

P 1748**Alterações na transmissão glutamatérgica e no conteúdo de AGEs em ratos diabéticos**

Rafaela Ferreira Pacheco; Caroline Zanotto; Fernanda Hansen; Manuela Sangalli Gasparin; Patrícia Nardin; Carlos Alberto Saraiva Gonçalves; Barbara Carolina Federhen - UFRGS

Introdução: O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica e multifatorial, caracterizada principalmente por altas concentrações de glicose nos tecidos, podendo resultar em glicotoxicidade. O DM está associado a efeitos danosos ao encéfalo, como alterações no metabolismo energético cerebral e inflamação, efeitos estes possivelmente mediados por produtos finais de glicação avançada (AGEs) e pela excitotoxicidade glutamatérgica. **Objetivo:** O presente estudo teve por objetivo investigar as alterações na transmissão glutamatérgica e em parâmetros relacionados à formação de AGEs em animais diabéticos. **Métodos:** Ratos Wistar Kyoto (n=6) receberam injeção intraperitoneal de estreptozotocina (75 mg/kg) ou veículo. Foram considerados diabéticos os animais com glicemia acima de 250 mg/dL e, após 60 dias, as análises foram realizadas. Os níveis de AGEs foram medidos por ELISA, o conteúdo dos receptores para AGEs (RAGE), da subunidade GluN1 do receptor NMDA, e dos transportadores de glutamato dos astrócitos GLT-1 e GLAST por Western blotting. A captação de glutamato foi analisada por ensaio com radioisótopo. A atividade da enzima glioxalase 1 (GLO1) foi verificada pela formação de S-(D)-lactoilglutathione. Os resultados foram analisados pelo teste t de Student e considerados significativos quando $p < 0,05$. **Resultados:** Os níveis de AGEs no soro ($p=0,0022$) e no LCR ($p=0,0057$) foram aumentados, assim como o conteúdo de RAGE ($p=0,0369$) e a atividade de GLO1 ($p=0,03$) no hipocampo de ratos diabéticos. Quando avaliada a transmissão glutamatérgica, a captação de glutamato ($p = 0,0054$) e o conteúdo de GluN1 ($p=0,0308$) foram diminuídos nos animais diabéticos. Os transportadores GLT-1 e GLAST não tiveram seus níveis alterados ($p=0,9986$ e $p=0,3467$, respectivamente). **Conclusões:** A hiperglicemia crônica presente no DM possivelmente esteja desencadeando o aumento da formação de AGEs e do conteúdo de RAGE. O aumento na atividade da GLO1 pode ser um efeito compensatório na tentativa de diminuir os precursores de AGEs. A ativação de AGE-RAGE está relacionada com a resposta inflamatória. Sabe-se que citocinas pró-inflamatórias podem diminuir a captação de glutamato, o que desencadeia o aumento da concentração de glutamato no espaço extracelular, e em decorrência disso, a excitotoxicidade pode ser responsável pela diminuição nos níveis de GluN1. As alterações glutamatérgicas observadas podem contribuir para o declínio cognitivo observado em modelos animais e pacientes diabéticos. **Unitermos:** Diabetes Mellitus; Produtos finais de glicação avançada; Glutamato