



COMUNICAÇÕES ORAIS IV

Sábado, 28 de Fevereiro de 2015

(17h00 - 18h00)

COMUNICAÇÕES ORAIS IV

CO13 - Investigação Clínica

MICROALBUMINURIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1: FREQUÊNCIA, TEMPO DE OCORRÊNCIA E FATORES PREDITIVOS

Nunes J. M.¹, Monteiro R.², Amaral D.³, Pina R.³, Lopes L.³, Limbert C.⁴

1 - Centro Hospitalar São João, Endocrinologia, Porto

2 - Centro Hospitalar Leiria Pombal, Leiria

3 - Hospital D. Estefânia, Lisboa

4 - Hospital D. Estefânia / Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa

Introdução: A microalbuminúria é geralmente a primeira complicação vascular da diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e muitos fatores de risco têm sido descritos, nomeadamente o mau controlo metabólico, a dislipidemia e hipertensão arterial (HTA). Recentemente, tem sido proposto que a obesidade, à semelhança da diabetes *mellitus* tipo 2, possa desempenhar papel na fisiopatologia da doença renal crónica na DM1 e que em cerca de 40% dos doentes a nefropatia possa ocorrer por susceptibilidade genética.

Objetivos: Pretendemos identificar a frequência da microalbuminúria numa coorte de crianças/adolescentes com DM1 e identificar os fatores de risco para a sua ocorrência.

Métodos: Análise retrospectiva de 201 doentes seguidos num Hospital Pediátrico (duração DM1: 3,8±3,6anos, idade ao diagnóstico: 8,1±3,7anos, HbA1c=9,0±1,8%, dislipidemia: 47,8%, HTA: 0). Análise estatística efetuada com SPSS[®] (v.21, Windows[®]) para significância estatística $p < 0,05$. Os resultados são expressos em médias±desvio-padrão e frequências relativas. Utilizámos o teste t de Student para comparação de médias e regressão logística para identificação de fatores preditivos.

Resultados: Dezassete doentes (8,5%) apresentaram microalbuminúria num tempo médio de 5,5±3,8 anos: 5 crianças (29,4%) nos dois anos após o diagnóstico de DM1 e 9 (52,9%) nos primeiros cinco anos de DM1 (3 crianças entre os dois e os cinco anos de doença). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os sexos (10 meninas, 7 meninos) relativamente a idade ($p=0,774$), HbA1c ($p=0,578$) e duração de DM1 ($p=0,439$). Os doentes que desenvolveram microalbuminúria mais cedo (<5 anos de duração de DM1) apresentavam pior controlo metabólico ($p=0,078$), LDL superior ($p=0,093$) e TG superiores ($p=0,054$). Na análise de regressão logística, duração superior de DM1 (6,3±3,7 *versus* 3,5±3,5 anos, $p=0,005$, OR=1,38), CT superior (180,6±57,5 *versus* 159,1±31,0 mg/dL, $p=0,03$, OR=1,26), LDL superior (125,5±36,3 *versus* 110,9±24,7 mg/dL, $p=0,04$, OR=1,44), TG superiores (133,3±39,3 *versus* 78,6±38,4 mg/dL, $p=0,006$, OR=1,63), HbA1c superior (9,6±1,9 *versus* 8,9±1,7%, $p=0,02$ OR=1,88) e IMC superior (23,1±4,9 *versus* 20,3±4,1 Kg/m², $p=0,02$, OR=1,13) foram associados a microalbuminúria.

Conclusões: Nas crianças, a microalbuminúria pode ocorrer precocemente após diagnóstico de DM1. Para além do pior controlo metabólico e maior tempo de duração DM1, a obesidade e dislipidemia parecem contribuir para a sua ocorrência. De acordo com os nossos resultados, sugerimos rastreio anual de microalbuminúria a partir do diagnóstico de DM1 e identificação e tratamento precoces da dislipidemia e obesidade.

COMUNICAÇÕES ORAIS IV

CO14 - Investigação Clínica

O ESTUDO DA REGIÃO DO GENE DA IDE REVELA QUE A CLEARANCE DA INSULINA ESTÁ IMPLICADA NA PATOGÊNESE DA ESTEATOSE HEPÁTICA

Patarrão R. S.¹, Martins M.², Penha-Gonçalves C.³, Raposo J. F.⁴, Marques I.³, Costa J.³, Ribeiro R. T.⁵, Gardete-Correia L.⁶, Duarte R.⁷, Boavida J. M.⁶, Correia I.⁸, Peerally Z.⁹, Andrade R.⁹, Medina J. L.¹⁰, Macedo M. P.¹¹

1 - CEDOC e IGC, Investigação

2 - CEDOC, Lisboa

3 - IGC, Lisboa

4 - CEDOC e APDP, Diabetologia, Lisboa

5 - SPD e APDP, Lisboa

6 - APDP, Diabetologia, Lisboa

7 - SPD e APDP, Diabetologia, Lisboa

8 - APDP, Enfermagem, Lisboa

9 - APDP, Lisboa

10 - SPD, Diabetologia, Lisboa

11 - CEDOC e APDP, Lisboa

Introdução: De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF), 46.3% das pessoas com diabetes não estão diagnosticadas, o que indica a necessidade de implementar estratégias preventivas. Alguns estudos evidenciam que a crescente intolerância à glucose está associada a uma alteração na *clearance* da insulina (IC) que regula os níveis plasmáticos de insulina, mediada pelo enzima IDE (Insulin Degrading Enzyme). A IC depende do estadió prandial e está diminuída em indivíduos com pré-diabetes e também em pacientes com esteatose hepática não alcoólica (NAFLD). A região do gene da IDE tem sido associada à susceptibilidade à diabetes tipo 2 e a hiperinsulinémia, mas a sua relação com a IC não é conhecida.

Objetivos: Neste estudo avaliámos a IC, o índice de fígado gordo em indivíduos normais e com pré-diabetes e estudamos a associação com a região genómica IDE-KIF11-HHEX no cromossoma 10.

Material e Métodos: Do estudo PREVADIAB 2, foram avaliados 1022 indivíduos dos quais 23% são pré-diabéticos. Foram quantificados vários parâmetros bioquímicos. A IC foi estimada através da razão entre a área sob a curva do péptido C e a área sob a curva da insulina e o índice de fígado gordo (FLI) foi estimado através de índices já validados para humanos segundo os autores Bedogni e colegas, cuja precisão na deteção da esteatose hepática é de 0.84 (95% do intervalo de confiança). Os estudos de associação genética na região IDE-KIF11-HHEX foram realizados através de análise de Quantitative Trait Loci (QTLs).

Resultados: Após a prova de tolerância à glucose oral (PTGO), os indivíduos pré-diabéticos, apresentam uma significativa diminuição da IC, quando comparados com os indivíduos NGT ($p < 0,001$). Os indivíduos com um FLI indicativo de NAFLD (FLI >60) apresentavam uma IC diminuída durante a PTGO ($p < 0,0001$, correlação de Spearman). Estudos de associação genética, identificaram 3 variantes intrónicas na região IDE-KIF11 e uma variante localizada na região *upstream* do gene da IDE que estão associadas à redução da IC e ao aumento do índice de fibrose hepática (NAFLD Fibrosis Score) (0.008 < P-value < 0.030).

Conclusão: Estes resultados mostram que a região IDE-KIF11-HHEX controla a IC e também a susceptibilidade à esteatose hepática proporcionando uma explicação da correlação observada entre a IC e a inflamação subclínica do fígado gordo, em indivíduos com pré-diabetes.

Trabalho financiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia: PTDC/BIM-MET/0486/2012 e PTDC/DTP-EPI/0207/2012.

COMUNICAÇÕES ORAIS IV

CO15 - Investigação Clínica

VARIABILIDADE GLICÉMICA E INFLAMAÇÃO SUBCLÍNICA EM DIABÉTICOS TIPO 2 NA ÚLTIMA DÉCADA

Bello C.¹, Sequeira Duarte J.¹, Saraiva C.¹, Ferreira R.¹, Serra F.¹, Capitão R.¹, Azinheira J.², Vasconcelos C.¹

1 - CHLO-H Egas Moniz, Endocrinologia, Lisboa
2 - CHLO-H Egas Moniz, Lisboa

Introdução: O controlo da glicemia reduz significativamente o risco de desenvolvimento de complicações microvasculares, incluindo a neuropatia nos doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2).

Objetivos: Avaliar o impacto do controlo e variabilidade glicémica sobre inflamação sub clínica e as comorbilidades.

Métodos: Estudo retrospectivo de 1794 doentes com DM2, com seguimento mínimo de 2 anos no Serviço de Endocrinologia do CHLO entre 2005-2014. Excluídos doentes menores de 18 anos ou com diabetes secundária. Foi feita a comparação da variação da glicemia e da A1c (média e desvio padrão de cada doente), em 27821 determinações, em média 10,0 +/- 0,1 determinações por doente, ao longo de um seguimento médio de 6,8 +/- 0,1 anos. Foram registados os principais objetivos do controlo do doente com DM2 (IMC, pressão arterial, lípidos e função renal(TFGe), bem como alguns marcadores de inflamação sistémica disponíveis. Foram aplicados métodos de estatística descritiva, teste-t-Student e ANOVA em variáveis contínuas e o qui-quadrado nas categoriais.

Resultados: Os doentes apresentavam uma idade média de 60.4 anos e 58.9% eram do género feminino. Verificou-se uma relação estatisticamente significativa entre a variação Glicémica e a progressão da doença renal (Creatinina p 0.042; albuminúria p<0,001), perfil lipídico (particularmente com o colesterol não HDL p<0,001); marcadores de inflamação (PCR p 0,001; VS p<0,001; Leucócitos p 0,001).

Discussão e Conclusão: Este trabalho sendo um estudo retrospectivo tem limitações inerentes, mas permite uma aproximação ao problema pelo volume de dados provenientes de um mesmo laboratório. A variabilidade glicémica e da A1c (Desvio padrão) nesta população esteve associada a marcadores de inflamação crónica (VS, leucócitos), da função renal e dos lípidos nomeadamente ao colesterol não HDL.

COMUNICAÇÕES ORAIS IV

CO16 - Investigação Básica

O PAPEL DO microRNA92 NA NEUROPATIA DIABÉTICA DOLOROSA

Morgado C.¹, Campos A.², Tavares I.², Ruberti F.³, Martins D.²

1 - Departamento de Biologia Experimental, Investigadora, Faculdade de Medicina do Porto, Porto
2 - Departamento de Biologia Experimental, Faculdade de Medicina do Porto, Porto
3 - IBCN/CNR, Roma

Introdução: A neuropatia diabética dolorosa (NDD) tem sido associada a alterações dos mecanismos de controlo da transmissão nociceptiva a nível espinal. A perda da ação inibitória do ácido γ -aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório na medula espinal, induzida por alterações no fluxo intracelular de cloro resultantes da diminuição de expressão de um co-transportador potássio-cloro 2 (KCC2), foi detetada na medula espinal de ratos diabéticos e parece ser determinante para o desenvolvimento NDD. Porém, os mecanismos moleculares subjacentes às alterações de expressão de KCC2 induzidas pela diabetes ainda não são claros. Estudos recentes demonstraram que a expressão neuronal de KCC2 é modulada por ação do microRNA-92 (miR92), não se sabendo, contudo, se a regulação das alterações de expressão do KCC2 induzidas pela NDD se relacionam com este fator.

Objetivo: Avaliar o papel do miR92 na diminuição da expressão do KCC2 induzida pela diabetes e os efeitos da sua inibição nas respostas comportamentais à dor em ratos com NDD.

Métodos: A diabetes foi induzida por injeção intraperitoneal de estreptozotocina (STZ) em ratos Wistar machos. Duas semanas após indução da diabetes, as respostas comportamentais a estímulos nódicos e inócuos foram avaliadas usando o teste de pressão da pata e os filamentos de von Frey, respetivamente, para certificação do desenvolvimento da condição neuropática dolorosa. Após avaliação comportamental, os animais receberam injeções intraespinais de um vetor vírico contendo um transgene sequestrador do miR92 ("sponge miR92") ou de um vetor controlo. Uma e 2 semanas após as injeções intraespinais, as respostas comportamentais foram novamente avaliadas. Os animais foram, posteriormente, sacrificados e os segmentos espinais L4-L5 foram removidos e processados por western blot para quantificação do KCC2.

Resultados: Todos os animais STZ desenvolveram hiperglicemia, hiperalgisia e alodínia mecânica. A injeção com o vetor "sponge miR92" reverteu completamente os sinais comportamentais de dor neuropática nos ratos STZ. Os níveis de expressão de KCC2 apresentaram-se significativamente aumentados nos ratos STZ tratados com "sponge miR92", tendo-se verificado que os níveis de transfeção vírica foram semelhante em ambos os grupos.

Conclusão: Com este estudo foi identificado um potencial alvo terapêutico para a reversão das alterações na transmissão nociceptiva inibitória espinal detetadas durante a NDD, com elevado interesse translacional.

FPF7 EU Projeto REDDSTAR.