



COMUNICAÇÕES ORAIS III

Sábado, 28 de Fevereiro de 2015

(15h30 - 16h30)

COMUNICAÇÕES ORAIS III

CO9 - Investigação Clínica

PREVALÊNCIA DA DIABETES EM IRMÃOS DE PESSOAS COM DIABÉTICOS TIPO 2

Gaspar J. M.¹, Andrade R.², Mataloto P.², Macedo M. P.¹, Raposo J. F.³

1 - Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal e Centro de Investigação (APDP-ERC); CEDOC, NOVA Medical School, Un. Nova de Lisboa, Investigação, Lisboa

2 - APDP-ERC, Lisboa

3 - APDP-ERC, Endocrinologia, Lisboa

No último estudo de prevalência realizado pela APDP, Prevadiab2, estimou-se que ~13% dos Portugueses tem DT2, dos quais ~6% não está diagnosticada. A prevalência da pré-diabetes é de 27%. Num efeito de primeira passagem, o fígado retém e metaboliza ~50% da insulina secretada. O desenvolvimento de DT2 está associada com a insuficiente secreção de insulina para compensar a resistência periférica. No entanto o envolvimento da clearance hepática da insulina (CI) que pode influenciar a secreção e a acção da insulina na homeostase da glucose não está bem esclarecido. Existe pouca informação sobre a caracterização da CI de acordo com o fenótipo de pré-diabetes ou diabetes. Os irmãos de pessoas com DT2 têm um maior risco de desenvolverem a doença, no entanto é possível evitar ou retardar o seu aparecimento, fazendo o diagnóstico precoce da pré-diabetes. A nossa hipótese é que nos irmãos-DT2 com pré-diabetes a clearance da insulina (CI) está diminuída contribuindo para uma hiperinsulinémia primária contribuindo para o dismetabolismo. Assim, o nosso objectivo foi determinar o fenótipo (entre pessoas normais, com pré-diabetes e diabetes) a nível da secreção, acção, CI, e resistência periférica à insulina de modo a identificar os sujeitos que progredirão para DT2. Aos voluntários do estudo, foi realizada uma prova tolerância à glucose oral (PTGO), após um jejum nocturno. A avaliação da secreção e clearance hepática da insulina foi realizada através de uma colheita de sangue aos 0, 30, 90 e 120 minutos. Foram realizadas análises bioquímicas às amostras recolhidas, e caracterizámos os indivíduos com base nos perfis glicémicos, de secreção de insulina e péptido-C. A CI foi calculada através da razão péptido-C/Insulina durante a PTGO. Num total de 34 participantes, 11.7 % foram diagnosticados com T2D, 29,4% possuem pré-diabetes (IFG, IGT e IFG+IGT) e 58.8% da população não tinha alterações no metabolismo da glucose (NGT). Observámos que a CI está comprometida nos indivíduos com pré-diabetes e com DT2 nos primeiros 30min da PTGO, sugerindo uma maior biodisponibilidade de insulina periférica para combater a hiperglicemia. Calculámos o índice de fígado gordo (FLI), e observámos que este é superior nas pessoas com pré-diabetes/diabetes comparativamente com os NGT, existindo uma correlação positiva com a CI aos 30min. Podemos concluir que o decréscimo da CI em pré-diabetes sugere uma maior biodisponibilidade de insulina periférica coexistente com aumento da resistência à insulina.

Financiado pelo projecto EXCL/DTP-PIC/0069/2012, FCT, Portugal.

COMUNICAÇÕES ORAIS III

CO10 - Investigação Clínica

UTILIZAÇÃO DE CGMS (SISTEMA DE MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DE GLICOSE) PARA A AVALIAÇÃO DO CONTROLO GLICÉMICO EM INDIVÍDUOS COM DIABETES TIPO 2 SUBMETIDOS A HEMODIÁLISE

Andrade R.¹, Sousa H.², Silva A.³, Dingle M.⁴, Silva S.⁵, Matos D.⁴, Macedo M. P.⁶, Raposo J. F.⁷, Branco P.², Ribeiro R. T.³

1 - APDP-Diabetes Portugal (Education and Research Centre - APDP/ERC), Bioquímica, Lisboa

2 - NephroCare APDP, Nefrologia, Lisboa

3 - APDP-Diabetes Portugal (Education and Research Centre - APDP/ERC), Lisboa

4 - APDP-Diabetes Portugal (Education and Research Centre - APDP/ERC), Enfermagem, Lisboa

5 - NephroCare APDP, Enfermagem, Lisboa

6 - CEDOC - Fac. Ciências Médicas, Lisboa

7 - APDP-Diabetes Portugal (Education and Research Centre - APDP/ERC), Endocrinologia, Lisboa

Introdução: A HbA1c é o *gold standard* para a avaliação do controlo glicémico, no entanto existem fatores metabólicos decorrentes do processo de hemodiálise (HD) que podem influenciar os seus níveis.

Objectivos: Avaliar a relação entre HbA1c e vários parâmetros obtidos através de monitorização contínua de glucose (CGMS).

Material e Métodos: Foram recrutados 6 indivíduos com diabetes tipo 2 submetidos a HD. Os indivíduos foram avaliados por CGMS (ipro2, Medtronic) e reavaliados da mesma forma passados 3 meses. O dispositivo foi colocado antes do início de uma sessão de HD e removido 8 dias depois. No 3º dia de monitorização foram colhidas amostras de sangue. Os participantes apresentaram-se na HD em jejum de 2h e mantiveram-se nesse estado por mais 2h depois de iniciada a sessão. Foi recolhida uma amostra de sangue no início da HD e 2h depois de iniciada a sessão para determinação de diversos biomarcadores. Ao longo dos 8 dias de monitorização os participantes preencheram uma ficha de registo com informação sobre hábitos de vida.

Resultados: Foi observada uma boa correlação entre as medidas de HbA1c e glicémia média obtida pelo CGMS na população estudada ($R^2=0,748$). Observámos também boa correlação entre HbA1c e excursões totais de glucose ($R^2=0,795$). Por outro lado, houve fraca linearidade entre HbA1c e glicemia determinada no início da sessão de HD ($R^2=0,411$). O perfil glicémico obtido desde 4h antes a 4h depois da sessão de HD no 5º dia de monitorização demonstrou uma tendência de diminuição da glicemia durante a sessão de HD (início HD: $196,5 \pm 26,6$ mg/dL; fim de HD: $164,4 \pm 11,8$ mg/dL). A diminuição mais acentuada ocorreu 1,5h depois do início da sessão [$147,1 \pm 16,8$ mg/dL ($p < 0,05$)]. No 3º dia de monitorização as quantificações sanguíneas efetuadas no início da HD (2h jejum) e 2h depois de iniciada a sessão (4h jejum) mostraram uma diminuição significativa da glicemia média [$199,3 \pm 32,7$ para $118,4 \pm 9,8$ mg/dL ($p < 0,05$)] e dos níveis de péptido C [$10,0 \pm 1,2$ para $2,6 \pm 0,4$ ng/mL ($p < 0,001$)]. Observou-se também um aumento significativo nos níveis de albumina [$3,7 \pm 0,1$ para $4,0 \pm 0,2$ g/dL ($p < 0,05$)].

Conclusão: A utilização do CGMS foi útil para confirmar que, na população em estudo, a HbA1c constitui uma medida adequada para avaliar as excursões de glucose e a glicemia média. Observou-se também que a sessão de HD tem grande impacto nos níveis de glucose e secreção de insulina.

Estudo apoiado pela FCT (EXPL/DTP-PIC/0244/2012).

COMUNICAÇÕES ORAIS III

CO11 - Investigação Básica

ÓXIDO NÍTRICO HIPOTALAMICO, METABOLISMO LIPÍDICO HEPÁTICO E CLEARANCE DA INSULINA

Martins F. O.¹, Tovar S.², Jones J. G.³, Perez-Sieira S.², González-Touceda D.², Natali A.⁴, Diéguez C.⁵, Macedo M. P.⁶

- 1 - Centro de Estudos de Doenças Crónicas (CEDOC), FCM, Universidade Nova de Lisboa, Fisiologia, Lisboa
- 2 - Centro de Investigación de Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS), Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Espanha
- 3 - Centro de Neurociências e Biologia Celular, Universidade de Coimbra; APDP-Diabetes Portugal Education and Research Center (APDP-ERC), Universidade de Coimbra, Portugal
- 4 - Metabolism Unit, Department of Internal Medicine, University of Pisa, Pisa, Itália
- 5 - Centro de Investigación de Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS), Universidad de Santiago de Compostela, Spain, Santiago de Compostela, Espanha
- 6 - Centro de Estudos de Doenças Crónicas (CEDOC), FCM, Universidade Nova de Lisboa; APDP-Diabetes Portugal Education and Research Center (APDP-ERC), Lisboa, Portugal

Estudos em humanos mostraram que o óxido nítrico (NO) é regulador da clearance de insulina. A clearance de insulina não é apenas dependente de mecanismos hepáticos mas também hipotalâmica. Uma vez que o hipotálamo é regulador do metabolismo energético e das funções endócrinas, e o seu funcionamento está alterado em doentes com diabetes, estabelecemos a hipótese que a produção de NO pelo hipotálamo regula a homeostase, glicídica e lipídica hepática assim como a clearance da insulina. Ratos Wistar machos foram submetidos a cirurgia para a implantação de cânulas, para a infusão específica na região PVN. Foram utilizadas as seguintes coordenadas: AP: -1.8mm, Lat: +/-0.4mm, DV: -8.0mm. A infusão de um bólus de L-NAME a 250ug/2uL (ou 2uL de soro fisiológico nos animais controlo) foi efectuada uma vez no dia da experiência. Foi efectuada uma prova de tolerância á glucose oral (PTGO) (2g/kg). Os fígados foram removidos e guardados a -80°C para extração proteica e análise das enzimas reguladoras do metabolismo da glucose e dos lípidos. Detectámos que a depleção de NO no PVN promoveu alterações na sinalização de insulina assim como no metabolismo da glucose e dos lípidos, levando a uma diminuição da expressão de IRS-1 e Akt e fosforilação destas proteínas. Para além disto, a expressão dos Glut1, 2 e 4 apresentou-se significativamente diminuída sugerindo uma menor capacidade para o uptake de glucose pelo fígado. A depleção do NO no PVN suprimiu a expressão das enzimas lipogénicas (ACC, FAS, ATP liase citrato e pATP liase citrato), o que é consistente com a diminuição do conteúdo hepático de ácidos gordos não esterificados. A expressão hepática da DGAT apresentou-se aumentada, possivelmente em resposta à diminuição dos ácidos gordos não esterificados. Os níveis hepáticos de triglicéridos não sofreram qualquer alteração pela depleção de NO no PVN, possivelmente devido ao compensatório aumento da DGAT. Estes resultados apoiam a hipótese que o aumento da produção de NO no PVN derivada de processos inflamatórios presente em pacientes com diabetes resulta na diminuição da clearance da insulina com consequente hiperinsulinémia e estimulação da lipogénese de novo.

Este trabalho foi apoiado por SFRH/BD/51194/2010, FCT, Portugal; PTDC/BIM-MET/0486/2012 e PTDC/DTP-EPI/0207/2012, FCT, Portugal.

COMUNICAÇÕES ORAIS III

CO12 - Investigação Básica

O TRATAMENTO COM ANÁLOGO DO GLP1 REDUZ A INFLAMAÇÃO NO SISTEMA NERVOSO NUM MODELO ANIMAL COM NEUROPATIA DIABÉTICA

Morgado C.¹, Pereira J. T.^{2*}, Lopes L.^{2*}, Oliveira S. M.², Tavares I.²

- 1 - Departamento de Biologia Experimental, Investigadora, Faculdade de Medicina do Porto, Porto
- 2 - Departamento de Biologia Experimental, Faculdade de Medicina do Porto, Porto

Introdução: A neuropatia diabética (ND) é uma complicação frequente da diabetes, associada a processos neuroinflamatórios do sistema nervoso, afetando os nervos periféricos, bem como áreas do sistema nervoso central (SNC) envolvidas no processamento doloroso, como a medula espinhal e áreas supraespinhais de modulação da dor, incluindo a substância cinzenta periaqueductal (PAG) e a medula rostroventromedial (RVM). Utilizados na terapêutica da diabetes, os análogos do GLP1 demonstraram possuir propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras, independentes dos seus efeitos na glicemia, em doenças neurodegenerativas do sistema nervoso central.

Objetivo: Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos anti-inflamatórios do Liraglutido (LIRA, análogo do GLP1) no sistema nervoso periférico e central em ratos com ND.

Métodos: A diabetes foi induzida por injeção intraperitoneal de estreptozotocina (STZ) em ratos Wistar machos. Uma semana após indução da diabetes, um grupo de animais STZ iniciou tratamento com LIRA (1g/kg por via subcutânea) e o outro manteve-se sem qualquer tratamento. A glicemia e nociceção mecânica foram avaliadas antes do sacrifício, que decorreu 9 semanas após o início do tratamento. Os nervos ciáticos, segmentos espinhais L4-L5, PAG e RVM foram removidos e processados por Western blot para quantificação de interleucina 1 β (IL1 β) e fator de necrose tumoral alfa (TNF α). A expressão de Iba 1 (marcador de ativação da microglia) foi quantificada nas áreas do CNS.

Resultados: Todos os animais STZ desenvolveram hiperglicemia e hiperalgesia mecânica. Os tratamentos não afetaram os valores glicémicos dos ratos STZ. O tratamento com LIRA reduziu significativamente a hiperalgesia mecânica. Os animais tratados com LIRA apresentaram expressões significativamente inferiores TNF α no nervo ciático e medula espinhal. A expressão de IL1 β mostrou-se significativamente diminuída na medula espinhal dos ratos STZ tratados com LIRA. A ativação microglial apresentou-se diminuída na PAG e RVM.

Conclusão: Este trabalho demonstrou que o tratamento com análogos do GLP1 pode apresentar um potencial anti-inflamatório no sistema nervoso, podendo ser benéfico na prevenção da ND.

*Os autores partilham a 1ª autoria deste trabalho.

Bolsa de estudo Pedro Eurico Lisboa SPP/Bayer 2012; PPF7 EU Projeto REDDSTAR.