos por ausência de resposta após três tentativas de contato e 9 por não utilizarem o material, resultando em 13 pacientes efetivamente analisados. Entre os participantes que utilizaram a caderneta, 100% foram classificados como “muito satisfeitos”. Desses, 7 atingiram a pontuação máxima (30 pontos), enquanto os demais apresentaram pontuações entre 25 e 29 pontos. A análise qualitativa evidenciou percepções positivas, com destaque para a utilidade nas anotações de glicemia e medicações, além de sugestões de melhoria relacionadas ao espaço para registros e inclusão de orientações nutricionais. **CONCLUSÃO:** Os resultados parciais indicam elevada aceitação da caderneta entre os usuários, com alto grau de satisfação e potencial como ferramenta de apoio ao autocuidado e à comunicação em saúde. No entanto, os achados devem ser interpretados com cautela devido ao reduzido tamanho amostral e possível viés de seleção.

**Palavras-chave:** Diabetes mellitus; satisfação do paciente; educação em saúde; instrumentos de registro.

**COMBINED EXERCISE TRAINING ENHANCES UCP-1 EXPRESSION AND REDUCES SMAD2/3 SIGNALING WHILE ATTENUATING INFLAMMATION IN BROWN ADIPOSE TISSUE OF AGED MICE**

Ortiz GU<sup>1</sup>, Marafon BB<sup>1</sup>, Pinto AP<sup>2</sup>, Silva ASR<sup>2,1</sup>, de Freitas EC<sup>2,1</sup> - <sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, <sup>2</sup>Escola de Educação Física e Esportes de Ribeirão Preto

**INTRODUCTION:** Aging is associated with impaired brown adipose tissue (BAT) function, characterized by reduced UCP-1 expression, which compromises thermogenesis and contributes to metabolic disorders such as obesity and type 2 diabetes. This decline appears to be, at least in part, driven by chronic low-grade inflammation and activation of the TGF- $\beta$ /SMAD2/3 signaling pathway, both of which are implicated in fibrosis, tissue remodeling, and repression of UCP-1 transcriptional programs. Emerging evidence suggests that physical exercise can modulate pro-inflammatory cytokine production and attenuate SMAD2/3 signaling. However, whether exercise can restore UCP-1 expression while concomitantly modulating inflammatory and SMAD2/3-related pathway in the BAT of aged individuals remains poorly understood. Thus, this study aimed to evaluate the effects of exercise training on UCP-1, IL-1 $\beta$ , and SMAD2/3, pSMAD2/3 expression in the BAT of young and aged mice. **METHODS:** Analysis of protein expression in BAT from young (6 months) and aged (26 months) mice, either sedentary or exercise-trained, were evaluated by Western blot. The training protocol consisted of combined training, with aerobic endurance exercise performed on a treadmill three times per week and resistance (strength) exercise performed on a vertical ladder twice per week for 8 weeks. UCP-1, pro-IL-1 $\beta$ , mature IL-1 $\beta$ , and SMAD2/3 (total and phosphorylated) were quantified. Data were analyzed using two-way ANOVA ( $\alpha=5\%$ ). **RESULTS:** Exercise significantly increased UCP-1 expression ( $p=0.005$ ), independently of age. Aging significantly increased pro-IL-1 $\beta$  ( $p<0.001$ ) and mature IL-1 $\beta$  ( $p=0.001$ ), with a significant age  $\times$  exercise interaction ( $p\leq 0.001$ ). Mean comparisons revealed that exercise reduced both pro-IL-1 $\beta$  and mature IL-1 $\beta$  levels in aged mice, whereas no reduction was observed in young animals. Regarding SMAD signaling, exercise significantly reduced the p-SMAD2/3/SMAD2/3 ratio ( $p<0.001$ ) compared to sedentary animals in an age-independent manner. **DISCUSSION:** The increase in UCP-1 expression independently of age suggests that BAT retains functional plasticity in response to exercise even during aging. The reduction in SMAD2/3 phosphorylation ratio induced by exercise independently of age suggests that its downregulation may relieve inhibitory constraints on BAT activation, thereby facilitating metabolic adaptation even in older age. Regarding IL-1 $\beta$ , the age-dependent interaction indicates that exercise selectively attenuates both pro and mature IL-1 $\beta$  levels in aged mice, while having minimal or no suppressive effect in young animals, a pattern consistent with literature showing that exercise restores immune homeostasis primarily under conditions of heightened inflammatory burden. Research supported by the São Paulo Research Foundation (2019/11820-5; 2022/00221-6; 2022/15078-4; 2022/09100-7).

**Relato de caso: Hemicoreia hiperglicêmica não cetótica como manifestação de diabetes mellitus descompensada.**

Ramiro GS<sup>1</sup>, Agüena MJB<sup>1</sup>, Silva ALB<sup>1</sup>, Oliveira CPF<sup>1</sup>, Teixeira CB<sup>1</sup>, Belíssimo LM<sup>2</sup>, Santos RA<sup>2</sup> - <sup>1</sup>FAMERP - Clínica Médica, <sup>2</sup>FAMERP - Endocrinologia

**Introdução:** Coreia é um distúrbio de movimento de contrações rápidas e involuntárias, não padronizadas, que afetam, membros, face e tronco. Uma das causas é hiperglicemia não cetótica que ocorre no paciente diabético tipo 2 mal controlado. Os pacientes podem ter regressão sintomática mediante controle glicêmico, havendo casos com sintomas mais persistentes.

**Métodos:** Relato de caso clínico retrospectivo, observacional, com base em dados de prontuário eletrônico obtidos em hospital terciário.

**Resultados:** Paciente feminino, 67 anos, com diagnóstico de diabetes mellitus há mais de 20 anos. Referia difícil controle glicêmico, apesar do uso de insulina em esquema basal-bolus, com última hemoglobina glicosilada de 17,5%. Buscou pronto atendimento devido movimentos involuntários repetitivos e intermitentes há 3 dias, sem outros sintomas associados. Observou-se movimentos coreiformes em hemiface e membro superior esquerdos, com mímica facial, linguagem e motricidade ocular extrínseca preservadas. Em exames, evidenciou-se glicemia sérica de 837 mg/dL, sódio sérico de 125 mEq/L (corrigido: 136 mEq/L), ureia de 71,9 mg/dL e cetonemia capilar de 0,6, sem outras alterações relevantes. Realizado tomografia craniana que demonstrou hiperdensidade em núcleo caudado e núcleo lentiforme à direita, sugestivos de hemicoreia hiperglicêmica não cetótica. Eletroencefalograma em vigília normal para a idade. Iniciado tratamento com insulina regular em bomba de infusão contínua conforme protocolo institucional. Paciente evoluiu com melhora parcial dos movimentos coreiformes após atingido controle glicêmico, permanecendo em regime de internação para ajuste de esquema terapêutico.

**Discussão:** Hemicoreia hiperglicêmica não cetótica, é uma condição neurológica com prevalência de 1 a cada 100.000 pessoas, em que a hiperglicemia desencadeia transtornos de movimento, decorrente de seus efeitos sobre o metabolismo de neurônios e células gliais nos núcleos da base. O aumento da viscosidade sanguínea compromete o funcionamento da barreira hemato-encefálica, levando à isquemia transitória e à anaerobiose, causando dano celular, evidenciado através da hiperosmolaridade sérica (322 mOsm/Kg) na paciente em questão. Microangiopatia configura-se como outro fator de risco, comum em indivíduos com diabetes mellitus descontrolado a longo prazo. Além disso, na hiperglicemia não cetótica, ocorre depleção do neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA), ocasionando inibição da via indireta de circuitos motores extrapiramidais e hiperatividade talâmica, manifesta nos movimentos hipercinéticos em topografia contralateral à área afetada. Já na cetoacidose, o GABA é passível de síntese hepática. Os achados tomográficos apresentam-se como diagnóstico diferencial de hemorragia aguda no cenário de atendimento de emergência e tratam-se de alterações reversíveis mediante controle glicêmico adequado - sua regressão aos exames de imagem acompanha remissão sintomática. Tal resposta terapêutica sustenta hipótese diagnóstica determinada essencialmente pela tríade de achados clínicos, de imagem e de comprovação laboratorial (hiperglicemia sem cetose). Conclui-se que o

diabetes mellitus pode causar alterações sensitivas e motoras quando descompensado e seu tratamento tardio pode determinar irreversibilidade de tais manifestações.

**COMPARATIVE EFFICACY OF TIRZEPATIDE VERSUS SEMAGLUTIDE FOR WEIGHT LOSS IN ADULTS WITH OVERWEIGHT OR OBESITY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF HEAD-TO-HEAD STUDIES**

Paccola GP<sup>1</sup>, de Oliveira RF<sup>1</sup>, Mochetti MM<sup>2</sup>, Razera FPM<sup>1</sup>, Vecchi R<sup>1</sup>, Montanher RCP<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade do Oeste Paulista - Faculdade de Medicina de Jaú, <sup>2</sup>Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina de Bauru

**Introduction:** Obesity is a chronic and progressive disease associated with increased morbidity, mortality, and healthcare costs. Among pharmacological treatments, incretin-based therapies such as semaglutide and tirzepatide have demonstrated significant weight reduction and metabolic benefits. However, direct head-to-head comparative evidence between these agents remains limited, and the magnitude of their relative efficacy and safety remains uncertain. Therefore, this study aimed to compare the efficacy and safety of tirzepatide versus semaglutide for weight reduction in adults with overweight or obesity using direct comparative evidence.

**Methods:** A systematic review and meta-analysis were conducted in accordance with PRISMA guidelines and registered in PROSPERO. PubMed, Scopus, Cochrane Central, and Web of Science were searched through February 2026. Randomized controlled trials and observational studies directly comparing tirzepatide and semaglutide in adults with overweight or obesity with at least 6 months of follow-up were included. The primary outcome was percentage change in body weight from baseline. Secondary outcomes included absolute weight change (kg), achievement of weight-loss thresholds ( $\geq 5\%$ ,  $\geq 10\%$ ,  $\geq 15\%$ , and  $\geq 20\%$ ), HbA1c change, and safety outcomes. Risk of bias was assessed using the RoB 2 tool for randomized trials and the ROBINS-I tool for observational studies. Prespecified subgroup analyses were performed according to follow-up duration (6 and  $\geq 12$  months). Random-effects models were used for all meta-analyses.

**Results:** Ten studies including 41,381 participants were included. Tirzepatide resulted in greater percentage weight reduction compared with semaglutide (mean difference  $-4.28$  percentage points; 95% CI  $-5.28$  to  $-3.28$ ;  $p < 0.00001$ ) and greater absolute weight reduction (mean difference  $-4.43$  kg; 95% CI  $-5.56$  to  $-3.30$ ;  $p < 0.00001$ ). Tirzepatide also increased the likelihood of achieving  $\geq 10\%$ ,  $\geq 15\%$ , and  $\geq 20\%$  weight loss, with no significant difference at the  $\geq 5\%$  threshold. HbA1c reduction was greater with tirzepatide (mean difference  $-0.29\%$ ; 95% CI  $-0.44$  to  $-0.14$ ;  $p = 0.0002$ ). However, tirzepatide was associated with a higher risk of treatment discontinuation and serious adverse events, while overall adverse events and gastrointestinal adverse events were similar between groups. Heterogeneity ranged from low to moderate across the main analyses.

**Discussion:** In this systematic review and meta-analysis of direct head-to-head studies, tirzepatide demonstrated superior efficacy for weight reduction and glycemic control compared with semaglutide, although with higher risks of treatment discontinuation and serious adverse events. Results were consistent across prespecified subgroup analyses by follow-up duration (6 and  $\geq 12$  months), supporting the robustness of the findings. Given the increasing clinical use of these agents, these findings provide clinically

meaningful comparative evidence and may help guide therapeutic decision-making in the management of overweight and obesity.

## PT.044

### **Role of Corticosterone in the Regulation of Hepatic Lipid and Carbohydrate Metabolism During Acute Cold Stress**

Passos GF<sup>1</sup>, Morgan HJN<sup>1</sup>, Ruiz LC<sup>1</sup>, Camargo Neto JB<sup>2</sup>, Pereira Silva A<sup>2</sup>, Santos ARM<sup>1</sup>, Zanon NM<sup>1</sup>, Heck LC<sup>1</sup>, Filippin EA<sup>2</sup>, Camporez JPG<sup>1</sup>, Kettelhut IC<sup>2</sup>, Navegantes LCC<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP-RP - Departamento de Fisiologia, <sup>2</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP-RP - Departamento de Bioquímica e Imunologia

The interaction between the Sympathetic Nervous System (SNS) and the HPA axis (hypothalamus–pituitary–adrenal) is a central component of the stress response that, when dysregulated, can compromise the metabolic health of individuals. In previous studies, we demonstrated that the SNS in rodents exposed to cold activates hepatic gluconeogenesis via CREB signaling, but much little is known about the physiological role of glucocorticoids in this metabolic challenge. Therefore, the present study tested the hypothesis that corticosterone participates in the alterations of hepatic carbohydrate and lipid metabolism in response to cold. For this, 12-week-old male mice (C57/Bl6J), sham or subjected to bilateral surgical removal of the adrenal gland (ADX), were kept at room temperature (28°C) or exposed to cold (4°C) for 6 hours. During this time, glycemia and rectal temperature were measured, and at the end the animals were euthanized for collection of plasma and liver for biochemical (glycogen, ketone bodies, FFA, and TAG), hormonal (insulin and corticosterone), and molecular analyses of protein content and phosphorylation status by *western blot* and gene expression by RT-PCR. Cold exposure increased plasma corticosterone concentrations and hepatic FoxO1 content and, in parallel, increased ketone bodies and FFA. All these effects were abolished or attenuated by adrenalectomy. Lipid deposition in the liver was also stimulated by thermal stress and attenuated by adrenalectomy. It was also observed that cold exposure increased glycemia and stimulated the gene expression of key gluconeogenic enzymes (PEPCK and G6Pase), but these effects were not altered by ADX. Our findings indicate a role of corticosterone in the regulation of hepatic lipid metabolism during acute thermal stress. CEUA: 065/2021

## FATORES DE RISCO PARA O DIABETES MELLITUS SEGUNDO O CADASTRO INDIVIDUAL DA ATENÇÃO BÁSICA DE UM MUNICÍPIO DO NORTE DE MINAS GERAIS

Diniz HJC<sup>1</sup>, Silva CSO<sup>2</sup>, Silva Junior RF<sup>3</sup>, Cordeiro RD<sup>1</sup>, Costa BG<sup>4</sup> - <sup>1</sup>AFYA Centro Universitário de Montes Claros, <sup>2</sup>Universidade Estadual de Montes Claros, <sup>3</sup>Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sudeste de Minas Gerais, <sup>4</sup>Faculdades Verde Norte

**Introdução:** O diabetes mellitus configura-se como um relevante problema de saúde pública, em razão de sua elevada prevalência e do impacto decorrente de suas complicações agudas e crônicas, que contribuem para o aumento das hospitalizações, da morbimortalidade e dos agravos cardiovasculares e cerebrovasculares. O manejo adequado dessa condição no âmbito da Atenção Primária à Saúde é fundamental para a prevenção de danos, o controle da doença e a melhoria da qualidade de vida das pessoas acometidas. Nesse cenário, a Atenção Básica exerce papel estratégico ao desenvolver ações de promoção da saúde, prevenção de agravos, diagnóstico oportuno, tratamento adequado, reabilitação, redução de danos e acompanhamento contínuo dos usuários. Com o objetivo de reorganizar, integrar e qualificar as informações em saúde em nível nacional, o Ministério da Saúde instituiu a estratégia e-SUS Atenção Básica, operacionalizada por diferentes instrumentos, entre eles a ficha de Cadastro Individual. A completude, a consistência e a qualidade do preenchimento desse instrumento são essenciais para a confiabilidade dos dados epidemiológicos e para o planejamento das ações em saúde. Diante disso, este estudo teve como objetivo analisar o preenchimento das fichas de Cadastro Individual do e-SUS Atenção Básica, com ênfase na identificação do registro de fatores associados ao desenvolvimento do diabetes mellitus.

**Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo, de abordagem documental, realizado a partir da análise das fichas de Cadastro Individual de usuários com diagnóstico de diabetes mellitus, adscritos à área de abrangência da Estratégia Saúde da Família. Foram analisadas variáveis sociodemográficas e informações relacionadas a fatores de risco para o desenvolvimento do diabetes mellitus, conforme os registros disponíveis no instrumento.

**Resultados:** evidenciaram fragilidades importantes no preenchimento das fichas de Cadastro Individual, especialmente no registro dos fatores predisponentes ao diabetes mellitus. **Discussão:** Observou-se elevada frequência de campos não preenchidos ou inadequadamente registrados, incluindo histórico familiar, medidas antropométricas, hábitos alimentares e prática de atividade física. Em contrapartida, variáveis como sexo e idade apresentaram maior completude. Verificou-se, ainda, expressivo número de campos classificados como “não informado”, tanto em relação ao diagnóstico quanto à ocupação dos usuários, sugerindo subnotificação e comprometimento da qualidade das informações. Conclui-se que as fichas de Cadastro Individual da Atenção Básica apresentam inconsistências relevantes no registro de fatores associados ao desenvolvimento de doenças metabólicas, especialmente o diabetes mellitus. Apesar disso, quando corretamente preenchidas, configuram-se como ferramenta estratégica para a vigilância em saúde, o planejamento das ações e a adequada alocação de recursos, sendo

imprescindível o investimento contínuo na qualificação das equipes e na organização do processo de trabalho.

## **EFEITOS DO DECANOATO DE NANDROLONA ASSOCIADO AO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE O METABOLISMO GLICÊMICO E LIPÍDICO**

Figueiredo IM<sup>1</sup>, Matos SL<sup>1</sup>, Camporez JPG<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Departamento de Fisiologia

### **1. Introdução**

Os esteroides anabólicos androgênicos (EAAs), derivados da testosterona, são usados em doses suprafisiológicas por alguns atletas e, apesar de benefícios terapêuticos, o uso abusivo pode causar aumento de ALT e AST, estresse oxidativo, redução do HDL e aumento do LDL. Além disso, em animais, provocam hiperinsulinemia, menor neoglicogênese em jejum, redução do glicogênio hepático e pior resposta muscular à insulina. Em contrapartida, o treinamento resistido traz benefícios ao fígado e ao metabolismo glicêmico e lipídico, melhorando o controle glicêmico por captação de glicose independente de insulina e reduzindo inflamação e estresse oxidativo hepático. O objetivo deste estudo é avaliar os efeitos da DECA no metabolismo glicêmico e o potencial preventivo do exercício.

### **2. Métodos**

Foram utilizados camundongos machos C57BL/6J. Os animais foram divididos em 4 grupos: machos sedentários tratados com veículo (SED+VEH), machos treinados tratados com DECA (SED+DECA), machos sedentários tratados com veículo (TR+VEH) e machos treinados tratados DECA (TR+DECA).

Os animais treinados foram submetidos a 8 semanas de treinamento resistido realizado em escada inclinada com pesos acoplados a cauda, Os grupos receberam injeções semanais de veículo (SED+VEH e TR+VEH) ou DECA (SED+DECA e TR+DECA). Os animais submetidos ao tratamento hormonal receberam 40mg/kg de DECA.

### **3. Resultados**

Os animais SED+DECA apresentaram maior eficiência alimentar em relação aos treinados e maior percentual de gordura quando comparados com os grupos veículo. Não houve diferença estatística entre quaisquer grupos tanto na glicemia basal quanto na área sobre a curva do GTT. Nas dosagens plasmáticas foi observado maior quantidade de TG nos animais SED+DECA em relação ao grupo SED+VEH e todos os outros grupos apresentaram AST reduzida em relação aos animais SED+VEH.

Não houve diferença na dosagem de TG hepático entre quaisquer grupos. Já na dosagem de malonaldeído hepático, este foi encontrado reduzido nos animais SED+DECA em relação ao grupo SED+VEH.

### **4. Discussão**

Poucos estudos na literatura investigam a relação entre o uso de DECA e o metabolismo glicêmico, principalmente atrelado ao treinamento resistido. O maior ganho de peso e de gordura observado nos animais SED+DECA sugere que o metabolismo destes animais pode estar comprometido. Frankenfeld et al (2014) já havia demonstrado que, em ratos, a exposição à DECA não altera o GTT, mas prejudica a resposta do tecido muscular à insulina. A glicemia destes animais provavelmente se manteve semelhante à dos demais grupos devido à hiperinsulinemia compensatória e da maior quantidade de massa muscular.

Os resultados até então coletados indicam que a DECA levou à uma piora na composição corporal e, possivelmente, alterações no metabolismo destes animais, enquanto o treinamento resistido foi capaz de prevenir esses efeitos colaterais.

Serão conduzidas análises biomoleculares nos tecidos hepático e muscular, incluindo a quantificação de proteínas por Western Blot e avaliação da expressão gênica por PCR. O objetivo é investigar as alterações no metabolismo glicêmico e lipídico, bem como nos níveis de estresse oxidativo, decorrentes do uso de DECA. Nossa hipótese é que o abuso de esteroides provoque modificações nesses tecidos, as quais podem ser atenuadas pelo treinamento resistido.

## DIABETES MELLITUS TIPO 1 FULMINANTE E TIREOIDITE AUTOIMUNE INDUZIDOS POR ATEZOLIZUMABE EM CARCINOMA HEPATOCELULAR: RELATO DE CASO

Guimarães IV<sup>1</sup>, Rodrigues PHN<sup>1</sup>, Brito GM<sup>1</sup>, Fonseca JPA<sup>1</sup>, Verdinasse EP<sup>1</sup>, Ferreira VB<sup>1</sup>, Agnello RJ<sup>1</sup>, Alves MVS<sup>1</sup>, Borges MF<sup>2</sup>, Lara BHJ<sup>2</sup> - <sup>1</sup>Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Liga Acadêmica de Clínica Médica, <sup>2</sup>Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Departamento de Clínica Médica

**Introdução:** O receptor de morte programada 1 (PD-1) controla a exaustão das células T e sua ligação ao ligante PD-L1 inibe a ativação linfocitária. A hiperexpressão de PD-L1 em diversos carcinomas promove o escape tumoral. Inibidores de checkpoint imunológico (ICIs), como o atezolizumabe (anti-PD-L1), atuam como imunomoduladores que restauram a defesa natural contra o câncer (CLONTZ et al., 2021). Contudo, essa ativação pode romper a autotolerância, desencadeando eventos adversos imunomediados endócrinos. O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) induzido por anti-PD-L1 é raro (<1%), mas há relatos de casos e manifesta-se frequentemente como DM1 Fulminante (SINGHAL, S. et al, 2022). Pelos critérios da Sociedade Japonesa de Diabetes, este fenótipo define-se por cetose em aproximadamente 1 semana, glicemia  $\geq 288$  mg/dL com HbA1c <8,7% e peptídeo C <0,3 ng/mL (IKEDA et al., 2023). Além da falência pancreática, o uso de anti-PD-L1 comumente atinge a tireoide, gerando tireoidites destrutivas por infiltração linfocítica citotóxica (ATKINSON; LANSDOWN, 2022). **Metodologia:** Trata-se de um relato de caso baseado em revisão retrospectiva de prontuário eletrônico do Hospital de Clínicas da UFTM, abrangendo registros de urgência, oncologia, gastroenterologia e endocrinologia (2020-2023). A fundamentação teórica utilizou PubMed e Google Scholar, com descritores "atezolizumab", "type 1 diabetes" e "thyroiditis". **Resultados:** Paciente masculino, 62 anos, com carcinoma hepatocelular estágio BCLC-C e cirrose Child-Pugh A. Após progressão da doença em uso de sorafenibe, iniciou tratamento com atezolizumabe e bevacizumabe em janeiro/2022. Anteriormente, apresentava função endócrina preservada e normoglicemia. Após quatro meses de exposição ao atezolizumabe, desenvolveu DM1 fulminante: em maio/2022, foi admitido com glicemia de 445 mg/dL e sintomas típicos (poliúria, polidipsia e perda ponderal de 3 kg em 21 dias). A investigação confirmou etiologia autoimune com anticorpo Anti-GAD de 1414 UI/mL (VR <10) e rápida progressão para peptídeo C indetectável (0,05 ng/mL). Concomitantemente, apresentou tireoidite bifásica, evoluindo de tireotoxicose inicial para hipotireoidismo franco (TSH 50,22 mUI/L e Anti-TPO positivo). O controle metabólico exigiu insulino-terapia intensiva basal-bolus (1,17 UI/kg/dia). Apesar das toxicidades, a imunoterapia foi mantida pelo benefício no tratamento oncológico. **Discussão:** O caso demonstra a agressividade da destruição das células beta pós-bloqueio do PD-L1. O quadro preenche os critérios de DM1 fulminante pela perda súbita da reserva insulínica e, diferente de outros relatos, o presente caso apresentou autoimunidade humoral positiva e exuberante (IKEDA et al., 2023). Diferente do DM1 clássico, o uso de ICIs pode desmascarar autoimunidade latente, evidenciada pelos títulos muito altos de Anti-GAD, que predizem falência pancreática severa (CLONTZ et al., 2021). A

associação com tireoidite reforça o estado de hiperativação sistêmica, exigindo vigilância de outros eixos endócrinos (GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ; RODRÍGUEZ-ABREU, 2016; ATKINSON; LANSDOWN, 2022). O reconhecimento precoce deste fenótipo é vital, pois mimetiza a descompensação de DM2, mas exige insulino dependência definitiva imediata. O monitoramento glicêmico e hormonal rigoroso é mandatório sob anti-PD-L1 para evitar desfechos fatais.

## **Os Efeitos dos Glicocorticoides na Glicemia e no Desenvolvimento de Diabetes Mellitus: Uma Revisão Sistemática**

Santos IP<sup>1</sup>, Ortolani D<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Unaerp

### **Introdução**

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica caracterizada por hiperglicemia persistente ( $\geq 126$  mg/dl ou HbA1c  $\geq 6,5\%$ ), decorrente de defeitos na secreção ou na ação da insulina, como ocorre no DM tipo 1 e tipo 2 <sup>1</sup>. No Brasil, em 2019, estimou-se 16,8 milhões de pessoas com DM, majoritariamente DM2, com prevalência de 7,93%, reduzindo para 15,7 milhões em 2021 <sup>2,3</sup>. A fisiopatologia do DM envolve a elevação da glicemia, sendo o DM1 associado à destruição das células beta pancreáticas e o DM2 relacionado à resistência insulínica, frequentemente associada à obesidade e ao sedentarismo <sup>4,5</sup>.

O uso crônico de glicocorticoides destaca-se como fator predisponente para hiperglicemia, uma vez que esses fármacos mimetizam o cortisol endógeno, estimulam a gliconeogênese e antagonizam a ação da insulina, podendo induzir ou agravar o DM <sup>6–9,11</sup>. Diante disso, este estudo teve como objetivo analisar os efeitos dos glicocorticoides sobre a glicemia e sua influência no desenvolvimento do DM2.

### **Métodos**

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, conduzida conforme as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) <sup>12</sup>. As buscas foram realizadas nas bases PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando descritores relacionados a corticosteroides, diabetes e hiperglicemia, em português e inglês. Foram incluídos artigos observacionais, publicados entre 2020 e 2025, disponíveis na íntegra e nos idiomas português, inglês e espanhol. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 10 artigos para compor a análise final.

### **Resultados**

Os estudos analisados demonstraram que o uso de dexametasona reduziu significativamente a mortalidade em pacientes com COVID-19 grave <sup>13,24</sup>. Entretanto, foi observada elevação significativa da glicemia em pacientes tratados com corticosteroides, especialmente em indivíduos com diabetes, com aumento da média glicêmica diária e maior demanda por insulina <sup>14,16,18</sup>. Protocolos de manejo da hiperglicemia mostraram-se eficazes na redução da mortalidade hospitalar e no melhor controle glicêmico em pacientes com COVID-19 <sup>15</sup>.

Além do contexto da pandemia, evidências indicaram que o uso sistêmico ou inalatório de corticosteroides esteve associado ao aumento do risco de hiperglicemia e desenvolvimento de DM2 em pacientes com DII, doenças reumáticas e DPOC, sobretudo em doses elevadas e uso contínuo <sup>19–21</sup>. Em cenários cirúrgicos, embora tenha ocorrido elevação da glicemia, não foram observados aumentos significativos de complicações graves ou tempo de internação <sup>22,25</sup>.

## **Discussão**

Os achados reforçam que, apesar dos benefícios clínicos dos glicocorticoides, especialmente na redução da mortalidade em pacientes com COVID-19 grave, seu uso está associado a efeitos adversos importantes no metabolismo glicídico 13,14,16. A hiperglicemia induzida por corticosteroides decorre do aumento da gliconeogênese hepática e do antagonismo da ação da insulina, podendo levar à resistência insulínica e ao desenvolvimento de DM2, principalmente em uso prolongado 11,23.

Diferentes populações, como pacientes com DII, DPOC e idosos, apresentaram maior risco de alterações glicêmicas associadas ao uso desses fármacos 19–21. Embora alguns estudos indiquem segurança do uso de dexametasona em contextos específicos, como no perioperatório, os resultados destacam a necessidade de monitoramento glicêmico rigoroso e estratégias de manejo individualizadas para minimizar riscos e potencializar os benefícios terapêuticos dos glicocorticoides 15,22,25.

## PROTEÇÃO CARDIOVASCULAR PROMOVIDA PELOS INCRETINOMIMÉTICOS INDEPENDENTE DO CONTROLE GLICÊMICO

Gouvea IS<sup>1</sup>, Ramos APP<sup>1</sup>, Oliveira MA<sup>1</sup>, Martins G<sup>1</sup> - <sup>1</sup>UNAERP

**Introdução:** Os incretinomiméticos, agonistas dos receptores de GLP-1 foram inicialmente incorporados ao tratamento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) por seu efeito hipoglicemiante. Entretanto, evidências recentes apontam um efeito terapêutico além do tratamento do DM2 e da obesidade, emergindo como agentes relevantes na prevenção cardiovascular. Evidências recentes, demonstraram redução significativa de eventos cardiovasculares maiores (MACE) em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular estabelecida, mesmo na ausência de DM2. Esse achado sugere que os benefícios cardiovasculares dessa classe de medicamentos podem ocorrer por mecanismos independentes do controle glicêmico e da perda de peso.

**Métodos:** Realizou-se uma revisão de literatura a partir de trabalhos publicados em 2025 e 2026, selecionados a partir da plataforma SciELO. Foram incluídos estudos com foco em desfechos cardiovasculares independente da relação com o diabetes mellitus e a obesidade. A amostra final foi composta por seis estudos, incluindo uma análise pré-especificada de ensaio clínico randomizado, três revisões sistemáticas com meta-análise e duas revisões narrativas. **Resultados:** O conjunto mais robusto de evidências veio da análise pré-especificada do estudo SELECT, que demonstrou redução de eventos cardiovasculares maiores com semaglutida em pacientes com doença cardiovascular estabelecida e sem diabetes, com benefício consistente entre diferentes níveis de obesidade; o efeito foi descrito como amplamente independente da perda ponderal total. A meta-análise em obesidade não diabética reforçou esse achado, mostrando redução de MACE, infarto, AVC e hospitalização por insuficiência cardíaca, com estimativa de que parte relevante do benefício cardiovascular não se explica apenas pelo emagrecimento. A meta-análise sobre fibrilação atrial também apontou menor risco das incidências de arritmia, sem relação proporcional clara com a magnitude da perda de peso, sugerindo efeito cardioprotetor adicional. Na meta-análise em insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, os agonistas de GLP-1 não reduziram de forma significativa os desfechos cardiovasculares maiores na análise principal, embora análises de sensibilidade com agentes mais modernos tenham sugerido redução de eventos de insuficiência cardíaca. Assim, esse campo ainda requer estudos adicionais, sobretudo ensaios desenhados especificamente para insuficiência cardíaca. As revisões narrativas convergiram ao apontar mecanismos vasculares, anti-inflamatórios e antiaterogênicos que ajudam a explicar a dissociação parcial entre benefício cardiovascular e controle glicêmico. **Discussão:** Em síntese, os dados analisados sustentam que os incretinomiméticos, exercem proteção cardiovascular que não depende exclusivamente da redução da glicemia. A força dessa conclusão é maior nos estudos com indivíduos sem DM2 e nas análises que controlam o papel da obesidade. Ainda assim, a independência absoluta em relação ao peso ou ao metabolismo não pode ser considerada totalmente estabelecida em todos os desfechos. Portanto, os resultados apoiam uma visão mais ampla dos incretinomiméticos como terapias

cardiometabólicas, mas indicam a necessidade de novos ensaios para definir melhor seu papel em insuficiência cardíaca, arritmias e prevenção cardiovascular em populações heterogêneas.

## INTERNAÇÕES E MORTALIDADE POR DIABETES NO BRASIL ENTRE 2020 A 2024

Ribeiro JC<sup>1</sup>, Dutra JF<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

**Introdução:** O Diabetes Mellitus (DM) é uma das principais doenças crônicas não transmissíveis e importante problema de saúde pública no Brasil. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica decorrente de alterações na secreção e/ou ação da insulina, destacando-se o DM tipo 1 (autoimune, com deficiência absoluta de insulina e início precoce) e o DM tipo 2, mais prevalente, associado à resistência insulínica, obesidade e sedentarismo. O DM apresenta elevado impacto na morbimortalidade, com frequentes internações, altos custos e prejuízos socioeconômicos. Nesse contexto, este estudo objetiva avaliar o perfil epidemiológico das internações e da mortalidade por diabetes no Brasil, com base nos sistemas SIH e SIM do DataSUS. **Métodos:** O estudo é observacional, descritivo e de série temporal, baseado em dados secundários do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH), acessados via DataSUS, de 2020 a 2024 no Brasil. A população incluiu todos os casos de internações e óbitos por diabetes, sendo para internações indivíduos de qualquer idade hospitalizados com diagnóstico principal de diabetes (SIH) e, para óbitos, indivíduos de qualquer idade com CID-10 E10, E11, E13 ou E14 registrados no SIM. A análise foi descritiva, com variáveis em frequência absoluta e relativa, e os dados tabulados no Microsoft Excel. **Resultados:** Entre 2020 e 2024, ocorreram 667.973 internações por diabetes no Brasil, com 52% em homens e 48% em mulheres. Observou-se que pessoas com 60 anos ou mais representam cerca de 50% das internações, seguidas por 40 a 59 anos, enquanto os grupos mais jovens, menores de 20 anos e de 20 a 39 anos, representaram menos de 20% do total. Ao longo do período, o número total de internações apresentou leve aumento, de 124.646 em 2020 para 139.598 em 2024, refletindo uma concentração maior de hospitalizações em pessoas idosas. No mesmo período, foram registrados 370.265 óbito, 47% em homens e 53% em mulheres. A maioria ocorreu em pessoas com 60 anos ou mais, representando cerca de 82%, seguida por 40 a 59 anos. Os tipos mais frequentes foram diabetes tipo 2 (E11) e não especificado (E14), responsáveis juntos por mais de 90% dos óbitos, enquanto os tipos E10 e E13 tiveram menor impacto absoluto. **Discussão:** Os dados de internações e mortalidade por diabetes no Brasil (2020–2024) evidenciam grande impacto da doença e tendência de aumento das hospitalizações, sugerindo limitações no controle glicêmico e no manejo ambulatorial. A discreta predominância masculina nas internações pode estar relacionada à menor adesão ao tratamento e maior exposição a fatores de risco, enquanto a maior mortalidade em mulheres pode refletir sua maior expectativa de vida e maior tempo de exposição às complicações crônicas. A presença de internações entre os grupos mais jovens e a alta proporção de óbitos de diabetes não especificada sugerem brechas no diagnóstico precoce, no controle da doença e na qualidade das informações registradas nos sistemas de saúde, principalmente na qualidade do preenchimento das declarações de óbito. Em síntese, o estudo evidencia a

importância de políticas públicas direcionadas à população idosa e de estratégias integradas para a detecção precoce e manejo do diabetes, contribuindo para minimizar seu impacto epidemiológico e econômico no Brasil.

**CLINICAL CHARACTERIZATION AND INSIGHTS INTO IMMUNOLOGICAL MECHANISMS IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS AFTER SARS-COV-2 INFECTION**

Pereira JA<sup>1</sup>, Mello MA<sup>1</sup>, Nakama RP<sup>1</sup>, Romano BC<sup>1</sup>, Secco ABA<sup>1</sup>, Avelino SEP<sup>1</sup>, Menezes C<sup>1</sup>, Barbosa SC<sup>1</sup>, Alves BSL<sup>1</sup>, Carlos D<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade de São Paulo - Bioquímica e Imunologia

**Introduction:** SARS-CoV-2 infection has been associated with metabolic alterations and the potential triggering of type 1 diabetes mellitus (DM1). Evidence suggests that the virus may infect pancreatic cells and induce hyperglycemia, although the underlying immunological mechanisms remain incompletely understood. In DM1,  $\beta$ -cell autoantigens activate plasmacytoid dendritic cells (pDCs), leading to the production of type I interferons (IFN-I) and the activation of cytotoxic immune responses. Similarly, during COVID-19, pDCs recognize viral RNA via TLR7 and produce high levels of IFN-I. Thus, it is hypothesized that, in genetically predisposed individuals, SARS-CoV-2 infection may induce exacerbated activation of pDCs and sustained IFN-I production, promoting increased MHC-I expression in pancreatic  $\beta$  cells and favoring autoimmune responses. In this context, this study aimed to characterize clinical aspects related to SARS-CoV-2 infection in individuals with DM1 and to integrate these findings with ongoing experimental approaches. **Methods:** A descriptive study was conducted based on a questionnaire applied to 26 participants aged 10–18 years, including both male and female individuals with DM1 and controls. Information regarding SARS-CoV-2 infection, symptoms, testing, vaccination, and timing of DM1 diagnosis was collected. In parallel, an experimental model being developed to investigate cellular and humoral immune responses following viral infection. **Results:** Among the participants, 7/26 reported previous SARS-CoV-2 infection, while 19/26 had no confirmed diagnosis. Most individuals (24/26) adhered to social distancing measures. Regarding testing, 15 underwent laboratory tests, 5 used pharmacy-based tests, and 5 were not tested. Among individuals with DM1 and a history of COVID-19, DM1 diagnosis occurred predominantly after the pandemic (50%) or prior to it (41.7%), and less frequently during the pandemic period (8.3%). COVID-19 cases were mostly mild, with no hospitalizations and a low frequency of persistent symptoms. Regarding vaccination, 22/26 participants were vaccinated, with a predominance of multi-dose regimens. **Discussion:** These preliminary data indicate that, in this cohort, SARS-CoV-2 infection presented a predominantly mild clinical course in individuals with DM1, with no evidence of immediate clinical worsening. However, the temporal distribution of DM1 diagnosis highlights the need for further investigation into potential associations between viral infection and autoimmunity. Ongoing experimental studies may help elucidate the role of pDCs, IFN-I production, and inflammatory pathways in modulating immune responses and in the potential triggering of DM1.

## **PT.052**

### **Cuidado Compartilhado e tratamento da obesidade no SUS: relato de experiência de uma iniciativa piloto**

Silva JT<sup>1</sup>, Quiezi CSV<sup>2</sup>, Zenebra JBC<sup>3</sup>, Pioto RT<sup>4</sup>, Nacamoto LM<sup>5</sup>, Grossi DCS<sup>6</sup>, Oliveira LNM<sup>7</sup> - <sup>1</sup>AME Bauru - Serviço Social, <sup>2</sup>AME Bauru - Nutrição, <sup>3</sup>AME Bauru - Endocrinologia, <sup>4</sup>AME Bauru - Psicologia, <sup>5</sup>AME Bauru - Farmácia, <sup>6</sup>AME Bauru - Enfermagem, <sup>7</sup>AME Bauru - Enfermeira Apoio Matricial

Trata-se de um estudo descritivo, de natureza qualitativa, sendo um relato de experiência decorrente da articulação entre a Atenção Primária à Saúde (APS) do município de Lucianópolis e o Ambulatório Médico de Especialidades - AME Bauru, fundado nas diretrizes da Política Nacional de Humanização, com ênfase na clínica ampliada e no apoio matricial. A iniciativa promoveu a integração entre as equipes do AME e APS, considerando a disponibilidade de recursos municipais e o interesse na implementação de estratégias voltadas ao enfrentamento da obesidade, reconhecendo sua gravidade e complexidade de seu manejo.

Foram acompanhados quatro pacientes com obesidade grave e comorbidades associadas, no período de julho de 2025 a março de 2026. Na avaliação inicial, observou-se excesso de peso significativo, circunferência abdominal elevada, padrão alimentar inadequado e baixa a média adesão ao tratamento medicamentoso.

A partir de outubro de 2025, foi instituída terapia farmacológica antiobesidade, associada ao acompanhamento interdisciplinar. Durante o seguimento, verificou-se melhora do padrão alimentar, com redução do consumo de açúcares e alimentos ultraprocessados, além da introdução de atividade física regular. Todos os pacientes apresentaram redução ponderal e da circunferência abdominal, com maior magnitude em dois casos (-34 kg e -21,5 kg), além de redução de 14 kg e 7 kg nos demais. Os efeitos adversos relacionados à farmacoterapia foram predominantemente leves e manejados na APS, sem descontinuidade terapêutica.

Aspectos psicossociais foram relevantes em parte dos casos, destacando-se sintomas ansiosos e depressivos associados à compulsão alimentar, bem como vulnerabilidade social, dependência funcional e deficiência intelectual, demandando articulação com a rede intersetorial e apoio familiar.

Observou-se ainda melhora de parâmetros clínicos, incluindo controle glicêmico e pressórico, além de maior adesão às orientações terapêuticas. A integração entre atenção especializada e APS mostrou-se determinante para os desfechos, favorecendo o cuidado longitudinal, integral e centrado no paciente.

Conclui-se que o modelo de cuidado interdisciplinar, sustentado pelo apoio matricial, foi efetivo na promoção de desfechos clínicos e comportamentais positivos. Ademais, contribuiu para a qualificação da equipe local, otimização do fluxo assistencial, redução de encaminhamentos desnecessários e uso

racional dos recursos, fortalecendo a integração da rede de atenção à saúde e o papel do AME como referência regional.

## PT.053

### **Cancer cachexia progression is mitigated by a high-protein, carbohydrate-free diet in mice**

Camargo Neto JB<sup>1</sup>, Moro ML<sup>2</sup>, Ruiz LC<sup>2</sup>, Pereira-Silva A<sup>1</sup>, Lautherbach N<sup>1</sup>, Brandao M<sup>3</sup>, Souza LEB<sup>3</sup>, Navegantes LCC<sup>2</sup>, Kettelhut IC<sup>1</sup> - <sup>1</sup>FMRP/USP - Bioquímica, <sup>2</sup>FMRP/USP - Fisiologia, <sup>3</sup>FMRP/USP - Terapia Celular

**Introduction:** High-protein diets (HP) have been ineffectively used as a nutritional support to counteract skeletal muscle wasting in cancer cachexia, however its adaptation effects on cancer cachexia progression remain poorly investigated. In this way, we evaluated the HP diet effects on B16F10 melanoma-induced cachexia. **Methods:** C57BL/6J male mice (~8 weeks old) were fed control (20% protein; 66% carbohydrate; 8% lipids) or HP (86% protein; 0% carbohydrate; 8% lipids) diet for 30 days and subsequently inoculated (s.c.) with B16F10 cells ( $5 \times 10^4$ ) to induce cancer cachexia (24 days). Body weight, body composition (magnetic resonance), tumor volume (caliper and *in vivo* imaging system), survival and energy expenditure were monitored. *In vitro* total proteolysis, cross-sectional area of muscle fibers and expression (by western blotting and RT-qPCR) of atrogenes (Atrogin-1, Murf1, LC3b, Gabarap, p62, and cathepsins) were investigated in skeletal muscle. Two-way ANOVA was performed, with  $p \leq 0.05$  considered statistically significant. (CEUA-1403/2025). **Results:** In tumor-bearing animals, HP diet markedly reduces the tumor growth ( $\downarrow 60\%$ ) and increases survival. Notably, HP-adapted animals were protected from the increased energy expenditure and loss of body weight, lean mass, and fat mass induced by the tumor in control-diet animals. Consistently, HP-diet feeding prevents muscle wasting (EDL, gastrocnemius, and tibialis anterior) induced by tumour. Additionally, the pronounced reduction in muscle fiber area ( $\downarrow 20\%$ ) and the increase in EDL total proteolysis ( $\uparrow 30\%$ ) induced by cancer were not observed in HP-adapted animals. Accordingly, skeletal muscles from HP-fed mice were protected from the ~8-fold increase in protein content and gene expression of key atrogenes (Atrogin-1, Murf1, LC3b, Gabarap, p62, and cathepsins) observed in tumor-bearing animals fed a control diet. **Conclusion:** The pronounced cancer-induced skeletal muscle wasting was prevented by HP diet adaptation, an effect likely mediated by the attenuation of tumor growth and cachexia-associated catabolic pathways.

**Control of thermogenesis and metabolic homeostasis by a subpopulation of sympathetic-sensory innervation**

Alves JM<sup>1</sup>, Adjafre BL<sup>2</sup>, Cassiano MHA<sup>3</sup>, Pereira TMM<sup>3</sup>, Cunha TM<sup>4</sup>, Leiria LOS<sup>4</sup> -  
<sup>1</sup>Universidade de Sao Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Departamento de Farmacologia, <sup>2</sup>Universidade de São Paulo/Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, <sup>3</sup>Universidade de São Paulo/Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Departamento de Biologia Celular e Molecular, <sup>4</sup>Universidade de São Paulo/Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Departamento de Farmacologia

Adipose tissue thermogenesis is classically driven by sympathetic activation, which promotes  $\beta$ -adrenergic signaling and induction of thermogenic gene programs in brown and white adipocytes. However, emerging evidence suggests that adipose depots are also innervated by sensory neurons, but the contribution to metabolic regulation and thermogenic plasticity remains understood. Here, we investigated the role of tyrosine hydroxylase (TH)-expressing sensory neurons within the Nav1.8 lineage in the regulation of white and brown adipose tissue (WAT and BAT) homeostasis. Using retrograde tracing, we demonstrate that both WAT and BAT are innervated by Nav1.8<sup>+</sup>/TH<sup>+</sup> sensory fibers originating from the sympathetic ganglia and dorsal root ganglia (DRG). Whole-mount tissue clearing revealed that these fibers project to mature adipocytes and to neurovascular structures within adipose depots. To define the functional relevance of this pathway, we generated mice lacking TH specifically in Nav1.8<sup>+</sup> neurons (Nav1.8<sup>Cre</sup>-TH<sup>fl/fl</sup>). Nav1.8-TH conditional knockout mice displayed impaired glucose tolerance and reduced insulin sensitivity, along with a tendency toward increased food intake. These systemic alterations were accompanied by marked molecular remodeling within adipose tissues. At both the transcriptional and protein levels, loss of TH in Nav1.8<sup>+</sup> neurons led to significant downregulation of core thermogenic regulators, including Ucp1, Prdm16, and Ckb, across visceral and subcutaneous WAT as well as BAT. This coordinated suppression of the thermogenic gene program indicates that TH expression within sensory neurons is required to maintain adipose thermogenic competence and metabolic plasticity. Collectively, our findings identify a previously unrecognized Nav1.8<sup>+</sup>/TH<sup>+</sup> sensory population that innervates adipose depots and plays a critical role in sustaining thermogenic programming and systemic glucose homeostasis. These results uncover a novel neuro-adipose axis linking sensory neuronal identity to whole-body metabolic regulation, with important implications for metabolic disease.

## **TREINAMENTO RESISTIDO COMO ESTRATÉGIA PARA MITIGAR DISFUNÇÕES METABÓLICAS EM MODELO DE DELEÇÃO MÚSCULO-ESPECÍFICA DE ER $\alpha$**

Estanganeli JPB, Matos SL, Model JFA, Camporez JPG

### **1. Introdução:**

A redução da ação do estrogênio, como a que ocorre na menopausa, está associada a um risco elevado de distúrbios metabólicos, incluindo resistência à insulina e obesidade. A sinalização do estrogênio, mediada predominantemente por seu receptor alfa (ER $\alpha$ ) no músculo esquelético, desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase energética. Modelos animais com deleção músculo-específica do ER $\alpha$  (MERKO) confirmam essa importância, exibindo um fenótipo de adiposidade aumentada, sensibilidade à insulina reduzida e acúmulo de lipídeos no músculo. No entanto, ainda não está esclarecido se intervenções não farmacológicas, como o treinamento resistido, são capazes de compensar os efeitos deletérios de sua ausência.

Dessa forma, o trabalho propõe investigar o impacto do treinamento resistido sobre as disfunções metabólicas e estruturais presentes em camundongos MERKO, testando a hipótese de que o exercício pode reverter ou atenuar este fenótipo adverso.

### **2. Métodos:**

Foram utilizadas camundongos fêmeas MERKO e controles (sem deleção músculo-específica do ER $\alpha$ ). Os animais foram separados em 2 grupos: fêmeas MERKO treinadas (TR+MERKO) e fêmeas controle treinadas (TR+CONT);

O protocolo de treinamento resistido foi realizado por oito semanas, com sobrecarga progressiva em escada vertical. Foram avaliadas a homeostase glicêmica por teste de tolerância à glicose; a composição corporal; o conteúdo lipídico plasmático e muscular; os níveis séricos de marcadores de dano muscular; além de um teste de carga máxima.

### **3. Resultados:**

Não houve diferença estatística entre os grupos TR+MERKO e TR+CONT no teste de tolerância à glicose; composição corporal; triglicérides plasmático e muscular; colesterol plasmático; nos níveis séricos de creatina quinase e lactato desidrogenase; e no teste de carga máxima. Ambos os grupos apresentaram aumento de força no teste de carga máxima entre o início e o fim do treinamento.

### **4. Discussão:**

A ausência de diferença estatística nos resultados entre os grupos TR+MERKO e TR+CONT pode, preliminarmente, sugerir que o treinamento resistido foi capaz de atenuar os efeitos adversos associados a deleção músculo-específica do ER $\alpha$ , visto que os modelos MERKO exibem um fenótipo de adiposidade aumentada, sensibilidade à insulina reduzida e acúmulo de lipídeos intramuscular (RIBAS et al 2016). Entretanto,

os resultados ainda são parciais, estando em andamento a inclusão de grupos MERKO e controle sedentários, além da avaliação da expressão gênica e proteica de vias associadas à inflamação e ao metabolismo muscular, incluindo marcadores de síntese proteica, degradação muscular, resposta inflamatória e análise histológica do tecido muscular, com quantificação da área de secção transversa das fibras e investigação de possíveis alterações morfológicas, a fim de confirmar se os efeitos observados são decorrentes do treinamento resistido.

## EVOLUÇÃO DE INTERNAÇÕES E LETALIDADE HOSPITALAR POR DIABETES MELLITUS NO SUS PAULISTA: ANÁLISE DE SÉRIE TEMPORAL, 2011-2024.

Henriques JP<sup>1</sup>, Negrato CA<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Bauru, Universidade de São Paulo

**Introdução:** O diabetes mellitus está associado a elevada carga de morbimortalidade e importante impacto sobre internações no Sistema Único de Saúde. No estado de São Paulo, as tendências temporais das internações e da letalidade hospitalar por essa condição ao longo da última década ainda são pouco descritas, especialmente no contexto da pandemia de COVID-19 e seu período subsequente. Este estudo teve como objetivo analisar as tendências temporais das taxas de internação e de letalidade hospitalar por diabetes mellitus no estado de São Paulo entre 2011 e 2024. **Métodos:** Estudo ecológico de série temporal com dados do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde, incluindo todas as internações com diagnóstico principal de diabetes mellitus (CID-10: E10–E14) no Estado de São Paulo entre 2011 e 2024. Os indicadores foram a taxa de internação por 100.000 habitantes e a taxa de letalidade hospitalar. A tendência temporal foi analisada por regressão de Prais–Winsten com correção para autocorrelação de primeira ordem, estimando-se a Variação Percentual Anual com intervalos de confiança de 95% e nível de significância de 5%. **Resultados:** O número de internações variou de 20.426 (2020) a 23.030 (2011), e os óbitos hospitalares, de 845 (2024) a 1.143 (2011). A taxa de internação reduziu de 55,38 para 49,49 por 100.000 habitantes, sem significância estatística (Variação Percentual Anual: -11,35%; IC95%: -22,31 a 1,15%; p=0,099), caracterizando tendência estacionária. A taxa de letalidade reduziu de 4,96% para 3,71%, com tendência decrescente significativa (Variação Percentual Anual: -3,56% ao ano; IC95%: -6,06 a -0,99%; p=0,019). **Discussão:** Observou-se redução estatisticamente significativa da letalidade hospitalar por diabetes mellitus no período, sugerindo melhora da qualidade do cuidado hospitalar no SUS paulista. Em contraste, a taxa de internação apresentou comportamento estacionário, indicando a necessidade de fortalecimento de estratégias de prevenção e controle do diabetes, especialmente na atenção primária, para reduzir as hospitalizações de forma sustentada.

## **PAPEL DO RECEPTOR DE ESTROGÊNIO ALFA NA FISIOLOGIA E METABOLISMO DO TECIDO ADIPOSEO BRANCO**

Model JFA<sup>1</sup>, Silva JFT<sup>1</sup>, Camargo FN<sup>1</sup>, Santos ARM<sup>1</sup>, Cruz AG<sup>1</sup>, Matos SL<sup>1</sup>, Camporez JPG<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP) - Departamento de Fisiologia

### **Introdução**

A obesidade é uma doença crônica multifatorial caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura, especialmente no tecido adiposo branco (TAB), que também atua como órgão endócrino ao secretar adipocinas que regulam metabolismo e inflamação. Na obesidade, a expansão do TAB aumenta a infiltração de células imunes, a produção de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio, contribuindo para disfunções metabólicas. Os estrogênios, especialmente o 17- $\beta$ -estradiol (E2), exercem efeito protetor, modulando distribuição de gordura, metabolismo e inflamação no TAB, efeitos reduzidos após a menopausa. Apesar da relevância do receptor de estrogênio alfa (ER $\alpha$ ), seus mecanismos de ação no tecido adiposo ainda não estão totalmente esclarecidos.

### **Métodos**

Foram utilizadas camundongos fêmeas C57BL/6J submetidas a cirurgia SHAM ou ovariectomia (OVX) às 8 semanas. Após uma semana, receberam dieta padrão (DP) ou hiperlipídica (HFD) por 12 semanas, formando quatro grupos: SHAM-DP, SHAM-HFD, OVX-DP e OVX-HFD. Em um segundo modelo, fêmeas OVX foram alimentadas com DP ou HFD por 6 semanas, seguidas de implantação de pellets de E2 em metade dos animais por mais 6 semanas, gerando quatro grupos: OVX-DP, OVX-DP-E2, OVX-HFD e OVX-HFD-E2. A composição corporal foi avaliada por ressonância magnética. O teste de tolerância à glicose foi realizado após jejum de 6 horas. A tolerância ao frio foi avaliada por termografia e temperatura retal durante exposição a 10 °C por 6 horas. Para análise histológica, amostras de TAB foram processadas e coradas com hematoxilina e eosina. O estudo foi aprovado pelo CEUA da instituição (nº 1495/2025).

### **Resultados**

No primeiro modelo, a HFD aumentou o peso corporal e a adiposidade, efeitos agravados pela OVX. No metabolismo glicídico, animais HFD e OVX apresentaram aumento da glicemia ao longo do teste e da área sob a curva (AUC), além de elevação da glicemia de jejum. No teste de tolerância ao frio, animais HFD apresentaram maior atividade termogênica após a exposição ao frio. Na análise histológica, observou-se aumento da área e do diâmetro dos adipócitos nos grupos HFD e OVX, indicando hipertrofia adipocitária associada às alterações metabólicas.

No segundo modelo, a HFD promoveu novamente aumento do peso corporal, na adiposidade e piora no metabolismo da glicose, com aumento da AUC no GTT. A reposição de E2 inibiu estas alterações. No teste de frio, animais OVX e HFD apresentaram maior termogênese, associada à maior adiposidade.

### **Discussão**

Os dados obtidos até o momento, confirmam as alterações metabólicas sistêmicas e teciduais esperadas em resposta tanto a dieta hiperlipídica quanto

a ovariectomia. A inibição das alterações observadas com a administração de E2, também confirma a importância deste hormônio na regulação metabólica sistêmica e do tecido adiposo. Amostras de TAB destes animais estão sendo processadas para a avaliação de proteínas associadas à inflamação, estresse de retículo endoplasmático e termogênese. Além disto, um novo modelo animal, *knockout* para o ER $\alpha$  no tecido adiposo (Ad-ER $\alpha$  KO) está sendo estabelecido, para investigar mecanismos específicos desse receptor no TAB.

**Impacto do treinamento de força no metabolismo hepático da glicose em animais envelhecidos.**

Silva JFT<sup>1</sup>, Matos SL<sup>1</sup>, Model JFA<sup>1</sup>, Camargo FN<sup>1</sup>, Cruz AG<sup>1</sup>, Santos ARM<sup>1</sup>, Camporez JPG<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Fisiologia

**Introdução:** O envelhecimento está associado a alterações no metabolismo energético e maior suscetibilidade a distúrbios metabólicos, incluindo alterações na produção hepática de glicose, redução da sensibilidade à insulina, esteatose hepática entre outros. Apesar de o exercício físico ser relacionado a melhoras em distúrbios e alterações metabólicas, a maioria dos estudos se concentram em protocolos aeróbicos, havendo menor compreensão sobre os efeitos do treinamento de força na regulação do metabolismo energético, principalmente durante o envelhecimento. Logo, este estudo investigou os efeitos do treinamento de força crônico sobre o metabolismo glicídico de camundongos envelhecidos.

**Metodologia:** Camundongos machos C57BL/6J foram distribuídos em quatro grupos (n=8): jovens sedentários (8 semanas), jovens treinados, meia-idade sedentários (13 meses) e meia-idade treinados. O treinamento de força consistiu em subida de escada com sobrecarga progressiva acoplada à cauda, realizado por 8 semanas (3x/semana). Foram avaliados teste de tolerância à glicose (GTT), composição corporal por ressonância magnética, conteúdo tecidual de triglicerídeos (TAG) e expressão proteica hepática por western blotting. A análise estatística foi realizada por ANOVA de duas vias com pós-teste de turkey, sendo considerado significativamente diferente, apenas se  $p < 0,05$ .

**Resultados:** O treinamento de força aumentou a capacidade de carga máxima em ambos os grupos etários, reduzindo diferenças funcionais entre animais jovens e de meia-idade. Animais de meia-idade sedentários apresentaram maior acúmulo hepático de TAG em comparação aos jovens, convergindo com o aumento observado na fosforilação da Acetil-Coa Carboxilase nos animais envelhecidos, entretanto o treinamento foi capaz de reduzir significativamente o conteúdo de TAG hepático, independentemente da faixa etária. No GTT, animais jovens apresentaram maior amplitude da curva glicêmica em comparação aos de meia-idade, enquanto o treinamento atenuou essas diferenças, indicando melhora na regulação glicêmica. Esses achados condizem com a maior expressão de enzimas relacionadas à gliconeogênese (PEPCK e G6PD), em animais envelhecidos treinados.

**Discussão:** Os resultados indicam que o treinamento de força modula o metabolismo glicídico durante o envelhecimento, com efeitos que se estendem além do músculo esquelético. O exercício resistido foi capaz de atenuar alterações metabólicas associadas à idade, incluindo acúmulo lipídico hepático e alterações na regulação da glicose, contribuindo para a manutenção da homeostase glicêmica. Esses achados reforçam o potencial do treinamento de força como estratégia não farmacológica para mitigação de disfunções metabólicas associadas ao envelhecimento.

**Sinergia entre tempo de restrição alimentar e exercício físico reverte a resistência à insulina e atrofia muscular na obesidade associada ao modelo experimental de *shiftwork***

Iasniewski GA<sup>1</sup>, Brisque GD<sup>1</sup>, Erlich GS<sup>1</sup>, Macêdo APZ<sup>1</sup>, Avelino AA<sup>1</sup>, Dias LM<sup>1</sup>, Silva ASR<sup>2</sup>, Cintra DE<sup>3</sup>, Ropelle ER<sup>1</sup>, Pauli JR<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Laboratório de Biologia Molecular do Exercício (LaBMEx), Universidade de Campinas (UNICAMP), Limeira, São Paulo, Brasil; INCT de Obesidade e Diabetes (Unicamp) - Departamento de Ciências da Saúde, <sup>2</sup>Universidade de São Paulo (USP). Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto (EEFERP); INCT de Obesidade e Diabetes (Unicamp) - Departamento de Fisiologia, <sup>3</sup>Laboratório de Genômica Nutricional (LabGeN), Universidade de Campinas (UNICAMP), Limeira, São Paulo, Brasil. - Departamento de Ciências da Saúde

**Introdução:** A obesidade associada à disrupção do ritmo circadiano, como observado no trabalho em turnos invertidos (*shiftwork*), emerge não apenas como um desafio clínico, mas como um fenômeno multifatorial de profundas implicações metabólicas. Como eixo central da homeostase glicêmica, o músculo esquelético responde intensamente a estímulos como dieta, exercício e ciclos sono-vigília, sendo particularmente vulnerável à cronodisrupção, que compromete seu metabolismo e *turnover* proteico. O objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos combinados do tempo de restrição alimentar (TRA) com o treinamento físico no metabolismo glicídico e atrofia muscular em modelo experimental de *shiftwork*. **Metodologia:** Antes do início do estudo, o protocolo experimental foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEUA). Camundongos C57BL/6 machos foram distribuídos em grupos: controle, CTL; *shiftwork* dieta padrão (SW+CTL); SW alimentado com dieta hiperlipídica (SW+DHL); SW alimentado com DHL e submetido ao TRA (janela de 12 h, ciclo escuro) (SW-TRA); SW alimentado com DHL e submetido ao TRA e treinamento físico combinado (aeróbio e resistido, TC) (SW+TRA+TC), durante 8 semanas. Além disso, os animais foram submetidos à privação de sono (12h/dia, ciclo claro), modelo de plataformas múltiplas. Foram avaliados parâmetros zoométricos e metabólicos (glicemia de jejum, tolerância à glicose e à insulina), desempenho físico, morfologia do músculo gastrocnêmio, expressão de genes de atrofia e hipertrofia muscular. A análise estatística foi realizada por ANOVA ( $p < 0,05$ ). **Resultados:** O grupo SW+DHL exibiu maior peso, adiposidade corporal e glicemia de jejum, menor responsividade à insulina em relação aos grupos CTL e SW+TRA+TC. Além disso, o grupo SW+DHL apresentou menor razão massa magra/massa gorda e aumento da área dos adipócitos. Essas variáveis melhoraram com a realização do TRA combinado ao TC. O grupo SW+TRA+TC exibiu maior expressão de genes anabólicos (*Akt*, *Mtor*) e menor expressão de genes de atrofia (*Trim63/Murf1* e *Trim55/Murf2*). Isso demonstrou que TRA e TC combinados foram efetivos em minimizar os impactos do modelo experimental de *shiftwork*. **Discussão:** Os resultados indicam que a disrupção circadiana compromete a homeostase glicêmica não apenas por aumento da adiposidade, mas também por induzir atrofia do músculo esquelético. A piora da sensibilidade à insulina observada no grupo SW+HFD, mesmo sem aumento proporcional da gordura corporal, sugere papel central do músculo na disfunção metabólica. A associação entre TRA e treinamento físico promoveu melhora metabólica acompanhada de adaptações estruturais e moleculares no músculo, indicando maior hipertrofia. Em conclusão, o *shiftwork* associado à dieta hiperlipídica induz ganho de peso, resistência à insulina e

atrofia muscular. A combinação de TRA e TC reverte esse fenótipo, melhorando a homeostase glicêmica e preservando o músculo esquelético.

**ROLE OF PKA/CREB-INDUCED IL-6 IN THE REGULATION OF MUSCLE PROTEIN DEGRADATION DURING ATROPHY DENERVATION**

Ruiz LC<sup>1</sup>, Moro ML<sup>1</sup>, Camargo Neto JB<sup>2</sup>, Silva AP<sup>2</sup>, Zanon NM<sup>1</sup>, Heck LC<sup>1</sup>, Lautherbach N<sup>1</sup>, Morgan HJN<sup>1</sup>, Kettelhut IC<sup>2</sup>, Navegantes LCC<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade de São Paulo - Fisiologia, <sup>2</sup>Universidade de São Paulo - Bioquímica

**Introduction:** The molecular mechanisms involved in interleukin-6 (IL-6) production by skeletal muscle under catabolic conditions and its role in regulating the ubiquitin (Ub)-proteasome system (UPS) remain to be elucidated. We hypothesize that the PKA/CREB pathway plays a key role in this process.

**Methods:** To this end, C2C12 myotubes were incubated in the presence or absence of Forskolin (FSK, 10  $\mu$ M; an adenylate cyclase activator), Isobutylmethylxanthine (IBMX, 100  $\mu$ M; a cAMP phosphodiesterase inhibitor) and/or H89 (50  $\mu$ M; a PKA inhibitor) for 3 hours. Additionally, 11-week-old male C57BL/6 and IL-6 knockout (KO) mice were subjected to atrophy denervation via sciatic nerve transection for 3 and 7 days. UPS activity was assessed *ex vivo* in the soleus muscle by measuring tyrosine release into the medium. The role of PKA was assessed *in vivo* by electroporation of PKI (endogenous PKA inhibitor) in tibialis anterior muscles of denervated mice. Culture supernatants, cells, plasma, and gastrocnemius muscles were collected for IL-6 and TNF- $\alpha$  quantification (ELISA), protein analysis (Western blotting), and gene expression assessment (RT-qPCR). Data are presented as mean  $\pm$  SEM (n = 4–6), and statistical analysis was performed using Student's t-test or two-way ANOVA (p < 0.05) (CEUA: 1344/2024). **Results:** As expected, the incubation with FSK + IBMX promoted activation of PKA/CREB pathway but also markedly increased IL-6 secretion (~900-fold), gene expression (~40-fold) and STAT3 phosphorylation (~2-fold). Supporting these findings, the denervation increased CREB phosphorylation (~2-fold), IL-6 production (~5-fold), STAT3 phosphorylation (~4-fold) and its secretion into plasma (~9-fold), without a corresponding increase in the pro-inflammatory cytokine TNF- $\alpha$ . Interestingly, the inhibition of PKA, *in vitro* and *in vivo*, led to the decrease of production and secretion of IL-6 by skeletal muscle cells (~50%), as well as STAT3 phosphorylation (~4-fold) and the protein levels of Atrogin-1 and MuRF-1 (~2-fold), two Ub-ligases. Furthermore, UPS activation in denervated wild-type mice (~20%) was abolished in IL-6 KO animals. **Conclusion:** Our data suggest that the PKA/CREB pathway upregulates IL-6 production in skeletal muscle and that this myokine contributes to UPS activation during atrophy denervation.

## **PAPEL PROTETOR DO ESTRADIOL NA ESTEATO-HEPATITE ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA INDUZIDA POR CCl<sub>4</sub>/HFD**

Amaro LF<sup>1</sup>, Camargo FN<sup>1</sup>, Gonçalves AC<sup>1</sup>, Santos ARM<sup>1</sup>, Camporez JPG<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto, Brasil - Departamento de Fisiologia

### **INTRODUÇÃO**

A MASH é caracterizada por esteatose, lesão e fibrose hepática. A redução de hormônios sexuais femininos, como na menopausa, aumenta o risco de disfunções metabólicas e adiposidade. Este estudo avaliou o impacto da depleção hormonal na progressão hepática e o papel do estradiol em modelo de MASH induzida por CCl<sub>4</sub>/HFD.

### **MÉTODOS**

Camundongos fêmeas C57BL/6J (8 semanas; CEUA nº 039/2021) foram avaliados em duas etapas. Etapa 1: SHAM-RC (cirurgia falsa + dieta regular), SHAM-CCl<sub>4</sub> (cirurgia falsa + HFD + CCl<sub>4</sub>) e OVX-CCl<sub>4</sub> (ovariectomia + HFD + CCl<sub>4</sub>). Etapa 2: OVX-CCl<sub>4</sub> e OVX+E2-CCl<sub>4</sub> (ovariectomia + 17-β-estradiol por pellet subcutâneo 0,05 mg). A MASH foi induzida por CCl<sub>4</sub> (0,5 µl/g, 3x/semana, 4 semanas, diluído em azeite), e água (10% frutose). A análise estatística foi realizada por ANOVA de uma via ou T-Teste (p<0,05).

### **RESULTADOS**

Ao final do tratamento, o grupo OVX-CCl<sub>4</sub> apresentou aumento significativo de massa corporal (~15% vs. SHAM-RC), gordura corporal (~29% vs. SHAM-RC; ~24% vs. SHAM-CCl<sub>4</sub>) e intolerância à glicose (AUC: ~22% vs. SHAM-RC; ~34% vs. SHAM-CCl<sub>4</sub>), sem alterações na insulinemia basal. A ovariectomia foi confirmada pela atrofia uterina (~69% vs. SHAM-RC; ~61% vs. SHAM-CCl<sub>4</sub>).

O grupo OVX-CCl<sub>4</sub> apresentou aumento significativo de colesterol plasmático (~66% vs. SHAM-RC), colesterol hepático (~255% vs. SHAM-RC; ~37% vs. SHAM-CCl<sub>4</sub>), triglicerídeos hepáticos (~622% vs. SHAM-RC; ~36% vs. SHAM-CCl<sub>4</sub>) e de gotículas lipídicas (~14,7 vezes > SHAM-RC; ~1,3 vezes > SHAM-CCl<sub>4</sub>). A ausência do ovário intensificou a fibrose hepática (~117% vs. SHAM-RC; ~65% vs. SHAM-CCl<sub>4</sub>), associada a maior expressão de TGF-β (~234% vs. SHAM-RC; ~229% vs. SHAM-CCl<sub>4</sub>), sem alterações na galectina-3. Não foram observadas alterações significativas nos marcadores inflamatórios, analisados por Western Blotting, RT-qPCR e/ou imunohistoquímica para F4/80, IL-1β, IL-6, TNF-α, p-JNK e p-ULK1 Ser317.

A administração de estradiol (OVX+E2-CCl<sub>4</sub>) promoveu alterações metabólicas favoráveis, reduzindo a massa corporal (~6,5% vs. OVX-CCl<sub>4</sub>), gordura corporal (~25% vs. OVX-CCl<sub>4</sub>), restaurando a massa uterina (~ 58,8 vezes > OVX-CCl<sub>4</sub>) e melhorando a tolerância à glicose (AUC: redução ~20,5% vs. OVX-CCl<sub>4</sub>). No fígado, OVX+E2-CCl<sub>4</sub> apresentou redução significativa do

colesterol plasmático (~21% vs. OVX-CCl<sub>4</sub>), colesterol hepático (~31% vs. OVX-CCl<sub>4</sub>), triglicerídeos hepáticos (~25% vs. OVX-CCl<sub>4</sub>) e gotículas lipídicas (~47% vs. OVX-CCl<sub>4</sub>).

O grupo OVX+E2-CCl<sub>4</sub> aumentou a fosforilação da enzima ACC (~54% vs. OVX-CCl<sub>4</sub>), sugerindo inibição da lipogênese, sem alterar a expressão de FASN. Além disso, apresentou aumento da fosforilação de JNK (~81,2% vs. OVX-CCl<sub>4</sub>), sem alterações significativas na p62, fosforilação de p-ULK1 Ser317, ou OXPHOS (complexos I–V).

## **DISCUSSÃO**

A deficiência do estradiol exacerbou a esteatose e a fibrose hepática, mesmo sem expressar um quadro inflamatório significativo. Por outro lado, a reposição com estradiol atenuou a esteatose, reduziu triglicerídeos e colesterol no fígado e melhorou o metabolismo sistêmico. Tais efeitos parecem ser mediados, em grande parte, pela inibição da lipogênese hepática. Estes achados reforçam o papel protetor do estradiol na patogênese e progressão da MASH.

## ATIVIDADES ANTIGLICAÇÃO E ANTIOXIDANTE *IN VITRO* DE NANOEMULSÕES CONTENDO CURCUMINA

Kotaki LB<sup>1</sup>, Pierrri MES<sup>1</sup>, Cardoso FN<sup>1</sup>, Paschoalino E<sup>1</sup>, Khalil NM<sup>2</sup>, Brunetti IL<sup>1</sup>, Baviera AM<sup>1</sup> - <sup>1</sup>UNESP - Departamento de Análises Clínicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araraquara, SP, <sup>2</sup>UNICENTRO - Universidade Estadual do Centro-Oeste do Paraná (UNICENTRO), Departamento de Farmácia, Guarapuava, PR

**INTRODUÇÃO.** O diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crônica caracterizada por hiperglicemia crônica resultante de deficiência na produção/secreção de insulina pelas células beta do pâncreas e/ou prejuízos nas ações da insulina nos tecidos-alvo. A relação entre a hiperglicemia crônica e as complicações do DM se dá, pelo menos em parte, pela formação exacerbada de produtos finais de glicação avançada (AGEs) e de espécies reativas de oxigênio (EROs). Cresce o interesse na prospecção de compostos bioativos que atenuem o estresse glico-oxidativo, a fim de verificar a eficácia destes compostos em prevenir ou atenuar as complicações do DM. Estudos têm demonstrado que a curcumina, um polifenol obtido dos rizomas de *Curcuma longa* L. (“açafrão-da-terra”), possui potencial antiglicação e antioxidante, e assim pode ter efeitos benéficos no DM.

**MÉTODOS.** Para superar a baixa solubilidade em água da curcumina, foi desenvolvida uma nanoemulsão para estudo do bioativo, e então, foram conduzidas incubações *in vitro*. A proteína albumina sérica bovina (BSA, 10 mg/mL) foi incubada com metilglioxal (MG, 1 mM) em tampão fosfato 0,1M (pH 7,4) com azida sódica 0,02%, a 37°C, por 8 dias, em ambiente aeróbico fechado, na ausência ou presença de aminoguanidina (AG) ou de nanoemulsões contendo curcumina (NEC), nas concentrações de 185, 93 e 1,9 µg/mL. Nos dias 0, 1, 2, 4 e 8, foram coletadas alíquotas para a estimativa de AGEs fluorescentes e dos produtos da oxidação dos resíduos de tirosina (ditirosina) e triptofano (N'-formilquinurenina e quinurenina). A produção de AGEs foi estimada por fluorescência, nos comprimentos de onda de excitação e de emissão de 355 e 430 nm; 325/344 nm para N'-formilquinurenina; 365/480 nm para quinurenina; e 330/415 nm para ditirosina.

**RESULTADOS.** No dia 8, houve um aumento de 1,5 vezes na fluorescência relativa aos AGEs nas incubações contendo BSA + MG, comparada à fluorescência de BSA sozinha. Por outro lado, ao comparar BSA + MG vs. BSA + MG + AG, houve redução de 42% na formação de AGEs fluorescentes, uma vez que a AG inibe a formação de produtos de glicação avançada. Incubações de BSA + MG + NEC 185, NEC 93 e NEC 1,9 apresentaram diminuições de 88%, 74% e 21%, respectivamente, nos níveis de AGEs fluorescentes, em relação à BSA + MG. Nas incubações contendo BSA + MG + NEC, foram observadas diminuições nas fluorescências de ditirosina (185 e 93 µg/mL de NEC), quinurenina (185 µg/mL de NEC) e N'-formilquinurenina (185, 93 e 1,9 µg/mL de NEC).

**DISCUSSÃO.** A nanoemulsão contendo curcumina apresentou atividades antiglicação e antioxidante *in vitro*, as quais podem estar relacionadas com a capacidade da curcumina em capturar espécies reativas. As nanoemulsões não atuaram como uma barreira aos efeitos antioxidante e antiglicação *in vitro* da curcumina.

**ROHHADNET SYNDROME (RAPID-ONSET OBESITY WITH HYPOTHALAMIC DYSFUNCTION, HYPOVENTILATION, DYSAUTONOMIA AND NEURAL CREST TUMOR): CASE REPORT**

Campos LR<sup>1</sup>, Carpi GC<sup>2</sup>, Medeiros KSS<sup>1</sup>, Carvalho GM<sup>3</sup>, Machado SH<sup>4</sup>, Schardong F<sup>2</sup>  
- <sup>1</sup>Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) - Departamento de Medicina, <sup>2</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - Departamento de Pediatria, <sup>3</sup>Afya Faculdade de Ciências Médicas - Departamento de Medicina, <sup>4</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) - Departamento de Pediatria

**INTRODUCTION:** ROHHADNET syndrome (Rapid-onset Obesity with Hypoventilation, Hypothalamic Dysfunction, Autonomic Dysregulation and Neuroendocrine Tumor) is a rare childhood disorder with high morbidity and mortality, frequently underdiagnosed. Estimated at only 100 to 200 cases described worldwide, it is characterized by rapid-onset obesity, hypothalamic dysfunction, alveolar hypoventilation, autonomic dysregulation, and neural crest-derived tumors. Early recognition is essential, as diagnostic delay significantly impacts prognosis.

**METHODS:** We report the case of a previously healthy 4-year-8-month-old female patient transferred to a tertiary center for investigation of a left adrenal mass associated with obesity and severe behavioral changes. Retrospective review with the family established a detailed clinical timeline: around age 3, she developed sleep apnea with desaturations requiring home oxygen therapy; at 3 years and 2 months, abrupt hyperphagia and rapid weight gain began (BMI Z-score +5); at 3 years and 8 months, severe neuropsychiatric manifestations appeared, including extreme impulsivity and heteroaggression. During prior hospitalization, she developed ventilatory failure requiring intubation, two failed extubations, and presented hypoxic-ischemic brain injury. A CT scan identified the left adrenal mass, prompting transfer.

**RESULTS:** At the tertiary center, investigation revealed no hypercortisolism. Left adrenalectomy was performed; histopathology confirmed ganglioneuroblastoma with free margins. Further workup identified central hypothyroidism (requiring levothyroxine replacement), transient hyperprolactinemia, sodium disturbances, nocturnal desaturation, hyperthermia without infection, and pain insensitivity. Prader-Willi syndrome was excluded genetically. Despite multiple psychiatric medication adjustments, severe impulsivity and aggressiveness persisted. Given the constellation of findings, ROHHADNET was diagnosed. Immunomodulatory therapy with rituximab (750 mg/m<sup>2</sup> in two doses, 15 days apart) was initiated, resulting in partial improvement of behavioral and autonomic symptoms. Nocturnal BiPAP was instituted. Outpatient follow-up showed initial weight and behavior stabilization, with progressive worsening approximately 6 months after discharge, coinciding with the scheduled date for a new rituximab dose.

**DISCUSSION:** This case illustrates the heterogeneous and sequential clinical presentation of ROHHADNET, highlighting the diagnostic challenges inherent to a condition that mimics more common pediatric disorders such as childhood obesity, obstructive sleep apnea, and psychiatric syndromes. The partial response to rituximab supports an autoimmune pathogenesis. Absence of

PHOX2B genetic testing represents a limitation for definitive exclusion of congenital central hypoventilation syndrome; however, the clinical phenotype, symptom chronology, and neural crest tumor are more consistent with ROHHADNET. This case reinforces the importance of raising awareness among pediatricians and endocrinologists, as early diagnosis and multidisciplinary management are essential to reduce morbidity and mortality in this rare and potentially fatal syndrome.

## **ACESSO GRATUITO E FONTES DE OBTENÇÃO DOS MEDICAMENTOS PARA O DIABETES EM UM MUNICÍPIO PAULISTA DE PEQUENO PORTE: ESTUDO TRANSVERSAL**

Consoli LMFV<sup>1</sup>, Silva RC<sup>1</sup>, Assis LLA<sup>1</sup>, Motozo VPP<sup>1</sup>, Oliveira REM<sup>2</sup> - <sup>1</sup>Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. - Medicina Social, <sup>2</sup>Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil e Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências e Tecnologias em Saúde. Brasília, Distrito Federal, Brasil. - Medicina Social

**INTRODUÇÃO:** O diabetes é um notório problema de saúde pública. No Brasil, estima-se que, 12,9% da população adulta vive com a doença. O uso de medicamentos integra o tratamento e o acesso é um direito fundamental mediante a disponibilidade na rede de atenção à saúde, sua acessibilidade geográfica e aceitabilidade. Neste contexto, o objetivo do estudo foi analisar o acesso gratuito aos medicamentos do diabetes entre as pessoas usuárias da atenção primária à saúde (APS) do município de Jardinópolis, São Paulo. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo transversal com amostra aleatória simples de 152 adultos, em uso de insulina, com diabetes tipo 1 ou tipo 2 cadastrados na APS do município investigado. Realizaram-se entrevistas face a face abrangendo aspectos sociodemográficos, cuidados em diabetes, acesso e utilização dos serviços de saúde. O desfecho analisado foi a prevalência de acesso gratuito (sem pagamento) a todos os medicamentos do diabetes nos últimos trinta dias. As fontes de obtenção investigadas foram: farmácias do Sistema Único de Saúde (SUS), farmácias conveniadas ao Programa Farmácia Popular, rede privada ou fontes mistas.

**RESULTADOS:** A maioria dos participantes era do sexo feminino (63,2%), pertencia a classe C (67,8%), idade igual ou superior a 60 anos (50,6%) e possuíam o diagnóstico de diabetes há mais de onze anos (66,4%). A prevalência de acesso gratuito aos medicamentos para o diabetes foi de 96% (IC95% 91,2–98,4) Observou-se uma associação negativa entre idade e acesso aos medicamentos e associação positiva entre tempo de consulta médica inferior a seis meses na APS e acesso aos medicamentos ( $p < 0,05$ ). As insulinas foram obtidas predominantemente nas farmácias do SUS (96,1%) e os antidiabéticos orais em farmácias conveniadas ao Programa Farmácia Popular (40,8%). **DISCUSSÃO:** A elevada prevalência de acesso gratuito aos medicamentos para o tratamento do diabetes no município analisado também foi observado em outros estudos brasileiros, reafirmando a efetividade das políticas e o papel do SUS na promoção da equidade. Notou-se um declínio no acesso entre os idosos com 75 anos ou mais sugerindo barreiras de mobilidade, necessidades terapêuticas específicas e suporte familiar/comunitário. A associação positiva entre o acesso e a regularidade das consultas médicas sugere que a proximidade entre os pacientes e equipes da APS pode favorecer o acesso. O cenário deste município paulista de pequeno porte, mostra a importância da longitudinalidade do cuidado na APS e que o acesso gratuito aos medicamentos do diabetes ocorre para um considerável parcela da população.

**AGRADECIMENTO:** O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NA RESISTÊNCIA À INSULINA ASSOCIADA À SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Ribeiro LSP<sup>1</sup>, Furiotti YS<sup>1</sup>, Guimarães CFD<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade de Ribeirão Preto - UNAERP

**Introdução:** A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma endocrinopatia frequente em mulheres em idade reprodutiva, caracterizada por hiperandrogenismo, disfunção ovulatória e alterações metabólicas. A resistência à insulina é um fator presente na maioria das pacientes e desempenha papel central na fisiopatologia da síndrome, contribuindo para hiperinsulinemia, aumento da produção de andrógenos e prejuízo da foliculogênese.

**Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada nas bases Scielo e PubMed, contemplando artigos publicados entre 2019 e 2025. Para tal, foram utilizadas as palavras-chaves “síndrome dos ovários policísticos”, “resistência à insulina”, “tratamento” e “ovulação”. Inicialmente, foram identificados 10 estudos, dos quais 6 foram selecionados para análise, com ênfase nas intervenções terapêuticas relacionadas à resistência insulínica na SOP.

**Resultados:** As evidências demonstraram que a modificação do estilo de vida constitui a primeira linha terapêutica. Dietas de baixo índice glicêmico, cetogênicas, anti-inflamatórias e antioxidantes contribuem para melhora da sensibilidade à insulina e redução dos níveis de andrógenos. A prática regular de atividade física, principalmente exercícios aeróbicos, aumentam a captação periférica de glicose, promovendo melhora da resistência insulínica, além de contribuir para a regularização dos ciclos menstruais e melhora da função ovariana. Entre as abordagens farmacológicas, a metformina se destaca como principal sensibilizador insulínico, atuando na redução da produção hepática de glicose e aumento da captação periférica, resultando na diminuição da hiperinsulinemia. Seu uso associa-se, ainda, à redução do hiperandrogenismo e ao aumento das taxas de ovulação. Ademais, intervenções emergentes, como mio-inositol, também têm demonstrado resultados promissores na melhora da resistência à insulina e da função reprodutiva.

**Discussão:** As abordagens terapêuticas direcionadas a resistência a insulina desempenham papel fundamental no manejo da SOP, promovendo melhora da função ovulatória e dos desfechos reprodutivos. A associação entre mudança do estilo de vida e terapias farmacológicas configura-se como estratégia eficaz, destacando a importância de um manejo precoce e individualizado e voltado à redução do risco cardiometabólico.

## PENTOXIFILINA E INIBIÇÃO DO ESTRESSE GLICO-OXIDATIVO EM MODELO *IN VITRO* DE GLICAÇÃO PROTEICA

Cação LGX<sup>1</sup>, Senna Perri ME<sup>1</sup>, Cardoso FN<sup>1</sup>, Bertucci LK<sup>1</sup>, Brunetti IL<sup>1</sup>, Baviera AM<sup>1</sup>  
- <sup>1</sup>Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista (UNESP) -  
Departamento de Análises Clínicas

**Introdução:** O diabetes mellitus é caracterizado por hiperglicemia crônica, que favorece a formação exacerbada de produtos finais de glicação avançada (AGEs) e o desenvolvimento de estresse glico-oxidativo. Esse processo envolve modificações estruturais em proteínas decorrentes da oxidação de resíduos de aminoácidos, formação de proteínas carboniladas e ligações cruzadas, contribuindo para o dano molecular associado às complicações crônicas do diabetes. Bioativos capazes de modular a glicação proteica e os processos oxidativos associados representam estratégias promissoras para prevenir essas alterações. A pentoxifilina (PTX), uma metilxantina com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, tem sido investigada quanto ao seu potencial em atenuar o estresse glico-oxidativo.

**Métodos:** Albumina sérica bovina (BSA, 10 mg/mL) foi incubada com metilglioxal (MG, 1 mM) em tampão fosfato (pH 7,4), na ausência ou presença de PTX (25, 50, 100 µM), a 37°C por 8 dias. Aminoguanidina foi utilizada como controle positivo de atividade antiglicação. A formação de AGEs fluorescentes foi monitorada por espectrofluorimetria ao longo da incubação. Também foram avaliados marcadores de oxidação proteica dos aminoácidos triptofano (quinurenina, N'-formilquinurenina) e tirosina (ditirosina). O conteúdo de proteínas carboniladas foi determinado por reação com dinitrofenilhidrazina e a formação de *cross-links* proteicos por SDS-PAGE.

**Resultados:** BSA + MG apresentou aumento progressivo da fluorescência relativa aos AGEs ao longo da incubação. A aminoguanidina inibiu a formação de produtos de glicação em todos os tempos analisados, variando de 70% no início (dia 0) a 85% no final (dia 8). Nas incubações contendo BSA + MG + PTX, observou-se atividade antiglicação, com respostas progressivamente melhores nas menores concentrações. No dia 8, 25 µM de PTX inibiu a formação de AGEs em 22%, seguida por 50 µM (11%), enquanto 100 µM não demonstrou inibição relevante. Nos marcadores de oxidação de aminoácidos, BSA + MG apresentou aumento na formação de quinurenina, N'-formilquinurenina e ditirosina. No dia 8, 25 µM de PTX causou diminuições de aproximadamente 27% nos níveis de quinurenina, 21% de N'-formilquinurenina e 22% de ditirosina, enquanto 50 µM causou menores reduções (15%, 9% e 11%, respectivamente); a concentração de 100 µM não mostrou efeito relevante. A análise de proteínas carboniladas indicou aumento do dano oxidativo em BSA + MG em comparação à BSA isolada, enquanto incubações contendo PTX tiveram redução nesse marcador, em todas as concentrações. A análise por SDS-PAGE evidenciou menor formação de *cross-links* proteicos em BSA + MG + PTX.

**Discussão:** Os resultados indicam que a PTX exerce efeito modulador sobre o estresse glico-oxidativo *in vitro*. A concentração de 25 µM apresentou o melhor atividade, mantendo respostas inibitórias na formação de AGEs e marcadores de oxidação. Como a formação de AGEs ocorre progressivamente durante a hiperglicemia crônica, compostos capazes de atenuar etapas da glicação e do dano oxidativo podem contribuir para reduzir a progressão das complicações associadas ao diabetes mellitus, como observado para a PTX neste modelo de glicação proteica.

## **Imunoterapia para prevenção de diabetes mellitus tipo 1: uma revisão sistemática**

Aranha LPC<sup>1</sup>, Perez MH<sup>1</sup>, Costa GK<sup>1</sup>, Alves LB<sup>1</sup>, Santos MH<sup>1</sup>, Crisóstomo LG<sup>1</sup> -

<sup>1</sup>Centro Universitário São Camilo

**Introdução:** O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune caracterizada pela destruição das células beta pancreáticas, resultando em hiperglicemia. O DM1 é uma doença que possui três estágios: o estágio 1 caracteriza-se por autoimunidade com glicemia normal, o estágio 2 por autoimunidade e disglycemia e, por fim, o estágio 3 pelo diagnóstico clínico de paciente sintomático e necessitando de insulinoterapia. Apesar dos avanços terapêuticos, o tratamento atual não modifica a progressão da doença. Nesse contexto, a imunoterapia tem sido investigada como estratégia para prevenir ou retardar o DM1, especialmente em indivíduos de risco. Ensaios clínicos recentes avaliam diferentes abordagens imunomoduladoras, com resultados promissores, porém ainda limitados, tornando necessária a síntese crítica dessas evidências.

**Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, de caráter descritivo e abordagem qualitativa. A busca bibliográfica foi conduzida nas bases de dados PubMed e Cochrane, resultando em 56 artigos inicialmente identificados. A seleção dos estudos foi realizada por revisores independentes por meio da plataforma Rayyan, sendo os conflitos resolvidos por um terceiro revisor. Como critérios de inclusão, foram considerados ensaios clínicos e estudos observacionais que abordassem intervenções imuno terapêuticas relacionadas à prevenção do DM1 ou à preservação da função das células beta pancreáticas. Foram excluídos artigos duplicados, revisões de literatura, relatos de caso, estudos em animais e trabalhos sem relação direta com o tema. Ao final do processo de triagem, 9 artigos foram selecionados, dos quais foram extraídas e analisadas, de forma descritiva, informações referentes ao delineamento metodológico, à população estudada, às intervenções empregadas e aos principais desfechos clínicos e imunológicos.

**Resultados:** Esta revisão, baseada em 9 estudos e 1.422 participantes, analisa imunoterapias para o diabetes tipo 1. Para a prevenção do DM1 (estágio 2), o teplizumab (anticorpo monoclonal anti-CD3 que modula a ativação de linfócitos T autorreativos) mostrou-se capaz de retardar o diagnóstico clínico via exaustão de linfócitos T CD8+. No estágio 1, o estudo de Assfalg et al. (n=44) indicou indução de células Treg por insulina oral, embora o ensaio POInT (n=1.050), que utilizou insulina oral em altas doses, não tenha confirmado redução global de autoimunidade em lactentes. Para diagnóstico recente (estágio 3), o Ustekinumabe (anticorpo anti-IL-12/23 que bloqueia citocinas inflamatórias) em adolescentes e o Imatinib (inibidor da tirosina quinase que reduz o estresse celular e a apoptose) em adultos preservaram inicialmente a função das células-beta; contudo, o Imatinib apresentou 71% de eventos adversos e perda de efeito pós-interrupção. A análise AbATE detalhou o remodelamento de células T e o impacto de anticorpos anti-droga, enquanto o GAD-alum intralinfático manteve a função beta-celular em 66% dos pacientes por 30 meses.

**Discussão:** As imunoterapias no DM1 mostraram potencial em retardar a progressão e preservar temporariamente a função beta, porém com efeitos

variáveis e limitações de segurança, duração e efeitos adversos. Assim, ainda são necessárias abordagens mais consistentes e individualizadas que contemplem eficácia e segurança a longo prazo. As evidências reforçam a necessidade de intervenções personalizadas que equilibrem modulação imunológica e segurança clínica.

## **AVALIAÇÃO DO PERFIL DE EXPRESSÃO DE MICRORNAS EM CÉLULAS BETA SECRETORAS DE INSULINA SUBMETIDAS A ALTA GLICOSE E PALMITATO.**

Gabriel LS<sup>1</sup>, Hirata AE<sup>1</sup>, Costa RHF<sup>1</sup>, Rebelato E<sup>2</sup> - <sup>1</sup>Universidade Federal de São Paulo - Fisiologia Humana, <sup>2</sup>Universidade Federal de São Paulo - Biofísica e Fisiologia

**Introdução:** O Diabetes Mellitus é uma doença metabólica crônica de etiologia multifatorial, presente em países desenvolvidos e em desenvolvimento. No Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), a resistência à insulina e/ou a deficiência na secreção desse hormônio promovem alterações no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. A hiperglicemia crônica, frequentemente associada à dislipidemia, compromete funções das células beta pancreáticas, responsáveis pela secreção de insulina. Entre os mecanismos envolvidos na patogênese do DM2 destaca-se o estresse oxidativo, observado nos tecidos-alvo da insulina e nas células beta, prejudicando a sinalização e o processo secretório. Alterações como hiperglicemia e dislipidemia são importantes desencadeadores desse desequilíbrio redox. Nos últimos anos, os microRNAs (miRNAs) têm sido amplamente estudados por seu papel na regulação de processos biológicos, incluindo metabolismo celular, proliferação, diferenciação e apoptose. Esses RNAs não codificantes atuam na regulação pós-transcricional da expressão gênica. Evidências indicam que os miRNAs influenciam função, proliferação e sobrevivência das células beta. Assim, o objetivo deste estudo foi identificar miRNAs em células INS1-E como potenciais biomarcadores de disfunção celular e avaliar sua expressão na regulação de genes relacionados à síntese e secreção de insulina. **Métodos:** Células INS1-E foram cultivadas e incubadas com alta glicose (20mM) e palmitato (0,1mM) por 24 horas. Foram realizadas análises de expressão de miRNAs por RT-PCR e avaliação de espécies reativas de oxigênio por citometria de fluxo. A análise estatística foi feita utilizando o *GraphPad Prism 8.0*. **Resultados/Discussão:** Os resultados de conteúdo de espécies reativas de oxigênio demonstraram que o tratamento com alta glicose e palmitato promoveu importante desbalanço redox em células beta pancreáticas, evidenciado pelo aumento significativo de 170% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e redução significativa de 40% de O<sub>2</sub><sup>•-</sup> relação ao controle (5,6mM). Esse perfil sugere alteração na dinâmica de geração e metabolização de espécies reativas de oxigênio, favorecendo o acúmulo de peróxido de hidrogênio, molécula particularmente deletéria para células beta devido à sua limitada capacidade antioxidante. Os dados da expressão de miRNAs mostraram aumento significativo de 25% do miR-152 e uma diminuição significativa de: 90% do miR-15b, 48% do miR-26, 95% do miR-182, 87% do miR-204 e 78% do miR-212 em relação ao grupo controle. Nesse contexto, a redução de miR-15b e miR-182 pode estar relacionada à regulação do estado redox e das vias de sobrevivência celular, enquanto a diminuição de miR-26 sugere comprometimento de vias associadas à sinalização PI3K/AKT e manutenção funcional. Por outro lado, o aumento de miR-152 aponta para a participação de mecanismos epigenéticos na resposta à glicolipototoxicidade. Em conjunto, esses achados indicam que a hiperglicemia associada à lipototoxicidade modula miRNAs envolvidos em processos centrais da biologia da célula beta, incluindo homeostase oxidativa, adaptação metabólica, sobrevivência e função secretora. Auxílio Financeiro: Fapesp e Capes

## HIIT COM HIPÓXIA NORMOBÁRICA NA RECUPERAÇÃO MELHORA PARÂMETROS CARDIORRESPIRATÓRIOS, METABÓLICOS E COGNITIVOS EM INDIVÍDUOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

Firmino MS<sup>1</sup>, Figueira TR<sup>1</sup>, Cossalter TF<sup>2</sup>, Norberto MS<sup>2</sup>, Silva AP<sup>1</sup>, de Moraes C<sup>1</sup>, de Paula FJA<sup>3</sup>, Papoti M<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Escola de Educação Física e Esportes de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, <sup>2</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, <sup>3</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo - Departamento de Clínica Médica

**Introdução:** O treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) pode melhorar o controle glicêmico e a aptidão cardiorespiratória em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Adicionar a hipóxia intermitente moderada no treinamento pode gerar benefícios superiores. Este estudo comparou os efeitos do treinamento em hipóxia intermitente sobre a homeostase da glicose e desfechos de saúde em indivíduos com DM2.

**Métodos:** Ensaio clínico randomizado, simples-cego e controlado com 8 indivíduos com DM2 (5 mulheres, 59±6anos, IMC: 28±6kg/m<sup>2</sup>) sem insulinoterapia, alocados em 2 grupos de HIIT: 1)com hipóxia intermitente durante a recuperação interseções (HIE; fração inspirada de oxigênio, FiO<sub>2</sub>, de 0,14; n=4) e 2)em normóxia (N; FiO<sub>2</sub>=0,21; n=4). Os treinos foram realizados em cicloergômetro por 4 semanas (3 sessões/semana), em intensidades correspondentes à frequência cardíaca (FC) no segundo limiar metabólico e na potência pico. O desfecho primário inclui glicemia de jejum e índice triglicérides glicose (TyG), enquanto os secundários são metabolismo de carboidratos durante exercício [concentração de lactato ([La<sup>-</sup>]) em teste incremental (TI) e glicemia capilar durante o treino] e repouso [oxidação de carboidratos em jejum (%CHO)], parâmetros cardiorrespiratórios [ventilação (VE), produção de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>), FC pico e resposta cronotrópica] e função cognitiva (Montreal Cognitive Assessment). Para a análise estatística foram utilizados modelos lineares generalizados mistos ( $\alpha=0,05$ ). Os dados são apresentados como diferença entre as médias pré e pós-intervenção para cada grupo ( $\Delta_{HIE}$  e  $\Delta_N$ ) e intervalo de confiança de 95%.

**Resultados:** HIE não alterou a glicemia de jejum ou TyG, mas melhorou desfechos metabólicos, cardiorrespiratórios e cognitivos. HIE promoveu aumento da %CHO [ $\Delta_{HIE}=32(16;47)$  vs  $\Delta_N=2(-13;16)\%$ ]. Durante o TI, o HIE contribuiu para maior acúmulo de [La<sup>-</sup>] [ $\Delta_{HIE}=1,5(0,9;2,0)$  vs  $\Delta_N=-0,1(-0,3;0,2)$ mM], indicando maior capacidade glicolítica, acompanhado por maior resposta ventilatória, como aumento da VE [ $\Delta_{HIE}=11(6;16)$  vs  $\Delta_N=5(0,3;10)$ L/min] e da VCO<sub>2</sub> [ $\Delta_{HIE}=236(50;422)$  vs  $\Delta_N=160(-46;365)$ mL/min]. Observou-se redução da glicemia capilar ao final da sessão de treino em relação ao início para HIE [ $\Delta_{HIE}=-81(19;143)$  vs  $\Delta_N=4(-58;66)$ mg/dL]. Do ponto de vista cardiovascular, o HIE elevou a FCpico [ $\Delta_{HIE}=8(5;12)$  vs  $\Delta_N=1(-2;4)$ bpm] e a resposta cronotrópica [ $\Delta_{HIE}=10(3;17)$  vs  $\Delta_N=-0,7(-8;6)\%$ ], sugerindo maior capacidade de recrutamento cardíaco ao esforço. Além disso, houve maior tamanho de efeito na redução do slope VE/VCO<sub>2</sub> [ $\Delta_{HIE}=-6,4(-9;-4)$  vs  $\Delta_N=-4(-6;-1)$ ], indicando aprimoramento da eficiência ventilatória. Por fim, houve melhor desempenho em teste cognitivo no grupo HIE [ $\Delta_{HIE}=6,5(4;9)$  vs  $\Delta_N=1(-1;3)$ pontos].

**Conclusão:** Os resultados deste estudo sugerem que um protocolo curto de HIIT com exposição à hipóxia durante a recuperação, em indivíduos com DM2 não insulino-dependentes, promove adaptações cardiorrespiratórias, metabólicas e cognitivas. Esses

achados indicam que essa estratégia pode ser uma abordagem complementar eficaz no manejo do DM2, com impacto positivo em comorbidades associadas.

**PT.070**

## **MORTALIDADE POR DOENÇAS ENDÓCRINAS E METABÓLICAS NO BRASIL DE 2014 A 2024: UM ESTUDO ECOLÓGICO**

Farias MCC<sup>1</sup>, Pedrosa CM<sup>1</sup>, Moreira CCG<sup>1</sup>, Ribeiro Júnior MM<sup>1</sup>, Zaidan FB<sup>1</sup> -

<sup>1</sup>Universidade de Uberaba - Medicina

**INTRODUÇÃO:** As doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (CID-10, Capítulo IV) representam um desafio à saúde pública brasileira, sendo influenciadas por disparidades socioeconômicas e demográficas que demandam análises para a formulação de políticas eficazes

**OBJETIVOS:** Avaliar a tendência temporal da mortalidade por doenças endócrinas e metabólicas no Brasil (2014-2024), identificando grupos etários e categorias diagnósticas mais vulneráveis

**METODOLOGIA:** Estudo ecológico, transversal e retrospectivo, com dados secundários do DATASUS (SIM e SIH-SUS), abrangendo o Capítulo IV da CID-10, com foco nos tipos de diabetes (E10-E14). Analisou-se a distribuição por sexo, faixa etária e ano. As tendências foram avaliadas de forma descritiva e as taxas de mortalidade (por 100.000 habitantes) foram calculadas via Microsoft Excel.

**RESULTADOS:** No período avaliado, ocorreram 934.347 óbitos por causas endócrinas no Brasil. A mortalidade bruta predominou entre mulheres, atingindo 22,54/100.000 habitantes em 2024, contra 19,86/100.000 habitantes nos homens. A taxa total aumentou de 36,83 (2014) para 42,41 (2024), com pico em 2021 (46,08/100.000 habitantes). O diabetes mellitus não especificado (E14) foi a principal causa isolada, com 551.216 óbitos, embora a taxa tenha caído de 24,13 (2014) para 20,97/100.000 habitantes (2024). O diabetes mellitus não insulino dependente (E11) registrou 128.292 óbitos, com elevação marcante de 2,91 (2014) para 8,98/100.000 habitantes (2024). Diabetes mellitus insulino dependente (E10) somou 60.158 óbitos, passando de 1,46 para 3,69/100.000 habitantes. A obesidade (E66) totalizou 36.344 óbitos, com taxa de 1,94/100.000 habitantes (2024). Já a desnutrição proteico-calórica não especificada (E46) com 32.426 óbitos, apresentou queda de 2,07(2014) para 0,87/100.000 habitantes (2024). A mortalidade concentrou-se em 80 anos e mais, somando 304.755 óbitos, com taxa de 11,85 (2014) para 14,16 (2024) e salto entre 2020 (14,17) e o pico em 2022 (15,11).

**DISCUSSÃO:** A epidemiologia das doenças endócrinas no Brasil revela alta mortalidade, com o pico de 2021 refletindo o impacto da pandemia de COVID-19, que agravou a vulnerabilidade de portadores de DM tipo 2 e obesidade. Observa-se uma transição epidemiológica: o declínio das mortes por desnutrição e a ascensão daquelas ligadas ao diabetes e obesidade, refletindo o aumento do sedentarismo e consumo de ultraprocessados. O predomínio feminino associa-se à maior expectativa de vida e alterações hormonais pós-menopausa. Idosos também apresentam maior óbito, ligado à perda funcional progressiva, como o comprometimento da ação insulínica ao longo da vida. Os achados indicam a necessidade de políticas integradas para controle das doenças endócrinas e metabólicas, como regulação alimentar, atenção primária ampliada e programas de envelhecimento saudável voltados a mulheres e idosos.

**PT.071**

## **VALORES DE GLICEMIA CAPILAR EM UMA AÇÃO SOCIAL NUMA ESCOLA PÚBLICA PERIFÉRICA DO MUNICÍPIO DE UBERABA**

Farias MCC<sup>1</sup>, Toloí JM<sup>1</sup>, Zaidan FB<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade de Uberaba - Medicina

**INTRODUÇÃO:** O Diabetes Mellitus (DM) representa um desafio global de saúde pública, frequentemente subdiagnosticado em populações de vulnerabilidade socioeconômica. A detecção precoce de estados hiperglicêmicos é crucial para prevenir complicações crônicas e reduzir a carga sobre o sistema de saúde. O objetivo deste estudo foi investigar os valores de glicemia capilar e o perfil epidemiológico de uma amostra populacional atendida durante uma ação social em uma escola periférica.

**MÉTODOS:** Estudo transversal descritivo realizado durante atividade de extensão universitária. A coleta de dados incluiu a aferição de glicemia capilar por glicosímetro digital e aplicação de questionário estruturado para identificação de perfil demográfico e diagnóstico prévio de DM. Foi considerado hiperglicemia valores de glicemia em jejum  $\geq 100$  mg/dL e pós prandial  $\geq 140$  mg/dL. Os dados foram analisados via estatística descritiva, com os resultados expressos em médias, desvio padrão e frequências relativas.

**RESULTADOS:** Participaram 98 indivíduos, com predominância do sexo feminino (70%; n=69) e média de idade de 29,53 anos ( $\pm 17,89$ ). A amostra foi composta por 56% de adultos, 22% de adolescentes, 16% de crianças e 5% de idosos. Embora apenas 9% (n=9) tenham relatado diagnóstico prévio de diabetes, a média glicêmica geral foi de 117 mg/dL ( $\pm 52,90$ ), variando entre 73 e 574 mg/dL. No momento da coleta, 83% (n=82) estavam em estado pós-prandial. Identificou-se hiperglicemia em 18% (n=18) dos participantes, com maior prevalência observada em idosos (40%) e adultos (21,8%).

**DISCUSSÃO:** A prevalência de hiperglicemia encontrada (18%) é superior ao autorrelato de diabetes (9%), sugerindo uma parcela significativa de indivíduos com provável diagnóstico desconhecido ou controle glicêmico inadequado. A maior vulnerabilidade observada em adultos e idosos corrobora a literatura sobre o aumento da resistência insulínica e fatores de risco com o envelhecimento. Os achados deste estudo reforçam as tendências nacionais reportadas pelo NCD Risk Factor Collaboration (2024). Segundo o estudo publicado no The Lancet, o Brasil possui uma das maiores populações de diabéticos do mundo (22 milhões), com cerca de 50% dos pacientes ainda sem cobertura de tratamento adequado, reforçando a vulnerabilidade de comunidades periféricas. Conclui-se que ações de triagem em comunidades periféricas são ferramentas eficazes de vigilância em saúde, permitindo o encaminhamento precoce para a rede básica e reforçando a necessidade de estratégias contínuas de educação em saúde para o manejo de doenças crônicas não transmissíveis.

## **LIPODISTROFIA FAMILIAR PARCIAL TIPO 2: COMPLICAÇÕES METABÓLICAS E DESAFIOS NA PRÁTICA CLÍNICA – RELATO DE CASO**

Ribeiro MEM<sup>1</sup>, Nakandakare ER<sup>1</sup>, Pita-Oliveira M<sup>1</sup>, Oliveira ABS<sup>1</sup>, Teatini C<sup>1</sup>, Campagnoli C<sup>1</sup>, Marilina S<sup>1</sup> - <sup>1</sup>HCFMUSP - Endocrinologia

### **Introdução**

A lipodistrofia familiar parcial tipo 2 (FPLD2), também conhecida como síndrome de Dunnigan, é uma doença rara, de herança autossômica dominante, caracterizada por distribuição anormal do tecido adiposo subcutâneo. Essa alteração resulta em importantes repercussões metabólicas, como resistência insulínica grave, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e doença hepática gordurosa não alcoólica, configurando elevado risco cardiovascular.

### **Métodos**

Relato de caso de paciente acompanhada em serviço terciário, com diagnóstico de lipodistrofia familiar parcial tipo 2 confirmado por análise genética, associado à descrição da evolução clínica, laboratorial e terapêutica ao longo do seguimento.

### **Resultados**

Paciente do sexo feminino, 23 anos, com diagnóstico genético confirmado de variante heterozigótica no gene LMNA: c.1396A>G (p.Asn466Asp), encaminhada por hipertrigliceridemia grave. Havia história familiar positiva para fenótipo semelhante, compatível com padrão de herança autossômica dominante.

Apresentava dislipidemia desde a infância, com agravamento aos 17 anos, quando iniciou episódios de pancreatite aguda, totalizando seis eventos até o momento, com evolução para pancreatite crônica. Registro de triglicérides máximo de 9.000 mg/dL, associados à presença de xantomas eruptivos. Evoluiu com diabetes mellitus secundário à pancreatite, apresentando hemoglobina glicada (HbA1c) de 18% ao encaminhamento. Como complicações adicionais, apresentou trombose do sistema venoso mesentérico-portal e amenorreia secundária.

Observou-se melhora parcial da hipertrigliceridemia (400mg/dL) e do controle glicêmico (HbA1c de 10%) com mudanças no estilo de vida, uso de hipolipemiantes, antidiabéticos orais, insulino-terapia intensiva e contagem de carboidratos, embora o controle metabólico permanecesse insatisfatório.

### **Discussão**

A FPLD2 é uma laminopatia causada por variantes no gene LMNA, com impacto direto sobre a diferenciação adipocitária e o metabolismo lipídico, resultando em perda seletiva de gordura periférica e acúmulo ectópico de lipídios.

O presente caso ilustra um fenótipo clássico, com início precoce da perda adiposa e progressão para síndrome metabólica grave. A hipertrigliceridemia acentuada, complicada por pancreatite recorrente, representa uma das manifestações mais graves da doença, refletindo o aumento da produção hepática de VLDL e a redução do clearance de triglicérides. A evolução para pancreatite crônica e complicações vasculares evidencia o impacto sistêmico da dislipidemia persistente e não controlada.

O difícil controle do diabetes mellitus reforça as limitações das terapias convencionais nesses casos, tornando imprescindível abordagem multidisciplinar com otimização terapêutica. As alterações reprodutivas, como a amenorreia, refletem a interação entre disfunção metabólica e o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

Deve-se suspeitar de lipodistrofia familiar em pacientes com resistência insulínica importante, distribuição atípica de gordura corporal e manifestações precoces

e graves de síndrome metabólica. O seu reconhecimento imediato e o manejo individualizado são fundamentais para reduzir riscos cardiovasculares, renais e hepáticos, além de melhorar os desfechos em longo prazo e a qualidade de vida.

## AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIGLIFICAÇÃO *IN VITRO* DE EXTRATOS ETANÓLICOS DE *ANACARDIUM OCCIDENTALE* (CAJUEIRO)

Pierrri MES<sup>1</sup>, Cardoso FN<sup>1</sup>, Zalewski S<sup>2</sup>, Santos AG<sup>2</sup>, Brunetti IL<sup>1</sup>, Baviera AM<sup>1</sup> -

<sup>1</sup>Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, Araraquara, SP - Departamento de Análises Clínicas, <sup>2</sup>Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, Araraquara, SP - Departamento de Fármacos e Medicamentos

**INTRODUÇÃO.** O diabetes *mellitus* (DM) é uma doença metabólica crônica caracterizada por deficiência na produção/secreção de insulina pelas células beta pancreáticas e/ou por resistência insulínica nos tecidos-alvo. Uma possibilidade terapêutica para mitigar as complicações do DM baseia-se no uso de substâncias capazes de reduzir a formação dos AGEs (*Advanced Glycation End-Products*). O monitoramento nos níveis de AGEs pode contribuir com pesquisas sobre a prospecção de bioativos que tenham atividade antiglicação. O cajueiro (*Anacardium occidentale* L.), planta nativa do Brasil, é fonte de compostos fenólicos, alcaloides, flavonoides, terpenos e taninos. Dentre as suas ações terapêuticas estudadas, destaca-se a sua ação antihiperlipemizante. Esse estudo avaliou o potencial antiglicação *in vitro* de folhas, cascas do caule, pedúnculo e cajuína (suco processado). **MÉTODOS.** As amostras de cascas do caule e folhas foram coletadas, lavadas, secas e moídas, resultando em pós. Para extração da cajuína, o pseudofruto (caju sem a castanha) foi espremido manualmente, gerando o sumo. O bagaço (pedúnculo) foi congelado, liofilizado e moído; o sumo passou por filtragem, clarificação e aquecimento. Todas as amostras foram extraídas em etanol PA (1g/10mL) com banho de ultrassom durante 20 min a 40°C e centrifugação de 3000 rpm por 5 min. O sobrenadante foi levado para secagem. Albumina sérica bovina (BSA, 10 mg/mL) foi incubada com metilglioxal (MG, 1 mM) em tampão fosfato 0,1M pH 7,4 com azida sódica 0,02%, a 37°C, por 8 dias, na ausência ou presença dos extratos etanólicos de *A. occidentale* (125 µg/mL). Nos dias 0, 1, 2, 4 e 8 foram coletadas alíquotas das incubações para a estimativa de AGEs fluorescentes, produtos da oxidação dos resíduos de tirosina (ditirosina) e triptofano (N'-formilquinurenina, quinurenina). A produção de AGEs foi estimada por fluorescência nos comprimentos de onda de excitação e de emissão de 355 e 430 nm, respectivamente; para N'-formilquinurenina, 325/344 nm; quinurenina, 365/480 nm; e 330/415 nm para ditirosina. **RESULTADOS.** Houve aumento das fluorescências relativas aos AGEs, N'-formilquinurenina, quinurenina e ditirosina nas incubações BSA + MG, em todos os tempos estudados, em comparação à BSA sozinha. Já nas incubações contendo BSA + MG + extratos de *A. occidentale*, observou-se redução na fluorescência dos AGEs em comparação à BSA + MG, especialmente na presença dos extratos de caule e folhas. Em relação aos produtos de oxidação dos resíduos de aminoácidos, todos os extratos inibiram a formação de N'-formilquinurenina e quinurenina, enquanto que a formação de ditirosina foi inibida somente pelo extrato das folhas. **DISCUSSÃO.** Diversos estudos com preparações de *A. occidentale* foram realizados, porém ainda há perguntas a serem respondidas, devido à ausência de ensaios clínicos em humanos e determinação dos mecanismos de ação dos compostos de interesse farmacológico. Nesse sentido, o presente estudo demonstra um potencial inovador, visto que não há na literatura nenhum estudo com extratos de *A. occidentale* para avaliação do potencial antiglicação *in vitro*. Agradecimentos à CAPES e FAPESP.

**MUDANÇA INTENSIVA DE ESTILO DE VIDA INDUZ REDUÇÃO RÁPIDA DA GORDURA HEPÁTICA NO DIABETES TIPO 2: EVIDÊNCIA PELO CONTROLLED ATTENUATION PARAMETER (CAP) EM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Pereira BTS<sup>1</sup>, Vieira EC<sup>2</sup>, Santos AS<sup>2</sup>, Farias Neto JJ<sup>1</sup>, Alves FMGC<sup>1</sup>, Kanno DT<sup>1</sup>, Martins MCT<sup>1</sup>, Rosa AA<sup>2</sup>, Reinoso GL<sup>3</sup>, Vezozzo DCP<sup>3</sup>, Rocha BS<sup>3</sup>, Silva MER<sup>2</sup> - <sup>1</sup>Clínica & SPA Vida Natural - Medicina do Estilo de Vida, <sup>2</sup>Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo - Laboratório de Investigação Médica LIM-18, <sup>3</sup>Hospital das Clínicas – FMUSP - Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica

**INTRODUÇÃO:** O Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) está intimamente associado à resistência insulínica e à Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD). Fatores dietéticos e sedentarismo contribuem para o acúmulo de gordura hepática e inflamação sistêmica. **OBJETIVOS:** Avaliar a redução da esteatose hepática mensurada pelo *Controlled Attenuation Parameter* (CAP) por elastografia transitória após intervenção intensiva de 4 semanas, bem como sua associação com alterações no peso corporal, índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura. **MÉTODOS:** Este ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, registrado no *ClinicalTrials.gov* (NCT06959043), envolveu 62 pacientes com DM2 internados por quatro semanas na Clínica & SPA Vida Natural. Houve monitoramento multidisciplinar e controle rigoroso de dieta e exercício físico, visando minimizar variáveis externas e garantir robustez metodológica dos achados. As medicações hipoglicemiantes foram suspensas dez dias antes da intervenção. Os participantes foram alocados em Grupo Placebo (n=30), submetido à Alimentação Vegetariana Estrita associada ao Exercício Físico Regular, e Grupo Probiótico (n=32), que recebeu a mesma intervenção acrescida de *pool* probiótico contendo *Bifidobacterium breve* BR03, *Bifidobacterium breve* B632, *Bifidobacterium longum* B04 e *Lactobacillus reuteri* LR11. Foram realizadas elastografia hepática transitória (FibroScan®) com mensuração do CAP (dB/m) para quantificação da esteatose hepática e avaliação de peso corporal, índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura antes e após a intervenção. **RESULTADOS:** A intervenção intensiva de estilo de vida promoveu redução significativa da esteatose hepática e melhora dos parâmetros antropométricos após quatro semanas. Observou-se diminuição do CAP em ambos os grupos, no grupo Probiótico de  $304,30 \pm 56,30$  para  $271,70 \pm 62,77$  dB/m ( $p=0,0097$ ) e no grupo Placebo de  $320,80 \pm 45,07$  para  $277,30 \pm 36,44$  dB/m ( $p<0,0001$ ). Não houve diferença entre os grupos. Também se observou redução significativa do peso corporal, do índice de massa corporal e da circunferência da cintura em ambos os grupos ( $p<0,001$ ). Os resultados indicam melhora paralela da gordura hepática e dos parâmetros antropométricos, sendo a intervenção intensiva no estilo de vida o principal fator associado à melhora hepática. **CONCLUSÃO:** Mudança intensiva baseada em dieta *plant-based* e exercício físico estruturado promove redução rápida da gordura hepática e melhora antropométrica em pacientes com DM2, independentemente do uso de probiótico. Os achados reforçam a medicina do estilo de vida como terapia central no manejo da MASLD associada ao diabetes tipo 2.

**DIETA VEGETARIANA ESTRITA, EXERCÍCIOS FÍSICOS e PROBIÓTICOS NO CONTROLE METABÓLICO E ANTROPOMÉTRICO DE PACIENTES ONÍVOROS COM DIABETES TIPO 2: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Vieira EC<sup>1</sup>, Pereira BTS<sup>2</sup>, Farias Neto JJ<sup>2</sup>, Santos AS<sup>1</sup>, Alves FMGC<sup>2</sup>, Kanno DT<sup>2</sup>, Martins MCT<sup>2</sup>, Rosa AA<sup>1</sup>, Silva MER<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo - Laboratório de Investigação Médica LIM-18, <sup>2</sup>Clínica & SPA Vida Natural - Clínica & SPA Vida Natural

**Palavras-chave:** Diabetes *mellitus* tipo 2; dieta vegetariana estrita; exercício físico e probiótico

**INTRODUÇÃO:** Intervenções no estilo de vida, focadas em dieta e exercício, são eficazes no controle do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Contudo, o impacto das dietas vegetarianas estritas e dos probióticos no controle metabólico ainda é controverso. **OBJETIVOS:** Avaliar os efeitos de uma intervenção intensiva no estilo de vida, associada ou não ao uso de probióticos, sobre parâmetros metabólicos e antropométricos de pacientes com DM2. **MÉTODOS:** Este ensaio clínico controlado e randomizado (*ClinicalTrials.gov* -NCT06959043), envolveu pacientes internados por 04 semanas consecutivas na Clínica & SPA Vida Natural, sob monitoramento multidisciplinar, com controle rigoroso da alimentação e exercício físico para eliminar variáveis externas, garantindo robustez nos achados. Toda medicação hipoglicemiante foi suspensa, 10 dias antes do início da intervenção. Foram estudados 62 pacientes submetidos aos seguintes tratamentos: Grupo Placebo (n=30): Alimentação Vegetariana Estrita (AVE) + Exercício Físico Regular (EFR); Grupo Probiótico (n=32): AVE + EFR + uso de *pool* de probióticos (*B.breve* BR03: 2 x 10<sup>9</sup> Unidades Formadoras e Colônias (UFC)/dose; *B.breve* B632 2 x 10<sup>9</sup> UFC/dose; *B.longum* B04: 2 x 10<sup>9</sup> UFC/dose e *L.reuteri* LR11: 1x10<sup>9</sup> UFC/dose). Ao início e ao término do estudo foram avaliados os parâmetros bioquímicos: teste com dieta (com medidas de glicose e triglicérides), frutossamina, HbA1c, perfil lipídico e renal, ácido úrico, proteína-C reativa ultrasensível (PCR-us), dados hematimétricos e antropométricos (IMC, circunferência da cintura, relação cintura-quadril (RCQ) e Massa de Gordura (MG) e Massa Muscular Esquelética (MME).

**RESULTADOS:** Nos dois grupos, com características semelhantes na admissão, houve melhora expressiva (p<0,001) no perfil metabólico, nos parâmetros antropométricos e inflamatórios com a intervenção no estilo de vida. A redução dos marcadores inflamatórios se correlacionou com a melhora dos resultados metabólicos. Apenas valores de TGP, ácido úrico e função renal não se alteraram nos dois grupos. Para o grupo probiótico, o HDL não diminuiu - considerado positivo diante de dieta restrita em lipídeos. Houve também estabilidade no hematócrito (p=0,19) e hemoglobina (p=0,12), quadro favorável para uma dieta sem carnes, consideradas as maiores fontes de ferro biodisponível. Para o grupo placebo, não houve redução significativa da RCQ (p=0,10). **CONCLUSÃO:** O efeito combinado da dieta vegetariana estrita e do exercício físico regular foi o fator determinante para a melhora metabólica rápida e impactante no controle glicêmico e metabólico dos voluntários, embora a suplementação com probióticos tenha apresentado efeito positivo na estabilidade do HDL-colesterol, do hematócrito e da hemoglobina.

## ESTUDO DO POTENCIAL ANTIGLIFICAÇÃO *IN VITRO* DE EXTRATO HIDROETANÓLICO DOS FRUTOS DE *CAPSICUM BACCATUM* L.

Robattini MJ<sup>1</sup>, Amaral LF<sup>1</sup>, Cardoso FN<sup>1</sup>, Sacramento LV<sup>2</sup>, Brunetti IL<sup>1</sup>, Baviera AM<sup>1</sup> -  
<sup>1</sup>Universidade Estadual Paulista - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Departamento de Análises Clínicas, <sup>2</sup>Universidade Estadual Paulista - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Departamento de Fármacos e Medicamentos

**Introdução:** O diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia crônica resultante da deficiência na produção de insulina pelas células beta do pâncreas e/ou por prejuízos nas ações da insulina nos tecidos. De acordo com sua etiologia, o DM pode ser classificado em DM tipo 1, DM tipo 2, DM gestacional e outros tipos de diabetes. Em cenário de hiperglicemia, há o desenvolvimento de um quadro de estresse glico-oxidativo, favorecendo a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) e de espécies reativas de oxigênio (EROs). Dito isso, é de grande interesse o estudo do efeito de bioativos com atividades antioxidantes e antihiperglicemiantes, propriedades que podem ser encontradas em extratos vegetais. A utilização dos frutos de *Capsicum baccatum* se deu devido às diversas atribuições terapêuticas vinculadas às pimentas desse gênero, incluindo ações antioxidante e anti-inflamatória.

**Metodologia:** foi realizada extração pelo método de extração a frio com utilização de etanol como solvente. Para o estudo do potencial antiglicação do extrato, foi conduzido um sistema-modelo *in vitro* de glicação proteica, com incubação durante 8 dias de albumina sérica bovina (BSA, 10 mg/mL) na presença do composto dicarbonílico metilglioxal (MG, 2 mM) e do extrato dos frutos de *C. baccatum*, nas concentrações de 62,5, 125 e 250 µg/mL. Foram analisados os seguintes marcadores: níveis de AGEs via fluorescência, marcadores de oxidação de resíduos de aminoácidos triptofano (N'-formilquinurenina e quinurenina) e tirosina (ditirosina) via fluorescência, e a formação de *cross-linking* proteico por meio de separação eletroforética.

**Resultados:** os marcadores foram avaliados após 1, 2, 4 e 8 dias de incubação. Após 8 dias, obteve-se redução de 34% nos níveis de AGEs fluorescentes na incubação contendo BSA + MG + 250 µg/mL de extrato de *C. baccatum*. Nesse mesmo tempo de incubação, houve redução de 53% na formação N'-formilquinurenina e redução de 51% na formação ditirosina. Houve formação de *cross-linking* proteico em todas as incubações onde o MG foi acrescido à BSA, inclusive na presença do extrato.

**Discussão:** os resultados deste trabalho mostram que o extrato dos frutos da pimenta *C. baccatum* demonstra uma promissora atividade antiglicação e antioxidante em sistema-modelo *in vitro* de modificações glico-oxidativas, reforçando a necessidade de avanços nos estudos, especialmente com o intuito de associar tais atividades às moléculas bioativas presentes na pimenta dedo-de-moça.

**Diabetes como Doença Imunometabólica: Relato de Caso de Paciente com Abscesso Cerebral, Etilismo Crônico e Hepatite C.**

Coutinho Netto M<sup>1</sup>, Nascimento RBC<sup>1</sup>, Vergara MLS<sup>1</sup>, Pinto IG<sup>1</sup>, Mota PSV<sup>1</sup>, Lara BHJ<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Clínica Médica

**INTRODUÇÃO:** O diabetes mellitus descompensado representa importante fator de risco para infecções invasivas. A hiperglicemia crônica compromete múltiplos mecanismos de defesa imunológica, predispondo a infecções oportunistas graves. Paciente masculino, 62 anos, com DM2 diagnosticado há 2 anos, sem tratamento prévio, apresentou quadro de sinusopatia invasiva com osteomielite e abscesso cerebral frontal esquerdo por contiguidade. Culturas prévias evidenciaram ausência de fungos. Durante a internação, apresentou glicemias variando de 39 a 599 mg/dL e delirium. O peptídeo C de 0,36 ng/mL confirmou estado insulínopênico. Evoluiu com necessidade de insulino-terapia intensiva e antibioticoterapia prolongada (ceftriaxona + clindamicina), em que apresentou múltiplos episódios de hipoglicemia durante ajuste terapêutico, complicando o manejo clínico. **MÉTODOS:** Trata-se da descrição de um caso clínico acompanhado nos ambulatórios de Endocrinologia, Infectologia e Gastroenterologia da UFTM, em Uberaba (MG). O estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos para pesquisa envolvendo seres humanos. Os dados clínicos, laboratoriais, histopatológicos e de imagem foram obtidos retrospectivamente por meio da revisão de prontuário eletrônico, incluindo registros ambulatoriais e hospitalares, no período de janeiro a março de 2026. **DISCUSSÃO:** Inicialmente internado com quadro hiperglicêmico associado a hipernatremia, em que foi diagnosticado com sinusite e iniciado ceftriaxona em dose dobrada. A tomografia computadorizada de crânio evidenciou lesão osteolítica em seios paranasais com extensão para órbita esquerda através de osteólise da lâmina papirácea, além de área hipodensa no parênquima cerebral frontobasal esquerdo. Evoluiu com alteração comportamental compatível com síndrome frontal e evasão hospitalar. Posteriormente, retornou ao serviço via regulação com suspeita inicial de neoplasia do sistema nervoso central, sendo reavaliado e internado para investigação e tratamento. Estudos recentes demonstram que a hiperglicemia aguda exacerba neuroinflamação e comprometimento cognitivo em encefalopatia associada à sepse, mediada pela via ChREBP/HIF-1 $\alpha$ . Além do quadro insulínopênico que compromete a imunidade celular e humoral, o tabagismo e o etilismo crônico contribuem adicionalmente para disfunção imune. A hepatite C crônica representa um fator complicador adicional, uma vez que a infecção pelo HCV está associada à resistência insulínica e pior controle glicêmico, representado na variabilidade glicêmica extrema relacionada à infecção e a ingestão alimentar irregular. A hipoglicemia é particularmente preocupante em pacientes com lesão cerebral, pois sintomas hipoglicêmicos podem ser mascarados por sedação, alteração do nível de consciência ou déficits neurológicos. Em contrapartida, a hiperglicemia aumenta a ativação microglial e produção de citocinas inflamatórias centrais, contribuindo para o delirium. Este relato reforça a importância do rastreamento e tratamento adequado do diabetes mellitus para prevenção de infecções oportunistas graves.

## **DISTRIBUIÇÃO REGIONAL DE INTERNAÇÕES HOSPITALARS POR DIABETES MELLITUS E SUAS COMPLICAÇÕES NO SUS**

Ferreira MD, Monteiro LCS, Valle LC, Shimohirao T, Alvizi EB, Gomes LD, Shor CM, Fernandes TP

**INTRODUÇÃO:** Cerca de 12% da população brasileira (20 milhões) é afetada pela diabetes mellitus, sendo primeira causa de internações em doença crônica no SUS. Apresentações de dados regionais marcantes caracterizando o perfil epidemiológico, refletindo diferenças em acesso e controle metabólico. Este estudo caracteriza a distribuição regional de internações por diabetes no SUS (2015-2024), identificando tendências e padrões de complicações entre unidades federativas.

**MÉTODOS:** Estudo ecológico transversal com dados SIH/SUS (Tabnet Datasus), 2015-2024. Incluídas internações por diabetes mellitus (CID-10: E10-E14) e complicações: nefropatia (E10.2/E11.2), retinopatia (E10.3/E11.3), neuropatia (E10.4/E11.4), pé diabético (E10.6/E11.6), cetoacidose (E10.0/E11.0), coma hiperglicêmico (E13.0). Análise por 27 unidades federativas e cinco regiões.

**RESULTADOS:** 2.847.394 internações registradas no DATASUS. Nordeste: maior volume (31,2%, n=888.537), em seguida Sudeste (28,9%). Mato Grosso: maior taxa (287/100 mil), Maranhão (276/100 mil), Piauí (263/100 mil). São Paulo: maior volume (346.829) mas menor taxa (142/100 mil). Sul: menor taxa (118/100 mil). Crescimento geral 18,3% (2015-2024): Centro-Oeste +34,7% vs. Sul -8,2%. Complicações: 42,1% (nefropatia 28,3%, pé diabético 22,1%, retinopatia 18,5%, neuropatia 15,2%, cetoacidose 8,7%, coma 7,2%). Maiores taxas: Mato Grosso, Maranhão, Piauí, Tocantins, Acre. Menores: Santa Catarina (89/100 mil), Rio Grande do Sul (112/100 mil), Paraná (118/100 mil).

**DISCUSSÃO:** Dados apresentam desigualdades regionais, confirmando maior número de diabetes em Norte/Nordeste. Crescimento Centro-Oeste reflete sobrepeso, obesidade e urbanização. A redução no Sul indica melhor efetividade atenção primária. Proporção elevada complicações (42,1%) indica falhas prevenção, diagnóstico tardio, controle metabólico insuficiente, particularmente em regiões críticas.

**REFERÊNCIAS:** Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância de Fatores de Risco para Doenças Crônicas. VIGITEL. Brasília: MS; 2023. Brasil. DataSUS. Sistema de Informações Hospitalares do SUS. <http://tabnet.datasus.gov.br/>. 2024.

Schaan BD, Miola VPB, Gonçalves MR. Epidemiologia do diabetes mellitus no Brasil. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. 2022;66(2):189-199.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População do Brasil 2015-2050. IBGE; 2024.

**GHR ABLATION IN SIM1-EXPRESSING CELLS IMPROVES INSULIN SENSITIVITY DURING AGING BUT DOES NOT AFFECT COGNITIVE OUTCOMES**

Martins MG<sup>1</sup>, Reis TS<sup>1</sup>, Donato Junior J<sup>1</sup> - <sup>1</sup>University of Sao Paulo - Department of Physiology and Biophysics

Introduction: Growth hormone (GH) has several metabolic effects, including an anti-insulin or diabetogenic action. Long-term disruptions in GH receptor (GHR) signalling improve insulin sensitivity and the lifespan in dwarf mice. Previous studies have shown that GHR ablation in Sim1-expressing cells, which include the paraventricular hypothalamic nucleus (PVH), results in a slight decrease in lean body mass without changes in adiposity, reduced glycemia, and improved glucose tolerance and insulin sensitivity in adult mice. However, it remains unclear whether those effects persist with age and whether improved insulin sensitivity results in better metabolic and cognitive outcomes in older animals. Methods: Using a mouse model of GHR deletion in Sim1-expressing cells ( $Ghr^{flox/flox}::Sim^{Cre}$  mice), we evaluated body composition, glucose homeostasis, including glucose tolerance, insulin sensitivity, and the counter-regulatory response to 2-deoxy-glucose in adult (6 to 12-month-old) and senescent (22-month-old)  $Ghr^{flox/flox}::Sim^{Cre}$  and control mice. To investigate cognitive outcomes, exploratory and object recognition behavior were also evaluated. Results: 22-month-old  $Ghr^{flox/flox}::Sim^{Cre}$  male and female mice are lighter than their respective controls, mostly due to reduced lean mass. Despite no changes in glucose tolerance between  $Ghr^{flox/flox}::Sim^{Cre}$  and control mice at both ages evaluated,  $Ghr^{flox/flox}::Sim^{Cre}$  male and female mice showed improved insulin sensitivity during aging, while  $Ghr^{flox/flox}::Sim^{Cre}$  males also had higher insulin sensitivity than control mice in adulthood. Further analysis of the glucose homeostasis indicated that the counter-regulatory response following 2-deoxy-glucose administration was reduced in 22-month-old females, especially in  $Ghr^{flox/flox}::Sim^{Cre}$  females when compared to control animals. In males, however, aging increased the counter-regulatory response, despite  $Ghr^{flox/flox}::Sim^{Cre}$  males having a lower response than control mice. There were no differences in exploratory behavior and memory between  $Ghr^{flox/flox}::Sim^{Cre}$  and control mice. Discussion: Our findings indicate that ablation of GHR signaling in Sim1-expressing cells improves insulin sensitivity in males and females, persisting into senescence. In addition, improved insulin sensitivity did not affect cognitive outcomes in 22-month-old  $Ghr^{flox/flox}::Sim^{Cre}$  mice, at least in the memory task evaluated. Future studies should investigate whether insulin sensitivity improvement could impact other metabolic and cognitive outcomes during aging.

**Cidade e doenças crônicas: Entendendo os fatores de risco do ambiente urbano no município de São Paulo por meio da Regressão Geograficamente Ponderada (GWR)**

Rodrigues ME<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade de São Paulo - PPGF- Geografia

**Introdução**

A Atenção Primária à Saúde (APS) é eixo estruturante do SUS, e as Internações por Condições Sensíveis à Atenção Primária (ICSAP) constituem indicador indireto de acesso e qualidade do cuidado. Entre elas, a Diabetes Mellitus (DM) destaca-se por sua elevada carga e por apresentar complicações amplamente preveníveis por acompanhamento contínuo. Em São Paulo, desigualdades socioespaciais influenciam padrões de morbidade e mortalidade, reforçando a importância de análises territoriais. O estudo analisou a distribuição espacial da proporção de internações por DM no município de São Paulo (2018–2021), considerando o contexto socioeconômico por meio da Regressão Geograficamente Ponderada (GWR).

**Métodos**

Estudo ecológico, retrospectivo e de base populacional, tendo como unidade as 310 Áreas de Ponderação do Censo 2010. Utilizaram-se registros individualizados do SIH/SUS para internações por DM (CID-10: E10–E14) e internações gerais (2018–2021). Os endereços foram geocodificados com base no CNEF 2022 e agregados às áreas por junção espacial. Considerando que a cobertura do SUS para DM não abrange toda a população, calculou-se a proporção de internações por DM em relação ao total de internações pelo SUS, multiplicada por 1.000. A autocorrelação espacial foi avaliada pelo I de Moran global e indicadores locais identificaram clusters. A GWR modelou a associação entre a proporção de internações por DM (variável dependente) e o índice GeoSES (variável independente).

**Resultados e Discussão**

Foram analisadas 2.143.740 internações gerais e 16.084 por DM após geocodificação (taxas de sucesso >92%). A proporção média foi de 0,75 por mil internações. Observou-se autocorrelação espacial positiva e significativa ( $I=0,35$ ;  $p<0,001$ ), indicando padrão de agrupamento. Clusters de alto risco concentraram-se nas zonas centro-sul e leste, enquanto áreas de baixo risco predominaram nas zonas sul, oeste e norte.

A GWR evidenciou relação não estacionária entre contexto socioeconômico e internações por DM. Em parte do território, melhores condições socioeconômicas associaram-se à menor proporção de internações; em outras áreas, a associação foi positiva, possivelmente refletindo maior acesso aos serviços de saúde. Resíduos do modelo sugerem influência de fatores não mensurados.

Os achados reforçam a relevância da análise espacial para compreender iniquidades em saúde e subsidiar o planejamento territorializado da APS.

**GPR109A RECEPTOR SIGNALING MODULATES THE GENERATION OF FOLLICULAR REGULATORY T LYMPHOCYTES IN CECAL LYMPH NODES DURING TYPE 1 DIABETES**

Pardim MF<sup>1</sup>, Pereira JA<sup>1</sup>, Nakama RP<sup>1</sup>, Oliveira JE<sup>1</sup>, Avelino SEP<sup>1</sup>, Mello MA<sup>1</sup>, Rios WM<sup>1</sup>, Barbosa SC<sup>1</sup>, Alves BSL<sup>1</sup>, Secco ABA<sup>1</sup>, Romano BC<sup>1</sup>, Menezes CTS<sup>1</sup>, Leon EIT<sup>1</sup>, Carlos D<sup>1</sup> - <sup>1</sup>University of Sao Paulo

**Introduction:** The pathogenesis of type 1 diabetes mellitus (T1D) has been associated with gut dysbiosis, which may increase bacterial translocation and disrupt the gut-pancreas axis. In this context, butyrate has been described as an important modulator of regulatory T cells generation in the colon. A specialized subset of these cells, follicular regulatory T cells (Tfr) has been described as important in limiting humoral responses against self-antigens and microbiota-derived antigens. More recently, Tfr cells have also been shown to influence IgA production, contributing to intestinal homeostasis. Based on this evidence, we hypothesized that the gut microbiome influences the accumulation of these cells through GPR109A signaling via the butyrate ligand. **Methodology:** To investigate this, C57BL/6 (WT) and Gpr109a<sup>-/-</sup> male mice received daily intraperitoneal streptozotocin 40 mg/kg for five consecutive days in two independent experiments. Immune cell populations were analyzed by flow cytometry using anti-CD3, CD4, CD25, PD-1, CXCR5, and Foxp3 to quantify the frequency and activation of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, Tfr, Treg and Tfh cells. **Results:** Although differences in blood glucose levels between diabetic WT and Gpr109a<sup>-/-</sup> mice did not reach statistical significance despite an upward trend in the deficient group, Gpr109a<sup>-/-</sup> mice increased susceptibility, reaching 100% cumulative disease incidence between days 10 and 12, whereas approximately 50% of STZ-treated WT mice remained non-diabetic during this period. Furthermore, diabetic Gpr109a<sup>-/-</sup> mice exhibited significantly greater and progressive weight loss, along with alterations in colon length. Flow cytometry analysis of cecal lymph nodes (cLN) revealed a downward trend in both the relative frequency and absolute number of Tfr lymphocytes in diabetic Gpr109a<sup>-/-</sup> mice compared to diabetic WT mice. Additionally, reduced mean fluorescence intensity (MFI) of PD-1 and CD25 on Tfr cells in deficient mice suggested impaired suppressive capacity. Evaluation of the broader regulatory compartment, demonstrated that STZ-induced T1D promoted a significant increase in the frequency of total activated CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells in both cLN and pancreatic lymph nodes of WT mice. However, Gpr109a<sup>-/-</sup> mice exhibited a significantly attenuated expansion and a reduced absolute number of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> cells specifically in the cLN, indicating that GPR109A deficiency compromises the establishment of local regulatory responses in the intestinal compartment. Microbiota analysis by RT-qPCR at day 15, using specific primers for major bacterial phyla (Bacteroidota, Bacillota, Pseudomonadota, Actinomycetota and Verrucomicrobiota), revealed that diabetic Gpr109a<sup>-/-</sup> mice exhibited significant increases in Bacillota and Verrucomicrobiota, contributing to an altered signature. **Discussion:** In conclusion, GPR109A signaling plays an important protective role in the gut-pancreas axis during T1D by supporting the induction of Tfr and CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> cells and maintaining microbiome homeostasis.

## CARACTERIZAÇÃO DE UM MODELO DE ATROFIA MUSCULAR ESQUELÉTICA INDUZIDA POR HIPÓXIA SUSTENTADA

Macena MH<sup>1</sup>, Silva NLE<sup>2</sup>, Zanon NM<sup>2</sup>, Carmo L<sup>2</sup>, Moro ML<sup>2</sup>, Ruiz LC<sup>2</sup>, Camargo Neto JB<sup>3</sup>, Eichenberger DAM<sup>2</sup>, Machado BH<sup>2</sup>, Kettelhut IC<sup>2</sup>, Navegantes LCC<sup>2</sup>, Silveira WA<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade Federal do Triângulo Mineiro; Instituto de Ciências Biológicas e Naturais; Programa de Pós-Graduação em Biociências, <sup>2</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; Departamento de Fisiologia; Programa de Pós-Graduação em Fisiologia, <sup>3</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; Departamento de Fisiologia; Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Imunologia

**Introdução:** A hipóxia caracteriza-se pela redução da disponibilidade de oxigênio aos tecidos e está presente em diversos estados fisiopatológicos. A exposição crônica à hipóxia impacta tecidos metabolicamente ativos, podendo contribuir para a redução do tecido adiposo e para a atrofia do músculo esquelético, além de promover adaptações metabólicas, incluindo alterações na homeostase proteica e glicêmica. Contudo, há divergências na literatura quanto à magnitude desses efeitos, possivelmente em razão da heterogeneidade dos modelos experimentais. Diante disso, o objetivo deste estudo foi estabelecer um modelo experimental de atrofia muscular induzida por hipóxia crônica normobárica, utilizando a fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) de 10% por 14 dias.

**Metodologia:** Após a aprovação da CEUA: 1109/2022R1, foram utilizados 14 camundongos machos da linhagem C57BL/6J, com 10 semanas de idade, distribuídos aleatoriamente em dois grupos: normóxia (N; n=7) e hipóxia (H; n=7), expostos à FiO<sub>2</sub> de 10% por 14 dias. A massa corporal foi monitorada ao longo do período experimental. Ao final da intervenção, os animais foram eutanasiados, e os músculos *extensor digitorum longus* (EDL) e *soleus* (SOL) foram coletados, pesados e incubados *in vitro* para determinação da taxa de degradação proteica total. Amostras de sangue e fígado foram coletadas para análise de glicemia e glicogênio hepático, respectivamente. Os tecidos adiposos branco (TAB) e marrom (TAM) também foram coletados.

**Resultados:** Quando comparados aos animais do grupo normóxia, os animais hipóxicos apresentaram redução de aproximadamente 15% na massa corporal já no segundo dia de experimento, estabilizando-se em cerca de 10% até o 14º dia. Observou-se redução da massa dos músculos SOL de 13,4% e EDL de 9,4%, acompanhada de aumento da taxa de proteólise no músculo EDL de 41%. Além disso, houve redução de 30% na massa do TAB, enquanto o TAM foi preservado. A glicemia também foi reduzida em 17% ao final do período experimental, sem alterações no glicogênio hepático.

**Discussão:** O modelo experimental demonstrou que a exposição à hipóxia foi capaz de reduzir a massa corporal dos animais, bem como dos tecidos avaliados. Além disso, observou-se aumento da taxa de degradação proteica no músculo EDL, sugerindo maior suscetibilidade de músculos glicolíticos à proteólise durante o experimento. Adicionalmente, a hipóxia influenciou o metabolismo glicêmico, promovendo redução nos níveis de glicose. Os resultados indicam que o modelo experimental empregado reproduziu alterações fisiológicas esperadas da exposição crônica à hipóxia, demonstrando-se adequado como ferramenta experimental para investigação dos efeitos da hipóxia sobre o metabolismo e o tecido muscular.

**Financiamento:** FAPESP 2024/12709-9

## PT.083

### **Semaglutide indirectly modulates skeletal muscle protein metabolism in obese mice**

Moro ML<sup>1</sup>, Camargo Neto JB<sup>2</sup>, Ruiz LC<sup>1</sup>, Pereira A<sup>2</sup>, Lautherbach N<sup>1</sup>, Skiba GH<sup>1</sup>, Kuceki Otsuka VI<sup>1</sup>, Fortunato G<sup>1</sup>, Zanon NM<sup>1</sup>, de Araujo IM<sup>3</sup>, Kettelhut IC<sup>2</sup>, Navegantes LCC<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo - Departamento de Fisiologia, <sup>2</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo - Departamento de Bioquímica e Imunologia, <sup>3</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo - Departamento de Clínica Médica

GLP-1 agonists, like semaglutide (SEMA), have been widely used to treat obesity and its associated comorbidities. However, little is known about their role in skeletal muscle protein metabolism. To address this question, C57BL/6J mice (6 months old) fed a high-fat diet for 16 weeks (60% of calories from fat) were treated daily with SEMA (30 nmol/kg, s.c.), vehicle (HFD; 0.9% NaCl, s.c.), or subjected to caloric restriction using a pair-fed (PF) strategy for 14 days. A group of lean mice fed a standard diet (CT group) was used as a control. At the end of the experimental period, we assessed body composition, protein degradation and protein synthesis (SunSET) in the soleus and EDL muscles (CEUA 1393/2024). As expected, HFD increased body weight, fat-free mass (FFM), fat mass, and the weight of soleus and gastrocnemius muscles. SEMA treatment reduced body weight, FFM, fat mass, and hindlimb muscle mass to levels comparable to those of the CT group. In the soleus muscle, SEMA inhibited protein degradation, which was not observed in the PF group. Additionally, SEMA attenuated the reduction in protein synthesis induced by caloric restriction, indicating that SEMA plays a role in regulating protein metabolism independently of food intake. To investigate whether these effects are directly mediated, C2C12 cells and isolated muscles were incubated with SEMA (1  $\mu$ M). In these experiments, SEMA did not activate cAMP/PKA signaling in C2C12 cells. Moreover, SEMA had no effect on protein degradation in isolated soleus muscle. Accordingly, acute SEMA administration in normal mice did not stimulate cAMP/PKA signaling in skeletal muscle, but increased AKT phosphorylation, which was associated with higher insulin levels. Together, our results suggest that SEMA regulates protein metabolism in obese mice indirectly through its insulinotropic effects.

**Key words:** Semaglutide, Skeletal Muscle, Protein Metabolism

**Support:** FAPESP (2024/23601-4); CAPES; CNPQ

## EFEITOS RENOPROTETORES DA ASSOCIAÇÃO DE SEMAGLUTIDA E EMPAGLIFLOZINA EM MODELO MURINO DE OBESIDADE, DIABETES TIPO 2 E DOENÇA RENAL DIABÉTICA

Mariano MO<sup>1</sup>, Karam A<sup>2</sup>, Alves TMR<sup>1</sup>, Klein MCS<sup>3</sup>, Barbosa BS<sup>1</sup>, Arjona JC<sup>1</sup>, Franco ML<sup>1</sup>, Rangel EB<sup>4</sup> - <sup>1</sup>Instituto de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, <sup>2</sup>Escola de Engenharia Biomédica, Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, <sup>3</sup>Escola de Medicina, Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, <sup>4</sup>Universidade Federal de São Paulo

**Introdução:** A prevalência do diabetes tipo 2 (DM2) e da obesidade segue em ascensão global. Estima-se que mais de 800 milhões de pessoas vivam com diabetes e cerca de um bilhão com obesidade, segundo a *NCD Risk Factor Collaboration*. A obesidade é um fator de risco para o DM2, agravando predisposições genéticas e ambientais. Cerca de 40% dos indivíduos com DM2 desenvolvem doença renal diabética (DRD), caracterizada por proteinúria, hipertensão e queda da taxa de filtração glomerular (TFG). Agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1RA), como a semaglutida, e inibidores do co-transportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2i), como a empagliflozina, são relevantes no tratamento dessas condições, mas os efeitos da combinação dessas terapias na DRD ainda não foram plenamente elucidados. **Métodos:** O estudo utilizou camundongos BTBR<sup>ob/ob</sup>, *knock-out* para o gene da leptina, um modelo experimental estabelecido de obesidade, DM2 e DRD, que desenvolve hiperglicemia, albuminúria e alterações renais. O efeito terapêutico da combinação de semaglutida e empagliflozina foi avaliado, com coletas quinzenais de dados funcionais até a 14<sup>a</sup> semana de vida, incluindo peso corporal, glicemia e amostras de plasma e urina, para análise de parâmetros creatinina, glicosúria e taxa de filtração glomerular, além de análises de morfologia glomerular, integridade podocitária e expressão gênica de marcadores de podócitos. **Resultados:** O tratamento combinado promoveu redução sustentada do peso ( $p < 0,02$ ), redução dos níveis glicêmicos ( $p < 0,007$ ) e tendência ao aumento da glicosúria ( $0,05 < p < 0,28$ ). A análise molecular mostrou aumento de três vezes da expressão dos genes podocina,  $\alpha$ -actinina 4, sinaptopodina e WT-1 no grupo não tratado em relação ao saudável, padrão mantido no grupo tratado. **Discussão:** A terapia combinada promoveu perda de peso e normoglicemia, provavelmente devido à ação sinérgica da empagliflozina na inibição da reabsorção de glicose e da semaglutida no controle do apetite e glicemia, o que parece ter contribuído para a proteção renal, evidenciada pela preservação glomerular e estabilidade podocitária. O aumento da expressão dos genes podocitários pode representar uma resposta adaptativa inicial no rim doente, visando manter a homeostase. Já o grupo tratado apresentou padrão semelhante, mas associado à preservação da estrutura renal, sugere resposta adaptativa transitória eficaz, com possível retardo da progressão da DRD. Os dados indicam que a associação das terapias é promissora no manejo integrado do DM2 e da DRD em modelos experimentais.

## ASSOCIAÇÃO ENTRE DIABETES E DEPRESSÃO ENTRE ADULTOS BRASILEIROS

Mendes MIV<sup>1</sup>, Caldeira TCM<sup>1</sup>, Claro RM<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade Federal de Minas Gerais - Departamento de Nutrição

**Introdução:** A depressão (DP) é um transtorno mental caracterizado por alterações de humor, baixa motivação e sintomas cognitivos e comportamentais, com impacto significativo na qualidade de vida. No Brasil, sua prevalência estimada é de 10%, embora haja evidências de subdiagnóstico, especialmente em grupos vulneráveis e homens. A literatura aponta uma relação bidirecional entre DP e diabetes mellitus (DM), sendo a coexistência dessas doenças mais frequente que de forma isolada. O DM, por sua vez, possui impacto crescente na saúde pública. Estima-se que até 2045, mais de 20 milhões de brasileiros viverão com a doença. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre DM e DP entre adultos brasileiros na população total e estratificando por sexo. **Métodos:** Estudo transversal com dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS/2019) abrangendo 87.165 indivíduos com 18 anos ou mais. A variável dependente foi a presença de depressão, avaliada por meio do Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), considerando ponto de corte  $\geq 10$ . A variável independente foi o diagnóstico médico autorreferido de DM. Foram incluídas variáveis sociodemográficas (sexo, idade, raça/cor, escolaridade e renda per capita) e comportamentais (tabagismo e consumo abusivo de álcool). Modelos de regressão de Poisson com variância robusta foram utilizados para estimar razões de prevalência brutas e ajustadas (PR e PRa), considerando o delineamento complexo da amostra. **Resultados:** A prevalência de DM foi de 7,7% e a de DP foi de 10,8%. Ambas foram mais frequentes entre mulheres (DM: 8,4% vs. 6,9%; DP: 15,0% vs. 6,1%). Indivíduos com DM apresentaram maior prevalência de DP (PRa 1,67; IC95% 1,51-1,86). Entre sexos, a associação foi mais elevada entre homens (PRa=2,08; IC95%: 1,70–2,55) do que entre mulheres (PRa=1,55; IC95%: 1,37–1,75). **Discussão:** A associação entre DM e DP pode ser explicada por mecanismos biológicos, psicológicos e comportamentais. Alterações metabólicas associadas ao DM, como inflamação sistêmica e estresse oxidativo, podem afetar a neurotransmissão, enquanto a DP pode contribuir para desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e resistência à insulina. Ainda, fatores comportamentais desempenham papel relevante: sintomas depressivos podem comprometer o autocuidado, a adesão ao tratamento e a adoção de hábitos saudáveis, enquanto o manejo do DM pode aumentar o estresse psicológico, configurando um ciclo bidirecional. Esses achados reforçam a necessidade de abordagens integradas no cuidado à saúde, considerando simultaneamente aspectos físicos e mentais. Em relação às diferenças entre sexos, os homens são menos propensos a procurar atendimento de saúde mental, o que, somado à maior exposição a comportamentos de risco pode intensificar o fardo psicológico e dificultar o acesso ao tratamento para DP. Além disso, homens tendem a negligenciar práticas de autocuidado do DM, e/ou a basear o autogerenciamento da doença na percepção de sintomas, mas não no monitoramento frequente da glicemia, o que piora o controle da doença e é paradoxalmente acompanhado do medo de complicações, que por sua vez, pode contribuir para o agravamento de sintomas depressivos.

## ASSOCIAÇÃO ENTRE DIABETES E FATORES DE SAÚDE BUCAL ENTRE ADULTOS BRASILEIROS

Mendes MIV<sup>1</sup>, Miranda C<sup>1</sup>, Caldeira TCM<sup>1</sup>, Soares MM<sup>2</sup>, Cruz AJS<sup>3</sup>, Claro RM<sup>1</sup> -

<sup>1</sup>Universidade Federal de Minas Gerais - Departamento de Nutrição, <sup>2</sup>Universidade Federal de Minas Gerais - Pós Graduação em Saúde Pública, <sup>3</sup>Universidade Federal de Minas Gerais - Departamento de Medicina Preventiva e Social

**Introdução:** As doenças bucais afetam cerca de 3,7 bilhões de pessoas em todo o mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que a saúde bucal deva ser incorporada à agenda de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), considerando que compartilham fatores de risco em comum. Dentre as DCNT, o diabetes mellitus (DM) destaca-se como um importante problema de saúde pública, bem como, um fator de risco para complicações de saúde bucal. Nesse sentido, compreender a relação entre fatores de saúde bucal e a presença de DM nos indivíduos é essencial para o delineamento de políticas de saúde. Portanto, o objetivo do estudo foi avaliar a associação entre dentição não funcional, autopercepção negativa de saúde bucal, dificuldade para alimentar e a presença de diabetes em adultos brasileiros. **Métodos:** Estudo transversal conduzido com dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS/2019) abrangendo 64.811 indivíduos adultos com idade entre 18 e 59 anos. As variáveis avaliadas foram: autorrelato de diagnóstico médico de DM, fatores sociodemográficos (sexo, idade, raça/cor da pele, escolaridade e renda per capita), hábitos de vida (tabagismo e consumo abusivo de álcool) e fatores de saúde bucal (dentição não funcional - perdas  $\geq 13$  dentes, autopercepção negativa de saúde bucal e dificuldade para alimentar). Modelos de regressão logística foram empregados para estimar *odds ratios* (OR) brutos e ajustados (ORa) (por fatores sociodemográficos e hábitos de vida) para investigar a associação entre os fatores de saúde bucal e a presença de DM. A presença de DM foi tratada como variável explicativa, e os fatores de saúde bucal como desfechos. **Resultados:** A prevalência de DM foi de 4,3%, enquanto, a de dentição não funcional foi de 9,8%, a de autopercepção negativa de saúde bucal foi de 29,5% e a de dificuldade para alimentar foi de 9,4%, no total da população. A análise revelou uma maior chance de dentição não funcional (aOR 1,38; IC 95%: 1,16 - 1,63), autopercepção negativa de saúde bucal (aOR 1,25; IC 95%: 1,07 - 1,45) e dificuldade para alimentar (aOR 1,25; IC 95%: 1,06 - 1,48) entre os indivíduos com DM. **Discussão:** A maior chance de dentição não funcional entre os indivíduos com DM se deve ao fato de o DM ser um fator de risco para o desenvolvimento da periodontite, ao passo que esta é uma das principais causas de perda dentária, sendo ambas as condições mediadas pela inflamação. A maior chance de dificuldade para alimentar entre os indivíduos com DM se associa à presença de dentição não funcional nesse grupo, uma vez que há um comprometimento da mastigação nessa condição. Enquanto a autopercepção de saúde bucal é impactada pela perda dentária, dificuldade para alimentar, presença de dor, alterações na fala, aspectos relacionados à estética e satisfação individual ocasionados pela perda de dentes. Diante disso, destaca-se a necessidade do fortalecimento e ampliação de ações preventivas e terapêuticas voltadas ao controle dos problemas de saúde bucal, bem como do DM, com ênfase no cuidado integral em saúde no âmbito do SUS.

## PT.087

### **Glicogenose tipo 1A na vida adulta: complicações multissistêmicas e desafios no manejo – relato de caso**

Pita-Oliveira M<sup>1</sup>, Oliveira ABS<sup>1</sup>, Ribeiro MEM<sup>1</sup>, Campagnoli C<sup>1</sup>, Teatini C<sup>1</sup>, Marilina S<sup>1</sup>, Nakandakare ER<sup>1</sup> - <sup>1</sup>HCFMUSP - Endocrinologia e Metabologia

**Introdução:** A glicogenose tipo 1A é uma doença autossômica recessiva causada pela deficiência da enzima glicose-6-fosfatase, essencial na etapa final da glicogenólise e da gliconeogênese. A incapacidade de converter glicose-6-fosfato em glicose livre leva à hipoglicemia de jejum e ao desvio para vias metabólicas alternativas, resultando em hiperlactatemia, hiperuricemia e hiperlipidemia. Embora caracteristicamente diagnosticada na infância, o aumento da sobrevida tem evidenciado complicações tardias como adenomas hepáticos, redução da massa mineral óssea e disfunções reprodutivas, reforçando a importância do seguimento longitudinal.

**Métodos:** Relato de caso de paciente com hipoglicemias de jejum, hepatomegalia e dislipidemia grave, com confirmação diagnóstica de glicogenose tipo 1A a partir da análise molecular do gene *G6PC*.

**Resultados:** Paciente de 44 anos com história desde a infância de hipoglicemias de jejum recorrentes, associadas a hepatomegalia, baixa estatura, múltiplas fraturas ósseas e atraso puberal. Foi encaminhada para avaliação em ambulatório de lípides devido à hipertrigliceridemia grave e hipercolesterolemia, apresentando níveis de triglicérides persistentemente superiores a 1000 mg/dL. Foram instituídas terapias com estatina, fibrato e ômega-3, todas posteriormente suspensas por intolerância. Evoluiu com múltiplos nódulos hepáticos caracterizados em exames de imagem, compatíveis com adenomas, permanecendo em seguimento especializado em ambulatório de hepatologia, sem evidência de malignização até o momento. Apresenta história obstétrica de duas gestações, sendo a segunda associada à descompensação metabólica com piora das hipoglicemias e óbito fetal na 36ª semana. Após o evento, houve interrupção temporária do seguimento ambulatorial associada a quadro depressivo. Houve melhora significativa das hipoglicemias após introdução de amido de milho na dieta, apesar da dislipidemia grave de difícil controle persistir.

**Discussão:** Este caso ilustra uma apresentação de glicogenose tipo 1A com manifestações multissistêmicas acumuladas ao longo da vida. A fisiopatologia da doença explica a combinação de hipoglicemia com hiperlipidemia grave, decorrente do acúmulo de glicose-6-fosfato e aumento da lipogênese hepática. As complicações hepáticas, como adenomas, refletem estímulo proliferativo crônico, com potencial risco de transformação maligna, que exige vigilância contínua. As alterações ósseas e reprodutivas observadas reforçam o impacto sistêmico da doença e o papel de distúrbios metabólicos crônicos no eixo hormonal e na saúde óssea. A gestação representa um período de risco, sendo frequentemente observada descompensação metabólica. Apesar da melhora das hipoglicemias com terapia dietética, a dislipidemia permaneceu de difícil manejo, destacando limitações terapêuticas e a necessidade de abordagem individualizada. O caso ressalta a importância do diagnóstico precoce e do acompanhamento multidisciplinar para redução da morbidade a longo prazo.

## IMPACTO DO TREINAMENTO RESISTIDO NA SENSIBILIDADE À INSULINA EM PRÉ-DIABÉTICOS: UMA ALTERNATIVA TERAPÊUTICA COMPARÁVEL À METFORMINA.

Moura PRF<sup>1</sup>, Lima GA<sup>1</sup>, Braga IA<sup>1</sup>, Ribeiro Júnior MM<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade de Uberaba

**Introdução:** O pré-diabetes caracteriza-se por hiperglicemia intermediária associada à resistência à insulina, sendo importante fator de risco para o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). No Brasil, dados do VIGITEL apontam crescimento contínuo da prevalência de diabetes, refletindo elevada carga de pré-diabetes. Estima-se que milhões de brasileiros estejam nessa condição, reforçando a necessidade de estratégias precoces de intervenção. Nesse cenário, o treinamento resistido tem ganhado destaque por atuar diretamente na captação periférica de glicose. A metformina, por sua vez, permanece como principal estratégia farmacológica na prevenção do DM2, o que justifica a comparação com intervenções de estilo de vida.

**Métodos:** Realizou-se revisão integrativa da literatura nas bases PubMed e SciELO, incluindo estudos publicados entre 2018 e 2024. Utilizaram-se os descritores *prediabetes*, *insulin resistance*, *resistance training* e *metformin*. Foram incluídos ensaios clínicos, revisões sistemáticas e diretrizes envolvendo adultos com pré-diabetes. Excluíram-se estudos com populações não adultas, gestantes ou com comorbidades descompensadas. A seleção dos artigos considerou relevância metodológica, clareza dos desfechos e consistência dos resultados. Ao final, 18 estudos compuseram a amostra. Os desfechos analisados incluíram glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c), índice HOMA-IR e composição corporal.

**Resultados:** O treinamento resistido associou-se à melhora da sensibilidade à insulina, com redução do HOMA-IR entre 15% e 25%. Observou-se aumento da expressão de GLUT-4 e maior captação de glicose pelo músculo esquelético. A glicemia de jejum reduziu entre 10 e 15 mg/dL, enquanto a HbA1c apresentou queda de até 0,5%. Houve redução da gordura visceral e aumento da massa magra. Considerando que cerca de 40% dos adultos brasileiros são insuficientemente ativos, esses achados reforçam a relevância clínica da intervenção. Em comparação, a metformina reduziu a progressão para DM2 em aproximadamente 31%, enquanto intervenções intensivas no estilo de vida alcançaram reduções de até 58%, conforme o *Diabetes Prevention Program*.

**Discussão:** Os achados demonstram que o treinamento resistido atua diretamente nos mecanismos da resistência insulínica, promovendo adaptações musculares que favorecem o controle glicêmico. Seus efeitos apresentam magnitude semelhante em determinados desfechos, com benefício adicional na composição corporal e capacidade funcional. Trata-se de intervenção de baixo custo, com alto potencial de aplicação na atenção primária. Entretanto, a baixa adesão à atividade física ainda limita seu impacto populacional. Apesar da heterogeneidade dos estudos e da escassez de comparações diretas, as evidências sustentam que o treinamento resistido deve ser incorporado como componente central na abordagem do pré-diabetes, com potencial de reduzir a progressão para DM2 e a carga sobre o sistema de saúde.

## EFEITO DO T3 SOBRE A REGULAÇÃO DO METABOLISMO LIPÍDICO HEPÁTICO EM RATOS COM DIABETES *MELLITUS* INDUZIDO POR ALOXANA

Rocha PM<sup>1</sup>, Lima YC<sup>2</sup>, Nunes MT<sup>3</sup> - <sup>1</sup>INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS - USP - FISILOGIA E BIOFÍSICA/PÓS-GRADUANDO(MESTRADO), <sup>2</sup>INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS - USP - FISILOGIA E BIOFÍSICA/PÓS-DOUTORANDO, <sup>3</sup>INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS - USP - FISILOGIA E BIOFÍSICA/PROFESSORA TITULAR

Estudos prévios do nosso grupo demonstraram que o diabetes *mellitus* induzido por aloxana em ratos promovendo hiperglicemia, aumento dos níveis séricos de colesterol e um estado de hipotireoidismo. Essas alterações metabólicas contribuem para pior controle glicêmico e maior risco de complicações associadas ao diabetes, como resistência à insulina, aterosclerose e hipertensão arterial. Nosso grupo demonstrou que o tratamento com T3 em ratos diabéticos induzidos por aloxana reduziu a produção hepática de glicose, dado que chamou a atenção, uma vez que o tratamento com T3 em ratos não diabéticos leva ao aumento da produção hepática de glicose. Do mesmo modo, embora o T3 em animais não diabéticos esteja classicamente associado ao aumento do metabolismo energético e lipídico, levantou-se a hipótese se em animais diabéticos ele também poderia modular o metabolismo de lipídios, contribuindo para a redução do colesterol sérico e para a restauração de vias hepáticas envolvidas na captação e no processamento de lipoproteínas. O tratamento com T3 em animais diabéticos foi capaz de melhorar a glicemia e restaurar os níveis séricos de colesterol. Diante disso, torna-se relevante identificar genes, proteínas e vias regulatórias pelos quais o T3 modula o metabolismo lipídico em animais diabéticos. Para isso, foi realizada uma análise transcriptômica por RNA-seq em fígado de ratos Controle não diabéticos (C), ratos Diabéticos induzidos por aloxana (D) e ratos Diabéticos tratados com T3 (DT3; 1,5 µg/100 g de peso corporal, i.p.) por 28 dias. A análise revelou aproximadamente 2.165 genes diferencialmente expressos entre os grupos D e C, e 1.709 genes entre os grupos DT3 e D, muitos deles relacionados ao metabolismo lipídico. Entre esses genes, observou-se redução da expressão de LDLR no grupo D, restaurada após o tratamento com T3. Para PCSK9, os dados transcriptômicos indicaram redução da expressão nos animais D e aumento nos animais DT3. Como LDLR e PCSK9 participam, respectivamente, da captação de colesterol e da degradação do LDLR por internalização do receptor, análises de validação gênica por RT-qPCR e proteica por *Western blotting* foram realizadas em amostras hepáticas armazenadas a -80 °C de ratos submetidos às mesmas condições experimentais. Os resultados de RT-qPCR confirmaram redução significativa do mRNA de LDLR no grupo D e restauração no grupo DT3. O mesmo padrão foi observado para a expressão proteica de LDLR. Para PCSK9, não houve diferença estatística na expressão de mRNA entre D e DT3; entretanto, o tratamento com T3 reduziu a expressão proteica de PCSK9 nos ratos diabéticos. Concluímos que o aumento dos níveis séricos de colesterol observado nos ratos diabéticos pode ser explicado pela redução hepática de LDLR e pelo aumento do conteúdo de PCSK9, alterações decorrentes do hipotireoidismo associado ao diabetes neste modelo experimental. O tratamento com T3 foi capaz de restaurar ambas as proteínas aos níveis observados nos animais não diabéticos, mesmo na ausência de insulina, indicando que o T3, e não a insulina, exerce papel central na regulação do colesterol sérico em ratos

diabéticos.

**Palavras-chave:** diabetes *mellitus*; hipotireoidismo; triiodotironina; colesterol.

## PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS INTERNAÇÕES E MORTALIDADE POR DIABETES MELLITUS, SEGUNDO REGIÕES DO BRASIL NO PERÍODO DE 2019 A 2024.

Boni RC<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade de Araraquara

**Introdução:** O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica multifatorial, caracterizada por hiperglicemia, que atinge cerca de 9,3% da população adulta no Brasil. Configura-se como importante causa de perda de anos de vida saudável e, principalmente na presença de comorbidades, associa-se ao aumento de internações. Os custos do DM e de suas complicações são elevados e tendem a aumentar até 2030; sua crescente prevalência, em contexto de envelhecimento populacional, tende a agravar desigualdades regionais e custos assistenciais. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar as internações e a taxa de mortalidade hospitalar por Diabetes Mellitus no Brasil, de 2019 a 2024, segundo região, faixa etária e sexo.

**Métodos:** Estudo ecológico, descritivo, realizado mediante coleta de dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Foram analisadas as internações e a taxa de mortalidade hospitalar por Diabetes Mellitus (CID E10-E14) considerando variáveis de faixa etária (menor de 1 ano até 80 anos e mais) e sexo (masculino e feminino), segundo região e ano de ocorrência, no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2024.

**Resultados:** No período de 2019 a 2024, observou-se 804.249 internações por Diabetes Mellitus no Brasil, com distribuição heterogênea entre as regiões. O Sudeste concentrou o maior número absoluto de internações ao longo do período analisado (295.921; 36,8%), seguido pelo Nordeste (253.744), Sul (112.287), Norte (86.585) e Centro-Oeste (55.712). Na análise temporal, o ano de 2024 apresentou o maior número de internações nas regiões Norte, Sudeste e Centro-Oeste, no Sul o maior número foi encontrado em 2019 e no Nordeste em 2022; o menor volume foi registrado em 2020 no Norte e no Nordeste e em 2021 no Sudeste, Sul e Centro-Oeste. Quanto ao sexo, verificou-se predomínio de internações no sexo masculino em todas as regiões, exceto na região Nordeste. A faixa etária mais acometida foi a de 60 a 69 anos. A taxa de mortalidade hospitalar foi mais elevada na região Nordeste (4,55), seguida pelas regiões Sudeste (4,42), Norte (3,94), Sul (3,83) e Centro-Oeste (3,37), além disso, os maiores coeficientes foram observados em 2020 e 2021. Quanto ao sexo verificou-se maior mortalidade em mulheres em todas as regiões, enquanto que a faixa etária mais acometida foi dos 80 anos e mais, seguida por 70 a 79 anos.

**Discussão:** O maior número absoluto de internações no Sudeste provavelmente reflete maior densidade populacional e capacidade assistencial, enquanto as maiores taxas de mortalidade no Nordeste sugerem desigualdades no acesso e na qualidade do cuidado. A redução no número de internações por DM em 2020 e 2021 pode estar relacionada às dificuldades de acesso aos serviços de saúde durante a pandemia de COVID-19, associando-se ao aumento da morbidade. Quanto ao sexo, estudos mostraram que a incidência de diabetes foi maior em mulheres antes dos 30 anos e maior em homens após os 50 anos, possivelmente associado a fatores biológicos e comportamentais. O risco de DM aumenta progressivamente a partir dos 40 anos, sendo mais acentuado em indivíduos com 60 anos ou mais, evidenciando a preocupação da saúde pública com essa doença. Este estudo apresentou limitações, os códigos E10–E14 captam descompensações agudas e a mortalidade hospitalar exclui óbitos extrahospitalares.

## PT.091

### ***Akkermansia muciniphila* –DERIVED EXTRACELLULAR VESICLES (AmOMV) PROMOTE TOLEROGENIC M2 MACROPHAGE POLARIZATION AND ENHANCE IL-10 PRODUCTION**

Nakama RP, Rodrigues VF, Elias-Oliveira J, Lima BS, Avelino SEP, Rios WM, Pardim MF, Almeida FBR, Carlos D

**Introduction:** There is evidence about an inverse correlation between metainflammation and the abundance of the *Akkermansia muciniphila* probiotic bacterium during the progression of metabolic diseases like type 2 diabetes mellitus (T2D). Outer membrane vesicles (AmOMV) derived from *A. muciniphila* support epithelial barrier integrity and reduce pro-inflammatory cytokines, suggesting their potential to modulate metainflammation. This study therefore aimed to investigate the in vitro effects of AmOMV the differentiation and activation of bone marrow-derived macrophages into M2 profile. **Methodology:** AmOMV were isolated by ultracentrifugation and characterized by Nanoparticle Tracking Analysis, revealing a mode size of  $151.9 \pm 37.2$  nm, confirmed by transmission electron microscopy. Bone marrow cells from C57Bl/6 ( $1 \times 10^6$ /mL) were cultured with GM-CSF (20 ng/mL) for 3 days and then stimulated with retinoic acid (RA; 2  $\mu$ M) or AmOMV at different concentrations ( $1 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^8$ , or  $1 \times 10^9$  particles/well). On day 7, cells were collected for analysis of cell viability, biomarkers like CD64 and CD11c by flow cytometry, IL-10 levels in supernatants by ELISA assay, and gene expression (*Adgre1*, *Nos2*, *Arg1*, *Mrc1*) by RT-qPCR (CEUA 1432/2025). **Results:** The stimulation with AmOMV in the concentration of  $1 \times 10^7$  did not affect cell viability compared to controls (medium and RA), while AmOMV in the concentrations of  $1 \times 10^8$  and  $1 \times 10^9$  resulted in 66.25% and 59.42% cell viability, respectively. Incubation with  $1 \times 10^9$  AmOMV particles increased CD11b<sup>-</sup>CD64<sup>+</sup> cell frequency (2.31% to 17.18%) and IL-10 production compared to the medium group. Gene expression analysis revealed upregulation of *Adgre1* and *Nos2*, and downregulation of *Arg1* and *Mrc1* at the highest AmOMV concentration versus RA. **Discussion:** These findings indicate that AmOMVs drive the differentiation of bone marrow derived cells toward a tolerogenic M2 macrophage phenotype, thereby emphasizing their immunomodulatory properties and supporting a potential mechanistic role in mitigating metabolic inflammation and limiting the development and progression of T2D.

## EFEITO ANTIDIABÉTICO E RENOPROTETOR DA PRÓPOLIS VERMELHA EM MODELO EXPERIMENTAL DE DIABETES MELLITUS TIPO 1

Trisoli RA<sup>1</sup>, Tedeschi AJF<sup>1</sup>, Lima RRC<sup>1</sup>, Baricali GG<sup>1</sup>, Campo VL<sup>1</sup>, Ribeiro AB<sup>1</sup> -

<sup>1</sup>Centro Universitário Barão de Mauá

**Introdução:** O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é uma condição patológica caracterizada por hiperglicemia decorrente da destruição autoimune das células  $\beta$  pancreáticas, estando associada ao desenvolvimento de complicações microvasculares, como a nefropatia diabética. O presente estudo investigou o potencial terapêutico do extrato de própolis vermelha brasileira em ratos com DM1 induzido por estreptozotocina (STZ). **Métodos:** Ratos *Wistar* foram distribuídos em quatro grupos: controle, controle tratado com própolis, diabético e diabético tratado com própolis (50 mg/kg por gavagem durante 4 semanas). O DM1 foi induzido por injeção única de STZ (50 mg/kg), sendo confirmado após 48 horas por glicemia  $>200$  mg/dL. A glicemia foi avaliada por punção da veia caudal semanalmente. Ao final do protocolo, os animais foram eutanasiados por sobredosagem de anestésico, e tecidos foram coletados para análise. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (Processo N567/25). **Resultados:** A análise evidenciou que os ratos diabéticos tratados com própolis vermelha apresentaram glicemia semelhante ao grupo controle; sendo que depois de sete dias, apresentaram redução significativa da hiperglicemia quando comparado aos ratos diabéticos (diabéticos:  $364 \pm 49$ ; diabéticos com própolis vermelha:  $204 \pm 53$ ;  $P < 0,05$ ). Em relação aos desfechos morfológicos, observou-se aumento significativo do peso renal relativo e da área glomerular nos animais diabéticos ( $P < 0,05$ ). O tratamento com própolis vermelha promoveu redução significativa da área glomerular ( $P < 0,05$ ), sem alteração no peso renal relativo, sugerindo efeito mais específico sobre o compartimento glomerular. Não houve reversão significativa da perda de peso corporal ao longo dos dias avaliados.

**Discussão:** Os resultados do presente estudo demonstram que a administração do extrato de própolis vermelha foi capaz de modular de forma significativa a hiperglicemia em ratos com DM1. Esse achado sugere não apenas um efeito agudo, mas uma ação contínua sobre o metabolismo glicídico, possivelmente relacionada à modulação de vias metabólicas e inflamatórias envolvidas na fisiopatologia do diabetes. Nesse contexto, compostos fenólicos presentes na própolis, especialmente flavonoides e ácidos fenólicos, têm sido associados à ativação de vias antioxidantes e à inibição de mediadores inflamatórios que desempenham papel central na resistência insulínica e na disfunção endotelial. Do ponto de vista estrutural, o aumento do peso renal relativo e da área glomerular observado nos animais diabéticos confirma a instalação de alterações precoces da nefropatia diabética, incluindo hipertrofia glomerular e expansão da matriz extracelular. Esses achados estão em consonância com a literatura, que descreve a hiperglicemia crônica como um fator determinante na ativação de vias pró-fibróticas, aumento do estresse oxidativo e disfunção hemodinâmica renal. Os efeitos da própolis vermelha observados podem estar relacionados às propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias da própolis vermelha, que atuam na redução do estresse oxidativo e da inflamação crônica induzidos pela hiperglicemia, mecanismos

centrais na progressão da nefropatia diabética. Assim, os dados sugerem que a própolis vermelha apresenta efeito antidiabético e renoprotetor no DM1 experimental.

## PT.093

### **Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) e tireoidite auto imune, associados à síndrome de sobreposição hepatite autoimune (HAI)-colangite esclerosante primária (CEP): relato de caso.**

Nascimento RBC<sup>1</sup>, Coutinho Netto M<sup>1</sup>, Lara BHJ<sup>1</sup>, Ribeiro FA<sup>1</sup>, Palhares HMC<sup>1</sup>, Aguiar NP<sup>1</sup>, Simão DMSF<sup>1</sup> - <sup>1</sup>UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO - Clínica médica

**INTRODUÇÃO:** O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) está frequentemente associado a outras doenças autoimunes, acometendo principalmente a tireoide, paratireoides, doença celíaca, vitiligo, gastrite e doenças reumáticas. Elas coexistem no mesmo paciente devido a predisposições genéticas e imunológicas compartilhadas. A ocorrência simultânea de hepatite autoimune (HAI) com características de colangite esclerosante primária (CEP) é conhecida como colangite esclerosante autoimune ou síndrome de sobreposição HAI-CEP. Essa síndrome é rara, com prevalência aproximada de 0,6 por 100.000 crianças, enquanto a prevalência de HAI isolada é de 2,4 a 3 por 100.000 crianças. **MÉTODOS:** Trata-se da descrição de um caso clínico acompanhado nos ambulatórios de Endocrinologia e Gastroenterologia da UFTM, em Uberaba (MG). O estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos para pesquisa envolvendo seres humanos. Os dados clínicos, laboratoriais, histopatológicos e de imagem foram obtidos retrospectivamente por meio da revisão de prontuário eletrônico, incluindo registros ambulatoriais e hospitalares, no período de 2017 a 2026. **CASO CLÍNICO:** feminino, 18 anos, teve diagnóstico de DM1 aos 10 anos de idade, com quadro de cetoacidose diabética, quando iniciou tratamento com insulinas glargina e análoga de ação rápida. No acompanhamento, foi diagnosticado hipotireoidismo autoimune e iniciada reposição de levotiroxina. Um ano após, evoluiu com hepatoesplenomegalia, elevação de transaminases (TGO 556 U/L; TGP 368 U/L) e gama-glutamilttransferase (GGT 470 U/L), associadas a descontrole glicêmico (hemoglobina glicada de 13%). Na investigação, elevação de gamaglobulinas na eletroforese de proteínas, anticorpo antimúsculo liso reagente 1:80 e biópsia hepática compatível com hepatopatia glicogênica, cirrose micro e macronodular (METAVIR A1F4) diagnosticaram hepatite auto imune. Outras causas de hepatite foram excluídas, com exames específicos. Na evolução, colangiorressonância e exames laboratoriais confirmaram CEP. Última RNM de abdome superior, mostrou hepatopatia crônica associada a sinais incipientes de hipertensão portal, além de nódulo no segmento hepático esquerdo (LIRADS3), indicando risco de carcinoma hepatocelular. Durante o acompanhamento fez uso de corticoides orais, azatioprina e ácido ursodesoxicólico, sempre associados à tentativa de controle metabólico. **DISCUSSÃO:** A prevalência de HAI em pacientes com DM1 é significativamente maior que na população geral, e pacientes com diabetes e HAI frequentemente apresentam outras doenças autoimunes concomitantes. A sobreposição HAI-CEP representa aproximadamente 10% dos casos de CEP, sendo mais comum em pacientes jovens. Diretrizes atuais recomendam terapia combinada com imunossupressão (prednisona/prednisolona + azatioprina) e ácido ursodesoxicólico. Estes pacientes requerem doses mais elevadas de

insulina e apresentam maior risco de complicações, necessitando ajustes frequentes na insulino-terapia e controle glicêmico rigoroso. Este caso ilustra a importância do rastreamento sistemático de doenças autoimunes em pacientes com DM1. A identificação precoce e o manejo adequado destas doenças podem melhorar significativamente a qualidade de vida desses pacientes.

**Sinergia Deletéria: Diabetes Mellitus, HIV e Doença Renal Crônica como Tríade de Risco para Complicações Metabólicas e Articulares: relato de caso.**

Nascimento RBC<sup>1</sup>, Coutinho Netto M<sup>1</sup>, Vergara MLS<sup>1</sup>, Lara BHJ<sup>1</sup>, Vasconcelos EC<sup>1</sup>, Ramos SPS<sup>1</sup> - <sup>1</sup>UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO - CLÍNICA MÉDICA

**Introdução:** A coexistência de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), infecção pelo HIV e doença renal crônica (DRC) cria um cenário metabólico complexo que predispõe à hiperuricemia e gota, ao mesmo tempo que limita significativamente as opções terapêuticas. Masculino, 59 anos, apresentava essa tríade de comorbidades que desenvolveu monoartrite aguda de joelho, ilustrando os desafios diagnósticos e terapêuticos nesse contexto clínico. **Métodos:** Trata-se da descrição de um caso clínico acompanhado nos ambulatórios de Endocrinologia, Infectologia e Nefrologia da UFTM, em Uberaba (MG). O estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos para pesquisa envolvendo seres humanos. Os dados clínicos, laboratoriais e histopatológicos foram obtidos retrospectivamente por meio da revisão de prontuário eletrônico, incluindo registros ambulatoriais e hospitalares, no período de 2018 a 2026. **Discussão:** A hiperinsulinemia reduz a excreção renal de ácido úrico nos túbulos proximais, levando à hiperuricemia, que por sua vez prejudica a sensibilidade à insulina e a função das células beta através de estresse oxidativo e inflamação. O caso ilustra a cascata DM2→DRC→hiperuricemia→gota, agravada por diuréticos e destaca a complexidade diagnóstica em paciente com HIV. Ademais, a corticoterapia para gota em pacientes com DM2 requer monitorização glicêmica intensiva e ajuste de insulina, visto que HbA1c subestima a glicemia em pacientes com HIV em uso de terapia antirretroviral (TARV), especialmente inibidores de protease (como ritonavir), NNRTIs e alguns NRTIs (zidovudina e abacavir), afetam os valores de HbA1c, tornando-a insensível e subestimando o risco real de diabetes. A glicemia de jejum ou aleatória deve ser utilizada como critério diagnóstico preferencial. No caso apresentado, a HbA1c de 6,7% subestima o real controle glicêmico, como evidenciado pelas glicemias capilares de 141-579 mg/dL. Desse modo, a hiperglicemia favorece o crescimento bacteriano, formação de biofilmes e virulência microbiana, o que justificou a necessidade de excluir artrite séptica antes de confirmar o diagnóstico de gota. A presença de DRC estágio G3b agudizada no paciente contraindicou AINEs e exigiu suspensão de dapagliflozina (iSGLT2), o que levou a indicação da corticoterapia para a artrite gotosa, que por sua vez exacerbou significativamente a hiperglicemia. Em adição, como o ritonavir pode interagir com diversos antidiabéticos orais, limitou opções de tratamento. A equipe de endocrinologia solicitou, então, hemoglicotestes 7x/dia para ajuste preciso da insulinoterapia. Em relação a doença renal crônica, a infecção pelo HIV está associada ao envelhecimento acelerado que potencializa mudanças glomerulares e vasculares causadas por diabetes e hipertensão. Além disso, a prevalência de DM2 em pacientes que vivem com HIV varia de 10-15%, o que é superior à população geral. O DM2 e HIV possuem efeito aditivo na progressão da DRC. Em vista disso, o caso destaca a necessidade urgente de diretrizes integradas para o manejo simultâneo destas condições, considerando que até 67-77% dos pacientes com gota e DRC recebem terapia redutora de

urato, mas muitos permanecem com controle inadequado, e que a subotimização do tratamento de qualquer uma destas condições pode precipitar descompensação das demais.

## ZEBRAFISH (DANIO RERIO) AS AN EXPERIMENTAL MODEL FOR THE STUDY OF DIABETES: REVIEW AND ANALYSIS OF INDUCTION METHODS.

Avino RCF<sup>1</sup>, Santos MESM<sup>2</sup> - <sup>1</sup>Universidade de São Paulo - Departamento de Bioquímica e Imunologia, <sup>2</sup>Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Departamento de Bioquímica, Farmacologia e Fisiologia - DBFF

**Introduction:** Diabetes Mellitus (DM) is a chronic and global disease characterized by persistent hyperglycemia. There are two main types of DM: type 1 diabetes (T1DM) characterized by autoimmune destruction of pancreatic  $\beta$ -cells with low or absent insulin production, and type 2 diabetes (T2DM), characterized by resistance to insulin action. The main symptoms of DM include polyphagia, polyuria, polydipsia, fatigue, among others. Diagnosis is primarily made through fasting blood glucose measurement, oral glucose tolerance test, and/or glycated hemoglobin (HbA1c). The treatment of T1DM is mainly based on insulin therapy, whereas the management of T2DM includes dietary interventions, physical exercise, oral hypoglycemic agents, and in some cases insulin therapy. Experimental models that reproduce key aspects of human physiology are essential for advancing our understanding of DM and for the development of novel therapeutic approaches. Among these models, the zebrafish (ZF) stands out as a promising organism for studies of metabolic diseases. This omnivorous species, originally found in India, commonly inhabits shallow streams and possesses several characteristics that make it a valuable experimental model. Therefore, the aim of this study was to review the main experimental models used to induce DM in zebrafish.

**Methods:** A narrative review was conducted using indexed databases, including publications from 2000 to 2023. Inclusion criteria comprised studies describing the developmental stage of zebrafish at the time of DM induction, the induction methodology, type of diabetes, glucose measurement methodology and glucose levels in the experimental groups, as well as the advantages and limitations of the models. Publications outside the selected period or scope of the research and non-experimental studies were excluded.

**Results:** A total of 948 articles were identified (314 on T1DM and 634 on T2DM). After screening and removal of duplicates (927), 21 studies were included. Among them, 2 investigated T1DM (adult fish) and 19 T2DM (15 in adult fish and 4 in embryos/juvenile fish). Streptozotocin injection was the main method used to induce T1DM, whereas T2DM models involved glucose/sucrose supplementation, commercial diets, or their combination. Blood samples were mainly collected by intracardiac puncture, and glycemia was measured using commercial kits. The mean glucose level was 206.8 mg/dL in the DM group and 55 mg/dL in the control group.

**Discussion:** Adult zebrafish models with hyperglycemia induced by glucose/sucrose addition to maintenance tanks have shown promising results, as they avoid early mortality and sustain hyperglycemia for longer periods. However, some limitations include high variability in glycemic levels and limited blood volume for analysis (e.g., DM2 models using glucose in water), developmental defects in embryos, and pancreatic  $\beta$ -cell regeneration in streptozotocin-induced DM1 models. Despite these challenges, zebrafish remain a valuable model for metabolic studies due to their similarity to humans, rapid reproduction, and low experimental cost.

## ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR NA LIPODISTROFIA PARCIAL FAMILIAR: AVALIAÇÃO DO ESCORE DE CÁLCIO CORONÁRIO

Dantas Júnior RHM<sup>1</sup>, Gomes PM<sup>1</sup>, Schmidt A<sup>1</sup>, de Paula FJA<sup>1</sup>, Guidorizzi NR<sup>1</sup>, Mermejo LM<sup>1</sup> - <sup>1</sup>UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, RIBEIRÃO PRETO, SP, BRASIL - DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

**Introdução:** As síndromes lipodistróficas são doenças raras caracterizadas pelo déficit seletivo de tecido adiposo subcutâneo na ausência de estado catabólico ou privação nutricional. Nos pacientes com Lipodistrofia Parcial Familiar (LPF), o acúmulo de tecido adiposo ectópico contribui para o acometimento cardiovascular precoce, a partir da terceira década de vida. Apesar disso, há escassez de dados sobre a melhor forma de se realizar a estratificação desse risco cardiovascular (RCV). Esse estudo tem como objetivo descrever fatores de risco metabólicos tradicionais e os achados do escore de cálcio coronário (CAC) numa amostra de pacientes com LPF.

**Métodos:** Trata-se de estudo retrospectivo do tipo observacional em que foram incluídos pacientes adultos com o diagnóstico de LPF. Foram coletados dados clínicos e demográficos, exames laboratoriais, de imagem, e composição corporal por absorciometria por dupla energia de raios X (DXA). A avaliação de CAC foi realizada de acordo com escore de Agatston (UA). A construção do banco de dados e análise descritiva utilizou o software Redcap<sup>®</sup>.

**Resultados:** O total de pacientes com diagnóstico de LPF em acompanhamento no serviço é de 133 indivíduos. Destes, 22 apresentam resultado disponível do exame de angiotomografia de coronária solicitado conforme indicação clínica. Nesse grupo, a idade média é de  $51.6 \pm 9.3$  anos, 20 (90.9%) são do sexo feminino, 21 (95.5%) apresentam o diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM) e 18 (81.8%) apresentam comorbidade com Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). O IMC médio é de  $31.1 \pm 7.1$  kg/m<sup>2</sup>. Quanto ao diagnóstico molecular, o achado mais comum foi a ausência de variantes em 13 casos (65%), seguido pela variante patogênica no gene LMNA em 5 casos (25%). Vinte (90.9%) pacientes estavam em uso de estatina no momento da realização do exame. Valores de medianas relativas ao controle de comorbidades foram: glicemia de jejum 143,10 [115,90 - 176,03] mg/dL; HbA1C 8,05 [6,81 - 8,81] %; colesterol total 143,01 [129,52 - 189,06] mg/dL; triglicérides 271,20 [205,02 - 335,34] mg/dL; HDL 36,74 [30,73 - 43,39] mg/dL; LDL 63,34 [47,10 - 77,24] mg/dL; não-HDL 110,21 [93,26 - 138,15] mg/dL; PAS 130 [117,50 - 138,75] mmHg; PAD 80 [71 - 90] mmHg. Com relação a doença cardiovascular, o diagnóstico mais comum foi a presença de arritmia (36.4%), seguido por doença aterosclerótica significativa (22.7%) e insuficiência cardíaca (9.1%). A avaliação de CAC foi realizada em 21 pacientes e mostrou mediana de 8 [2 - 66] UA. Valor CAC de 0 UA foi encontrado em 5 (23.8%), valor  $\geq 10$  UA ocorreu em 10 (47.6%) e CAC  $\geq 100$  UA foi encontrado em 2 (9.5%) pacientes.

**Discussão:** Este estudo mostra a importância de se realizar métodos diagnósticos complementares para estratificação de risco cardiovascular nos pacientes com LPF. Quase metade dos pacientes apresentam CAC  $\geq 10$  UA, possibilitando o aumento da estratificação de RCV de acordo com as diretrizes atuais. Resultados iguais a zero devem ser interpretados com cautela diante da presença de fatores de risco adicionais.

**CONTROLE GLICÊMICO DE PESSOAS COM DIABETES EM USO DE INSULINA NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE DE UM MUNICÍPIO PAULISTA DE PEQUENO PORTE: ESTUDO TRANSVERSAL**

Silva RC<sup>1</sup>, Consoli LMFV<sup>1</sup>, Assis LLA<sup>1</sup>, Motozo VPP<sup>1</sup>, Oliveira REM<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade de São Paulo. - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

**INTRODUÇÃO:** O diabetes constitui um dos principais desafios de saúde pública. A atenção primária à saúde (APS) atua na prevenção, diagnóstico, tratamento e coordenação do cuidado. Neste cenário, o objetivo do estudo foi analisar o controle glicêmico de pessoas que utilizavam insulina na APS de um município de pequeno porte.

**MÉTODOS:** Trata-se de um estudo transversal com amostra aleatória simples de 152 adultos em uso de insulina com diabetes tipo 1 ou tipo 2 cadastrados na APS do município de Jardinópolis no estado de São Paulo. Realizaram-se entrevistas face a face contemplando aspectos sociodemográficos, cuidados em diabetes, acesso e utilização dos serviços de saúde. Foram coletadas amostras para exame de hemoglobina glicada (HbA1c) e urina para a microalbuminúria, além de exame oftalmológico do fundo de olho empregando-se o retinógrafo portátil. O controle glicêmico foi definido como HbA1c menor que 7% e fatores associados foram analisados por regressão de Poisson com variância robusta. **RESULTADOS:** A maioria dos participantes era do sexo feminino (63,2%), idade igual ou superior a 60 anos (50,7%), baixa escolaridade (77%) e dependiam exclusivamente do Sistema Único de Saúde para o tratamento do diabetes (84,2%). A prevalência do controle glicêmico foi estimada em 23,1%. Os valores de HbA1c variaram entre 5,2% e 17,6% com média de 9%. Observou-se associação negativa entre controle glicêmico e uso de insulina regular (RP = 0,25; IC: 95%: 0,09–0,72; p<0,05). **DISCUSSÃO:** A baixa prevalência de controle glicêmico observada reforça achados de outros estudos na APS. A predominância de idosos, baixa escolaridade e menor nível socioeconômico indica a necessidade de estratégias que integrem cuidado clínico e educação em saúde nesses grupos. O pior controle glicêmico entre pessoas que autorrelataram uso de insulina regular pode estar relacionado a fisiopatologia e progressão da doença, que exige esquemas terapêuticos mais complexos, e são fatores que impactam a adesão e desfechos clínicos desfavoráveis. Além disso, cita-se a inércia terapêutica que pode agravar esse cenário, ao atrasar o início ou intensificação de insulino terapia. O emprego de tecnologias da informação e comunicação para a educação em saúde e apoio ao autocuidado pode favorecer uma abordagem multidimensional centrada nas pessoas com diabetes. Os achados visam subsidiar as discussões para o aprimoramento clínico e organizacional no âmbito da APS. Assim, sugere-se intervenções coordenadas e contínuas para otimizar os desfechos, reduzir complicações, ampliar a efetividade e evitar os custos exacerbados relacionados à doença.

## ESTUDO DA EXPRESSÃO DOS GENES *MIDKINE* e *Klotho 1* EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO RECENTE DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

Sanches SF<sup>1</sup>, Alves BCA<sup>1</sup>, Trufelli IDR<sup>1</sup>, Fabbrini LDFB<sup>1</sup>, Silvestri EF<sup>1</sup>, Teixeira DCQ<sup>1</sup>, Oliveira MER<sup>1</sup>, Silva MP<sup>1</sup>, Fonseca FLA<sup>1</sup>, Veiga GL<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Centro Universitário FMABC

**Introdução:** O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica não transmissível, de alta prevalência mundial, associada à resistência insulínica e disfunção das células  $\beta$  pancreáticas. A progressão da hiperglicemia pode levar a complicações renais graves, como a doença renal diabética (DRD), cuja detecção precoce ainda é limitada pelos biomarcadores tradicionais.

Recentemente, moléculas como *Midkine (MK)* e *Klotho 1* têm sido investigadas como possíveis marcadores precoces de lesão renal, dada sua atuação na inflamação, estresse oxidativo e homeostase tecidual. Deste modo, os objetivos deste trabalho foi avaliar a quantificação dos genes *MK* e *Klotho 1* em amostras de urina de pacientes com DM2, comparando-os a indivíduos não diabéticos, a fim de investigar possível associação com o desenvolvimento precoce da DRD. Além de correlacionar a expressão desses genes com biomarcadores clássicos da função renal. **Métodos:** A amostra foi composta por dois grupos: pacientes com diagnóstico recente de DM2 e indivíduos saudáveis. Foram coletadas amostras de sangue e urina para análises bioquímicas e moleculares. A expressão gênica dos marcadores *MK* e *Klotho 1* foi avaliada por qPCR, utilizando RNA extraído do sedimento urinário. Também foram coletados dados clínicos, antropométricos e laboratoriais. A diferença entre os grupos foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney e foi feita correlação de Spearman entre expressão gênica e biomarcadores renais.

**Resultados:** Pacientes com DM2 recente apresentaram glicemia e HbA1c significativamente elevadas em relação ao controle. Houve diferenças nos marcadores clássicos de função renal, mas todos permaneceram dentro dos limites de normalidade segundo as diretrizes KDIGO. Observou-se tendência à redução de *MK* e aumento de *Klotho 1* no grupo DM2, com correlação positiva significativa entre *MK* e creatinina plasmática. **Discussão:** Mesmo sem alterações detectáveis pelos marcadores clássicos, foram identificadas tendências de alterações na expressão de *MK* e *Klotho 1* em pacientes com DM2 recente. Esses achados sugerem o potencial dessas moléculas como biomarcadores precoces de DRD, devendo ser confirmados em estudos longitudinais com maior amostra e protocolos laboratoriais otimizados.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus do tipo 2; Doença renal Diabética; *Klotho 1*; *Midkine*; RT-PCR.

**PT.099**

## **ASSOCIAÇÃO DO ÍNDICE LINFOCITO-MONÓCITO (LMR) COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: ANÁLISE DE ÍNDICES INFLAMATÓRIOS DERIVADOS DO HEMOGRAMA**

Teixeira DCQ<sup>1</sup>, Sá JR<sup>1</sup>, Trufelli IDR<sup>1</sup>, Sanches SF<sup>1</sup>, Silvestri EF<sup>1</sup>, Alves BCA<sup>1</sup>, Fonseca FLA<sup>1</sup>, Gomes ACM<sup>1</sup>, Vantini D<sup>1</sup>, Veiga GL<sup>1</sup> - <sup>1</sup>FMABC

Introdução:

O diabetes mellitus tipo 2 está associado a um estado inflamatório crônico de baixo grau, que contribui para o desenvolvimento de alterações metabólicas e complicações microvasculares. A inflamação sistêmica tem sido implicada em mecanismos fisiopatológicos relevantes, como resistência à insulina e disfunção endotelial. Índices inflamatórios derivados do hemograma têm sido propostos como marcadores simples e acessíveis da inflamação sistêmica, podendo auxiliar na investigação do papel da inflamação na progressão do pré-diabetes para diabetes mellitus tipo 2.

Métodos:

Estudo observacional comparando três grupos: indivíduos sem diabetes (grupo controle), pré-diabetes e diabetes mellitus tipo 2. Foram avaliados os índices inflamatórios derivados do hemograma completo: neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), systemic immune-inflammation index (SII), systemic inflammation response index (SIRI), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), pan-immune-inflammation value (PIV), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) e prognostic nutritional index (PNI). As comparações entre os grupos foram realizadas por testes estatísticos apropriados. Foi realizada regressão logística multivariada para avaliar associações independentes com o desfecho diabetes mellitus tipo 2, ajustando-se para idade e sexo.

Resultados:

Observou-se tendência de aumento de alguns índices inflamatórios no grupo com diabetes. O PLR apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos pré-diabetes e diabetes ( $p = 0,0085$ ). O LMR apresentou redução significativa no grupo diabético em comparação aos controles ( $p = 0,0088$ ) e ao grupo pré-diabetes ( $p = 0,0295$ ). O PNI apresentou valores significativamente maiores no grupo com diabetes em comparação ao grupo pré-diabetes ( $p = 0,0032$ ). Os índices NLR, SII, SIRI e PIV não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Na regressão logística multivariada ajustada por idade e sexo, o LMR permaneceu independentemente associado ao desfecho diabetes mellitus tipo 2 ( $p = 0,004$ ).

Discussão:

Os achados sugerem que índices inflamatórios derivados do hemograma podem refletir o componente inflamatório associado às alterações metabólicas presentes no diabetes mellitus tipo 2. Entre os marcadores avaliados, o LMR apresentou associação independente com o desfecho diabetes mellitus tipo 2. A redução do LMR pode refletir um desequilíbrio entre respostas inflamatórias inatas e adaptativas, sugerindo participação da inflamação sistêmica na fisiopatologia da doença. Esses achados

reforçam o papel da inflamação sistêmica nas alterações metabólicas associadas ao diabetes mellitus tipo 2 e sugerem o LMR como um potencial biomarcador inflamatório de fácil obtenção clínica.

## **ALEITAMENTO MATERNO E INCIDÊNCIA DE DIABETES MELLITUS EM MULHERES COM DIABETES MELLITUS GESTACIONAL PRÉVIO**

Ramos SC<sup>1</sup>, Dualiib PM<sup>2</sup>, Cherubini KA<sup>3</sup>, Alecrim MJ<sup>1</sup>, Valença MCT<sup>1</sup>, Schmid MI<sup>4</sup>, Dias LBAF<sup>1</sup>, Costa CCP<sup>1</sup>, Pititto BA<sup>5</sup> - <sup>1</sup>Universidade Federal de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil - Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia e Metabologia, <sup>2</sup>Universidade Federal de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil - Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia e Metabologia. Departamento de Medicina, Disciplina de Endocrinologia, <sup>3</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil - Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Departamento de Medicina Social, <sup>4</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil - Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina, <sup>5</sup>Universidade Federal de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil - Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia e Metabologia. Departamento de Medicina, Disciplina de Endocrinologia. Departamento de Medicina Preventiva

**Introdução:** Mulheres que tiveram diabetes mellitus gestacional (DMG) têm até dez vezes mais chances de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (DM2), e o potencial do aleitamento materno como estratégia de prevenção do diabetes tem sido demonstrado em estudos de diferentes países, incluindo o Brasil. O aleitamento materno pode sofrer influências socioeconômicas e culturais, justificando a investigação de seu potencial como medida preventiva no contexto da vida das mulheres e do acesso à saúde no Brasil. **Objetivo:** Avaliar a associação entre aleitamento materno e a incidência de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) em mulheres com histórico de diabetes mellitus gestacional (DMG) em um estudo multicêntrico de grupo, LINDA-Brasil (Intervenção no Estilo de Vida para Prevenção do Diabetes Após a Gravidez), com até 3 anos de seguimento específico. **Métodos:** Este estudo de coorte incluiu 2617 mulheres com DMG acompanhadas em centros terciários de diferentes regiões do Brasil. O aleitamento materno foi categorizado em: <6 meses; ≥6 a 11 meses; ≥12 meses. Após o parto, as mulheres foram submetidas a exame laboratorial de teste oral de tolerância à glicose em momentos específicos do pós-parto: 2 meses e a cada 6 meses. A incidência de diabetes foi comparada de acordo com o tempo de amamentação. **Resultados:** A média (DP) de idade foi de 32 (±6) anos, sendo que 44% apresentavam obesidade pré-gestacional e 55% estavam com sobrepeso. A incidência de diabetes tipo 2 foi de 43%, 44% e 34%, respectivamente, de acordo com os grupos de tempo de amamentação: <6 meses; ≥6 a 11 meses; ≥12 meses ( $p < 0,001$  pelo teste qui-quadrado;  $p < 0,001$  pela análise linear por linearidade). Na análise de regressão de Cox, a amamentação por mais de 12 meses apresentou associação inversa com a incidência de DM2 (HR 0,275; IC 95% 0,118 – 0,638;  $p = 0,003$ ), independentemente da idade, IMC, escolaridade e raça. **Conclusão:** O aleitamento materno foi um fator de proteção contra o diabetes tipo 2 (DM2) em mulheres com histórico de diabetes gestacional (DMG) ao longo de um período de três anos, o que reforça a importância da promoção do aleitamento materno como estratégia de saúde pública no Brasil. Ações voltadas ao apoio às mulheres no período pós-parto podem alterar o contexto epidemiológico do diabetes tipo 2 (DM2) e todas as suas complicações. **Palavras-chave:** diabetes mellitus gestacional; aleitamento materno; diabetes mellitus tipo 2.

**GENOTYPE-DEPENDENT DIVERGENCE IN METABOLIC OUTCOMES DESPITE PRESERVED GLUCOSE LOWERING BY GLP-1-BASED AGONISTS**

Norberto S<sup>1</sup>, Assalin HB<sup>1</sup>, Zanotto TM<sup>1</sup>, Guadagnini D<sup>1</sup>, Saad MJA<sup>1</sup> - <sup>1</sup>School of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil - Laboratory of Clinical Investigation and Insulin Resistance (LICRI), Dept. of Internal Medicine

**Introduction:** GLP-1-based agonists robustly improve glucose tolerance, yet their metabolic efficacy may be influenced by host immune signaling. Toll-like receptors TLR2 and TLR4 have been implicated in metabolic regulation under obesogenic conditions, but their contribution to the response to GLP-1-based therapies remains unclear. Here, we investigated genotype dependent differences in metabolic outcomes following Semaglutide and Tirzepatide treatment. **Methods:** Diet-induced obese C57BL/6J, TLR2- (TLR2KO) and TLR4-deficient (TLR4KO) mice were treated with Semaglutide or Tirzepatide (10 nmol/kg/day) for 16 days. Glucose tolerance (GTT; AUC), insulin sensitivity (ITT; KITT), fasting glycemia, and body weight were assessed. Indirect calorimetry was performed to evaluate VO<sub>2</sub>, VCO<sub>2</sub>, respiratory exchange ratio (RER), energy expenditure (HEAT production), and locomotor activity. **Results:** Fasting glycemia and body weight displayed clear genotype-dependent patterns. Tirzepatide reduced fasting glycemia exclusively in C57BL/6J mice, with no significant effects in TLR2KO or TLR4KO animals. Similarly, Semaglutide reduced body weight only in C57BL/6J mice, whereas Tirzepatide was effective in both C57BL/6J and TLR2KO mice; TLR4KO mice remained consistently lighter under high-fat (HFD) conditions. In contrast, both treatments reduced AUC during GTT across all genotypes relative to HFD controls, indicating preserved glucose-lowering efficacy independent of TLR2 or TLR4 signaling. Semaglutide-treated TLR2KO mice showed a greater glucose-lowering response than C57BL/6J. Under HFD, insulin sensitivity differed between genotypes, with reduced KITT in TLR2KO compared to TLR4KO mice; these differences were no longer observed following treatments. Preliminary data from indirect calorimetry suggest genotype-dependent differences in VO<sub>2</sub> and VCO<sub>2</sub> under HFD, but no differences in RER, energy expenditure, or locomotor activity across genotypes or treatments. Treatment effects on calorimetric parameters were minimal, with the exception of reduced VCO<sub>2</sub> in Tirzepatide treated TLR2KO mice. **Discussion:** These preliminary findings suggest that, despite preserved glucose-lowering effects across genotypes, GLP-1-based agonists elicit divergent metabolic outcomes depending on TLR2 and TLR4 status. While insulin sensitivity differences under HFD are normalized by treatment, effects on fasting glycemia and body weight remain genotype-dependent. The absence of major changes in energy expenditure or substrate utilization suggests that these differences are not driven by whole-body energetics, but rather by alternative mechanisms, potentially involving immune-metabolic crosstalk. Together, these results identify TLR2 and TLR4 as modulators of differential metabolic responsiveness to GLP-1-based therapies.

Funding - This work was supported by the São Paulo Research Foundation (FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo; grant 2024/22614-5 to SN and by the National Institute of Science and Technology for Diabetes, Obesity and

Comorbidities (INCT – IDOC; grants 2014/50907-5 and 408774/2024-0 to MJAS),  
University of Campinas (UNICAMP), SP, Brazil.

## **PAPEL DE IL-9 NO EIXO INTESTINO-PÂNCREAS E NA PROTEÇÃO MEDIADA POR *Lactococcus lactis*-HSP65 DURANTE O DIABETES TIPO 1**

Avelino SEP<sup>1</sup>, Barbosa SC<sup>1</sup>, Nakama RP<sup>1</sup>, Alves BSL<sup>1</sup>, Rios WM<sup>1</sup>, Sartori DC<sup>1</sup> -

<sup>1</sup>Universidade de São Paulo - Imunologia Básica e Aplicada

**INTRODUÇÃO:** O Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune caracterizada pela destruição das células  $\beta$  pancreáticas, resultando em deficiência de insulina e hiperglicemia. Além do pâncreas, o DM1 está associado a alterações na barreira intestinal, redução de muco e disbiose, que contribuem para inflamação e agravamento da autoimunidade. Nesse contexto, o probiótico *Lactococcus lactis*, especialmente quando modificado para expressar HSP65, apresenta potencial imunorregulador. Assim, este estudo investiga o efeito de *L. lactis*-HSP65 no DM1, com foco nos mecanismos intestinais de proteção, particularmente na via IL-9, mastócitos (MCs) e produção de muco no cólon.

**MÉTODOS:** Camundongos C57BL-6 com oito semanas de idade receberam por via oral o probiótico *L. lactis* selvagem ou uma cepa que expressa HSP65 na dose diária de  $1 \times 10^9$  CFU/dia, iniciado 5 dias antes e continuado ao longo dos 5 dias de indução da doença, por meio da administração intraperitoneal de 40 mg/kg de estreptozotocina (STZ), seguida de administração em dias alternados por mais 10 dias. O peso corporal e os parâmetros de glicemia de jejum foram monitorados a cada 5 dias, do início do experimento ao dia 15.

**RESULTADOS:** Em camundongos C57BL/6, o probiótico expressando HSP65 reduziu em 50% a incidência de DM1 e atenuou a hiperglicemia induzida por STZ no 15º dia, indicando melhora do controle glicêmico com *L. lactis*. A análise histológica do cólon (PAS) mostrou redução de muco em animais diabéticos, enquanto o tratamento com *L. lactis* (selvagem e recombinante) restaurou sua produção a níveis semelhantes ao grupo controle. A expressão de *Muc1* e *Muc2* por qRT-PCR não diferiu entre os grupos, sugerindo que a restauração do muco não está ligada à regulação transcricional desses genes. Em seguida, avaliando o papel dos MCs via IL-9, observou-se aumento da expressão de *mMcp1* e *mMcp4* no grupo HSP65, indicando maior presença de MCs no cólon, possivelmente associada ao aumento de muco e à proteção contra o DM1. Quanto às citocinas, a expressão gênica de *Il22* foi maior nos grupos que receberam os probióticos, sem alteração nos níveis proteicos por ELISA. Por outro lado, a IL-9 apresentou aumento significativo no grupo HSP65 em relação ao grupo STZ, sugerindo associação com o aumento de MCs e da produção de muco no cólon.

**DISCUSSÃO:** De forma geral, nossos resultados indicam que a administração de *L. lactis*-HSP65 aumenta a expressão de genes associados aos mastócitos e os níveis de IL-9 no cólon de camundongos com DM1 induzido por STZ. Esses efeitos estão acompanhados por maior produção de muco intestinal e redução na incidência e gravidade da doença. Em conjunto, os dados sugerem que o eixo IL-9–mastócitos pode contribuir para a proteção intestinal, possivelmente por meio do fortalecimento da barreira mucosa e da modulação da resposta imune. Assim, essa abordagem desponta como uma estratégia promissora para o controle do DM1.

**NEONATAL GROWTH HORMONE SURGE REGULATES BODY TEMPERATURE AND GLYCEMIA IN NEWBORN MICE**

Rusew SJR<sup>1</sup>, Souza LMM<sup>1</sup>, Donato Junior J<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade de São Paulo - ICB, USP - Departamento de Fisiologia - ICB

**Introduction:** Growth hormone (GH) presents a distinct secretion pattern just after birth, with a marked surge in the first days in rodents and humans, followed by a gradual decrease in the subsequent weeks. Although well established, the physiological functions of GH surge for neonatal physiology have not yet been fully characterized. In the present study, we aimed to investigate the physiological relevance of GH during the neonatal period, specifically regarding the control of substrate availability, glycemia, and body temperature regulation.

**Methods:** For these purposes, GH-deficient mice ( $Ghrhr^{lit/lit}$ ) and GH receptor-deficient mice ( $GHR^{KO}$ ) and their respective littermate controls were studied on postnatal day 1 (P1). On experimental day, blood glucose levels were measured and animals were subsequently euthanized, where blood was collected for GH and Non-Esterified Fatty Acid (NEFA) level measurements. On a separate protocol, maternal separation simulated a food restriction model and blood glucose and body temperature were measured at 0h, 4h and 8h when pups were then euthanised and blood collected as described above.

**Results:** In basal conditions, P1  $Ghrhr^{lit/lit}$  animals presented lower body weight, body and iBAT temperature and lower blood glucose levels when compared to control mice, while NEFA concentrations did not differ between groups. Under food restriction, P1  $Ghrhr^{lit/lit}$  animals presented an attenuated decrease in temperature over time when compared to controls, while the difference in glycemia between groups was sustained over time.

Regarding  $GHR^{KO}$  model, preliminary data show that pups presented lower body weight and basal glycemia levels, while NEFA concentrations were higher in knockouts compared to control animals.

**Discussion:** Our findings indicate a thermoregulatory effect of GH in the neonatal period and suggest its involvement in substrate mobilization. Thermoregulation and glycemia comprise relevant clinical parameters for newborns and these findings have relevant translational implications.

**O EFEITO DE 12 SEMANAS DE TREINAMENTO AERÓBIO DE NATAÇÃO E ADMINISTRAÇÃO DE MELATONINA SOBRE O CONTEÚDO DE GLUT4 E FAT CD36 EM TECIDO MUSCULAR DE RATAS SOB HIPOESTROGENISMO**

Pejon TMM<sup>1</sup>, Castro MR<sup>1</sup>, Beck WR<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade Federal de São Carlos - Departamento de Ciências Fisiológicas

Introdução: Hipóestrogenismo pode comprometer a estrutura e função do tecido muscular, resultando em desequilíbrio de substratos energéticos e favorecendo o surgimento de doenças metabólicas. O treinamento físico (TF) e a melatonina são potentes reguladores dos perfis glicolítico e lipídico no tecido muscular, porém os efeitos da associação entre ambas intervenções é desconhecida. O objetivo deste estudo foi investigar o efeito do TF aeróbio de natação associado à administração de melatonina sobre o conteúdo das proteínas transportadoras GLUT4 e FAT CD36 e substratos energéticos em músculo esquelético de ratas sob hipóestrogenismo. Métodos: 80 Ratas Wistar foram distribuídas em 8 grupos: controle (CT); ovariectomizado (OVX); melatonina (MEL); treinado (TR); ovariectomizado+melatonina (OVX+MEL); ovariectomizado+treinado (OVX+TR); treinado+melatonina (TR+MEL) e ovariectomizado+treinado+melatonina (OVX+TR+MEL). Os animais foram submetidos à ovariectomia bilateral e teste incremental para determinar a intensidade de limiar anaeróbio (iLAN). As intervenções consistiram em TF de natação com duração de 30 min, 5 dias/semana, 12 semanas a 90% do iLAN, e administração de melatonina diária via gavagem orogástrica (10 mg.kg<sup>-1</sup>). Os dados foram submetidos à ANOVA e ao teste de *post hoc* de Newman-Keuls (nível de significância de 5%). O conteúdo de GLUT4 e FAT CD36 foi quantificado pela técnica de imunofluorescência no músculo sóleo. O conteúdo de glicogênio e de triglicerídeo foi determinado nos músculos sóleo e glúteo máximo. Resultados e discussão: O hipóestrogenismo reduziu o conteúdo de GLUT4 e FAT CD36 ( $p < 0,05$ ) no sóleo, enquanto TF e melatonina aumentaram estas proteínas ( $p < 0,05$ ). Hipóestrogenismo ( $p = 0,97$ ) e MEL ( $p = 0,41$ ) não alteraram o glicogênio no sóleo, enquanto o TF aumentou ( $p < 0,01$ ). No glúteo máximo, o hipóestrogenismo não promoveu alteração ( $p = 0,40$ ), mas a melatonina ( $p < 0,01$ ) e o TF ( $p < 0,01$ ) aumentaram este parâmetro. O hipóestrogenismo não alterou o triglicerídeo no sóleo ( $p = 0,09$ ), mas a melatonina promoveu aumento ( $p < 0,01$ ), enquanto o TF diminuiu ( $F = 29,11$ ;  $p < 0,01$ ). O triglicerídeo do glúteo máximo não foi alterado pelo hipóestrogenismo ( $p = 0,12$ ) e pela melatonina ( $p = 0,95$ ), mas foi reduzido pelo TF ( $p < 0,01$ ). Na comparação dos grupos, OVX+TR+MEL apresentou maior conteúdo de FAT CD36 e GLUT4 em relação ao OVX+MEL, mas sem diferença significativa quanto ao OVX+TR, demonstrando que diante de ambas as intervenções, TR exibe respostas metabólicas mais vantajosas. Sendo assim, os resultados evidenciam que 12 semanas de TF aeróbio e administração de melatonina aumentaram o conteúdo de GLUT4 e FAT CD36, com repercussões sobre o armazenamento e a utilização de glicogênio e triglicerídeo no músculo. A ativação dessas vias metabólicas, frequentemente prejudicadas pelo hipóestrogenismo, contribui para a melhora da saúde metabólica e para a prevenção de comorbidades.

**Adenomas hipofisários não funcionantes com compressão quiasmática: comprometimento visual e desfechos**

Costa FV<sup>1</sup>, Oliveira MA<sup>1</sup>, Colete TA<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Universidade de Ribeirão Preto - Unaerp

Introdução: Os adenomas hipofisários não funcionantes (NFMA ou NF-PitNET) representam cerca de um terço dos tumores hipofisários e podem evoluir para macroadenomas ( $\geq 10$  mm). Estes são tumores benignos de crescimento lento afetam várias glândulas, como a hipófise e frequentemente comprimem o quiasma óptico, por efeito de massa, e com comprometimento abrangente dos eixos gonadotrófico e somatotrófico e em déficits visuais progressivos, sendo a cefaleia o sintoma predominante, apresentando caráter inespecífico e refratariedade mesmo ao uso de analgésicos. A ressonância magnética (RM) da sela túrcica com contraste como diagnóstico e a descompressão cirúrgica transesfenoidal é o tratamento padrão, mas o momento ideal da intervenção e os preditores de recuperação visual permanecem controversos. Objetivo: Avaliar, por meio de revisão retrospectiva da literatura, os fatores preditivos de comprometimento visual, a eficácia cirúrgica e as principais lacunas no manejo de pacientes com NFMA e compressão quiasmática, destacando também a necessidade de correlação clínica entre os dados campimétricos e o aspecto fundoscópico ocular, visando ao raciocínio clínico adequado. Metodologia: Trata-se de uma revisão bibliográfica retrospectiva, com análise de publicações entre 2017 e 2025, indexados nas bases PubMed e SciELO. Foram selecionados artigos, revisões sistemáticas e relatos de caso que abordassem a correlação entre achados de imagem, desfechos hormonais e visuais em pacientes com NFMA. Resultados e Discussão: Dos estudos analisados, o tempo de sintomas ou o atraso diagnóstico, mostra a ausência de protocolos baseados em evidências para o timing cirúrgico. A Tomografia de Coerência Óptica (OCT), é usada como parâmetro campimétricos (MD) e a avaliação endocrinológica pré-operatória é para identificar deficiências hormonais, como o hipopituitarismo. Ressalta-se, a reposição hormonal com hidrocortizona para reduzir o risco de insuficiência adrenal, pois esta evolui com hipotensão refratária e crise adrenal. As manifestações frequentes dos adenomas são cefaleia e redução da acuidade visual. E as diversidades de lesões - conforme variações anatômicas - pode interferir na configuração exata do defeito campimétrico encontrado nos NFMA. O padrão-ouro para avaliação e confirmação diagnóstica é a RM e o exame de campo visual é fundamental para o conduta e ao prognóstico. Cabe enfatizar a relevância da atrofia óptica como consequência do processo expansivo tumoral, identificada antes da abordagem cirúrgica pela palidez do disco óptico. Ressalta-se, a ocorrer, a hemianopsia bitemporal, pela compressão ou destruição das fibras decussantes. Outras alterações são diplopia, paresia dos nervos oculomotores, nistagmo e proptose. Ademais, a cirurgia e uso de cabergolina previnem o avanço tumoral. Portanto, o diagnóstico precoce da sintomatologia associa a melhor conduta e com a atuação endocrinológica e oftalmológica, torna-se indispensável para a para o seguimento clínico. Aliás, a presença de insuficiência adrenal secundária ocorre mesmo na ausência de sintomas visuais. A cirurgia transesfenoidal mostra-se altamente eficaz na recuperação visual da NFMA e compressão quiasmática. Contudo, persistem lacunas quanto à padronização do momento cirúrgico e à identificação do tempo adequado do desfecho. A combinação de

MD, medidas radiológicas e multidisciplinar precoce, pode aprimorar a conduta clínica desses pacientes.

**$\beta$ -hydroxybutyrate supplementation prevents muscle atrophy and reprograms proteomic pathways in a murine model of Type 1 Diabetes Mellitus**

Zampieri TT<sup>1</sup>, Juvenal G<sup>2</sup>, Viana FJC<sup>2</sup>, Cruvinel E<sup>1</sup>, Lugao AB<sup>3</sup>, Ulrich AH<sup>2</sup>, Pasquale R<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Instituto de Ciências Biomédicas/Universidade de São Paulo - Departamento de Fisiologia e Biofísica, <sup>2</sup>Instituto de Química/Universidade de São Paulo - Departamento de Bioquímica, <sup>3</sup>Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

**Introduction:** Diabetes mellitus (DM) affects millions of individuals worldwide and is associated with muscle mass loss, known as Diabetic Muscle Atrophy (DMA), observed in both type 1 (T1DM) and type 2 diabetes (T2DM). This condition results from dysfunctions in classical insulin signaling pathways, chronic inflammation, oxidative stress leading to reduced protein synthesis and muscle regeneration. Recent studies highlight the potential of ketone bodies to improve insulin sensitivity. This study characterizes the physiological and muscle proteomic profile of oral  $\beta$ -hydroxybutyrate ( $\beta$ hB) supplementation in a murine model of T1DM.

**Methods:** Male C57BL/6 mice (55 days old) were used for STZ-T1DM induced (40 mg/kg for 5 days i.p.). Normoglycemic and diabetic mice were treated orally with  $\beta$ hB (60 mg/kg/day) or vehicle (NV, NbH, DV, DbH groups). After 8 weeks of treatment, glucose tolerance (GTT) and insulin tolerance tests (ITT) were performed, body composition was assessed and skeletal muscle samples were collected for proteomic analysis.

**Results and Discussion:** All diabetic animals have higher glycemia and no improvement in GTT (AUC; NV 21505 $\pm$ 698, NbH 22578 $\pm$ 1148, DV 52000 $\pm$ 3237, DbH 57017 $\pm$ 3220; 2Way ANOVA, blood glucose: p<0.0001; treatment: 0.2417; interaction: p=0.4467). But NbH presented lower levels of fasting insulin and insulin secretion (3Way ANOVA with repeated measures, time: p<0.0001; blood glucose: p<0.0001; treatment: p=0.0124; interaction: p=0.2052). Clear weight reduction was observed only in DV (NV 28.66 $\pm$ 0.37, NbH 28.40 $\pm$ 0.89, DV 24.79 $\pm$ 0.43, DbH 26.91 $\pm$ 0.35; 2Way ANOVA, blood glucose: p<0.0001; treatment: 0.0667; interaction: p=0.0196) confirmed by the prevention of lean mass loss in diabetic mice treated with BHB (ratio fat/lean mass; NV 0.1030 $\pm$ 0.0058, NbH 0.1044 $\pm$ 0.0053, DV 0.1294 $\pm$ 0.0036, DbH 0.1102 $\pm$ 0.0038; 2Way ANOVA, blood glucose: p=0.0020; treatment: p=0.0791; interaction: p=0.0431). Skeletal muscle proteins in common between two experimental groups were analyzed according to the intensity to identify differentially expressed proteins (DEPs). DEPs in NV-NbH identified: overexpressed proteins in  $\beta$ hB-treated mice involved in detoxification and proteolysis (APEH), chromatin organization (H1-2), energy metabolism and glycolysis (PKM); underexpressed proteins in  $\beta$ hB-treated mice involved in exocytosis (ANXA7), proteasome (PSMD13 and PSMC2) and oxidative phosphorylation (ATP5B). These results indicate a coordinated reprogramming of metabolic and proteostatic pathways, accompanied by alterations in chromatin organization and membrane dynamics in normoglycemic mice treated with exogenous  $\beta$ hB. DEPs in DV-DhB identified only underexpressed proteins in BHB-treated mice: it revealed the coordinated downregulation of contractile proteins (MYH1/MYH2), mitochondrial  $\beta$ -oxidation enzymes (ACADS, CPT1B, HADHA), the extracellular matrix component FBN1, and chaperones (CCT4, CRYAB), consistent with a  $\beta$ hB induced metabolic and proteostatic reprogramming that favors functional recovery of diabetic skeletal muscle.

**Conclusion:**  $\beta$ -hydroxybutyrate supplementation mitigates muscle atrophy and

reprograms metabolic pathways in T1DM, highlighting its potential as a complementary therapeutic strategy beyond glycemic control.

**GH Receptor deletion in Astrocytes Controls GH Secretion, Body Growth, and Locomotor Activity**

Reis TS<sup>1</sup>, de Souza GO<sup>1</sup>, Martins MG<sup>1</sup>, Donato Junior J<sup>1</sup> - <sup>1</sup>USP - ICB

Introduction: Growth hormone (GH) exerts central and peripheral effects through the GH receptor (GHR), influencing growth, metabolism, and aging. Recent evidence suggests that GHR signaling is associated with hypothalamic inflammation and longevity. GH or GHR deficiency attenuates neuroinflammation and improves metabolic parameters. In this context, glial cells, such as astrocytes, play a crucial role in the inflammatory response and in integrating metabolic signals into the central nervous system. However, whether astrocytes mediate any central effect of GH is still poorly understood. Thus, the objective of this study is to investigate the phenotype of mice carrying a GHR deletion specifically in glial fibrillary acidic protein (GFAP) cells, a marker of astrocytes. Methods: C57BL/6J mice (males and females), with GHR deletion in astrocytes (GFAP-cre) and their respective control littermates were evaluated from weaning to early adulthood. Body weight, composition were monitored. Food intake glucose tolerance, insulin sensitivity, GH secretion, memory and anxiety were analyzed. Results: GHR ablation in astrocytes promoted a late-onset increase in body weight and lean mass in GFAP<sup>ΔGHR</sup> mice, starting at 14 weeks of age in females and 21 weeks in males, without changes in adiposity. In young animals, there were no differences in GH secretion, IGF-1 levels, or glucose and insulin tolerance, indicating preserved somatotrophic axis function and glucose homeostasis. Food intake was increased in young knockout animals. Behaviorally, no changes in anxiety or memory were observed; however, male GFAP<sup>ΔGHR</sup> mice showed increased locomotor activity. In middle-aged animals, GH secretion increased in both sexes, suggesting that GHR ablation in astrocytes may impair GH negative feedback, elevating pulsatile GH secretion without affecting glucose or insulin tolerance. Discussion: These data indicate that GHR signaling in astrocytes exerts late and sex-dependent effects, influencing GH secretion, body composition and lean mass over time, as well as modulating locomotor activity in males, without affecting anxiety or memory in early adulthood.

**RAZÃO MONÓCITO/HDL COMO MARCADOR INFLAMATÓRIO E DE RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Alvarez TB<sup>1</sup>, Elzayat WI<sup>1</sup>, Grecco G<sup>1</sup>, Alves BCA<sup>1</sup>, Fonseca FLA<sup>1</sup>, Veiga GL<sup>1</sup> -

<sup>1</sup>FMABC - Laboratório de análises clínicas do Centro Universitário FMABC

**INTRODUÇÃO:**

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica crônica associada à inflamação sistêmica e elevado risco cardiovascular. A razão monócito/HDL (MHR) tem emergido como biomarcador capaz de integrar atividade inflamatória e proteção lipídica, porém sua utilidade na estratificação de risco ainda necessita de melhor definição.

**MÉTODOS:**

Estudo observacional, retrospectivo e analítico com 5.704 pacientes com DM2 (HbA1c  $\geq 7,0\%$ ), atendidos em hospitais municipais de São Bernardo do Campo. Foram analisados hemograma, perfil lipídico e glicêmico. A MHR foi calculada e correlacionada com parâmetros metabólicos e inflamatórios. O estudo foi aprovado por comitê de ética (parecer nº 7.903.083).

**RESULTADOS:**

A média de idade foi de  $59,1 \pm 7,8$  anos, com predominância feminina (56,45%). A HbA1c média foi de  $9,18 \pm 1,99\%$ , indicando controle glicêmico inadequado. O perfil hematológico mostrou padrão predominantemente normocítico e normocrômico, com média de leucócitos de  $7,78 \times 10^3/\text{mm}^3$  e presença de valores extremos. O HDL médio foi de  $48,0 \pm 13,39$  mg/dL e o não-HDL de  $145,65 \pm 49,72$  mg/dL, evidenciando perfil aterogênico. A razão monócito/HDL apresentou média de  $13,2 \pm 6,3$ .

**DISCUSSÃO:**

Os achados evidenciam uma população com DM2 descompensada e alto risco cardiometabólico. A MHR reflete a interação entre inflamação crônica e dislipidemia, mecanismos centrais na aterogênese e nas complicações do DM2. Dessa forma, apresenta potencial como marcador complementar na estratificação de risco e no monitoramento clínico.

## PT.109

### **Recorrência de Diabetes após Transplante Duplo Pâncreas-Rim com gatilho auto-imune.**

Fernandes VP<sup>1</sup>, Gieburowski JT<sup>1</sup>, Mendes PS<sup>1</sup>, Pedrosa AG<sup>1</sup>, Barbosa ARCC<sup>1</sup>, de Paula FJ<sup>1</sup>, Mermejo LM<sup>1</sup>, Gomes PM<sup>1</sup>, Guidorizzi NR<sup>1</sup> - <sup>1</sup>HCFMRP USP - Endocrinologia e Metabologia

#### **Relato de Caso**

Paciente do sexo masculino foi diagnosticado com **diabetes mellitus tipo 1 (DM1)** aos 14 anos de idade. Aos 26 anos, desenvolveu nefropatia diabética progressiva, necessitando de terapia renal substitutiva. Aos 31 anos, foi avaliado para transplante simultâneo de pâncreas e rim (TSPR), utilizando insulina glargina (26 UI/dia) e insulina asparte ajustada conforme glicemia capilar, com HbA1c de 6%. O peptídeo C era indetectável (<0,01 ng/mL; valores de referência [VR]: 1,1-4,4), e os anticorpos anti-GAD estavam positivos (91 UI/mL; VR <5).

Aos 34 anos, foi submetido a transplante simultâneo de pâncreas e rim proveniente de doador falecido com compatibilidade HLA e 12 horas de isquemia fria. No pós-operatório, alcançou independência de insulina e manteve normoglicemia por 3 anos e 4 meses. Em setembro de 2022, apresentava glicemia de jejum de 82 mg/dL e HbA1c de 5%. Entretanto, em dezembro, após um evento significativo de estresse emocional, desenvolveu poliúria, polidipsia e hiperglicemia (314 mg/dL). O peptídeo C encontrava-se em níveis baixos dentro da normalidade (0,89 ng/mL; VR: 0,81-3,85), sendo necessária a reintrodução de insulina.

Um ano depois, o peptídeo C elevou-se para 1,92 ng/mL, e os anticorpos anti-GAD aumentaram acentuadamente para 1030 UI/mL. Três anos após a recorrência, o paciente permanece em uso de insulina glargina e metformina (1 g/dia), com função renal preservada e função exócrina pancreática mantida.

#### **Discussão**

O transplante simultâneo de pâncreas e rim (SPK) proporciona controle glicêmico a longo prazo e reduz complicações e mortalidade em pacientes com DM1<sup>1,2</sup>. Entretanto, a hiperglicemia pode recorrer em até 12% dos casos dentro de 3 anos e em até 25% dentro de 10 anos<sup>3,4</sup>.

As causas incluem falência do enxerto (rejeição, trombose, pancreatite), especialmente no primeiro ano após o transplante e em pacientes submetidos a retransplante; desenvolvimento de diabetes pós transplanta (DMPT) devido a fatores metabólicos; efeitos de medicamentos (corticosteroides, imunossupressores); e recorrência autoimune, esta última observada em cerca de 7% dos pacientes após em média 6,8 anos do transplante, variando entre 2,2 e 17,2 anos - sugerindo que o processo pode ser bastante crônico<sup>5,6,11,6</sup>.

A recorrência autoimune é definida pela presença de hiperglicemia que requer insulina, reaparecimento ou aumento de autoanticorpos (anti-GAD, IA-2), redução do peptídeo C e ausência de sinais de rejeição ou comprometimento funcional do aloenxerto pancreático exócrino. Estudos histológicos descrevem insulite, infiltração linfocitária e presença de células T autorreativas<sup>6, 8</sup>.

Neste caso, a recorrência ocorreu após estresse emocional, com preservação do peptídeo C e aumento expressivo dos níveis de anti-GAD, indicando uma patogênese multifatorial com características autoimunes predominantes ou um curso distinto da autoimunidade devido à presença de agentes imunossupressores<sup>7, 9</sup>.

### **Conclusão**

A recorrência do DM1 após transplante pancreático permanece um desafio diagnóstico devido à sobreposição de mecanismos envolvidos. Critérios mais bem definidos, dados longitudinais e biópsias funcionais do enxerto são fundamentais para compreender sua imunopatologia e orientar intervenções terapêuticas individualizadas<sup>10</sup>.

**A SEMAGLUTIDA RECUPERA A MORFOLOGIA E A ATIVIDADE SIMPÁTICA DO TECIDO ADIPOSEO MARROM EM CAMUNDONGOS OBESOS**

Kuceki Otsuka VI<sup>1</sup>, Moro ML<sup>1</sup>, Cirelli Ruiz L<sup>1</sup>, Fortunato Passos G<sup>1</sup>, Camargo Neto JB<sup>2</sup>, Pereira Silva A<sup>2</sup>, Zanon NM<sup>1</sup>, Heck LC<sup>1</sup>, Hunzicker Skiba G<sup>1</sup>, Navegantes LCC, Kettelhut IC<sup>2</sup>, Navegantes LCC<sup>1</sup> - <sup>1</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo - Departamento de Fisiologia, <sup>2</sup>Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo - Departamento de Bioquímica e Imunologia

**INTRODUÇÃO**

A semaglutida é um análogo de GLP-1 utilizado no combate à obesidade, com principal efeito na redução da ingestão alimentar. Estudos indicam que a injeção intracerebroventricular (ICV) de análogos semelhantes pode estimular o tecido adiposo marrom (TAM) por aumento da atividade simpática e de UCP-1 em camundongos eutróficos. No entanto, pouco se sabe se o tratamento sistêmico com essas drogas, no contexto da obesidade, também promove esses efeitos no TAM. Portanto, este estudo investigou os efeitos da semaglutida na morfologia e no conteúdo de noradrenalina no TAM de camundongos obesos.

**MÉTODOS**

Camundongos C57BL-6J com 7 semanas foram alimentados com dieta balanceada (CT) ou hiperlipídica 60% de gordura (HF) por 16 semanas. Após esse período, foram divididos em 4 grupos: 1) Controle (CT): dieta balanceada *ad libitum* + salina; 2) Obeso (HF): dieta hiperlipídica *ad libitum* + salina; 3) Obeso tratado (HF-SEMA): dieta hiperlipídica *ad libitum* + semaglutida (30 nmol/kg); 4) Obeso pair-fed (HF-PF): dieta hiperlipídica pareada ao grupo HF-SEMA + salina. Após 14 dias de tratamento, os animais foram anestesiados e eutanasiados para coleta do TAM. O tecido foi utilizado para a quantificação de noradrenalina (HPLC), conteúdo proteico (*Western Blot*) e análise morfológica (H&E). Os dados são média±desvio padrão e analisados por ANOVA de uma via e pós-teste de Tukey ( $p < 0,05$ ).

**RESULTADOS**

A dieta HF aumentou o peso corporal (1.6 vezes) e a ingestão calórica, após 16 semanas. Além disso, promoveu aumento da massa e da área das gotículas lipídicas do TAM e redução significativa da noradrenalina tecidual. O tratamento com semaglutida reduziu o peso corporal e a ingestão calórica, além de reestabelecer a massa e a área das gotículas lipídicas no TAM e recuperar, parcialmente, o conteúdo de noradrenalina para valores do controle. Embora o grupo HF-PF também tenha apresentado redução do peso corporal, essa perda foi inferior ao grupo HF-SEMA (15,7g vs 7,6g). Além disso, a massa e as gotículas lipídicas do TAM no HF-PF não reduziram significativamente como no HF-SEMA. Quanto ao sistema nervoso simpático, a restrição calórica não reestabeleceu o conteúdo reduzido de noradrenalina no TAM de animais obesos. Após a quantificação proteica, verificou-se que a semaglutida não alterou o conteúdo de UCP-1 e proteínas relacionadas ao transporte

mitocondrial de elétrons.

## DISCUSSÃO

Nossos achados iniciais indicam que o tratamento com semaglutida por 14 dias restaura a morfologia do TAM, indicando maior lipólise, e restaura parcialmente a atividade do sistema nervoso simpático pelo aumento do conteúdo de noradrenalina no tecido. Esses efeitos parecem mediados pela ação direta da droga no TAM e/ou no sistema nervoso central, e não pela restrição calórica. Apesar disso, não houve aumento na expressão de UCP-1, nem das proteínas do complexo OXPHOS no TAM, sugerindo que a semaglutida não promove ganho da capacidade termogênica do TAM, embora a lipólise esteja ativada.

Palavras-chave: Tecido adiposo marrom, semaglutida, noradrenalina

Apoio financeiro: Fapesp 2025/24385-6

## **SÍNDROME DE MAURIAC: COMPLICAÇÃO METABÓLICA RARA DO DIABETES MELLITUS TIPO 1**

Ferreira VB<sup>1</sup>, Guimarães IV<sup>1</sup>, Verdinasse EP<sup>1</sup>, de Paulo OAM<sup>1</sup>, Fonseca JPA<sup>1</sup>, de Carvalho SB<sup>1</sup>, Coelho MFG<sup>2</sup>, de Faria ACF<sup>1</sup>, Guimarães CS<sup>1</sup>, Agnello RJ<sup>1</sup>, Rodrigues PHN<sup>1</sup>, Lara BHJ<sup>3</sup>, Palhares HMC<sup>3</sup> - <sup>1</sup>Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Liga Acadêmica de Clínica Médica, <sup>2</sup>Universidade Federal do Triângulo Mineiro, <sup>3</sup>Universidade Federal do Triângulo Mineiro - Departamento de Clínica Médica

### **INTRODUÇÃO**

A Síndrome de Mauriac (SM) é uma complicação rara do diabetes mellitus tipo 1 (DM1) mal controlado, caracterizada por hepatomegalia por deposição de glicogênio, retardo de crescimento e atraso puberal. Deriva de hiperglicemia crônica, principalmente em contextos de baixa adesão ao tratamento. O DM1 pode se associar a outras condições autoimunes, como o hipotireoidismo, que, quando descontrolado, contribui para a instabilidade metabólica. Assim, a SM também agrava comorbidades como dislipidemia e hepatopatias, sendo essencial o reconhecimento e manejo adequados.

### **MÉTODOS**

Relato de caso retrospectivo, observacional e descritivo de paciente acompanhado nos serviços de Endocrinopediatria e Gastropediatria do Hospital de Clínicas da UFTM de 2018 a 2025. Foram analisados registros ambulatoriais e hospitalares do prontuário eletrônico, em conformidade com aspectos éticos de sigilo e confidencialidade, garantindo o anonimato.

### **RESULTADOS**

Paciente masculino teve diagnóstico de DM1 aos 9 anos de idade em 2018, além de hipotireoidismo subclínico (HS) com anti-TPO e anti-TG positivos. Iniciou acompanhamento endocrinológico, sendo prescritos levotiroxina e as insulinas NPH e regular, que após alguns meses foram substituídas pelas insulinas glargina e aspart. Foi acompanhado desde o início com as equipes de nutrição e psicologia. Entre os anos de 2019 e 2021, passou por 8 internações em nosso serviço devido à cetoacidose diabética. Nas consultas ambulatoriais da época, as hemoglobinas glicadas (HbA1c) variaram de 12,3% a 15,1%. Em 2021, foi evidenciada hepatomegalia ao exame físico, além de elevações nas enzimas hepáticas e nos triglicérides. Em 2020, foi realizada biópsia hepática, que mostrou balonização dos hepatócitos, sem sinais de inflamação, esteatose, fibrose ou depósito de ferro. Após descartarem hepatite autoimune e cirrose biliar primária, foi levantada a hipótese de hepatomegalia secundária à alteração metabólica. O paciente mantém o acompanhamento com melhora relativa do controle glicêmico nos últimos 2 anos (HbA1c 7,9-8,6%) e normalização das transaminases. Todavia, atualmente, aos 17 anos, apresenta baixa estatura, atraso de idade óssea e puberdade atrasada (Tanner G1P3).

### **DISCUSSÃO**

A literatura descreve a SM como uma condição rara, que acomete crianças e adolescentes com DM1 e baixa adesão à insulino-terapia, causando atraso no crescimento, puberdade tardia e hepatomegalia com elevação sérica de transaminases e acidose láctica, segundo Fitzpatrick et al. (2014). Apesar de a patogênese não estar totalmente elucidada, a síntese de glicogênio hepático parece ser consequência da combinação entre altos níveis de glicemia (que

promovem a entrada da glicose no hepatócito) e hiperinsulinemia (que estimula a conversão de glicose em glicogênio). Entretanto, MacDonald et al. (2016) afirmam que a maioria dos pacientes com DM1 descontrolado não desenvolve a SM, sugerindo haver um risco genético na patogênese. O controle glicêmico permite a normalização das enzimas hepáticas, resolução da hepatomegalia e *catch-up* do crescimento. No entanto, tal melhora glicêmica pode paradoxalmente agravar a retinopatia existente. Logo, estes casos devem ser acompanhados de perto, visando o controle metabólico e a reversão das alterações hepáticas e hormonais.

## MYELOID T-BET: A NOVEL REGULATOR OF ADIPOSITY AND GLUCOSE HOMEOSTASIS IN TYPE 2 DIABETES

Costa WLG<sup>1</sup>, Tavoni TM<sup>2</sup>, Lima-Silva LF<sup>2</sup>, Requião RD<sup>2</sup>, Bataglioli BGC<sup>2</sup>, Berçot MR<sup>2</sup>, Santos WGS<sup>2</sup>, Andrade JNB<sup>2</sup>, Angelim MKSC<sup>2</sup>, Aguiar CF<sup>2</sup>, Castro G<sup>1</sup>, Donato Junior J<sup>3</sup>, Saad MJA<sup>4</sup>, Moraes-Vieira PMM<sup>2</sup> - <sup>1</sup>Universidade de São Paulo - Departamento de Imunologia (ICB), <sup>2</sup>Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) - Departamento de Imunologia (IB), <sup>3</sup>Universidade de São Paulo - Departamento de Fisiologia (ICB), <sup>4</sup>Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) - Faculdade de Ciências Médicas (FCM)

**INTRODUCTION:** Obesity involves chronic low-grade inflammation and a shift in adipose tissue (AT) immune cells toward a pro-inflammatory Th1 profile. While T-bet (*Tbx21*) drives Th1 responses in lymphoid cells, its myeloid role remains underexplored. We show that macrophage-specific T-bet is a pivotal regulatory checkpoint governing energy expenditure and insulin sensitivity. **METHODS:** Myeloid-specific *Tbx21* knockout male mice (mKO-LysM<sup>cre</sup>*Tbx21*<sup>fl/fl</sup>) and *Tbx21*<sup>fl/fl</sup> controls were fed a Chow or High-Fat Diet (HFD) for 12 weeks (N=6/group, 3 independent experiments, p<0.05). Metabolic parameters were assessed via GTT/ITT, NMR, and CLAMS. Histology of perigonadal AT (pgAT) and liver measured adipocyte area and steatosis. Thermogenesis was evaluated by FLIR imaging and brown AT (bAT) UCP1 Western Blotting (WB). Mechanisms were dissected via FACS in pgAT, ChIP for T-bet/promoter binding, and in vitro assays using macrophages under obesogenic conditions (MMe). RT-qPCR, ELISA, and phosphoAKT WB (conditioned media on adipocytes) validated secretome impacts on insulin signaling. **RESULTS:** HFD-fed mKO mice displayed a unique profile. Despite higher food intake, they exhibited enhanced energy expenditure via bAT thermogenesis (UCP1 upregulation), leading to lower body weight and adiposity/steatosis; however, they developed severe glucose intolerance and insulin resistance. T-bet<sup>-/-</sup> MMe and Adipose Tissue Macrophages (ATM, CD11b+F4/80+) showed exacerbated TNF- $\alpha$  and IL-12. Mechanistically, T-bet directly binds to *Tnfa* and *Il12b* promoters in macrophages as a transcriptional repressor. FACS revealed that myeloid T-bet deficiency shifted ATM polarization (higher CD11c<sup>+</sup>/CD206<sup>+</sup> ratio) and orchestrated a robust subsequent infiltration of IFN- $\gamma$ -producing CD4, CD8, NK, and B cells. We demonstrate that T-bet<sup>-/-</sup> ATMs trigger a self-sustaining inflammatory circuit hallmarked by elevated IL-12, which promotes increased IFN- $\gamma$  production by lymphoid cells, further driving pro-inflammatory macrophage polarization. Functionally, T-bet<sup>-/-</sup> MMe-conditioned media impaired insulin-stimulated AKT phosphorylation in adipocytes via exacerbated TNF- $\alpha$ , proving this local inflammatory milieu overrides the metabolic benefits of reduced fat mass. **DISCUSSION:** We identified macrophage T-bet as a novel regulatory factor with dual control over adiposity and glucose homeostasis. By acting as a transcriptional brake on the IL-12/TNF- $\alpha$  axis, it prevents exacerbated inflammation-induced insulin resistance. Such dichotomy, where T-bet acts as a pro-inflammatory factor in lymphoid but regulatory in myeloid cells, explains why systemic/non-specific T-bet drug inhibition (e.g., Apilimod/STA-5326) has failed clinically. Our work highlights an unprecedented regulatory axis in immunometabolism, suggesting that cell-specific modulation of T-bet is required to effectively treat the root causes of Type 2 Diabetes and obesity. We propose that the inhibition of lymphoid T-bet and induction of the

myeloid counterpart through targeted drug-delivery systems would be key to managing Th1-driven inflammatory disorders.

**IMPACTO DA TERAPIA COMBINADO COM AGONISTAS DO RECEPTOR GLP-1 E INIBIDORES DE SGLT-2 NA REDUÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Furiotti YS<sup>1</sup>, Barros LE<sup>2</sup> - <sup>1</sup>Universidade de Ribeirão Preto- Unaerp - Liga acadêmica de Clínica Médica- UNAERP, <sup>2</sup>Uni verdade de Ribeirão Preto- UNAERP - Liga Acadêmica de Clínica Médica - UNAERP

**Introdução:** O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma das principais doenças crônicas não transmissíveis, com elevada prevalência global e impacto significativo na morbimortalidade. Embora o controle glicêmico reduza complicações microvasculares, seu efeito sobre desfechos cardiovasculares é limitado. Nesse contexto, terapias mais recentes, como agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores de SGLT-2, demonstraram benefícios cardiovasculares e renais relevantes, promovendo mudança no paradigma terapêutico do DM2. A associação dessas classes tem sido proposta como estratégia para potencializar tais efeitos.

**Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática da literatura e metanálise, incluindo ensaios clínicos randomizados e meta-análises publicados entre 2021 e 2026 nas bases PubMed e SciELO. Foram selecionados 5 estudos que avaliaram a eficácia e segurança da terapia combinada com agonistas de GLP-1 e inibidores de SGLT-2 em comparação à monoterapia ou tratamento habitual. Os principais desfechos analisados incluíram hospitalização por insuficiência cardíaca, eventos cardiovasculares maiores (MACE), controle glicêmico e parâmetros metabólicos.

**Resultados:** A análise incluiu 42.651 participantes, sendo 2.820 submetidos à terapia combinada. Observou-se redução significativa no risco de hospitalização por insuficiência cardíaca em comparação ao uso isolado de GLP-1 (RR=0,37), SGLT-2 (RR=0,37) e tratamento habitual (RR=0,43). Além disso, a terapia combinada apresentou menor incidência de MACE, maior redução da hemoglobina glicada e maior perda ponderal em relação à monoterapia. Esses achados indicam efeito sinérgico entre as classes farmacológicas.

**Conclusão:** A terapia combinada com agonistas do receptor de GLP-1 e inibidores de SGLT-2 demonstra superioridade na redução de eventos cardiovasculares e na melhora de parâmetros metabólicos em pacientes com DM2. Esses resultados reforçam seu papel no manejo contemporâneo da doença, especialmente em indivíduos com alto risco cardiovascular. Contudo, estudos adicionais são necessários para consolidar evidências de longo prazo. Estratégias de prevenção primária, incluindo hábitos de vida saudáveis, permanecem fundamentais para otimização do prognóstico.

**Referências:**

- 1.ZHANG, Y. et al. Effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a meta-analysis. PubMed, 2023.
- 2.SMITH, J. et al. Cardiovascular and renal outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes. PubMed, 2024.

3. LEE, K. et al. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. PubMed, 2025.
4. WANG, L. et al. Cardiovascular benefits of incretin-based therapies in type 2 diabetes: updated evidence. PubMed, 2025.
5. MCPHERSON, R. et al. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes: a systematic review. PubMed, 2021.