



COMUNICAÇÕES ORAIS (Sessão 3)

Sexta-feira, 9 de março de 2018

(17h30 - 18h30)

SALA 3

(CO Sessão 3 - 13 a CO Sessão 3 - 18)

CO Sessão 3 - 13

Oral – Clínica

ASSOCIAÇÃO ENTRE PRÉ-DIABETES E INCIDÊNCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES MAJOR OU MORTALIDADE CARDIOVASCULAR NUMA POPULAÇÃO DE ALTO RISCO: ANÁLISE SECUNDÁRIA DO ESTUDO SPRINT

Neves J. S. ¹, Vieira M. B. ², Leitão L. ³, Dias C. V. ⁴, Magriço R. ⁵, Oliveira A. ⁶, Carvalho D. ⁷

- 1 - Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar São João; Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Fac. Medicina Universidade Porto, Endocrinologia, Porto
- 2 - Serviço de Nefrologia e Transplantação Renal, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Nefrologia, Lisboa
- 3 - Serviço de Neurologia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Neurologia, Amadora
- 4 - NOVA Medical School, Lisboa, Medicina Geral e Familiar, Lisboa
- 5 - Serviço de Nefrologia, Hospital Garcia de Orta, Lisboa, Nefrologia, Lisboa
- 6 - Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar de São João, Porto, Endocrinologia, Porto
- 7 - Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar de São João. Instituto de Investigação e Inovação em Saúde da Univers. do Porto, Endocrinologia, Porto

Introdução: A presença de pré-diabetes tem sido associada a um maior risco de mortalidade e eventos cardiovasculares na população geral e em populações de baixo a moderado risco cardiovascular. No entanto, o impacto da pré-diabetes em indivíduos com elevado risco cardiovascular permanece incerto.

Métodos: Realizamos uma análise secundária do ensaio clínico aleatorizado SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) que incluiu 9361 doentes sem diabetes e com alto risco cardiovascular (doença cardiovascular clínica ou subclínica, TFG 20-60 mL/min/1,73m², score de Framingham a 10 anos $\geq 15\%$, ou idade ≥ 75 anos). Dividimos os doentes, de acordo com a glicemia em jejum, em dois grupos: normoglicémicos (glicemia em jejum < 100 mg/dL) e pré-diabetes (glicemia em jejum ≥ 100 mg/dL). O ponto-final composto primário foi síndrome coronária aguda, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca ou morte cardiovascular. Como pontos-finais secundários foram avaliados os componentes individuais do ponto-final primário e morte por todas as causas. Foram usados modelos *Cox Proportional Hazard* de forma não ajustada e após ajuste para idade, sexo, pressão arterial sistólica, tabagismo, doença renal crónica, doença cardiovascular prévia, raça negra, IMC, tratamento com estatinas e aspirina e grupo de tratamento no estudo.

Resultados: No estudo SPRINT, 5425 (58,2%) doentes eram normoglicémicos e 3898 (41,8%) foram classificados como tendo pré-diabetes. O tempo mediano de seguimento foi de 3,26 anos, com um total de 562 indivíduos a apresentarem o ponto-final primário. O *hazard ratio* (HR) não ajustado para o ponto-final primário foi de 1,08 (0,91-1,28; $p=0,39$) nos doentes com pré-diabetes comparativamente aos normoglicémicos. O HR ajustado para o ponto-final primário foi de 1,05 (0,88-1,25; $p=0,56$). Também não observámos diferenças estatisticamente significativas para a mortalidade cardiovascular (HR ajustado 0,92 [0,61-1,41], $p=0,71$), mortalidade por todas as causas (HR ajustado 0,98 [0,78-1,22], $p=0,84$) e restantes ponto-finais secundários ($p>0,05$).

Conclusões: Contrariamente ao descrito em populações de baixo ou moderado risco cardiovascular, a presença de pré-diabetes não se associou no estudo SPRINT a um maior risco de eventos cardiovasculares major ou mortalidade. Em indivíduos que, independentemente do estado glicémico, já apresentam alto risco cardiovascular, a presença de pré-diabetes não parece aumentar significativamente o risco de eventos cardiovasculares major ou mortalidade.

CO Sessão 3 - 14

Oral – Clínica

DIABETES GESTACIONAL, PERFIL LIPÍDICO MATERNO E PESO AO NASCIMENTO

Paredes S. ¹, Fernandes A. ², Pereira M. L. ²

- 1 - Hospital de Braga, Endocrinologia, Braga
- 2 - Hospital de Braga, Nutrição, Braga

Introdução: O perfil lipídico sofre alterações durante a gravidez mas o efeito destas modificações no desenvolvimento fetal permanece por esclarecer.

Objetivos: Caracterizar o perfil lipídico em grávidas com diabetes gestacional (DG) e estudar a relação entre o perfil lipídico e o peso ao nascimento.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo realizado num centro hospitalar terciário que incluiu todas as grávidas com DG avaliadas durante 2014 e 2015. Critérios de exclusão: alterações da função tiroideia, análises realizadas fora do 3º trimestre, outros tipos de diabetes. Excluímos as grávidas com recém-nascidos com peso ao nascimento < 2500 e ≥ 4000 gramas. O diagnóstico de DG foi realizado através da glicemia em jejum ou da glicemia na PTGO de acordo com as diretrizes internacionais (painel de consenso da IADPSG, 2010).

Resultados: Foram incluídas 361 grávidas, com idade média $33,49 \pm 5,1$ anos e índice de massa corporal (IMC) médio $26,03 \pm 5,2$ Kg/m². A glicemia em jejum média foi $97,12 \pm 5,6$ mg/dL e a glicose média na PTGO aos 0', 60' e 120' foi $83,99 \pm 11,8$, $169,02 \pm 31,2$ e $149,98 \pm 28,8$ mg/dL, respetivamente. Encontramos uma correlação estatisticamente significativa entre o colesterol total e o IMC ($r=-0,218$) e o peso pré-gravidez ($r=-0,189$) e entre o colesterol LDL e o IMC ($r=-0,193$). O colesterol HDL correlacionou-se de forma estatisticamente significativa com a glicose na PTGO aos 60' e 120' ($r=-0,320$ e $r=-0,398$). Os triglicéridos apresentaram correlação positiva com a A1c no 3º trimestre ($r=0,219$). Na regressão multivariada e após ajuste para o restante perfil lipídico, IMC pré-gravidez e aumento ponderal na gravidez, os triglicéridos correlacionaram-se de forma estatisticamente significativa com o peso ao nascimento ($\beta=1,909$, $R^2= 19,8\%$).

Conclusões: A hipertrigliceridemia materna parece ser importante na programação do crescimento intrauterino fetal, com repercussão no peso ao nascimento. São necessários mais estudos que confirmem esta relação. Dado que o peso ao nascimento é um dos *outcomes* mais importantes na DG, o tratamento da hipertrigliceridemia poderá ter um importante impacto no peso ao nascimento.

CO Sessão 3 - 15

Oral – Clínica

ESTUDO MICROBIOLÓGICO DA INFEÇÃO DE PÉ DIABÉTICO MODERADA A GRAVE: COMO ESTÃO A EVOLUIR OS ISOLAMENTOS MICROBIOLÓGICOS E PERFIL DE RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS?

Machado C.¹, Teixeira S.², Pereira M. T.², Fonseca L.², Pereira T. A.², Lopes A.², Carvalho A. C.², Amaral C.², Freitas C.², Lau E.², Carvalho R.², Cardoso M. H.²

1 - Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Endocrinologia, Vila Nova de Gaia
2 - Centro Hospitalar do Porto, Endocrinologia, Porto

Introdução: A infeção de Pé Diabético constitui uma causa importante de internamento nos doentes com diabetes. O estudo microbiológico destas lesões é essencial para adequar o antibiótico e minimizar a seleção de estirpes resistentes.

Objetivo: Caracterizar e comparar os isolamentos microbiológicos dos doentes internados por infeção de pé diabético moderada a grave no Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto entre os biénios 2010-2011 e 2016-2017.

Material e Métodos: Avaliação retrospectiva dos dados clínicos e analíticos dos doentes que tiveram alta com o diagnóstico de infeção de Pé Diabético nos anos 2010-2011 (grupo 2010/11) e 2016-2017 (grupo 2016/17). Considerado apenas o 1º episódio de internamento para cada doente. Análise estatística descritiva e comparativa adequada; $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Incluíram-se 278 episódios de Pé Diabético infetado, 155 em 2010/11 e 123 em 2016/17, com predomínio do sexo masculino em ambos os grupos (72,9% e 79,7%, respetivamente, $p=0.121$) e média de idade semelhante (62,9±12,5 anos e 63,2±11,8 anos, $p=0.836$). Verificou-se um aumento de internamentos por pé neuro-isquémico infetado (49,7% em 2010/11 para 61,0% em 2016/17, $p=0.039$). Foram colhidos produtos para microbiologia em 87,7% dos doentes em 2010/11 e em 90,2% em 2016/17 ($p=0.322$), com maior frequência de colheita de tecidos profundos em 2016/17 (74,8% vs. 38,7%, $p < 0.001$), acompanhado por um aumento da proporção de isolamentos microbiológicos (77,9% em 2010/11 vs. 83,8% em 2016/17, $p=0.160$). Foram documentadas infeções polimicrobianas em 50% dos casos em 2010/11 e em 64,5% em 2016/17 ($p=0.027$). O isolamento de *Enterobacteriaceae* e de *Pseudomonas aeruginosa* aumentou significativamente de 2010/11 para 2016/17 (24,5% para 47,3%, $p=0.001$, e 15,1% para 26,9%, respetivamente, $p=0.030$). O *Staphylococcus aureus* (SA) foi isolado em 45,3% das colheitas em 2010/11 e em 38,7% em 2016/17 ($p=0.214$), com manutenção da frequência de SA meticilino-resistentes (45,8% em 2010/11 e 44,4% em 2016/17, $p=0.538$).

Conclusão: O grupo das *Enterobacteriaceae* substituiu o SA como isolamento mais prevalente nas infeções de Pé Diabético, verificando-se conjuntamente um aumento no isolamento de microorganismos gram negativos. Esta alteração pode ser interpretada pelo aumento da prevalência de internamentos por pé neuro-isquémico infetado com maior prevalência de flora polimicrobiana.

CO Sessão 3 - 16

Oral – Clínica

NÍVEIS SÉRICOS DE ZONULINA EM DOENTES COM TOLERÂNCIA DIMINUÍDA À GLUCOSE

Lima I. S.¹, Patarrão R. S.², Meneses M. J.³, Coelho M.⁴, Raposo J. F.⁵, Ribeiro R. T.⁶, Gardete-Correia L.⁷, Duarte R.⁸, Boavida J. M.⁷, Correia I.⁹, Andrade R.¹⁰, Medina J. L.¹¹, Jones J. G.⁴, Macedo M. P.¹²

1 - CEDOC, NOVA Medical School, Universidade Nova de Lisboa, Investigação, Lisboa
2 - CEDOC, NOVA Medical School, Universidade Nova de Lisboa/Instituto Gulbenkian de Ciência, Investigação, Lisboa
3 - CEDOC, NOVA Medical School, Universidade Nova de Lisboa/ProRegeM PhD Programme, NOVA Medical School, Universidade Nova de Lisboa, Investigação, Lisboa
4 - CNC – Centro de Neurociências e Biologia Celular, Universidade de Coimbra, Investigação, Coimbra
5 - CEDOC, NOVA Medical School, Universidade Nova de Lisboa/APDP – Centro para a Educação e Investigação, Diabetologia, Lisboa
6 - APDP – Centro para a Educação e Investigação/Departamento de Ciências Médicas, Universidade de Aveiro, Investigação, Lisboa
7 - APDP – Centro para a Educação e Investigação, Diabetologia, Lisboa
8 - APDP – Centro para a Educação e Investigação/Sociedade Portuguesa de Diabetologia, Diabetologia, Lisboa
9 - APDP – Centro para a Educação e Investigação/Sociedade Portuguesa de Diabetologia, Enfermagem, Lisboa
10 - APDP – Centro para a Educação e Investigação, Investigação, Lisboa
11 - Sociedade Portuguesa de Diabetologia, Diabetologia, Lisboa
12 - CEDOC, NOVA Medical School, Universidade Nova de Lisboa/APDP – ERC/Departamento de Ciências Médicas, Universidade de Aveiro, Investigação, Lisboa

Introdução: As alterações profundas na sociedade portuguesa, no que diz respeito à alimentação e estilo de vida, têm levado a aumentos na obesidade e esteatose hepática não-alcóolica (do inglês *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* – NAFLD). A evolução da NAFLD para esteatohepatite envolve inflamação e fibrose hepáticas, o que pode ser consequência da exposição do fígado a endotoxinas intestinais e outros agentes pró-inflamatórios, resultado de uma deficiente permeabilidade intestinal. A zonulina é uma proteína que participa nas *tight junctions* entre as células da parede gastrointestinal. A zonulina liga-se a um recetor específico, à superfície do epitélio, desencadeando uma série de eventos bioquímicos que levam à destruição das *tight junctions* e consequente aumento da permeabilidade intestinal, permitindo a passagem de substâncias e activação de reacções imunes.

Objetivos: O objectivo do trabalho é a determinação da variação dos níveis séricos de zonulina em indivíduos com tolerância diminuída à glucose (TDG) e agrupados de acordo com o índice de fígado gordo (do inglês *Fatty Liver Index* – FLI).

Material e Métodos: Do estudo PREVADIAB2 foram avaliados 39 indivíduos TDG. Analisaram-se os níveis séricos de zonulina, utilizando um ensaio de imunoabsorção enzimática. Os níveis de zonulina foram correlacionados com parâmetros obtidos através do PREVADIAB2 [perímetro abdominal, gamaglutamiltransferase (GGT), colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL), triacilglicéris (TAG), insulina, péptido-C, índice de sensibilidade à insulina (ISI) e FLI].

Resultados: Os indivíduos TDG com baixo FLI apresentam níveis significativamente diminuídos de zonulina, comparativamente aos indivíduos com FLI elevado (64,25 ± 9,05ng/mL, n=19 vs. 104,4 ± 9,47ng/mL, n=20, $p < 0.01$). Os níveis de zonulina e os índices FLI dos indivíduos em estudo apresentam uma correlação positiva ($p < 0.01$). Dos diferentes parâmetros analisados destacam-se as correlações positivas da zonulina sérica com o colesterol total ($p < 0.01$), LDL ($p < 0.01$), TAG ($p < 0.001$) e péptido-C ($p < 0.001$) e a correlação negativa com o ISI ($p < 0.05$).

Conclusão: Estes resultados indicam uma correlação entre os níveis séricos de zonulina e de FLI; no entanto, carecem de estudos mais detalhados. Em suma, é possível questionar se o aumento da permeabilidade intestinal, por aumento dos níveis de zonulina, contribui para a acumulação ectópica de lípidos no fígado, com consequente desenvolvimento de NAFLD.

CO Sessão 3 - 17

Oral – Clínica

O USO DO GLICÓMETRO PARA AVALIAÇÃO DO PERÍODO PÓS-PRANDIAL SUBESTIMA A FREQUÊNCIA DA HIPOGLICEMIA

Salazar D. ¹, Esteves C. ¹, Arteiro C. ², Neves C. ¹, Carvalho D. ¹

1 - Centro Hospitalar de São João, Endocrinologia, Porto
2 - Centro Hospitalar de São João, Nutrição, Porto

Introdução: A utilização do glicómetro revolucionou a gestão da diabetes *mellitus*. Na prática clínica, os glicómetros têm também sido utilizados para identificação de episódios de hipoglicemia em ambulatório em indivíduos não diabéticos, tanto em jejum como no período pós-prandial. Porém, a eficácia dos glicómetros neste contexto não é considerada ideal.

Objectivo: avaliar a eficácia da determinação da glicemia por glicómetro durante o período pós-prandial, em indivíduos em avaliação por hipoglicemia pós-prandial.

Métodos: Foram avaliados doentes referenciados para realização de Prova de Refeição Mista (PRM) no Hospital de Dia do nosso hospital entre Julho de 2014 e Outubro de 2015. Durante a PRM, foram colhidas simultaneamente amostras de sangue total (capilar ou venoso) para avaliação com glicómetro (Freestyle Precision Neo ©) e sangue venoso para determinação da glicose em laboratório pelo método da hexocinase. Foi utilizado o IBM SPSS© Statistics v.24.

Resultados: Foram avaliados 47 doentes, dos quais 80,9% (n 38) mulheres, com média de idades de 38,8±10,91 anos, com IMC 27,2±5,12 kg/m², 53% (n 25) submetidos a cirurgia bariátrica. Obtivemos MARD > 15% entre os 30 e os 210' após o início da refeição, com maior desvio aos 60' (MARD 37,62%, IC 1,8-106,8). Para valores de glicose laboratorial inferiores a 55 mg/dL, a determinação da glicemia por glicómetro não obteve glicose inferior a 55 mg/dL em 5 de 7 (72%) amostras no tempo 90' (p=0,009), 6 de 9 amostras (67%) no tempo 120' (p=0,000) e 2 de 4 amostras (50%) no tempo 150' (p=0,000). A determinação da glicose por glicómetro resultou em dois episódios de hipoglicemia inferior a 55 mg/dL não confirmados no laboratório. Para valores de glicose laboratorial inferiores a 70mg/dL, a determinação da glicemia por glicómetro não obteve glicose inferior a 70mg/dL em 6 de 8 amostras (75%) no tempo 60' (p=0,001).

Conclusões: A determinação da glicemia por glicómetro no período pós-prandial apresenta considerável variabilidade. No contexto de pesquisa de hipoglicemia, o uso do glicómetro tende a resultar em falsos negativos. Estes achados podem ter implicações para indivíduos com diabetes *mellitus*, particularmente aqueles que utilizam esquemas de bólus às refeições.

CO Sessão 3 - 18

Oral – Investigação

PARADOXO ANGIOGÉNICO NA DIABETES TIPO 1: ANÁLISE DA EXPRESSÃO DE GENES ASSOCIADOS AO METABOLISMO E ANGIOGÉNESE.

Silva C. C. ¹, Rodrigues I. ², Sampaio-Pinto V. ³, Nascimento D. ⁴, Pinto-do-Ó P. ³, Soares R. ⁵, Andrade S. ⁵

1 - Faculdade de Medicina-FMUP/I3S, Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Nutrição, Porto
2 - Departamento de Biomedicina, Unidade de Bioquímica, FMUP – Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto
3 - I3S, Instituto de Investigação e Inovação em Saúde/INEB/ICBAS, Porto
4 - I3S, Instituto de Investigação e Inovação em Saúde/INEB, Porto
5 - Departamento de Biomedicina, Unidade de Bioquímica, FMUP/I3S, Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto

Introdução: A Diabetes tipo 1 (DT1) é uma doença metabólica auto-imune frequentemente associada a complicações micro e macrovasculares em vários órgãos. Uma característica da diabetes é o desenvolvimento do chamado “paradoxo angiogénico”, um fenómeno caracterizado pela existência de, no mesmo doente, um processo angiogénico (formação de vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existent) acelerado em alguns órgãos, e reduzido em outros. A relevância das complicações vasculares no *outcome* dos doentes com DT1 é enorme, sendo importante analisar os mecanismos moleculares que ocorrem no endotélio destes órgãos.

Objetivo: Analisar a expressão de genes associados ao metabolismo energético e angiogénese em células endoteliais extraídas do rim e coração de animais com DT1.

Materiais e Métodos: Para a indução de DT1, ratinhos C57Bl/6 foram tratados com estreptozotocina (STZ), durante 5 dias consecutivos. Treze semanas após a indução, os animais foram sacrificados, sendo removidos os rins e o coração. As células endoteliais foram isoladas por FACS, e o RNA extraído para análise da expressão de genes por microarrays. Oitenta e quatro genes relacionados com angiogénese e com o metabolismo energético (via sinalização da AMPK) foram avaliados. Os genes que se mostraram significativamente alterados foram analisados por qPCR para confirmação dos resultados.

Resultados: Cinco genes desta via de sinalização (Adra1a, Cpt1a, Pfkfb2, Strada and Rb1cc1) apresentaram expressão significativamente aumentada no endotélio renal. No endotélio do coração foram encontrados seis genes (Cab39, Akt2, Rps6kb2, Adra2c, Pnpla2, Prkacb) com expressão diminuída. O resultado do *array* angiogénico mostrou dois genes com expressão diminuída nas células extraídas do rim (Tgfb2 e Timp2), enquanto no endotélio do coração, a expressão de Jag1 se encontrava reduzida, e de Smad5 aumentada. A avaliação por qPCR confirmou o perfil de expressão para a maioria dos genes identificados nos microarrays: Cpt1a, Pfkfb2, Adra2c, Pnpla2, Jag1, Timp2.

Conclusão: Os nossos resultados revelaram alterações opostas em genes relacionados com o metabolismo dos lípidos, carboidratos e proteínas nas células endoteliais isoladas dos dois órgãos, bem como em fatores de crescimento e vias de sinalização (mTOR, Akt e PI3K). Compreender de que forma o metabolismo influencia a função endotelial é crucial para uma melhor caracterização da doença e para a identificação de novos alvos terapêuticos na DT1.

Este trabalho foi financiado por: Capes/DoutoradoPleno/Processo 99999.010010/2013-00, UID/BIM/04293/2013, NORTE-01-0145-FE- DER-000012