



COMUNICAÇÕES ORAIS (Sessão 5)

Sábado, 10 de março de 2018

(08h30 - 09h30)

SALA 2

(CO Sessão 5 - 25 a CO Sessão 5 - 30)

CO Sessão 5 - 25

Oral – Clínica

DIABETES MELLITUS TIPO 2 – O IMPACTO DA MUDANÇA DE MÉDICO ASSISTENTE NO CONTROLO METABÓLICO

Santos F. S., Bello C., Roque C., Capitão R., Fonseca R., Ferreira R., Limbert C., Duarte J. S., Vasconcelos C.¹

Hospital Egas Moniz, Endocrinologia, Lisboa

Introdução: Foi sugerido que o seguimento continuado com o mesmo médico assistente contribui para uma melhoria no atingimento de objectivos terapêuticos em doenças crónicas como a Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2).

Objetivos: Comparar a evolução no controlo metabólico de doentes DM2 já seguidos a médio prazo pelo seu médico assistente com doentes que mudaram de médico.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo incluindo doentes seguidos na consulta de Endocrinologia de um Hospital Central por DM2 com seguimento pelo mesmo médico assistente há pelo menos 5 anos. Incluídos todos os doentes seguidos entre 2012 e 2016, que neste período transitaram para um novo médico (do mesmo serviço, devido à saída do serviço do médico inicial) – grupo de estudo. Para grupo de controlo, foram aleatoriamente selecionados 30 doentes que nesse período mantiveram seguimento com o mesmo médico. Avaliou-se o IMC, a tensão arterial (TA), perfil lipídico e HbA1c ao longo do seguimento – na última consulta antes da mudança de médico (Ano 0) e na avaliação final de cada ano completo de seguimento (Ano 1, 2 e 3) com o novo clínico.

Resultados: Incluídos 99 doentes – 69 no grupo de estudo e 30 no grupo de controlo. A idade média no Ano 0 foi de 69±10 anos – igual nos 2 grupos. No grupo de estudo 65% dos doentes eram do sexo masculino e no grupo controlo 37%. A média de HbA1c no Ano 0 no grupo de estudo foi de 7,5% vs. 7,7% no grupo controlo (p=0,36). No grupo de estudo, por comparação com o Ano 0, verificou-se uma melhoria no valor de HbA1c (p<0,05) em todos os anos de seguimento com o novo médico – diminuição média de 0,4-0,6%. A diferença no grupo controlo não foi estatisticamente significativa – diminuição média de 0,1-0,2%. Doentes com HbA1c>7% no Ano 0 tiveram reduções mais marcadas de HbA1c – diminuição média de 0,7-1,2% (p<0,005) vs. 0,3-0,6% no grupo controlo. Por comparação com o Ano 0, no grupo de estudo (mas não no grupo controlo) verificou-se uma diminuição com significância estatística da média de colesterol total (8.2 mg/dL), TA sistólica (6.4 mmHg) e do IMC (0.7 Kg/m²) no último ano de seguimento registado.

Conclusões: Estes resultados sugerem que, em doentes com DM2, a mudança de médico assistente pode não ser negativa na obtenção de melhor controlo metabólico, ponderal e tensional, podendo até ser benéfico pela nova e diferente abordagem do clínico, particularmente em doente mal controlados.

CO Sessão 5 - 26

Oral – Clínica

FATORES PREDITIVOS DA NECESSIDADE DE TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA NA DIABETES GESTACIONAL – SE-RÃO TODAS AS DIABETES IGUAIS?

Dantas R.¹, Balsa A. M.¹, Inácio I.¹, Alves M.¹, Azevedo T.¹, Albuquerque I.², Pedrosa C.², Fonseca C.³, Gomes F.³, Guimarães J.¹

1 - CHBV, EPE, Endocrinologia, Aveiro

2 - CHBV, EPE, Nutrição, Aveiro

3 - CHBV, EPE, Enfermagem, Aveiro

Introdução: Apesar da maioria das grávidas com diabetes gestacional (DG) conseguir um adequado controlo metabólico com terapêutica médica nutricional (TMN) e exercício, até 40% podem necessitar de tratamento farmacológico (TF).

Objetivo: Avaliar os fatores preditivos da necessidade de TF na DG e identificar diferenças entre grávidas com diagnóstico no 1º trimestre (1ºT) e 2º trimestre (2ºT).

Material e Métodos: Estudo de coorte retrospectivo de grávidas com DG pelos critérios do *Consenso Diabetes Gestacional de 2016*, seguidas na consulta de Alto Risco Obstétrico/Diabetes entre Junho/2016 e Dezembro/2017. De 211 grávidas, excluíram-se 12 (gemelares, abortamentos, ausência de dados). Foram estratificadas em 2 subgrupos, de acordo com a necessidade ou não de TF. Variáveis: idade materna, multiparidade, IMC prévio, ganho de peso e nº de semanas até 1ª consulta, história familiar de DM, antecedentes de DG e/ou macrosomia, idade gestacional ao diagnóstico, glicemia de jejum do 1ºT ou glicemias da PTGO. Foram utilizados os testes qui-quadrado, t-student e regressão logística (SPSSv24). Foi estimado o risco (OR) e definido o intervalo de confiança a 95% (IC).

Resultados: 199 grávidas, 47,7% diagnosticadas no 1ºT; 46,7% necessitou de TF (36,2% metformina). Nas mulheres sob TF: 50,5% com história familiar de DM, 20,4% múltiplas, 3,22% antecedentes de macrosomia e 18,3% de DG (única variável com significância estatística, p=0,023); A idade média era superior às grávidas sob TMN (33,6 vs. 31,6 A), mas a semana de diagnóstico e ganho de peso foram semelhantes. Apenas o IMC prévio (27,5 vs. 25,6 kg/m²) e a glicemia de jejum nas grávidas do 1ºT (97,7 vs. 95,1 mg/dl) eram superiores, com significância estatística. Por regressão logística, verificou-se que a idade materna (OR=1,058; IC 1,002-1,118), o IMC prévio (OR=1,065; IC 1,008-1,126) e os antecedentes de DG (OR=2,735; IC 1,090-6,865) foram fatores preditivos da necessidade de fármacos. No entanto, quando analisadas separadamente grávidas 1ºT vs. 2ºT, nenhuma das variáveis apresentou valor preditivo nas do 2ºT. Nas do 1ºT, a idade materna e a glicemia de jejum são fatores preditivos.

Conclusões: Apesar da idade materna, IMC prévio à gravidez e antecedentes de DG representarem variáveis com poder preditivo, esta associação não se verifica nas grávidas diagnosticadas no 2ºT, podendo traduzir a existência de diferentes “fenótipos” da DG, cuja investigação poderá permitir maior precisão na terapêutica a instituir.

CO Sessão 5 - 27

Oral – Investigação

MERCAPTURATOS DE DISSULFETOS DE CISTEÍNA COMO MARCADORES DE PROGRESSÃO DE DOENÇA RENAL: COMPARAÇÃO ENTRE DOIS MODELOS ANIMAIS DE PRÉ-DIABETES

Dias C. G.¹, Coelho N. R.¹, Grácio P. C.¹, Meneses M. J.¹, Lima I. S.¹, Silva F.², Serpa J.³, Soto K.⁴, Monteiro E.⁵, Macedo M. P.⁶, Pereira S. A.⁵

- 1 - CEDOC, Chronic Diseases Research Center, NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa, Estudante, Lisboa
- 2 - CEDOC, Chronic Diseases Research Center, NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa; UIPM - IPOLFG, Técnica de Anatomia Patológica, Lisboa
- 3 - CEDOC, Chronic Diseases Research Center, NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa; UIPM - IPOLFG, Professora, Lisboa
- 4 - CEDOC, Chronic Diseases Research Center, NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa; Hospital Fernando Fonseca, Nefrologia, Lisboa
- 5 - CEDOC, Chronic Diseases Research Center, NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa, Professora, Lisboa
- 6 - CEDOC, Chronic Diseases Research Center, NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa; APDP-ERC; DCM - UA-veiro, Professora, Lisboa/Aveiro

Introdução: Os compostos endógenos electrofilicos tóxicos são destoxificados maioritariamente através da via dos mercapturatos que é predominantemente expressa nas células tubulares renais. Esta via é iniciada pela conjugação destes metabolitos tóxicos com o glutationa. Os produtos finais desta via são mercapturatos produzidos pela acetilação dos compostos cisteinil-S-conjugados através da ação do enzima N-acetiltransferase 8 (NAT8). Este enzima tem vindo a ser descrito como um fator protetor da função renal. A patologia da diabetes está associada a uma depleção dos níveis de glutationa, o que pode causar impacto na via dos mercapturatos.

Objetivo: Investigar a variação temporal dos mercapturatos urinários de dissulfetos de cisteína (uNAC) em dois modelos animais de pré-diabetes induzida pela dieta, nomeadamente hiper-calórica (HFat) e rica em frutose (HFruct).

Material e Métodos: Submeteram-se ratos C57BL/6 machos (6 semanas de idade, n=6 por grupo) a três tipos de dieta. Os ratos tiveram acesso *ad libitum* a uma dieta normal (Chow), HFat ou HFruct durante 15 semanas. As amostras de urina foram colhidas às 0, 1, 2, 4, 8 e 15 semanas de dieta. Os níveis de uNAC foram quantificados por HPLC com deteção por fluorescência e normalizados pelo peso total dos animais e pela percentagem dos valores obtidos na semana 0 de dieta, sendo apresentados como o rácio entre HFat ou HFruct pela dieta Chow. Os ratos foram sacrificados na 15ª semana e os rins foram colhidos para análise histológica e de expressão do enzima NAT8 e de fibronectina por qPCR.

Resultados: No final do estudo, o grupo HFat apresentou um aumento de peso em relação ao grupo de dieta Chow (One-way ANOVA com Dunnett's multiple comparison test, $p < 0.001$) e um maior peso absoluto dos rins (One-way ANOVA, $p < 0.001$). A análise histológica não revelou nenhuma alteração estrutural em todos os grupos. Por outro lado, os níveis de expressão de fibronectina estavam aumentados no grupo HFat (One-way ANOVA $p < 0.001$). Os níveis de uNAC diminuíram em 60% na 4ª semana. Esta tendência manteve-se até ao fim do estudo para o grupo HFat, sendo que este grupo apresentou menores níveis de uNAC que o grupo HFruct (Two-way ANOVA com *Bonferroni* post-test, $p < 0.001$). Contudo, a expressão do enzima NAT8 no final do estudo duplicou apenas no grupo HFat (One-way ANOVA $p = 0.031$).

Conclusão: A via dos mercapturatos parece estar alterada nos dois modelos de pré-diabetes. Este efeito é evidente logo após 4 semanas de dieta, é mantido com a cronicidade da exposição à dieta e parece ser mais pronunciado no modelo associado ao ganho de peso. Estes resultados parecem indicar a participação desta via no mecanismo de progressão da doença renal associada à diabetes.

Financiamento: PD/BD/105892/2014 (CGD); PD/BD/114257/2016 (NRC); PD/BD/114256/2016 (MJM); PTDC/BIM-MET/4265/2014; iNOVA4Health – UID/Multi/04462/2013 (Ref: 201601-02-021)

CO Sessão 5 - 28

Oral – Clínica

REMISSÃO DE DIABETES TIPO 2 UM ANO APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA – UMA COMPARAÇÃO ENTRE GASTRECTOMIA VERTICAL CALIBRADA E BYPASS GÁSTRICO

Barros I. F.¹, Paredes S.¹, Manso F.², Costa J. M. M.², Fernandes A.³, Alves M.¹, Pereira M. L.¹

- 1 - Hospital de Braga, Endocrinologia, Braga
- 2 - Hospital de Braga, Cirurgia Geral, Braga
- 3 - Hospital de Braga, Unidade de Nutrição e Alimentação, Braga

Introdução: A cirurgia de *Bypass* Gástrico (*Bypass*) é reconhecida como a cirurgia metabólica de eleição. O sucesso na remissão de diabetes tipo 2 (DM2) documentado em doentes submetidos a Gastrectomia Vertical Calibrada (*Sleeve*) fizeram questionar se esta cirurgia restritiva teria efeitos benéficos a nível metabólico.

Objetivos: Comparar a eficácia do *Bypass* e do *Sleeve* na remissão da DM2.

Métodos: Estudo retrospectivo de 112 doentes diabéticos submetidos a cirurgia bariátrica no Hospital de Braga de Janeiro de 2011 a Dezembro de 2016. Para cada doente, colheu-se os dados do processo clínico e comparou-se Índice de Massa Corporal (IMC), glicemia e insulina sérica em jejum (jj), hemoglobina glicosilada (HbA1c) e terapêutica antidiabética, aos 0 e 12 meses. Recorreu-se aos critérios da Associação Americana de Diabetes para determinar a remissão de DM2. Através do programa SPSSv22 realizou-se a análise estatística, recorrendo-se ao teste-T para amostras emparelhadas e independentes (nível de significância de 0,05).

Resultados: Dos 112 doentes incluídos no estudo, 63 realizaram *Sleeve*, com 74,6% do sexo feminino (n=47) e média de idades de 47,63±11,7 anos. Os restantes 49 realizaram *Bypass*, com 79,6% do sexo feminino (n=39) e média de idades de 50,29±10,0 anos.

Doze meses após, com *Sleeve* os doentes apresentaram uma diminuição média do IMC de -13,40±4,7 kg/m² e com *Bypass* de -13,55±5,3 kg/m², estatisticamente significativa (e.s.). Contudo não houve diferença e.s. na magnitude de redução do IMC entre as duas cirurgias.

Quanto à glicemia jj, o *Sleeve* permitiu reduções em média de -29,69±31,8 mg/dL e o *Bypass* de -47,23±53,0 mg/dL, sem diferenças na magnitude de redução entre as duas cirurgias ($p = 0,076$).

A insulina sérica com *Sleeve* diminuiu em média -10,75±10,5 uU/mL e com *Bypass* -20,68±12,9 uU/mL. Em termos de HbA1c, após *Sleeve* obteve-se diferenças de -0,85±0,9% e após *Bypass* de -1,50±1,6%, em média. O *Bypass* teve uma redução superior na insulinémia ($p = 0,001$) e na HbA1c ($p = 0,039$).

Um ano após *Sleeve*, 42,9% dos doentes mantiveram terapêutica da DM2 (n=27). Dos doentes que realizaram *Bypass*, 46,9% não suspenderam a medicação (n=23).

Vinte doentes entraram em remissão após *Sleeve* (n=31,7%) e 17 após *Bypass* (34,7%).

Conclusão: Ambas as cirurgias permitem a remissão de DM2 após um ano. Apesar de o *Sleeve* e o *Bypass* terem reduções do IMC e da glicemia jj equivalentes, o *Bypass* permite reduções superiores dos valores de insulina jj e HbA1c, independentes da perda de peso.

CO Sessão 5 - 29

Oral – Investigação

S-NITROSILAÇÃO DA ENZIMA DEGRADORA DA INSULINA EM DIETAS HIPERCALÓRICAS DESREGULA DEGRADAÇÃO DA INSULINA E CAUSA INTOLERÂNCIA A GLICOSE

Borges D. O.¹, Oliveira R. M.², Martins F. O.², Macedo M. P.³

1 - Centro de Estudos de Doenças Crônicas - CEDOC, Investigação Básica, Lisboa

2 - CEDOC, Investigação Básica, Lisboa

3 - CEDOC/APDP/UA, Medicina Translacional, Lisboa

Introdução: O advento das refeições rápidas e ricas em gordura é considerado um dos principais causadores da atual epidemia de obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e doença do fígado gordo não alcoólico (NAFLD). O organismo responde a excessiva ingestão de energia com mediadores inflamatórios como o óxido nítrico (NO), que podem covalentemente inativar determinadas proteínas pelo mecanismo de S-nitrosilação (S-NO). A S-NO da enzima degradadora da insulina (EDI) já foi descrita *in vitro* e em cérebros de pacientes diabéticos portadores de Alzheimer. No entanto, não é claro se existe e qual a consequência do impacto da S-nitrosilação na degradação da insulina.

Objetivos: Este trabalho tem como hipótese que aumentos da expressão e atividade da NO sintase indutível (NOS2) promovem S-nitrosilação da EDI em animais submetidos a uma dieta gorda, originando uma hiperinsulinemia primária. Além disso, também testamos a hipótese de que a sobre-expressão da NOS2 em hepatócitos inibe a atividade da EDI.

Material e Métodos: Murganhos C57BL/6 foram mantidos por 12 semanas em dieta gorda ou normal. A prova de tolerância à glicose oral foi realizada ao final do estudo. Após o sacrifício, os níveis da NOS e de EDI foram avaliados no fígado dos animais bem como a atividade da EDI e os níveis de NO. A detecção das formas nitrosiladas da EDI foi realizada por imunoprecipitação. No ensaio *in vitro*, uma linhagem celular de hepatócitos (HEPA 1-6) foi transfectada com um plasmídeo que sobre-expressava a NO sintase. As células foram estimuladas com insulina e posteriormente analisou-se os níveis proteicos da EDI e da NOS por *western blot*. Por fim, avaliou-se a actividade da EDI nas mesmas condições.

Resultados: Conforme esperado, os animais em dieta gorda apresentaram uma intolerância à glicose quando comparados com os animais em dieta normal. Os animais em dieta gorda também apresentaram hiperinsulinemia, sugerindo um distúrbio na sua degradação. Concomitantemente, apresentaram um decréscimo na atividade da EDI no fígado, sendo que esta se encontrou nitrosilada. Enquanto os níveis proteicos totais de EDI não se alteraram quando na sobre-expressão da NOS, foi possível observar uma redução acentuada da sua atividade quando comparado com as células controlo.

Conclusão: O presente estudo conclui que dietas ricas em gordura podem comprometer a degradação da insulina pela S-nitrosilação da principal enzima degradadora, a EDI. A alteração nos níveis de insulina pode desencadear o processo de resistência à insulina devido a subexpressão de receptores da insulina, e pela promoção da lipogénese e fatores associados a DM2 e a NAFLD.

CO Sessão 5 - 30

Oral – Clínica

UM NOVO BIOMARCADOR PARA A ÚLCERA DIABÉTICA – RESULTADOS DE UM ESTUDO LONGITUDINAL

Moura J.¹, Rodrigues J.³, Gonçalves M.³, Amaral C.⁴, Lima M.⁵, Carvalho E.²

1 - Centro de Neurociências e Biologia Molecular, Investigação, Coimbra

2 - Centro de Neurociências e Biologia Celular (CNC), Universidade de Coimbra (UC), Coimbra

3 - Hospital de Santo António (HSA), Centro Hospitalar do Porto (CHP), Porto

4 - Hospital de Santo António (HSA), Centro Hospitalar do Porto (CHP), Endocrinologia, Porto

5 - Hospital de Santo António (HSA), Centro Hospitalar do Porto (CHP), Hematologia, Porto

Introdução: As úlceras crónicas do pé diabético são complicações debilitantes, causadas por infeções descontroladas de feridas, para as quais contribuem vários fatores, como a neuropatia, a angiogénese deficiente e a inflamação crónica. A hiperglicemia recorrente promove a ativação do fator de transcrição NF- κ B, prejudicando a ativação e migração leucocitária e levando à inflamação crónica. No entanto, a estabilização dos níveis glicémicos não reduz o risco de desenvolvimento desta patologia, pois os efeitos da hiperglicemia no sistema imunológico perduram. Demonstrámos recentemente que a diabetes tem um impacto profundo nos linfócitos T circulantes, promovendo a acumulação de células efetoras que agravam a inflamação, através da secreção de TNF- α e IFN- γ . Por outro lado, a concomitante diminuição da diversidade do recetor da célula T (TCR), diminui a capacidade de reconhecimento antigénico, podendo tornar-se um fator limitante para a resposta imune.

Objetivo: Verificar se a acumulação de linfócitos T efetores e a redução na diversidade do TCR têm valor prognóstico para a úlcera diabética.

Material e Métodos: Realizamos estudos longitudinais em pacientes com úlceras agudas do pé diabético (n = 17), e avaliamos a percentagem de linfócitos T efetores (CD3⁺CD27⁻CD28⁻) e naïve (CD3⁺CD27⁺CD28⁺CD45RO⁻), no sangue periférico, por citometria de fluxo e medimos a diversidade do repertório TCR por PCR, segundo o protocolo BIOMED2 e os tamanhos dos produtos de PCR foram analisados por eletroforese capilar. Dividimos os pacientes em dois grupos, aqueles que curaram (n=9) e aqueles que não curaram (n=8) a úlcera em menos de 3 meses.

Resultados e Conclusões: Os nossos resultados mostram que os pacientes com úlceras agudas que não cicatrizam têm uma razão de linfócitos T efetores/naïve muito elevada, comparativamente com aqueles em que a úlcera cicatriza em 3 meses (3,5 vs. 1,7; p<0,05). A relação entre linfócitos T efetores/naïve mais elevada é acompanhada por um aumento significativo do número de expansões monoclonais (4,5 vs. 1; p<0,05) e consequente redução severa na diversidade do repertório TCR. Os nossos resultados demonstram que a análise das populações de linfócitos T e da diversidade do repertório TCR têm maior capacidade prognóstica do que a classificação PEDIS, sendo biomarcadores promissores e abrindo novas perspectivas para o tratamento da úlcera diabética, através da regulação negativa da função dos linfócitos T efetores.

Financiamento: Bolsa Almeida Ruas/SPD