

**REDE NORDESTE DE BIOTECNOLOGIA - RENORBIO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

MARCELE LORENTZ MATTOS DE SOUZA

**ASSOCIAÇÃO DA METILAÇÃO DOS GENES *NR3C1* E
BDNF COM OS NÍVEIS DE GLICOSE E RESISTÊNCIA À
INSULINA EM ADULTOS ATENDIDOS PELO SUS**

VITÓRIA – ES

2022

MARCELE LORENTZ MATTOS DE SOUZA

**ASSOCIAÇÃO DA METILAÇÃO DOS GENES *NR3C1* E *BDNF*
COM OS NÍVEIS DE GLICOSE E RESISTÊNCIA À INSULINA EM
ADULTOS ATENDIDOS PELO SUS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biotecnologia/Renorbio da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Biotecnologia, na área de concentração em Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Adriana Madeira Alvares da Silva

VITÓRIA – ES
JANEIRO/ 2022

RESUMO

A glicemia elevada e a resistência à insulina são condições de alto risco para mortalidade e contribuem para o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo II (DM2). Pesquisas recentes também têm associado o surgimento da DM2 a alterações epigenéticas. Estudos sobre modificações epigenéticas relacionadas à metilação do gene do receptor do glicocorticóide *NR3C1* se concentram em estresse psicossocial. Não há estudos sobre a associação entre modificações epigenéticas do gene *NR3C1* e DM2, especialmente relacionados a níveis de glicose e resistência à insulina. Em contrapartida, pesquisas têm evidenciado a associação dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em pacientes com DM2. O presente estudo teve como objetivo analisar a relação dos níveis de glicose e resistência à insulina com alterações nos níveis de metilação dos genes *NR3C1* e *BDNF* em indivíduos adultos. Esse estudo incluiu 375 usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), entre 20-59 anos, e avaliou o status socioeconômico, estilo de vida, dados antropométricos, níveis de glicemia, resistência à insulina e avaliação da metilação do DNA dos genes *NR3C1* e *BDNF*. Fatores associados aos níveis de glicose e resistência à insulina foram investigados por meio de análise multivariada GLzM com significância de 5% ($p < 0,05$). Nossos resultados mostraram que os níveis de glicose e resistência à insulina foram diretamente relacionados à idade e à metilação do gene *NR3C1* e indiretamente relacionados ao sobrepeso e obesidade e ao consumo de tabaco. Em relação ao gene *BDNF*, nossos resultados mostraram uma relação positiva entre a metilação do gene e os níveis de glicose e resistência à insulina, enquanto o não sobrepeso e obesidade foram inversamente relacionados à glicemia e resistência à insulina. Hábitos e estilo de vida podem alterar a regulação de genes por meio da metilação do DNA, mostrando a complexidade dos impactos ambientais na metilação dos genes *NR3C1* e *BDNF*. Esses dados contribuem para uma melhor compreensão da fisiopatologia e diagnóstico de doenças metabólicas, envolvendo os genes *NR3C1* e *BDNF*. Por fim, fatores de risco associados devem ser levados em consideração em estudos epigenéticos por interferir diretamente nos níveis de glicemia e resistência à insulina.

Palavras-chave: metilação; epigenética; pirosequenciamento; TyG; estilo de vida.

ABSTRACT

High blood sugar and insulin resistance are high risk conditions for mortality and contribute to the development of type II diabetes mellitus (T2DM). Studies on epigenetic modifications related to *NR3C1* gene methylation focus on psychosocial stress. There are no studies on the association between epigenetic changes in the *NR3C1* gene and DM2, especially related to glucose levels and insulin resistance. However, studies have shown the association of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in T2DM patients. The present study aimed to analyze the relationship between glucose levels and insulin resistance with changes in *NR3C1* and *BDNF* genes methylation levels in adult individuals. This study included 375 individual users of the Brazilian Public Unified Health System (SUS), aged 20-59 years, and evaluated socioeconomic status, lifestyle, anthropometric data, blood glucose, insulin resistance, and evaluation of *NR3C1* and *BDNF* genes DNA methylation. Factors associated with glucose levels and insulin resistance were investigated using multivariate analysis GLZM with a significance of 5% ($p < 0,05$). Our results showed that glucose levels and insulin resistance were directly related to age and *NR3C1* gene methylation and indirectly related to overweight and obesity and tobacco consumption. Regarding the *BDNF* gene, our results showed a positive relationship between gene methylation and glucose levels and insulin resistance, while non-overweight and obesity were inversely related to glycemia and insulin resistance. Habits and lifestyle can alter gene regulation through DNA methylation, showing the complexity of environmental impacts on *NR3C1* and *BDNF* genes methylation. These data contribute to a better understanding of the pathophysiology and diagnosis of metabolic diseases involving the *NR3C1* and *BDNF* genes. Furthermore, associated risk factors must be taken into account in epigenetic studies as they directly interfere with blood glucose levels and insulin resistance.

Keywords: methylation; epigenetics; pyrosequencing; TyG; lifestyle.