



## **COMUNICAÇÕES ORAIS**

### **Sessão 1**

Quinta-feira, 10 de março de 2022 (17h30 – 18h30) – Sala 1  
(CO01 a CO06)

### **Sessão 2**

Quinta-feira, 10 de março de 2022 (17h30 – 18h30) – Sala 2  
(CO07 a CO12)

### **Sessão 3**

Quinta-feira, 10 de março de 2022 (17h30 – 18h30) – Sala 3  
(CO13 a CO18)

### **Sessão 4**

Sexta-feira, 11 de março de 2022 (08h30 – 09h30) – Sala 1  
(CO19 a CO24)

### **Sessão 5**

Sexta-feira, 11 de março de 2022 (08h30 – 09h30) – Sala 2  
(CO25 a CO30)

### **Sessão 6**

Sexta-feira, 11 de março de 2022 (08h30 – 09h30) – Sala 3  
(CO31 a CO36)

## CO01 – Inv. Clínica

### IMPACTO DA ORIGEM GEOGRÁFICA NAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Matias A.A., Bouça B., Serranito M. S., Cunha N., Sabino T., Bogalho P., Silva Nunes J.

Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Curry Cabral, Lisboa, Portugal

**Introdução:** A Consulta de Diabetes do SEDM do CHULC abrange uma população vasta e heterogénea, compreendendo indivíduos de origem geográfica distinta. A diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença multifatorial com marcada influência genética e ambiental que se traduz em diferentes apresentações fenotípicas.

**Objetivos:** Avaliar e comparar as características clínicas de doentes com DM2 com origem geográfica distinta seguidos na nossa Consulta de Diabetes.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo comparativo entre grupos de doentes com DM2 observados no ano de 2021. Os doentes foram selecionados, sequencialmente, de acordo com a sua origem geográfica até atingir 20 em cada um dos três grupos: migrantes asiáticos (subcontinente indiano), migrantes melanodérmicos e leucodérmicos de naturalidade portuguesa. Os grupos foram comparados entre si quanto à idade de diagnóstico da DM2, Índice de Massa Corporal (IMC), hemoglobina glicada (HbA1c) ao diagnóstico, nível de péptido C doseado e necessidade de insulino-terapia ao diagnóstico. Considerou-se diferença estatisticamente significativa um valor de  $p < 0,05$ . As variáveis foram analisadas com recurso ao *software* SPSS.

#### Resultados:

	Asiáticos	Melanodérmicos	Portugueses	p
Idade de diagnóstico (anos)	35 ± 7	40 ± 14	43 ± 14	0,071
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,1 ± 3,5	29,4 ± 6,4	32,0 ± 6,4	<b>0,022</b>
HbA1c ao diagnóstico (%)	10,1 ± 3,2	12,9 ± 3,8	11,3 ± 2,6	0,088
Péptido C (ng/mL)	2,8 ± 1,6	1,9 ± 1,5	2,3 ± 1,8	NS
Insulino-terapia (%)	30%	50%	50%	NS

NS = sem significado estatístico

Verificou-se diferença estatisticamente significativa para a idade de diagnóstico da DM2 entre o grupo asiático e português ( $p = 0,025$ ) e entre asiáticos e melanodérmicos ( $p=0,044$ ). O IMC foi significativamente menor ( $p = 0,005$ ) no grupo asiático quando comparado com o português. Não se verificou maior necessidade de início de insulino-terapia ao diagnóstico em nenhum dos grupos (OR 2,3 [0,64 - 8,54] entre asiáticos e portugueses; OR 0,9 [0,26 - 3,16] entre melanodérmicos e portugueses; OR 2,6 [0,69 - 9,64] entre asiáticos e melanodérmicos). Também não se verificou diferenças estatisticamente significativas, entre doentes melanodérmicos e portugueses, para nenhuma das outras variáveis consideradas.

**Conclusão:** A heterogeneidade que caracteriza a DM2 é amplificada quando se entra em linha de conta com a origem geográfica dos doentes. Tal reforça a necessidade de uma abordagem individualizada no tratamento da DM2.

## CO02 – Inv. Clínica

### TRANSPLANTE RENOPANCREÁTICO (TRP): ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA E PERFIL METABÓLICO EM ENXERTO PANCREÁTICO FUNCIONANTE – EXPERIÊNCIA DE 20 ANOS DE UM CENTRO EM PORTUGAL

Maia A.<sup>1</sup>, Saraiva M.<sup>1</sup>, Sala I.<sup>2</sup>, Soares D.<sup>1</sup>, Duarte D.B.<sup>1</sup>, Monteiro S.<sup>1</sup>, Ferreira L.<sup>1</sup>, Martins L.S.<sup>2</sup>, Dores J.<sup>1</sup>

1 - Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

2 - Nefrologia, Serviço de Nefrologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

**Introdução:** O transplante renopancreático (TRP) constitui o tratamento de eleição nos indivíduos com Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1) e doença renal avançada, permitindo atingimento da euglicemia, independência de insulina e melhoria da sobrevida.

**Objetivo:** Caracterização e análise de sobrevivência da população submetida a TRP e do perfil metabólico pós-TRP dos doentes com enxerto pancreático funcionante.

**Material e Métodos:** Estudo observacional retrospectivo. Incluídos todos os indivíduos com DM1 e doença renal crónica (DRC) estádios 4-5 KDIGO submetidos a TRP no Centro Hospitalar Universitário do Porto de maio de 2000 a novembro de 2020. Colheita de características basais pré-TRP. As análises de sobrevida foram realizadas através de curvas de sobrevivência (método Kaplan-Meier). O perfil metabólico de doentes com enxerto pancreático funcionante foi secundariamente averiguado clínica e analiticamente na consulta pós-TRP mais recente (2021).

**Resultados:** Incluídos 242 doentes com idade média ao TRP de 35,4 ± 6,1 anos, duração média de DM e de TSFR de 24,1 ± 5,9 anos e 25,8 ± 19,5 meses, respetivamente. Os doentes apresentavam valores médios de HbA1c, dose diária total de insulina (DDTI) e IMC de 8,5 ± 1,6 %, 38,8 ± 12,5 U/dia e 22,4 ± 2,8 Kg/m<sup>2</sup> pré-TRP. A sobrevivência cumulativa dos doentes foi de 96,3%, 94,4%, 90,1%, 83,4% e 80,6% aos 1, 5, 10, 15 e 20 anos pós-TRP. Sobrevivência do enxerto pancreático de 85,5%, 79,4 %, 74,5%, 65,0% e 61,8% aos 1, 5, 10, 15 e 20 anos. Sobrevivência do enxerto renal de 93,8%, 88,6 %, 80,1% e 73,5% aos 1, 5, 10 e 20 anos. As principais causas de falência foram rejeição e trombose dos enxertos. O perfil metabólico dos indivíduos analisado na consulta pós-TRP mais recente (2021), incluiu 178 doentes com enxerto pancreático funcionante, com média de anos de seguimento pós-TRP de 9,3 ± 5,2 anos e destes 94,4% com enxerto renal funcionante. O IMC, *clearance* de creatinina, peptídeo C, HbA1c, colesterol-LDL e colesterol não-HDL médios foram de 23,7 ± 4,0 Kg/m<sup>2</sup>, 63,8 ± 21,2 mL/min/1,73<sup>2</sup>, 3,1 ± 2,0 ng/mL, 5,6 ± 0,7%, 89,0 ± 35,3 mg/dL e 111,3 ± 40,0 mg/dL. Estavam presentes critérios de hiperglicemia intermédia em 29,8% dos doentes e 5,1% apresentava HbA1c ≥ 6,5%.

**Conclusão:** Os resultados do nosso centro reforçam o TRP como opção válida no tratamento da DM1 visando melhoria da qualidade de vida, com manutenção sustentada da euglicemia sem necessidade de insulina exógena a médio/longo prazo num grupo selecionado de doentes com doença renal diabética avançada.

## CO03 – Inv. Clínica

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA INGESTÃO DE PROTEÍNA NA GLICEMIA PÓS-PRANDIAL EM INDIVÍDUOS ADULTOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 1 COM INSULINOTERAPIA FUNCIONAL: RESULTADOS PRELIMINARES**

Ribeiro L. <sup>1</sup>, Neves C. <sup>2</sup>, Neves J.S. <sup>3</sup>, Arreiro C. <sup>4</sup>, Oliveira B.M.P.M. <sup>5</sup>, Correia F. <sup>6</sup>

- 1 - Nutrição, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Porto, Portugal
- 2 - Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar Universitário São João, E.P.E., Instituto de Investigação e Inovação em Ciências da Saúde (i3S), Universidade do Porto, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal
- 3 - Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar Universitário São João, E.P.E., Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal
- 4 - Nutrição, Serviço de Nutrição, Centro Hospitalar Universitário São João, E.P.E., Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Porto, Portugal
- 5 - Matemática, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Laboratório de Inteligência Artificial e Apoio à Decisão – Instituto de Engenharia de Sistemas e Computadores, Tecnologia e Ciência (INESC TEC), Porto, Portugal
- 6 - Nutrição, Centro Hospitalar Universitário São João, E.P.E., Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Grupo de I&D de Nefrologia e Doenças Infecciosas, Instituto de Investigação e Inovação em Ciências da Saúde (i3S), Universidade do Porto, Porto, Portugal

**Introdução:** Em doentes com Diabetes *Mellitus* tipo 1 (DM1), a utilização do método da contagem de Hidratos de Carbono (HC) aliada à insulino-terapia funcional está associada a melhor controlo glicémico. Porém, a ingestão proteica parece contribuir para um aumento tardio da glicemia pós-prandial.

**Objetivo:** Avaliar o efeito da suplementação proteica na glicemia em indivíduos com DM1.

**Metodologia:** Foram estudados longitudinalmente adultos com DM1 em insulino-terapia funcional. Na fase 1 (controlo) cada participante preencheu diários alimentares com pesagem de alimentos durante 3 dias consecutivos e registaram os níveis de glicose capilar e insulina administrada em horários pré-determinados: antes das refeições; de hora a hora depois do almoço e do jantar; ao deitar. No dia 3, o azoto ureico urinário (AUU) foi avaliado através da colheita de urina de 24h. Na fase 2 (intervenção), solicitou-se que os dias fossem iguais aos da fase 1 (quanto à ingestão alimentar, administração de insulina e atividade física), com suplementação proteica correspondente à ingestão média de proteína de cada indivíduo ao almoço na fase 1. A suplementação foi fornecida na forma de clara de ovo em pó (entre 24,9g a 45,1g) dissolvida em água e distribuída 30% ao pequeno-almoço e 70% ao almoço. Estes dados preliminares contemplam 3 adultos que completaram o estudo (grupo A) e outros 3 adultos que completaram a fase 1 e o dia 1 da fase 2 (grupo B).

**Resultados:** As diferenças médias na glicose capilar (fase 2 - fase 1) no dia t ( $\Delta t$ , mg/dL), revelaram: a) aumentos significativos em dois dias para um participante do grupo A ( $\Delta 1 = +43$  e  $\Delta 3 = +46$ ) e num dia para um participante do grupo B ( $\Delta 1 = +29$ ); b) aumentos não significativos para dois participantes do grupo A num dia e dois participantes do grupo B; e c) diminuições não significativas para todos os dias para um participante do grupo A e em 2 dias para outro participante do grupo A. Para todos os pacientes do grupo A, o AUU registado na fase 2 foi maior do que o da fase 1 (entre 1,1g e 62,6g), mas com discrepâncias entre a quantidade de proteína fornecida e a proteína estimada pelo AUU.

**Considerações Finais:** Em concordância com estudos de outros autores, para alguns participantes, na fase 2, a suplementação proteica refletiu-se em aumentos significativos da glicose capilar. Assim, para alguns indivíduos, calcular a quantidade de insulina prandial de ação rápida a administrar considerando apenas os HC poderá não ser suficiente.

## CO04 – Inv. Clínica

**DOENTES COM COVID19 E DIABETES MELLITUS EM MEDICINA INTENSIVA**

Pereira M.G. <sup>1</sup>, Trindade e Silva L.P. <sup>1</sup>, Fontoura A.P.T. <sup>1</sup>, Correia J. <sup>2</sup>, Moreira A.T. <sup>2</sup>

- 1 - Medicina Intensiva, Unidade Local de Saúde da Guarda, Guarda, Portugal
- 2 - Medicina Interna, Unidade Local de Saúde da Guarda, Guarda, Portugal

**Introdução:** A Diabetes *Mellitus* (DM) associa-se a um vasto número de complicações. Sabe-se que os diabéticos têm maior suscetibilidade a infeções, devido, entre outros, à imunodepressão que a doença causa. Neste contexto, importa perceber o impacto da DM no prognóstico dos doentes internados com COVID19, num Serviço de Medicina Intensiva (SMI).

**Objetivos:** Avaliar a influência da DM no prognóstico dos doentes com infeção documentada a COVID19 internados no SMI da Unidade Local de Saúde da Guarda (ULS-Guarda).

**Métodos:** Estudo retrospectivo de doentes com COVID19, internados no SMI entre 01/01/2020 e 31/12/2021, da ULS da Guarda. Foram criados 2 grupos: G1: doentes COVID19 sem DM; G2: doentes COVID19 e DM. Variáveis Analisadas: Duração de internamento; SAPS II; APACHE II; SOFA; necessidade de ventilação não invasiva (VNI); dias sob VNI; necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI); dias sob VMI; necessidade de Terapêutica Renal de Substituição (TSR); mortalidade. Na estatística descritiva utilizaram-se os valores referentes da mediana e do quartil 25 e 75. Para o valor  $p$ , foi utilizado o teste Mann-Whitney, para a análise das variáveis categóricas, foi utilizado o *Chi-Square*.

**Resultados:** Total da amostra: 152 doentes. G1:  $n = 93$  (61,2%); G2:  $n = 59$  (38,8%). Idade (anos): 73 (66 - 79) (G1) vs. 69 (62 - 78) (G2),  $p = 0,208$ . Duração internamento (dias): 14 (7,5 - 22) (G1) vs. 19 (9 - 45) (G2),  $p = 0,039$ . SAPS II: 40 (31,5 - 47) (G1) vs. 39 (29 - 54) (G2),  $p = 0,733$ . APACHE II: 18 (14 - 22) (G1) vs. 15 (12 - 22) (G2),  $p = 0,134$ . SOFA: 6,5 (5 - 9) (G1) vs. 7 (5 - 9) (G2),  $p = 0,827$ . Necessidade VNI: 45 (48,4%) (G1) vs. 25 (42,4%) (G2),  $p = 0,468$ . Dias VNI: 3 (1 - 5) (G1) vs. 3 (1 - 7) (G2),  $p = 0,328$ . Necessidade VMI: 72 (77,4%) (G1) vs. 42 (71,2%) (G2),  $p = 0,387$ . Dias VMI: 13,5 (8 - 21,25) (G1) vs. 22,5 (13,5 - 39) (G2),  $p = 0,242$ . Necessidade TRS: 17 (18,3%) (G1) vs. 11 (18,6%) (G2),  $p = 0,955$ . Mortalidade: 24 (25,8%) (G1) vs. 9 (15,3%) (G2),  $p = 0,124$ .

**Conclusão:** Não se verificou que os doentes com infeção a COVID19 e DM apresentassem, em termos estatísticos, diferenças significativas em relação às variáveis estudadas, nomeadamente quanto à mortalidade e duração de internamento. Assim, neste estudo, a DM não parece ser um fator de mau prognóstico nos doentes com infeção grave a COVID19, quando comparados com os doentes não diabéticos. No entanto, dado o tamanho reduzido da amostra, os resultados devem ser confirmados num estudo mais alargado.

## CO05 – Inv. Clínica

### MONITORAR O FÍGADO GORDO NA POPULAÇÃO COM DIABETES: UMA NECESSIDADE EMERGENTE

**Andrade R.**<sup>1</sup>, Ribeiro R.<sup>1</sup>, Santo S.<sup>2</sup>, Almeida I.<sup>2</sup>, Macedo M.P.<sup>1</sup>, Gardete Correia L.<sup>3</sup>, Boavida J.M.<sup>4</sup>, Raposo J.F.<sup>4</sup>

- 1 - Investigação, APDP - Diabetes Portugal (Education and Research Centre - APDP/ERC), Lisboa, Portugal
- 2 - Cardiopneumologia, Cardiologia, APDP - Diabetes Portugal (Education and Research Centre - APDP/ERC), Lisboa, Portugal
- 3 - Endocrinologia, Diabetologia, APDP - Diabetes Portugal (Education and Research Centre - APDP/ERC), Lisboa, Portugal
- 4 - Endocrinologia, Direção, APDP - Diabetes Portugal (Education and Research Centre - APDP/ERC), Lisboa, Portugal

**Introdução:** O fígado gordo não alcoólico (NAFLD) é uma patologia emergente a nível mundial com impacto considerável na diabetes, contribuindo para a sua génese e progressão. Neste sentido, é premente o rastreio de NAFLD em pessoas com diabetes. A utilização de técnicas não invasivas está cada vez mais em voga, sendo necessário assegurar que traduzem resultados fiáveis e relevantes para a prática clínica.

**Objetivos:** Determinar a prevalência e severidade de NAFLD numa população de pessoas com diabetes através de métodos não invasivos.

**Material e Métodos:** Entre 2019 e 2021 foi efetuado o rastreio de NAFLD numa população de pessoas com diabetes, através de elastografia hepática transitória. Foram recolhidos dados antropométricos, hábitos alcoólicos e tabágicos. Foi analisada uma subpopulação de pessoas com diabetes tipo 2 (DT2), na qual se procedeu, adicionalmente, à avaliação da esteatose através do índice de Fígado Gordido (FLI) e de fibrose através dos índices NAFLD *fibrosis score* (NFS), *Fibrosis-4 index* (FIB-4), *AST to platelet ratio index* (APRI) e *Body mass index, AST/ALT ratio, diabetes score* (BARD).

**Resultados:** Foram incluídas 294 pessoas com diabetes, das quais 80% com DT2 e 16% com DT1. Observou-se que mais de 80% tinha excesso de peso e apenas 18% era normoponderal. Em termos de hábitos tabágicos 13% indicou fumar. Quanto às bebidas alcoólicas, 25% ingeria diariamente. A elastografia demonstrou uma prevalência de esteatose hepática de 61%. Observou-se que 39% apresentou algum grau de fibrose. Observou-se uma diferença clara entre a prevalência de esteatose nas pessoas com DT1 e DT2 (20% vs. 70%, respetivamente). O consumo de bebidas alcoólicas e de tabaco foi semelhante nas pessoas com e sem esteatose. Numa subpopulação de pessoas com DT2 (n=124), o resultado dos índices NFS, FIB-4, APRI e BARD indicou que a percentagem de pessoas com alto risco de fibrose foi 7,3%, 0,8%, 0% e 87,9%, respetivamente. O NFS foi o algoritmo que mostrou maior proximidade na deteção de fibrose em relação à elastografia, enquanto o APRI e o FIB-4 demonstraram menor capacidade de distinguir os níveis de risco de fibrose.

**Conclusão:** Estes resultados demonstram a importância do rastreio atempado de NAFLD nas pessoas com diabetes, com particular relevância nas pessoas com DT2, como forma de identificar um grupo de pessoas com maior necessidade de vigilância e intervenção para evitar a progressão da doença hepática.

## CO06 – Inv. Clínica

### FATORES PREDITIVOS DE DISGLICEMIA NO PÓS-PARTO EM MULHERES COM DIAGNÓSTICO DE DIABETES GESTACIONAL

**Correia S.**<sup>1</sup>, Silva J.<sup>1</sup>, Alves H.<sup>1</sup>, Rocha G.<sup>1</sup>, Ferreira E.<sup>2</sup>, Monteiro S.<sup>1</sup>, Oliveira M.J.<sup>1</sup>, Almeida M. C.<sup>3</sup>, Grupo de Estudos de Diabetes e Gravidez da Sociedade Portuguesa de Diabetologia

- 1 - Endocrinologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal
- 2 - Nutrição, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal
- 3 - Ginecologia e Obstetrícia, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Maternidade Bissaya Barreto, Coimbra, Portugal

**Introdução:** Mulheres com diagnóstico de Diabetes Gestacional (DG) têm um maior risco de desenvolver Diabetes *Mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular no futuro.

**Objetivo:** Avaliar o estado glicémico de mulheres com antecedentes de DG no período pós-parto e identificar fatores associados ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), anomalia da glicemia em jejum (AGJ) e tolerância diminuída à glicose (TDG).

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo de 22142 mulheres, das quais 14292 realizaram PTGO entre as 6 e 12 semanas pós-parto em Portugal entre 2011 e 2019. A pré-diabetes e Diabetes *Mellitus* tipo 2 foram diagnosticadas de acordo com os critérios do Consenso publicado pela Associação Internacional dos Grupos de Estudos de Diabetes e Gravidez (IADPSG) em 2010. Foi realizada uma análise descritiva univariada e bivariada.

**Resultados:** O diagnóstico de DM2 foi estabelecido em 123 mulheres (0,86%), AGJ em 156 (1,1%) e TDG em 832 (5,82%). No grupo que evoluiu para DM2 e pré-diabetes, as mulheres eram mais velhas, apresentaram maior frequência de história familiar de DM2, tinham uma glicemia em jejum no 1º trimestre e glicemia na PTGO às 0 e às 2 horas após sobrecarga de glicose, ao diagnóstico da DG, mais elevadas, uso mais frequente de insulina e metformina na gestação e maior dose diária total de insulina ( $p < 0,05$ ). Foi ainda descrita a associação da DM2 com a menor idade gestacional ao diagnóstico da DG ( $p = 0,001$ ) e o ganho ponderal final com o desenvolvimento de pré-diabetes ( $p = 0,032$ ). Glicose em jejum no 1º trimestre (OR 1,109; [IC95%] 1,072 - 1,149;  $p < 0,001$ ), antecedentes familiares em 1º grau ([OR] 4,452; [IC95%] 1,586 - 12,498;  $p = 0,005$ ), idade materna (OR 1,177; [IC95%] 1,068 - 1,298;  $p = 0,001$ ) e antecedentes de gravidez prévia com DG (OR 2,613; [IC95%] 1,189 - 5,747;  $p = 0,017$ ) foram fatores de risco independentes para o desenvolvimento de DM2.

**Conclusão:** A maioria das mulheres realizou a prova de reclassificação no período pós-parto. Destas, 7,8% mantinham disglícemia persistente. O nosso estudo confirma a alta prevalência de intolerância à glicose no pós-parto precoce em mulheres com glicemia em jejum no 1º trimestre mais elevada, DG anterior e antecedentes familiares de DM.

## CO07 – Inv. Fundamental

### A ABLAÇÃO DA ATIVIDADE DO CORPO CAROTÍDEO PREVIENE A DISFUNÇÃO COGNITIVA NUM MODELO ANIMAL DE DESMETABOLISMO

**Capucho A. M.**, Chegão A., Melo B. F., Martins F. O., Madeira N., Sacramento J. F., Fonseca R., Miranda H. V., Conde S. V.

Investigação, Centro de Estudos de Doenças Crónicas (CEDOC), NOVA Medical School, Lisboa, Portugal

Estudos epidemiológicos demonstraram que a diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) é um fator de risco para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Na DMT2, é observada a sobreativação dos corpos carotídeos (CCs), e a abolição da atividade destes órgãos previne e reverte as alterações patológicas características da DMT2, nomeadamente a resistência à insulina. Dado que quer a DMT2 quer as doenças neurodegenerativas exibem um estado de resistência à insulina, pretendeu-se com este trabalho investigar se a abolição da atividade dos CCs poderia prevenir o desmetabolismo central e os estados neurodegenerativos a ele associados.

Ratos *Wistar* machos com 10 semanas de idade foram submetidos a uma dieta *standard* e a uma dieta rica em lípidos e sacarose (HFHSu, 60% dieta-rica em lípidos + 35% sacarose). Quinze semanas após o início da dieta os animais foram divididos e submetidos a uma cirurgia para a ressecção do nervo do seio carotídeo (NSC), ou a uma cirurgia controlo (*sham*), sendo os animais seguidos por mais 5 semanas. Foram avaliados parâmetros metabólicos (tolerância à glucose, sensibilidade à insulina) e comportamentais (acuidade olfatória, cognição e memória espacial). Após o sacrifício, algumas áreas do cérebro foram recolhidas e avaliados os níveis de proteínas relacionadas com a via de sinalização da insulina, e marcadores sinápticos e de neurotoxicidade. Os animais HFHSu apresentaram um aumento do seu peso corporal, do consumo calórico e desenvolveram um estado de resistência à insulina e de intolerância à glucose, efeitos revertidos ou atenuados pela ressecção do NSC. Após 20 semanas de dieta HFHSu, os animais mostraram alterações cognitivas (avaliadas pelo *y-maze*) e olfativas (avaliadas pelo *block test*). A ressecção do NSC preveniu o défice cognitivo induzido pela dieta HFHSu. No hipocampo e no córtex pré-frontal observou-se uma diminuição dos níveis de SNAP-25, sinapsina e recetor de insulina. No córtex pré-frontal os níveis de  $\alpha$ -sinucleína e de APP encontraram-se elevados e a ressecção reverteu esse fenótipo. No hipocampo apenas os níveis de APP se encontram elevados, efeito revertido com a ressecção do NSC.

Neste trabalho demonstrámos que a ressecção do NSC para além de prevenir as alterações metabólicas induzidas pela dieta, também previne alterações cognitivas e bioquímicas associadas a doenças neurodegenerativas, demonstrando potencial terapêutico para estas doenças.

## CO08 – Inv. Fundamental

### O AUMENTO DE GLICAÇÃO NO CÉREBRO ALTERA A SINALIZAÇÃO GLUTAMATÉRGICA E POTENCIA FENÓTIPOS DA DOENÇA DE PARKINSON

**Chegão A.**<sup>1</sup>, Guarda M.<sup>1</sup>, Alexandre B. M.<sup>2</sup>, Shvachiy L.<sup>3</sup>, Temido Ferreira M.<sup>4</sup>, Marques Morgado I.<sup>4</sup>, Gomes B. F.<sup>1</sup>, Matthiesen R.<sup>1</sup>, Lopes L. V.<sup>4</sup>, Florindo P. R.<sup>5</sup>, Anjos Gomes R.<sup>5</sup>, Gomes-Alves P.<sup>2</sup>, Coelho J. E.<sup>4</sup>, Outeiro T. F.<sup>3,6</sup>, Miranda H. V.<sup>1</sup>

- 1 - Investigação, Centro de Estudos de Doenças Crónicas (CEDOC), NOVA Medical School, Lisboa, Portugal
- 2 - Instituto de Tecnologia Química e Biológica António Xavier, Universidade Nova de Lisboa, iBET, Instituto de Biologia Experimental e Tecnológica, Lisboa, Portugal
- 3 - Investigação, Department of Experimental Neurodegeneration, Center for Biostructural Imaging of Neurodegeneration, University Medical Center Göttingen, Germany
- 4 - Investigação, Instituto de Medicina Molecular João Lobo Antunes, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
- 5 - Investigação, Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.UlIsboa), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal
- 6 - Max Planck Institute for Experimental Medicine, Göttingen, Germany, Translational and Clinical Research Institute, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, United Kingdom

**Introdução:** A diabetes *mellitus* (DM) é considerada a maior pandemia do século XXI, afetando mais de 463 milhões de pessoas no mundo. Vários estudos epidemiológicos demonstram que os doentes com DM tipo II têm maior risco de desenvolver a doença de Parkinson (DP). Sabe-se também que o curso da DP em doentes DM tipo II é mais rápido e mais severo. A DP é uma doença neurodegenerativa bem reconhecida pelos seus sintomas motores, embora os doentes também apresentem alterações cognitivas e anosmia. Sabe-se que a acumulação e agregação da alfa-sinucleína (aSyn) promove o processo neurodegenerativo observado na DP. Recentemente demonstrámos que o aumento da glicação no cérebro promove a perda neuronal em ratinhos que sobreexpressam a aSyn.

**Hipótese:** Temos por hipótese que a disfunção neuronal induzida pela glicação é um fator determinante na gênese e progressão da DP. Neste estudo avaliamos quais as alterações que a glicação induz no comportamento e proteoma cerebral de ratinhos.

**Material e Métodos:** Recorremos a ratinhos *wild-type* ou ratinhos que sobreexpressam a aSyn no cérebro (Thy1-aSyn) com 16 semanas, nos quais injetámos uma dose única de 0.45  $\mu$ mol de metilglioxal (MGO, agente glicante) ou uma solução salina (injeção intracerebroventricular). Quatro semanas após cirurgia, o comportamento dos animais foi avaliado. Após sacrifício, realizámos um estudo de proteómica para determinar o impacto da glicação em várias regiões cerebrais e assim desvendar quais as proteínas e vias cuja alteração possa contribuir para a DP.

**Resultados:** Verificámos que a glicação agrava os problemas motores e induz alterações cognitivas e olfativas nos ratinhos Thy1-aSyn. O estudo de proteómica revelou que a glicação em ratinhos Thy1-aSyn afeta principalmente proteínas envolvidas na comunicação glutamatérgica no mesencéfalo, mas não no córtex pré-frontal. Pensamos que este aumento da sinalização glutamatérgica pode representar um mecanismo compensatório ao processo neurodegenerativo induzido pela glicação, e que está subjacente a uma hiperexcitabilidade que pode provocar neurodegeneração.

**Conclusão:** O nosso trabalho revela o papel determinante da glicação no desenvolvimento e/ou progressão da DP, causando disfunção sináptica, particularmente na região do mesencéfalo, área afectada na DP. No futuro, propomos avaliar se compostos anti-diabéticos com potencial anti-glicante podem ser eficazes na prevenção da neurodegeneração em modelos de DP.

## CO09 – Inv. Fundamental

**A GLICAÇÃO MATERNA ACELERA O NEURODESENVOLVIMENTO DOS DESCENDENTES, INDUZINDO ALTERAÇÕES METABÓLICAS E UM COMPORTAMENTO MENOS ANSIOSO NA ADOLESCÊNCIA**

Amaro A. <sup>1</sup>, Sá Rocha M. <sup>1</sup>, Sousa D. <sup>1</sup>, Júnior M.F. <sup>2</sup>, Barra C. <sup>1</sup>, Monteiro T. <sup>1</sup>, Baptista F.I. <sup>1</sup>, Matafome P. <sup>1</sup>

- 1 - Investigação, Institute of Clinical and Biomedical Research (iCBR), Centro para a Biomedicina e Biotecnologia Inovadoras (CIBB), Centro Académico Clínico de Coimbra (CACC), Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal  
2 - Investigação, Departamento de Ciências Fisiológicas, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil

**Introdução:** A lactação é considerada uma fase crucial para o desenvolvimento de doença metabólica, como a diabetes, e para a programação de alterações neuronais na vida adulta. Embora os mecanismos que potenciam estas alterações não se encontrem totalmente esclarecidos, a dieta e a condição metabólica maternas são fatores que contribuem para o seu desenvolvimento.

**Objetivo:** Neste trabalho pretendeu-se avaliar o efeito da glicação materna durante o período da lactação no neurodesenvolvimento da descendência, e no seu metabolismo e comportamento ansioso na adolescência.

**Materiais e Métodos:** Foram estudados ratos machos *Wistar* cujas progenitoras foram tratadas com S-p-Bromobenzilgutationa ciclopentil diéster – BBGC (5 mg/kg), um inibidor seletivo da Glicoxalase 1 (GLO1), durante os primeiros seis dias do período de lactação. Foram ainda considerados um grupo controlo e um grupo veículo tratado com dimetilsulfóxido (DMSO). Entre o dia pós-natal (P) 5 e 17, foram efetuados vários testes comportamentais para avaliar o neurodesenvolvimento dos descendentes. Após o desmame, foram colhidas amostras de leite materno para medição dos triglicerídeos e quantificação da capacidade antioxidante total. A P43 avaliou-se o comportamento ansioso na descendência. A P45 foi realizada uma prova de tolerância à insulina seguindo-se a colheita do hipocampo para estudos moleculares.

**Resultados:** A glicação materna causa alterações na composição do leite induzindo uma redução dos níveis dos triglicerídeos e da capacidade antioxidante total. Verificou-se ainda que a descendência não apresenta alterações do peso corporal, nem dos níveis de glicose durante a prova de tolerância à insulina. Contudo, a glicação materna induz uma maior acumulação de *Nd-(5-hydro-5-methyl-4-imidazol-2-yl)-ornithine* (MG-H1) e *Argpyrimidine* no hipocampo, bem como um aumento da expressão do recetor de insulina. A glicação materna acelerou o desenvolvimento do sistema vestibular, induziu uma antecipação da abertura dos olhos e maior força nos membros superiores. A exposição precoce ao BBGC demonstrou reduzir os níveis de ansiedade na descendência, e levou a um aumento da expressão dos recetores do GABA<sub>A</sub> no hipocampo.

**Conclusão:** A glicação materna induz alterações na composição do leite. A exposição precoce à glicação através da lactação, induz alterações no neurodesenvolvimento dos descendentes durante a infância e leva a alterações metabólicas e menor ansiedade na adolescência.

## CO10 – Inv. Fundamental

**A DIABETES TIPO 2 CAUSA ALTERAÇÕES NEUROMETABÓLICAS PRECOSES: AVALIAÇÃO *IN VIVO* POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM MODELOS ANIMAIS**

Caramelo B. <sup>1</sup>, Monteiro-Alfredo T. <sup>2</sup>, Martins J. <sup>3</sup>, Sereno J. <sup>4</sup>, Manadas B. <sup>5</sup>, Castelo-Branco M. <sup>4</sup>, Matafome P. <sup>2</sup>

- 1 - Investigação, Institute of Clinical and Biomedical Research (iCBR), Coimbra, Portugal  
2 - Investigação, Institute of Clinical and Biomedical Research (iCBR), Centro para a Biomedicina e Biotecnologia Inovadoras (CIBB), Centro Académico Clínico de Coimbra (CACC), Universidade de Coimbra, ESTeSC, Coimbra, Portugal  
3 - Investigação, Institute of Clinical and Biomedical Research (iCBR), Centro para a Biomedicina e Biotecnologia Inovadoras (CIBB), Centro Académico Clínico de Coimbra (CACC), Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS), Coimbra, Portugal  
4 - Investigação, Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS), Centro de Neurociências e Biologia Celular (CNC), IBILI, Coimbra, Portugal  
5 - Investigação, Centro para a Biomedicina e Biotecnologia Inovadoras (CIBB), Centro de Neurociências e Biologia Celular, Universidade de Coimbra (CNC), Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Introdução:** Diabetes *mellitus* tipo 2 (T2DM) é associada a um maior risco de desenvolvimento de complicações neurológicas, as quais são, pelo menos em parte, responsáveis pela elevada mortalidade e baixa qualidade de vida destes doentes. Há diversos anos que se sabe que a hiperglicemia e resistência à insulina induzem uma remodelação sináptica excitatória, contudo só recentemente foram observadas variações ao nível da atividade inibitória.

**Objetivo:** Este projeto pretende estudar as alterações neurometabólicas precoces observadas na T2DM, nomeadamente ao nível da sinapse GABAérgica e *stress oxidativo*.

**Material e Métodos:** Três grupos diferentes foram desenhados: o primeiro grupo foi apenas alimentado com uma dieta *standard* (SD) durante 10 semanas; o segundo grupo foi alimentado com uma dieta hiper-calórica (HFD); e o terceiro grupo foi alimentado com HFD e administrado uma dose baixa de estreptozotocina (STZ) na quarta semana. No final deste período de tempo, utilizou-se a espectroscopia de ressonância magnética para quantificar *in vivo* neurotransmissores e metabolitos no hipocampo e córtex visual. Tal foi corroborado por protocolos bioquímicos, incluindo *western blot* e imunohistoquímica.

**Resultados:** O modelo HFD + STZ desenvolveu hiperglicemia em jejum e demonstrou níveis aumentados de glicose no cérebro. Foi observado, quer no hipocampo quer no córtex visual, um aumento dos níveis de glutamina no modelo diabético. Contudo, apesar de ser o principal substrato dos neurotransmissores excitatórios e inibitórios, não são observadas alterações dos níveis de glutamato, o que está de acordo com a ausência de alterações nos níveis da glutaminase C. Pelo contrário, verificou-se apenas uma tendência de aumento de GABA, o que pode sugerir um redireccionamento da glutamina, embora o recetor GABA<sub>A</sub> não se mostre ainda alterado numa fase precoce da doença metabólica. Alteração do balanço entre estes fatores poderá contribuir para disfunção cognitiva, o que é potenciado pelo aumento do N-acetilaspártato glutamato (NAAG), levando a uma diminuição da libertação do glutamato nos animais HFD ao nível do hipocampo, mas não nos diabéticos. Adicionalmente, este redireccionamento da glutamina pode-se dar ainda para a glutatona que se encontra aumentada no hipocampo do modelo HFD, o qual é menor no modelo STZ. Já as restantes defesas antioxidantes, incluindo a catalase e glicoxalase 1, não se alteram de forma significativa entre os grupos. Todas estas alterações precedem um comprometimento estrutural destas áreas como é evidenciado pelos constantes níveis de N-acetilaspártato (NAA).

**Conclusão:** A T2DM induz alterações neurometabólicas precoces ao nível do córtex visual e, principalmente, do hipocampo que potenciam uma atividade inibitória. Tal pode culminar num défice cognitivo e resposta hemodinâmica comprometida.

## CO11 – Inv. Fundamental

### A INIBIÇÃO DA PROTEÍNA WWOX PROTEGE A MITOCÔNDRIA E PREVINE A MORTE DE NEURÓNIOS EXPOSTOS A NÍVEIS ELEVADOS DE GLICOSE

Carvalho C. <sup>1</sup>, Moreira P. I. <sup>2</sup>

1 - Investigação, Centro de Neurociências e Biologia Celular, Universidade de Coimbra (CNC), Centro para a Biomedicina e Biotecnologia Inovadoras (CI-BB), Universidade de Coimbra, Instituto para a Investigação Interdisciplinar, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

2 - Investigação, Centro de Neurociências e Biologia Celular (CNC), Universidade de Coimbra, Centro para a Biomedicina e Biotecnologia Inovadoras (CIBB), Universidade de Coimbra, Portugal, Laboratório Fisiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.

**Introdução:** Dados da literatura mostram que a diabetes é um importante fator de risco para defeito cognitivo e desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Também existem evidências de que a hiperglicemia *per se* aumenta o risco de neurodegenerescência. Neste contexto, é fundamental compreender os mecanismos subjacentes à degenerescência e morte neuronal em contexto de hiperglicemia/diabetes. Sabe-se que alterações no padrão de ativação da proteína oxireductase contendo o domínio WW (WWOX) contribuem para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Dados da literatura mostram que a WWOX tem um papel importante na regulação de diversas vias metabólicas e da função mitocondrial.

**Objetivos:** Avaliar o efeito do peptídeo Zfra1-31, um inibidor específico da proteína WWOX, na homeostasia mitocondrial e na viabilidade de neurónios expostos a níveis elevados de glicose.

**Material e Métodos:** Neste estudo foram utilizadas células neuronais (células diferenciadas de neuroblastoma humano SH-SY5Y) expostas a níveis elevados de glicose (25mM) e tratadas (ou não) com o peptídeo Zfra1-31 (20 µM). Foram avaliados vários parâmetros nomeadamente a função mitocondrial e alguns dos mecanismos envolvidos na homeostasia da rede mitocondrial (biogénese, fissão/fusão e autofagia).

**Resultados:** Os níveis elevados de glicose aumentaram os níveis de WWOX ativada e este efeito precedeu a perda de viabilidade celular. No entanto, o tratamento dos neurónios com Zfra1-31 reduziu os níveis de WWOX ativada e preveniu a disfunção mitocondrial e o aumento da produção de ROS. O Zfra1-31 também preveniu o aumento dos níveis de p53 e a ativação da caspase 3 causados pelos níveis elevados de glicose. Também se observou que as alterações na biogénese mitocondrial, na fissão/fusão mitocondrial e na autofagia causadas pelos níveis elevados de glicose foram parcialmente prevenidas pelo Zfra1-31.

**Conclusão:** Estes resultados sugerem que a WWOX tem um papel relevante na neurodegenerescência associada a hiperglicemia/diabetes e que o peptídeo Zfra1-31 é um possível agente terapêutico para tratar complicações da diabetes no sistema nervoso.

*Trabalho financiado por fundos de desenvolvimento Regional Europeus, através do Programa Operacional Regional Centro 2020, COMPETE 2020 (HealthyAging2020: CENTRO-01-0145-FEDER-000012) e pela FCT (PEst-C/SAU/LA0001/2013-2014; EXPL/MED-FSL/0033/2021; UIDB/04539/2020 e UIDP/04539/2020; CEECIND/02201/2017).*

## CO12 – Inv. Fundamental

### PODERÁ SER O CORPO CAROTÍDEO UM NOVO INTERVENIENTE NOS EFEITOS DO GLP-1 NA HOMEOSTASIA CARDIOMETABÓLICA?

Sampaio Pires D., Martins F. O., Melo B. F., Conde S. V.

Investigação, Farmacologia, Centro de Estudos de Doenças Crónicas (CEDOC), NOVA Medical School, Lisboa, Portugal

**Introdução:** O GLP1 é uma hormona que atua no pâncreas estimulando a secreção de insulina e inibindo a de glucagon, de uma maneira dependente da glucose. O GLP1 promove ainda sensibilidade à insulina, retarda o esvaziamento gástrico, melhora a função cardíaca e reduz o apetite. Assim, os agonistas do recetor de GLP1 (GLP1R), são uma opção terapêutica na Diabetes Tipo 2 (DT2) não só pelo efeito no controlo glicémico como no peso e benefício cardiovascular. Os corpos carotídeos (CBs) são quimiorreceptores periféricos classicamente descritos como sensores de oxigénio, sendo também sensores metabólicos cuja disfunção está envolvida na génese das doenças metabólicas como a DT2.

**Objetivo:** Este trabalho pretendeu investigar se o GLP1 é capaz de ativar o CB e se está envolvido nas respostas cardiorrespiratórias mediadas por este órgão.

**Material e Métodos:** Utilizaram-se ratos *Wistar* machos de 8 semanas submetidos a 10 semanas de dieta padrão (NC) ou a uma dieta rica em lípidos (60%, HF). Após este período metade dos grupos foram submetidos à desnervação do nervo do seio carotídeo (CSN) ou a cirurgia *sham*. Foram estudadas *in vivo* as respostas cardiorrespiratórias – frequência respiratória (RF), volume *tidal* (TV), volume minuto (MV), pressão arterial (BP) e frequência cardíaca (HR) – ao liraglutido (200 µg/Kg, ic.), um agonista dos GLP1R, no estado basal e em resposta à hipóxia isquémica (oclusão da artéria carótida comum – OCC) por 5 ou 15s). A presença de GLP1R nos CBs foi analisada por imunohistoquímica, e a sua ativação por *Western Blot*.

**Resultados:** Os GLP1R estão presentes no CB e co-localizam com tirosina hidroxilase, um marcador de células do tipo 1. O liraglutido aumentou a ventilação basal em ratos NC e HF em 30% e 40%, e diminuiu a BP média em 20% e 15%. O liraglutido não modificou a HR em nenhum dos grupos. A ressecção do CSN aboliu os efeitos do liraglutido na ventilação espontânea em animais NC (42%,  $p < 0,05$ ) e HF (43%,  $p = 0,06$ ) e atenuou os efeitos do liraglutido na BP. O liraglutido diminuiu o MV em resposta a OCC5 em 39% e 49% em animais NC e HF e o MV em resposta ao OCC15 em 68% ( $p < 0,05$ ) nos animais HF. A OCC5 diminuiu a BP em 14% e 13% em animais NC e HF e o liraglutido exacerbou esta redução, efeito este abolido pela desnervação do CSN.

**Conclusão:** O GLP-1 atua no CB para modular as respostas cardiorrespiratórias espontâneas e em resposta à hipóxia isquémica. Assim, o CB poderá ser um novo interveniente nos efeitos do GLP-1 na homeostasia cardiometabólica.

## CO13 – Inv. Clínica

### MELHORIA DO CONTROLO GLICÉMICO COM MONITORIZAÇÃO FLASH DA GLICOSE: A VANTAGEM DA UTILIZAÇÃO DA APP LIBRELINK

**Carreira A.**, Ferreira M., Vieira I., Lavrador M., Barros L., Baptista C., Moreno C., Melo M., e Paiva I.

Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Introdução:** Na monitorização *flash* da glicose (fCGM) existe uma relação direta entre o número de leituras realizadas e o controlo glicémico. Recentemente, foi disponibilizada a *app LibreLink*, que permite a leitura da glicose através de *smartphones*, o que poderá aumentar a frequência de utilização da fCGM e contribuir para a melhoria do controlo glicémico.

**Objetivos:** Avaliar o tempo com sensor ativo (TSA) em doentes com diabetes tipo 1 (DT1) sob fCGM e a sua relação com o controlo glicémico; avaliar e relacionar o TSA e o controlo glicémico antes e após a utilização da *app LibreLink*.

**Materiais e Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo em indivíduos com DT1 tratados com múltiplas injeções diárias (MID) ou perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI), utilizadores do sistema *Freestyle Libre 1*. A relação entre o TSA e o controlo glicémico foi avaliada por regressão linear, excluindo os casos com TSA < 70%. De seguida, selecionaram-se os casos que tinham mais de 60 dias de utilização da *app* e foi comparado, em cada doente, o TSA e o controlo glicémico antes e depois.

**Resultados:** Incluíram-se 137 doentes, 62,0% sob PSCI e 38,0% sob MID, com média de idade  $30,9 \pm 12,0$  anos e com  $16,2 \pm 10,5$  anos de evolução de DT1. 20,4% apresentava TSA < 70%. Nos restantes, a média de TSA era  $91,8 \pm 7,8\%$ , Tempo no Alvo (TA)  $59,1 \pm 14,7\%$ , Coeficiente de Variação (CV)  $39,6 \pm 8,2\%$  e HbA1C estimada (A1Ce)  $7,2 \pm 0,6\%$ . Verificou-se uma relação linear entre o TSA e as variáveis supramencionadas, com aumentos de 10% no TSA a traduzirem-se num aumento de 6,7% no TA ( $p < 0,001$ ) e em reduções de 3,8% no CV ( $p < 0,001$ ) e 0,3% na A1Ce ( $p = 0,001$ ). Na amostra de utilizadores da *app LibreLink* ( $n = 31$ ), verificou-se um aumento tendencial do TSA quando os valores prévios eram  $\leq 95\%$  ( $78,4 \pm 18,0\%$  vs.  $87,4 \pm 9,5\%$ ,  $p = 0,053$ ), tornando-se esta diferença mais pronunciada quando valores  $\leq 90\%$  ( $70,0 \pm 17,3\%$  vs.  $87,3 \pm 9,4\%$ ,  $p = 0,004$ ). No global, verificou-se uma redução significativa do tempo em hipoglicemia ( $5,5 \pm 4,5\%$  vs.  $9,2 \pm 6,3\%$ ,  $p < 0,001$ ) e, nos doentes com TSA mantido ou aumentado após utilização da *app*, uma diminuição do CV ( $42,3 \pm 9,0\%$  vs.  $44,9 \pm 8,2\%$ ,  $p < 0,001$ ) e um aumento do TA ( $61,4 \pm 11,1\%$  vs.  $57,7 \pm 13,6\%$ ,  $p = 0,035$ ).

**Conclusões:** A maior utilização da fCGM traduziu-se num melhor controlo glicémico. A *app LibreLink* aumentou a adesão e melhorou o controlo glicémico, sobretudo ao reduzir as hipoglicemias. Estes dados realçam o impacto dos avanços tecnológicos na DT1 e a importância de criar novas estratégias para aumentar a adesão à fCGM.

## CO14 – Inv. Clínica

### SISTEMAS DE PÂNCREAS ARTIFICIAL DO-IT-YOURSELF: A EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO HOSPITALAR PORTUGUÊS

**Araújo B.**, Araújo C., Lavrador M., Barros L., Melo M., Moreno C., Baptista C., Paiva S., e Paiva I.

Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Introdução:** Os sistemas de pâncreas artificial *do-it-yourself* (DIY APS) foram desenvolvidos por um grupo de doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), motivados pela escassa acessibilidade de soluções comerciais. Estes utilizam *software* livremente disponibilizado, que automatiza a administração de insulina por bomba através de dados de monitorização contínua da glicose. Uma vez que não se encontram regulamentados, existe receio na comunidade médica quanto à segurança de utilização, apesar de dados de mundo real terem revelado bons resultados.

**Objetivos:** Caracterização de doentes utilizadores de DIY APS e avaliação da sua perceção de benefício. Comparação do controlo glicémico antes e depois do seu uso.

**Métodos:** Estudo retrospectivo que incluiu todos os doentes seguidos no nosso centro com o diagnóstico de DM1 e utilizadores de DIY APS. Foi aplicado um questionário para avaliação da perceção de benefício com o sistema, estruturado em escala de Likert de 5 pontos. Recolhidos dados de monitorização contínua de glicose segundo as métricas internacionais (alvo 70 - 180 mg/dL), dos 90 dias antes e depois do início de DIY APS.

**Resultados:** Incluídos 5 doentes (80% sexo masculino), idade mediana 36 anos (27 - 48), tempo mediano de evolução da DM1 20 anos (12-29), HbA1c mediana antes de início DIY APS 7,1% (6,3-8,5), 4 utilizadores de *AndroidAPS*® e 1 de *OpenAPS*®, duração mediana de utilização DIY APS 20 meses (4 - 25). Quanto ao questionário de avaliação de perceção de benefício, houve concordância total na melhoria de controlo metabólico em 80% dos doentes, na facilitação da gestão da doença em 100% e na sensação de segurança em 20% (concordância parcial em 80%). Após o início de DIY APS, houve um aumento significativo do tempo no alvo (em média +13,72%, IC95% [6,45; 20,98],  $p = 0,006$ ) e uma redução do tempo abaixo do alvo (em média -6,06%, IC95% [-10,64; -1,48],  $p = 0,021$ ), sem diferenças significativas observadas para o coeficiente de variabilidade (em média -3,42%, IC95% [-9,31; 1,52],  $p = 0,182$ ).

**Conclusão:** Houve uma melhoria significativa do controlo glicémico no nosso estudo, assim como elevada satisfação em termos de facilidade de gestão terapêutica e segurança. Apesar da nossa amostra ser reduzida, estima-se que apenas 10.000 pessoas no mundo utilizem estes sistemas. Afigurando-se como uma realidade crescente em Portugal, torna-se imperativa a formação de profissionais de saúde para garantir o apoio aos doentes que optem por este tipo de tecnologia *open-source*.

## CO15 – Inv. Clínica

**FENOFIBRATO E EVENTOS DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM DOENTES COM DIABETES TIPO 2: ANÁLISE DO ESTUDO ACCORD**

**Ferreira J.P.**<sup>1</sup>, Vasques-Nóvoa F.<sup>2</sup>, Ferrão D.<sup>2</sup>, Saraiva F.<sup>3</sup>, Falcão-Pires I.<sup>3</sup>, Neves J.S.<sup>4</sup>, Sharma A.<sup>5</sup>, Rossignol P.<sup>6</sup>, Zannad F.<sup>7</sup>, Leite Moreira A.<sup>8</sup>

- 1 - Medicina Interna, Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal
- 2 - Medicina Interna, Serviço de Medicina, Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Centro Hospitalar Universitário São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal
- 3 - Ciências Cardiovasculares, Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal
- 4 - Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar Universitário de São João, Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal
- 5 - Cardiology, McGill University Health Centre, Division of Cardiology, Montreal, Canada
- 6 - Nephrology and Vascular Medicine, Centre d' Investigations Cliniques, Nancy, France
- 7 - Cardiology, Centre d' Investigations Cliniques, Nancy, France
- 8 - Cirurgia Cardiorácica, Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

**Introdução:** Os doentes com diabetes tipo 2 (DM2) apresentam um alto risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC), que nesta população se associa a um agravamento significativo do seu prognóstico. O fenofibrato apresenta um potencial efeito protetor sobre eventos de IC através de múltiplos mecanismos.

**Objetivos:** Avaliar o efeito do fenofibrato (vs. placebo) nos eventos de IC em doentes com DM2 incluídos no estudo ACCORD-Lipid.

**Material e Métodos:** O ACCORD foi um estudo multicêntrico que aleatorizou 10251 doentes com DM2, com HbA1c  $\geq$  7,5% e evidência de doença cardiovascular ou alto risco cardiovascular, para uma estratégia terapêutica hipoglicemiante intensiva ou estratégia *standard*. O estudo ACCORD-Lipid incluiu um subgrupo do ACCORD que foi aleatorizado, com um desenho fatorial 2-por-2, para receber sinvastatina com fenofibrato ou sinvastatina com placebo. Realizámos uma análise secundária do estudo ACCORD-Lipid para avaliar o efeito do fenofibrato nos eventos de IC. A análise foi realizada com regressão de Cox usando a estratégia terapêutica hipoglicemiante como variável de estratificação. O período mediano de seguimento foi de 4,7 anos.

**Resultados:** Um total de 5518 doentes foi incluído. A média de idade foi de 62 anos e 31% eram do sexo feminino. Uma história de IC prévia estava presente em 5% dos doentes. O *outcome* composto de hospitalização por IC ou morte cardiovascular aconteceu em 190 (6,9%) dos doentes no grupo sob fenofibrato e 228 (8,3%) dos doentes no grupo placebo: *hazard ratio* (HR) 0,82, IC95% 0,68-1,00, P = 0,048. O benefício de redução de hospitalização por IC ou morte cardiovascular foi observado nos doentes no grupo de terapêutica hipoglicemiante *standard*: HR 0,64, IC95% 0,48 - 0,85, mas não nos doentes sob terapêutica hipoglicemiante intensiva: HR 1,02, CI95% 0,79 - 1,33 (P-interação = 0,017). Um padrão similar foi observado na análise isolada das hospitalizações por IC. O efeito do fenofibrato no perfil lipídico não foi influenciado de forma significativa pela terapêutica hipoglicemiante de base. O fenofibrato causou mais eventos transitórios de lesão renal aguda, mas o efeito renal de longo termo foi protetor, com diminuição do declive da taxa de filtração glomerular.

**Conclusão:** Em doentes com DM2, o fenofibrato reduziu o *outcome* composto de hospitalização por IC ou morte cardiovascular, sendo este efeito observado predominantemente no grupo sob terapêutica hipoglicemiante *standard*.

## CO16 – Inv. Clínica

**TRANSPLANTE RENO-PANCREÁTICO (TRP): FALÊNCIA TARDIA DO ENXERTO PANCREÁTICO – EXPERIÊNCIA DE UM HOSPITAL CENTRAL**

**Saraiva M.**<sup>1</sup>, Maia A.<sup>1</sup>, Sala I.<sup>2</sup>, Soares D.<sup>1</sup>, Monteiro S.<sup>1</sup>, Duarte D.<sup>1</sup>, Ferreira L.<sup>1</sup>, Martins L.S.<sup>2</sup>, Dores J.<sup>1</sup>

- 1 - Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar Universitário do Porto, - Hospital de Santo António, Porto, Portugal
- 2 - Nefrologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto - Hospital de Santo António, Porto, Portugal

**Introdução:** O transplante pancreático continua a ser o único tratamento potencialmente curativo da DM tipo 1. Contudo, ao longo do tempo, alguns doentes desenvolvem falência tardia do enxerto pancreático.

**Objetivo:** Avaliar as causas de falência tardia do enxerto pancreático e o controlo metabólico destes doentes.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo de uma coorte de doentes submetidos a TRP no CHU Porto entre 2000 e 2020. Foram excluídos doentes com falência aguda (até 3 meses da data do TRP) do enxerto. Definiu-se como falência tardia: necessidade de remoção do pâncreas transplantado; nova inscrição para transplante pancreático; necessidade de insulinição por  $\geq$  90 dias consecutivos ou morte do indivíduo.

**Resultados:** População total de 215 doentes, 51,6% do sexo masculino, com uma idade mediana de 35,0 anos.

A frequência de falência tardia do enxerto pancreático foi de 17,7% (38/215) e a sobrevida mediada no enxerto foi de 59,4 (25,3-108,0) meses. A principal causa falência tardia foi a morte do doente com enxerto funcionante (34,2%):

Causas de Falência Tardia	n (%)
Morte com enxerto funcionante	13 (34,2)
Rejeição crónica	11 (28,9)
Rejeição aguda	4 (10,5)
Trombose local	3 (7,9)
Infeção local	1 (2,6)
Fístula pancreática persistente	1 (2,6)
Hemorragia recidivante do delgado	1 (2,6)
Desconhecida	4 (10,5)

Relativamente às causas de morte nestes doentes, os eventos cardiovasculares *major* foram a etiologia mais frequentemente encontrada (4 mortes por enfarte agudo do miocárdio, 2 por AVC isquémico, 1 por colite isquémica, 4 por infeção aguda grave e 2 por doença oncológica). Quanto aos doentes que cumpriram critérios de falência tardia do enxerto por outras causas: 5 vieram a falecer durante o seguimento (dos quais, 3 por evento cardiovascular *major*); os restantes 20 cumprem atualmente critérios diagnósticos de DM e encontram-se insulino-tratados. Apresentam uma HbA1c mediana de 9,1 (7,0 - 10,1) %, um rácio insulina/peso mediano de 0,62 (6,44 - 0,81) unidades/Kg/dia e um LDL-c mediano de 83,5 (70,5 - 103,8) mg/dL.

**Conclusão:** Mesmo com a remissão da DM após o TRP, a principal causa de morte são os eventos cardiovasculares *major*, o que reflete o risco cardiovascular elevado e a importância de controlar eficazmente os demais fatores de risco cardiovascular nesta população. A morte por infeção grave ou neoplasia, riscos associados à imunossupressão crónica, parece ocorrer numa minoria destes doentes durante o seguimento.

## CO17 – Inv. Clínica

**EFEITO PROTETOR DO CAFÉ NA PERMEABILIDADE INTESTINAL E NA ESTEATOSE/FIBROSE HEPÁTICA EM INDIVÍDUOS COM DIABETES TIPO 2**

**Patarrão R. S.**<sup>1</sup>, Sousa Lima I.<sup>1</sup>, Meneses M. J.<sup>1</sup>, Ribeiro R.<sup>2</sup>, Andrade R.<sup>2</sup>, Raposo J. F.<sup>3</sup>, Jones J.<sup>4</sup>, Macedo M. P.<sup>1</sup>

- 1 - Investigação, Centro de Estudos de Doenças Crónicas (CEDOC), NOVA Medical School, Lisboa, Portugal
- 2 - Investigação, Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal
- 3 - Endocrinologia, Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal
- 4 - Investigação, Centro de Neurociências e Biologia Celular (CNC), Lisboa, Portugal

**Introdução:** A sociedade tem vindo a sofrer alterações evidentes no seu estilo de vida e hábitos nutricionais, resultando daí um aumento da prevalência de doenças metabólicas, tais como a esteatose hepática não-alcoólica (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD*) e a diabetes tipo 2 (DT2). Estudos observacionais têm mostrado uma correlação entre proteínas constituintes da barreira intestinal, nomeadamente a proteína das *tight-junctions* do epitélio gastrointestinal, zonulina, e o início e progressão de doenças metabólicas. Paralelamente, têm sido cada vez mais as evidências que associam o consumo de café à proteção contra a progressão da *NAFLD*.

**Objetivos:** A nossa hipótese é que o consumo de café tem um efeito protetor na integridade da barreira gastrointestinal e, consequentemente, na prevenção da progressão da *NAFLD*, em indivíduos com DT2.

**Material e Métodos:** Foram recrutados 56 indivíduos com DT2 para um estudo observacional, realizado na clínica da Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal (APDP). Foi monitorizado o consumo de cafeína diária destes indivíduos. Foram registados os dados biométricos e bioquímicos. Analisaram-se os níveis séricos de péptidos da família da zonulina, utilizando um ensaio de imunoabsorção enzimática. Foi também realizada a avaliação por elastografia hepática transitória através do *Fibroscan*<sup>®</sup>, e dos seus algoritmos internos de cálculo de esteatose e fibrose.

**Resultados:** Os indivíduos deste estudo mostraram uma diminuição dos níveis séricos dos péptidos da família da zonulina com o aumento do consumo diário de cafeína (55.5 ± 6.2ng/ml, para um consumo diário de cafeína < 212mg; 49.7 ± 6.6ng/ml, para um consumo diário de cafeína > 424mg). Após a análise dos parâmetros de esteatose e de fibrose hepática, observou-se uma correlação negativa entre o consumo diário de cafeína e os níveis séricos dos péptidos da família da zonulina, com o agravamento da esteatose e da fibrose hepática (p < 0.05, correlação de Spearman).

**Conclusão:** Estes resultados indiciam a existência de um papel protetor do consumo diário de café na permeabilidade intestinal, avaliada através dos níveis séricos de péptidos da família da zonulina e na prevenção do desenvolvimento de doença hepática, avaliada através do *Fibroscan*<sup>®</sup>. Em suma, o consumo de café pode proteger contra o aparecimento e desenvolvimento de *NAFLD* através de uma melhoria da integridade da barreira intestinal, por um mecanismo dependente dos polifenóis presentes no café.

## CO18 – Inv. Clínica

**DIABETES MELLITUS PÓS-TRANSPLANTE: UMA ANÁLISE EM DOENTES COM MAIS DE 20 ANOS DE TRANSPLANTE RENAL**

**Vieira I., Lopes S.,** Batista C., Bastos M., Rodrigues D., Ruas L., Paiva I.

Endocrinologia, Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Introdução:** A diabetes pós-transplante (DMPT) é frequente após transplante de órgão sólido. A insulina é a forma de terapêutica preferencial, mas alguns antidiabéticos orais têm também vindo a ser utilizados. Existem dados a sugerir que esta complicação poderá influenciar o resultado do transplante, nomeadamente o risco de perda do enxerto.

**Objetivos:** Numa amostra de doentes submetidos a transplante renal há pelo menos 20 anos, analisar: a idade de diagnóstico, evolução e necessidades terapêuticas da DMPT; a relação entre a idade de diagnóstico e a data de perda de enxerto.

**Material e Métodos:** Consulta dos processos clínicos de doentes transplantados entre 1989-2001 que desenvolveram DMPT. Excluídos se perda precoce de seguimento. Análise estatística com SPSSv23.

**Resultados:** Amostra com 41 doentes, transplantados em média há 24,7 ± 2,4 anos, 68,3% do sexo masculino e idade média ao transplante de 46,5 ± 11,3 anos. À data do transplante o índice de massa corporal médio era de 24,8 ± 4,2kg/m<sup>2</sup>, 25,0% com excesso ponderal e 15,0% obesidade.

Diagnóstico de DMPT em média 4,3 ± 5,3A após o transplante. O peptídeo C (n = 38) foi doseável em todos, a autoimunidade para diabetes (n = 27) foi negativa em 96,4% dos doentes, havendo um doente com anti-GAD65+.

Todos foram tratados com medidas de estilo de vida, 78,0% iniciaram insulino terapia (em média 6,5 ± 7,3 anos após transplante) e 14,6% iniciaram antidiabéticos orais (22,7 ± 6,1 após transplante). Os doentes com IMC ≥ 25kg/m<sup>2</sup> ao diagnóstico iniciaram mais frequentemente insulina (87,5 vs. 70,8), sem significado estatístico (p= 0,272). A HbA1c mediana nos 1<sup>os</sup> 5 anos de DMPT (n = 40) foi de 6,9 ± 1,5%, nos 2<sup>os</sup> (n = 28) 6,9 ± 1,1%, nos 3<sup>os</sup> (n = 21) 7,2 ± 1,2% e nos 4<sup>os</sup> (n = 12) 6,9 ± 1,1%. Até à atualidade 73,2% tiveram perda do enxerto (média 11,3 ± 6,1A pós-transplante) e 55,3% faleceram (12,2 ± 6,2A pós-transplante). Registou-se uma correlação fraca, mas significativa entre a latência para desenvolver DMPT e o tempo para perda do enxerto (r 0,419, p = 0,021).

**Conclusões:** Na nossa amostra o diagnóstico de DMPT tendeu a surgir nos 1<sup>os</sup> anos após transplante. A maioria necessitou de insulino terapia, mas no global o controlo glicémico esteve dentro dos objetivos (conforme avaliado pelos valores de HbA1c). A precocidade de desenvolvimento de DMPT parece estar relacionada com o IMC. A correlação da velocidade de perda do enxerto com uma DMPT mais precoce é provavelmente influenciada pelas doses de imunossuppressores nestes doentes.

## CO19 – Inv. Fundamental

### INFLUÊNCIA DA PRESENÇA DE DIABETES NA RESPIRAÇÃO MITOCONDRIAL DA ARTÉRIA TORÁCICA INTERNA EM DOENTES CORONÁRIOS

Santos D.<sup>1</sup>, Canotilho A.<sup>2</sup>, Antunes P.<sup>2</sup>, Prieto G.<sup>2</sup>, Prieto D.<sup>2</sup>, Carvalho E.<sup>1</sup>

1 - Investigação, Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

2 - Cardiologia, Centro de Cirurgia Cardiotorácica, Centro Hospitalar e Universitário da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Introdução:** A diabetes é um fator de risco para o desenvolvimento de doença vascular e de doenças cardiovasculares. A doença arterial coronária é a doença cardiovascular com mais incidência na população diabética. A terapêutica mais comum é a revascularização do miocárdio. Quando a revascularização é cirúrgica, o enxerto mais frequentemente utilizado é a artéria torácica interna (ATI) do próprio doente, pois apresenta taxas de patência elevadas a longo prazo (mais de 20 anos). Contudo, fatores de risco como a resistência à insulina, a dislipidemia e a hipertensão, são responsáveis pela perda de elasticidade das artérias, deposição de placas de aterosclerose, aumento de espécies reativas de oxigénio e consequente disfunção endotelial e desenvolvimento de doença vascular.

**Objetivo:** Neste estudo pretendemos avaliar o efeito da diabetes na respiração mitocondrial em segmentos de ATI utilizados para revascularização miocárdica.

**Métodos:** Excedentes de segmentos de ATI foram recolhidos de doentes diabéticos (DM) e não diabéticos (NDM) submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Após remoção do tecido adiposo envolvente, anéis com cerca de 2mm foram permeabilizados numa solução de 5mg/ml de saponina durante 20 minutos. Alterações na respiração mitocondrial entre os segmentos de ITA de doentes DM e NDM foram avaliadas através de respirometria de elevada resolução pela tecnologia de OROBOROS. Foram utilizados dois protocolos: um protocolo para avaliar os diversos estádios da fosforilação oxidativa (OXPHOS) e um outro para avaliar a contribuição da oxidação dos ácidos gordos (FAO).

**Resultados:** Os resultados indicam que a respiração mitocondrial da ATI é dependente da condição de diabetes. Os doentes DM apresentam uma respiração mitocondrial mais elevada no protocolo OXPHOS, principalmente após avaliações da contribuição conjunta dos complexos I e II ( $p \leq 0.05$ ) e no estágio máximo de respiração não acoplada ( $p \leq 0.05$ ). A ATI de doentes DM apresenta uma tendência para uma maior respiração mitocondrial após avaliação da contribuição da FAO, quando comparado com doentes NDM.

**Conclusão:** Este estudo mostra pela primeira vez a avaliação da respiração mitocondrial em artérias torácicas internas de humanos. A avaliação da respiração mitocondrial nestes tecidos permite inferir sobre a disfunção vascular que poderá já estar iminente nos doentes com diabetes.

Financiamento: Diana Santos, Bolsa de Doutoramento: SFRH/BD/144199/2019 via Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT), I. P. Portugal

## CO20 – Inv. Fundamental

### O DESENVOLVIMENTO PERINATAL EM AMBIENTES OBESOGÉNICOS PROVOCA ALTERAÇÕES NAS VIAS DE SENSIBILIDADE AOS NUTRIENTES

Sousa D.<sup>1</sup>, Amaro A.<sup>2</sup>, Júnior M. F.<sup>2</sup>, Pereira S.<sup>3</sup>, Rocha M.<sup>2</sup>, Barra C.<sup>2</sup>, Mello-Gomes R.<sup>2</sup>, Oliveira P.<sup>3</sup>, Matafome P.<sup>4</sup>

1 - Investigação, Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR), Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

2 - Investigação, Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR), Centro para a Inovação em Biotecnologia e Biomedicina (CIBB), Centro Académico Clínico de Coimbra (CACC), Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

3 - Investigação, Centro de Neurociências e Biologia Celular (CNC), Centro para a Biomedicina e Biotecnologia Inovadoras (CIBB), Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

4 - Investigação, Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR), Centro para a Inovação em Biotecnologia e Biomedicina (CIBB), Centro Académico Clínico de Coimbra (CACC), Universidade de Coimbra, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra (ESTeSC), Coimbra, Portugal

**Introdução:** Diversos ambientes obesogénicos, como a obesidade materna e o consumo de dietas ocidentais, debilitam os mecanismos centrais e periféricos de sensibilidade aos nutrientes durante o desenvolvimento embrionário e a lactação. O desequilíbrio dos fatores reguladores do balanço energético da descendência contribui para a disfunção dos mecanismos de armazenamento energético e, consequentemente, para o desenvolvimento de doenças metabólicas.

**Objetivos:** Compreender a repercussão da obesidade materna e da glicação materna nas sinalizações periférica e central responsáveis pela regulação do balanço energético em ratos recém-nascidos.

**Métodos:** Foram estudados dois modelos animais: 1) Descendência de fêmeas *Sprague-Dawley* a uma dieta hipercalórica durante a gravidez e a lactação; 2) descendência de progenitoras *Wistar* tratadas com S-p-Bromobenzilglutaciona ciclopentil diéster – BBGC (5 mg/kg), um inibidor seletivo da Glicoxalase 1, durante 6 dias após o nascimento. Foi estudado um grupo veículo, ao qual foi administrado DMSO. O peso corporal, a ingestão de alimentos e os perfis glicémico e lipídico foram estudados até aos 45 dias de idade. Analisámos também as vias do NPY, grelina e dopamina no tecido adiposo branco (TAB) e castanho (TAC), fígado e hipotálamo nessa idade.

**Resultados:** A descendência submetida a um ambiente perinatal obesogénico apresenta no TAB maiores níveis do recetor 1 de NPY (NPY1R), um recetor que induz lipogénese e proliferação dos pré-adipócitos. Em contrapartida, os níveis do recetor da grelina acilada (GSH-R1a), capaz de induzir também a lipogénese e suprimir a oxidação lipídica, encontram-se diminuídos. A ação de GSH-R1a, NPY1R e do recetor 1 de dopamina (D1R) no fígado continua desconhecida, contudo os níveis NPY1R e o D1R encontram-se reduzidos enquanto que os níveis de GSH-R1a estão aumentados na descendência de fêmeas obesas. A glicação materna não provocou variações do peso corporal nem alterou os perfis glicémico e lipídico. Por outro lado, verificou-se que este grupo consome menor quantidade de alimentos. Neste modelo animal também se observou uma diminuição dos níveis de NPY1R no fígado. Nos restantes tecidos TAB, TAC e no hipotálamo, não se verificaram alterações provocadas pela glicação materna.

**Conclusões:** A exposição a ambientes obesogénicos durante o desenvolvimento induz alterações nos mecanismos que regulam o dispêndio energético no TA e no fígado, contribuindo para uma maior predisposição para obesidade ao longo da vida.

## CO21 – Inv. Fundamental

### DOPAMINA CIRCULANTE É REGULADA PELA PASSAGEM DOS NUTRIENTES PELO TRATO GASTROINTESTINAL E ATUA NO TECIDO ADIPOSE PROMOVEDO MAIOR SENSIBILIDADE À AÇÃO DO GLP1

Tavares G. <sup>1</sup>, Silva D. R. <sup>2</sup>, Simões F. <sup>2</sup>, Eickhoff H. <sup>3</sup>, Marques D. <sup>1</sup>, Seixá R. <sup>4</sup>, Conde S. V. <sup>5</sup>, Matafome P. <sup>6</sup>

- 1 - Investigação, Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 2 - Investigação, Instituto de Fisiologia, Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR), Faculdade de Medicina, Centro para a Inovação em Biotecnologia e Biomedicina (CIBB), Universidade de Coimbra, Centro Clínico Académico de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 3 - Cirurgia Geral e Bariátrica, Instituto de Fisiologia, Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 4 - Médica, Professora e Diretora do Departamento de Fisiologia, Instituto de Fisiologia, Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR), Faculdade de Medicina, Coimbra, Coimbra, Portugal
- 5 - Investigadora Principal, Centro de Estudos de Doenças Crónicas (CEDOC), Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal
- 6 - Investigador Principal, Instituto de Fisiologia, Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR), Faculdade de Medicina, Centro para a Inovação em Biotecnologia e Biomedicina (CIBB), Universidade de Coimbra, Centro Clínico Académico de Coimbra, Instituto Politécnico de Coimbra, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, Coimbra Portugal

**Introdução:** A dopamina atua diretamente no fígado e tecido adiposo branco (TAB) regulando a sinalização da insulina, captação de glicose e metabolismo lipídico. A expressão dos receptores dopaminérgicos encontra-se diminuída em amostras de tecido adiposo omental (TAO) de doentes obesos com insulinoresistência e a administração do agonista D2R bromocriptina a um modelo animal de diabetes tipo 2 e obesidade reestabeleceu a sinalização dopaminérgica no fígado e TAB, promovendo ainda a oxidação lipídica e sensibilidade à insulina. Dado que a dopamina periférica atua no pâncreas promovendo a inibição da secreção de insulina, sugerimos que ao nível do intestino a libertação da dopamina possa ser regulada por fatores nutricionais tal como acontece com a modulação do GLP-1.

**Métodos:** Administrou-se a ratos *Wistar* (10-12 semanas) por lavagem 3ml de solução de diferentes nutrientes (glucose, amido, óleo de milho, L-arginina e albumina) e dieta mista líquida (Fortimel, Nutricia). Foram colhidas amostras de sangue antes e após a administração dos nutrientes, aos 15, 30 e 45 minutos para a quantificação dos níveis plasmáticos de dopamina. Em animais diabéticos Goto-Kakizaki (GK) e diabéticos-obesos (GKHCD) induzidos com dieta hipercalórica (1-6 meses) foram submetidos a cirurgia *sleeve* aos 4 meses. Ainda, a bromocriptina foi administrada a animais GKHCD no último mês. A expressão dos receptores de dopamina e GLP-1 foram também quantificados em amostras de TAO de doentes obesos.

**Resultados:** Os níveis plasmáticos de dopamina aumentam após a ingestão da dieta mista (30 min), efeito mimetizado pela glucose isolada, aos 15 min, e pelo amido, aos 30 min, mantendo-se até aos 45 min. Com a remodelação do trato gastrointestinal com a cirurgia *sleeve* observou-se o aumento da expressão dos receptores de dopamina e da TH no TAB. Por outro lado, nos animais tratados com bromocriptina, os níveis de GLP-1R aumentaram nos tecidos adiposos branco e castanho, sem alteração dos mesmos, no pâncreas, fígado, músculo e hipotálamo. No TAO de pacientes obesos, a expressão dos receptores de GLP-1 e de dopamina correlacionam-se, sugerindo um *cross-talk* entre as suas vias de sinalização ( $r = 0,373$ ,  $p < 0,001$  vs. D1DR;  $r = 0,269$ ,  $p < 0,01$  vs. D4DR).

**Conclusão:** A secreção e sinalização da dopamina periférica é regulada pelo trato gastrointestinal tanto por sinais nutricionais como pela sua remodelação. A dopamina aumenta a sensibilidade ao GLP-1 no tecido adiposo, podendo contribuir para a melhoria da sua função metabólica, e constituindo assim, uma nova estratégia terapêutica para o tratamento da obesidade e as suas comorbidades como a diabetes tipo 2.

## CO22 – Inv. Fundamental

### DIETAS HIPERCALÓRICAS AFETAM A INTEGRIDADE E COMPOSIÇÃO LIPÍDICA DO TECIDO HEPÁTICO

Meneses M. J. <sup>1</sup>, Patrício B. <sup>2</sup>, Belew G. D. <sup>3</sup>, Carli F., Jones J. G. <sup>3</sup>, Gastaldelli A. <sup>2</sup>, Macedo M. P. <sup>1</sup>

- 1 - Investigação, CEDOC, NOVA Medical School/Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, APDP - Centro para a Educação e Investigação, Lisboa, Portugal
- 2 - Investigação, National Research Council (CNR), Instituto de Fisiologia Clínica (IFC), Pisa, Itália
- 3 - Investigação, CNC - Centro de Neurociências e Biologia Celular, Coimbra, Portugal

**Introdução:** Dietas ricas em lípidos e hidratos de carbono estão associadas a disbiose, dismetabolismo e aumento da permeabilidade intestinal que é dependente de alterações em junções de oclusão (do inglês *tight junctions*). A passagem de fatores pro-inflamatórios para a circulação é um dos fatores de risco para o desenvolvimento de esteatose hepática não alcoólica associada a alterações metabólicas (NAFL, do inglês *non-alcoholic fatty liver*).

**Objetivos:** A hipótese deste trabalho é a de que dietas ricas em lípidos e/ou hidratos de carbono alteram as junções de oclusão não só no intestino, mas também hepáticas. Estas modificações estão associadas a alterações de proteínas e lípidos essenciais à manutenção da integridade destas junções de oclusão.

**Material e Métodos:** Durante 18 semanas, murganhos C57BL/6J machos foram alimentados com 4 dietas diferentes: ração *standard* (CTR;  $n = 12$ ), ração rica em lípidos (HF;  $n = 12$ ), e as anteriores com água enriquecida com 30% de sacarose (55% frutose/45% de glucose; HS e HFHS, respetivamente;  $n = 11$ /grupo). Posteriormente, analisou-se histologicamente o tecido intestinal e hepático e avaliou-se a presença e os níveis de proteínas envolvidas nas junções de oclusão. Além disso, e dada a importância dos lípidos tanto no desenvolvimento de NAFLD como na composição das membranas celulares, avaliou-se a lipídica do tecido hepático.

**Resultados:** Todos os grupos experimentais à exceção do CTR desenvolveram esteatose hepática. Houve uma diminuição da expressão da ocludina nos animais HS e HFHS e da tricelulina no grupo HFHS. Nos animais sujeitos a uma dieta rica em gordura (HF), observou-se uma diminuição marcada nos níveis hepáticos de fosfatidilcolinas, enquanto uma dieta rica em sacarose levou, em geral, a um aumento hepático de ceramidas longas, conhecidas por contribuírem para a permeabilidade intestinal. Interessantemente, a exposição dos animais a esta dieta durante 18 semanas não levou a alterações do tecido intestinal.

**Conclusão:** Estes dados indicam que ocorre alteração na permeabilidade do tecido hepático através da perturbação das junções de oclusão. Além disso, estas alterações antecedem a permeabilidade intestinal, e são consequência do consumo de dietas ricas em sacarose ou sacarose e lípidos, e associadas a dismetabolismo hepático.

*Agradecimentos: Programa-quadro de Investigação e Inovação da União Europeia Horizonte 2020, no âmbito de Ações Marie Skłodowska-Curie, Acordos N. 722619 e 734719.*

## CO23 – Inv. Fundamental

### OS EFEITOS BENÉFICOS DA DESNERVAÇÃO DO NERVO DO SEIO CAROTÍDEO NA DISFUNÇÃO METABÓLICA ENVOLVEM O AUMENTO DO METABOLISMO DO TECIDO ADIPOSE VIA NORMALIZAÇÃO DA ATIVIDADE SIMPÁTICA

Conde S. V.<sup>1</sup>, Sacramento J.<sup>1</sup>, Lavergne J.<sup>2</sup>, Rosendo Silva D.<sup>3</sup>, Matafome P.<sup>3</sup>, Martins F.<sup>1</sup>, Olea E.<sup>4</sup>, Blancou P.<sup>2</sup>, Melo B.<sup>1</sup>

1 - Investigação, CEDOC, NOVA Medical School, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal

2 - Investigação, Université Côte d'Azur, CNRS, IPMC, Nice, France

3 - Investigação, Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR), Faculdade de Medicina, CIBB, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

4 - Enfermagem, Departamento de Enfermeria, Univ de Valladolid, Facultad de Medicina, IBGM, CSIC, Valladolid, Spain

**Introdução:** Os corpos carotídeos (CBs) têm um papel fulcral na homeostasia da glucose, demonstrado pela sua disfunção na pré diabetes e diabetes tipo 2 (DT2) em animais e no Homem, assim como pela reversão das características fenotípicas da DT2, através do *browning* do tecido adiposo (TA), em animais com secção do nervo do seio carotídeo (CSN). O CB controla o sistema nervoso simpático (SNS) sendo que o metabolismo do TA branco (WAT) e castanho (BAT) é regulado pelo SNS.

**Objetivo:** Investigar o papel do CB nos circuitos neuronais simpáticos que controlam o metabolismo do WAT e do BAT, na disfunção metabólica.

**Métodos:** Ratos *Wistar* e ratinhos C57/BL6 foram submetidos a 10 e 12 semanas de dieta hipercalórica (HF; 5,1Kcal/g) ou controlo (CTL; 2,56 Kcal/g). Após este período, metade foi submetida ao corte do CSN ou a cirurgia *sham*. Foi monitorizada a sensibilidade à insulina, a tolerância à glucose e o peso. O WAT e o BAT foram recolhidos para: medição da taxa de consumo de oxigénio (OCR) basal e em resposta à norepinefrina [NE, 15µM] ou dopamina [DA, 100nM]; avaliação da expressão da tirosina hidroxilase (TH) por *Western Blot*; quantificação de catecolaminas (CAs) e avaliação da inervação simpática por microscopia de fluorescência *Light-sheet*. A atividade do SNS (índice SNS) foi também avaliada por análise da variabilidade da frequência cardíaca.

**Resultados:** A dieta HF: 1) diminuiu em 51% a OCR basal do WAT e em 57 e 44% a OCR em resposta à NE e DA; 2) diminuiu em 20% a OCR em resposta à NE no BAT; 3) aumentou em 23 e 65% a NE e epinefrina no plasma e em 46% o índice SNS; 4) diminuiu os níveis de CAs, a expressão de TH em 14% e a marcação das fibras simpáticas em 82% no WAT; 5) no BAT diminuiu a expressão de TH em 12% e a marcação das fibras simpáticas em 73%. A ressecção do CSN: 1) reverteu o efeito da dieta HF na OCR basal do WAT e aumentou a resposta à NE e DA em 156 e 77%; 2) no BAT aumentou a OCR em resposta à NE em 23 e 42% em CTL e HF; 3) restaurou os níveis de CAs plasmáticos e o índice SNS; 4) normalizou as CAs no WAT e aumentou a expressão de TH e a marcação das fibras simpáticas; 5) no BAT aumentou a expressão de TH em 17% nos CTL e a marcação das fibras simpáticas em 187% e 182% em animais CTL e HF.

**Conclusão:** Os efeitos benéficos da secção do CSN na homeostasia metabólica envolvem o aumento do metabolismo do TA via normalização da atividade simpática, com consequente melhoria no ganho de peso e metabolismo da glucose.

## CO24 – Inv. Fundamental

### O GLP-1 INDUZ ALTERAÇÕES DO METABOLISMO DO TECIDO ADIPOSE VISCERAL EM FUNÇÃO DO ESTADO GLICÉMICO

Morais T.<sup>1</sup>, Seabra A.<sup>2</sup>, Patrício B.<sup>2</sup>, Guimarães M.<sup>3</sup>, Nora M.<sup>3</sup>, Oliveira P.<sup>4</sup>, Alves M.<sup>2</sup>, Monteiro M.<sup>2</sup>

1 - Investigação, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Porto

2 - Investigação, Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica (UMIB), Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto, Porto

3 - Cirurgia, Serviço de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

4 - Investigação, Departamento de Química, QOPNA/LAQV - Universidade de Aveiro, Aveiro, Portugal

O tecido adiposo visceral (TAV) apresenta variações do perfil metabólico em função do índice de massa corporal (IMC) e estado glicémico. O *glucagon-like peptide* (GLP-1) exerce vários efeitos centrais e periféricos com ação anorexigénica e antidiabética, que motivaram o uso de análogos de longa duração para tratamento da diabetes tipo 2 (DM2) e obesidade.

O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar os efeitos do GLP-1 no metabolismo e secreção de leptina pelo TAV de indivíduos euglicémicos e disglucémicos.

Foi recolhido TAV de indivíduos (n=19) submetidos a atos cirúrgicos eletivos. Os indivíduos foram distribuídos por 4 grupos de acordo com o IMC e o estado glicémico: 1) indivíduos sem obesidade e normoglicémicos (HbA1c < 5,6%), usados como controlo (NG, n=4); 2) indivíduos com obesidade e normoglicémicos (Ob + NG, n = 5); 3) indivíduos com obesidade e pré-diabetes (5,7% > HbA1c > 6,4%) (Ob + Pre-DM2, n = 5); 4) indivíduos com obesidade e diagnóstico prévio de DM2 (Ob + DM2, n = 5). O TAV foi mantido em meio de cultura suplementado com insulina (100nM) e exposto a concentrações crescentes de GLP-1 (1, 10 e 100 nM) durante 48 horas. Posteriormente o meio foi recolhido para análise de metabolitos por <sup>1</sup>H-NMR e doseamento de leptina por ELISA.

O GLP-1 diminuiu significativamente a produção de acetato pelo TAV de NG (-25,20%, p < 0,05); por sua vez, aumentou o consumo de piróglutamato (6,75%, p < 0,05), produção de alanina (32,60%, p < 0,05) e lactato (43,80%, p < 0,01) e diminuiu o consumo de isoleucina (-99,60%, p < 0,05) pelo TAV de Ob + Pre-DM2. O GLP-1 não alterou o perfil dos metabolitos produzidos ou consumidos pelo TAV dos restantes grupos. O GLP-1 diminuiu a secreção de leptina pelo TAV de indivíduos euglicémicos (-18,35%, n=7, p < 0,05) e não produziu alteração significativa da secreção de leptina pelo TAV de indivíduos disglucémicos.

A ação do GLP-1 no perfil metabólico do TAV e secreção de leptina foi variável consoante o estado glicémico dos indivíduos. Na pré-diabetes, o GLP-1 não suprimiu a secreção de leptina e alterou o perfil dos metabolitos consumidos e produzidos pelo TAV sugerindo diminuição da gluconeogénese e da produção de ácidos gordos. Os efeitos do GLP-1 no TAV de pré-diabéticos sugerem poder induzir alterações metabólicas potencialmente benéficas nesta subpopulação de doentes.

*Financiamento:* Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT), Portugal (PTDC/MECMET/32151/2017, UIDB/00215/2020 e UIDP/00215/2020). T. Morais é financiado pela FCT (SFRH/BD/123437/2016).

## CO25 – Inv. Clínica

### CARACTERIZAÇÃO DA CONDIÇÃO PERIODONTAL DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS

Fradinho A. R. <sup>1</sup>, Noronha S. <sup>2</sup>, Mascarenhas P. <sup>2</sup>, do Ó D. <sup>3</sup>

- 1 - Medicina Dentária, Periodontologia, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal  
 2 - Médica Dentista, Periodontologia, Faculdade de Medicina Dentária, Lisboa, Portugal  
 3 - Enfermeira, Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal

**Introdução:** A doença periodontal (perda dos tecidos de suporte dentário) e a diabetes são condições crónicas cuja prevalência aumenta com a idade. A relação entre as duas patologias é bidirecional, sendo o processo inflamatório a base da conexão. Está comprovada uma associação entre o controlo metabólico da diabetes e a severidade da doença periodontal, sendo que quando um dos fatores se desregula, o outro é influenciado negativamente. Desta forma, e como são cada vez mais os pacientes com diabetes na consulta de Medicina Dentária, é de extrema importância, não só o diagnóstico precoce da doença periodontal, como o seu acompanhamento de forma a otimizar a saúde sistémica destes pacientes.

**Objetivos:** Aferir a prevalência de doença periodontal, gengivite ou periodontite, nos utentes da APDP- Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal, e quantificar os vários parâmetros clínicos registados, realizando uma análise comparativa.

**Material e Métodos:** Foram incluídos doentes diagnosticados com Diabetes Mellitus tipo 1 e tipo 2, num total de 80. A amostra foi obtida na APDP- Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal. Após o consentimento informado por parte do paciente, o protocolo do estudo incluiu o registo da anamnese, exame clínico e consequente diagnóstico periodontal. Posteriormente, o tratamento de dados foi feito com recurso ao programa estatístico SPSS.

**Resultados:** A maioria foi diagnosticada com a forma mais avançada da patologia, a periodontite (82,7%), seguindo-se saúde (9,9%) e gengivite (7,4%). Os valores da HbA1c tiveram maior variabilidade no grupo com periodontite, e quanto maior a HbA1c, maiores os índices de hemorragia à sondagem (parâmetro clínico preditor de doença periodontal). O grupo com saúde apresentou em média idade mais jovem.

**Conclusão:** Os dados recolhidos neste estudo confirmam uma grande prevalência de doença periodontal na população com diabetes, o que está de acordo com a literatura que correlaciona cada vez mais estas duas patologias. Este é um estudo piloto com limitações, mas é pioneiro em Portugal, sendo fundamental para implementação de programas de sensibilização/accompanhamento multidisciplinar destes indivíduos.

## CO26 – Inv. Clínica

### INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DIABETES GESTACIONAL NA VIA DE PARTO E NO PESO AO NASCIMENTO: ESTUDO DE BASE NACIONAL

Ramalho D. <sup>1</sup>, Correia S. <sup>1</sup>, Realista R. <sup>2</sup>, Rocha G. <sup>1</sup>, Alves H. <sup>1</sup>, Ferreira E. <sup>3</sup>, Monteiro S. <sup>1</sup>, Oliveira M. J. <sup>1</sup>, Céu Almeida M. <sup>4</sup>

- 1 - Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal  
 2 - Ginecologia e Obstetrícia, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal  
 3 - Nutrição, Serviço de Nutrição, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal  
 4 - Ginecologia e Obstetrícia, Coimbra, Portugal, Grupo de Estudos de Diabetes e Gravidez da Sociedade Portuguesa de Diabetologia

**Introdução:** Grávidas com Diabetes Gestacional (DG) apresentam maior risco de parto por cesariana (PPC). Na última década, assistimos a uma mudança de paradigma no tratamento da DG, caracterizada por uso crescente de metformina, embora se desconheça a sua influência na via de parto.

**Objetivos:** Avaliar o impacto da metformina na chance de PPC e de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (RN-GIG), face ao uso de insulina.

**Material e Métodos:** Estudo observacional retrospectivo que utilizou dados do Registo Nacional Português de DG, de 2011 a 2019, e que incluiu 5038 mulheres com gravidez única e diagnóstico de DG, em tratamento com metformina e/ou insulina. Foram excluídas mulheres com cesariana prévia e/ou com dados omissos para variáveis de interesse. Foram definidos 3 grupos, conforme o esquema terapêutico adotado: g1 - insulina em monoterapia (n = 3027 [60,1%]); g2 - metformina em monoterapia (n = 1366 [27,1%]); g3 - metformina e insulina (n = 645 [12,8%]). Um RN-GIG foi definido como peso ao nascimento superior ao percentil 90 para a idade gestacional, baseado nas curvas de Fenton. Foi avaliado o efeito do tratamento na chance de PPC e de RN-GIG, ajustada para variáveis com diferença estatística na análise univariada, utilizando modelos de regressão logística.

**Resultados:** O Índice de Massa Corporal (IMC) pré-gestacional revelou-se, em mediana, superior em g3: 30,4 [p25-p75, 26,0 - 35,6] Kg/m<sup>2</sup> vs. g2: 28,4 [p25-p75, 24,5 - 33,1] Kg/m<sup>2</sup> vs. g1: 27,1 [p25-p75, 23,5 - 31,8] Kg/m<sup>2</sup>; p < 0,001. Não se registaram diferenças entre grupos na idade materna e paridade. As taxas de cesariana foram sobreponíveis em g1 e g2 (g1: 36,9% vs. g2: 37,0%; p = 0,982). No entanto, g3 associou-se a maior chance de PPC (OR não ajustado=1,32; IC95%, 1,11 – 1,57; p = 0,002), sem diferenças no tipo de cesariana e na análise ajustada para o ano de parto e IMC pré-gestacional. Grávidas de g2 apresentaram chance inferior de parto de RN-GIG, face a g1 (OR ajustado = 0,60; IC95%, 0,43 – 0,83; p = 0,002), sem diferenças entre g3 e g1.

**Conclusão:** Não se registaram diferenças entre o uso de metformina e de insulina na chance de parto por cesariana, constatando-se, inclusive, um efeito protetor da metformina no parto de recém-nascidos grandes para a idade gestacional. Grávidas com necessidade de esquema duplo para tratamento da DG apresentaram tendência de associação a parto por cesariana, sugerindo, por si só, gestações de abordagem clínica mais complexa, a carecerem de vigilância mais apertada para redução da morbidade perinatal.

## CO27 – Inv. Clínica

### INFLUÊNCIA DA PRÉ-DIABETES NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: COORTE NETDIAMOND

**Borges Canha M.**<sup>1</sup>, Vasques-Nóvoa F.<sup>2</sup>, Saraiva F. A.<sup>3</sup>, Leite A. R.<sup>3</sup>, Oliveira A. C.<sup>3</sup>, Neves J. S.<sup>1</sup>, von Hafe M.<sup>4</sup>, Vale C.<sup>2</sup>, Carvalho D.<sup>1</sup>, Leite Moreira A. F.<sup>5</sup>

- 1 - Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar e Universitário de S. João, Porto, Portugal
- 2 - Medicina Interna, Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de S. João, Porto, Portugal
- 3 - Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal
- 4 - Pediatria, Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar e Universitário de S. João, Porto, Portugal
- 5 - Cirurgia Cardiorotáica, Serviço de Cirurgia Cardiorotáica, Centro Hospitalar e Universitário de S. João, Porto, Portugal

**Introdução:** A Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEP) representa um problema crescente devido ao envelhecimento da população e prevalência crescente de fatores de risco cardiovasculares. A influência da diabetes (DM) nos sinais e sintomas, comorbilidades e avaliação ecocardiográfica e vascular dos doentes com ICFEP em fase estável já foi descrita por nós: os doentes com DM apresentam mais comorbilidades e alterações morfológicas comparativamente com os sem DM. A associação com a pré-diabetes é ainda incerta.

**Objetivo:** Avaliar a influência da pré-diabetes (definida por A1c  $\geq$  5,7 e  $\leq$  6,4% ou glicose em jejum  $\geq$  100 e  $\leq$  125mg/dL) na sintomatologia, comorbilidades e avaliação ecocardiográfica e vascular de doentes com ICFEP em fase estável.

**Métodos:** Estudo transversal incluindo 40 doentes com ICFEP em fase estável, seguidos em ambulatório na nossa instituição. A função cardíaca foi caracterizada por ecocardiografia. A função endotelial (*Reactive Hyperemia Index*) foi avaliada com o dispositivo *EndoPAT™2000* e através da velocidade de pulso carotídeo-femoral. As associações entre o diagnóstico de pré-diabetes e os vários resultados previamente definidos foram avaliadas através de modelos de regressão ajustados para o sexo, idade, pressão arterial sistólica e índice de massa corporal (IMC).

**Resultados:** A população incluída (n = 40) tem uma idade média de 74,6  $\pm$  9,6 anos e é composta por 60,0% de indivíduos do sexo masculino. O IMC médio é de 28,1  $\pm$  5,1 kg/m<sup>2</sup> e 48,7% doentes têm pré-diabetes. Relativamente aos sinais e sintomas de IC, não houve diferença no que toca ao edema, classe de NYHA, ortopneia ou dispneia paroxística noturna. Não se registaram diferenças quanto aos valores tensão arterial, perfil lipídico, doença cérebro ou cardiovascular aterosclerótica e doença arterial periférica. Quanto à avaliação ecocardiográfica e vascular, os doentes com pré-diabetes apresentaram uma espessura de septo interventricular inferior aos doentes normoglicémicos ( $\beta = -1,23$  [-2,2 a -0,24]; p = 0,016); não se registaram outras diferenças significativas.

**Conclusão:** Ao contrário dos doentes com DM estabelecida, nesta coorte, os doentes com pré-diabetes não apresentam diferenças relevantes face aos doentes sem pré-diabetes, no que concerne à função cardiovascular e endotelial. Assim, uma vez que estas são doenças contínuas, os nossos resultados mostram a importância de intervenções que previnam a progressão de pré-diabetes para DM nos doentes com ICFEP.

## CO28 – Inv. Clínica

### FATORES PREDITIVOS DA NECESSIDADE DE TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NA DIABETES GESTACIONAL DO 2º TRIMESTRE

**Rosinha P.**<sup>1</sup>, Inácio I.<sup>1</sup>, Ferreira S.<sup>1</sup>, Dantas R.<sup>1</sup>, Azevedo T.<sup>1</sup>, Alves M.<sup>1</sup>, Ferreira M.<sup>2</sup>, Pedrosa C.<sup>1</sup>, Albuquerque I.<sup>1</sup>, Guimarães J.<sup>1</sup>

- 1 - Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Baixo Vouga, Aveiro, Portugal
- 2 - Nutrição, Serviço de Nutrição, Centro Hospitalar Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

**Introdução:** Existe controvérsia relativamente aos fatores que podem estar associados a maior probabilidade de insucesso da terapêutica nutricional no tratamento da diabetes gestacional (DG) do 2º Trimestre (2ºT) e requerer maior vigilância numa fase inicial.

**Objetivos:** Identificar fatores preditores de falência do tratamento nutricional (TN) e necessidade de terapêutica farmacológica (TF) em grávidas com DG diagnosticada por Prova de Tolerância Oral à Glicose (PTOG) no 2ºT.

**Métodos:** Estudo observacional retrospectivo que incluiu 273 grávidas com gravidez única e seguimento no Centro Hospitalar Baixo Vouga entre janeiro de 2015 e dezembro de 2018, divididas consoante o tratamento realizado (TN/TF). Fatores independentes para TF foram determinados por regressão logística binária e os pontos de corte através da curva ROC (*SPSS v.20*).

**Resultados:** Os grupos TN e TF incluíram, respetivamente, 151 (55,3%) e 122 (44,7%) grávidas. As grávidas do grupo TF apresentavam idade média (33,88  $\pm$  5,58 vs. 32,34  $\pm$  5,82 anos; p = 0,028) e índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional mediano [27,35 (6,95) vs. 25,11 (6,65) Kg/m<sup>2</sup>; p < 0,001] mais elevados. Das 36 (13,2%) grávidas com antecedentes de DG, 13 foram tratadas apenas com dieta e 23 necessitaram de TF (p = 0,013). Os valores de glicemia na PTOG foram significativamente superiores no grupo TF aos 0 (p = 0,003) e 60 (p = 0,029) minutos. Em termos de desfechos obstétricos, 21,2% das grávidas com TN e 32,8% com TF tiveram parto por cesariana (p = 0,038). Não houve diferenças significativas quanto aos desfechos neonatais, à exceção da hiperbilirrubinemia que foi mais prevalente nos descendentes do grupo TF (22,1% vs. 11,9%; p = 0,032).

A análise por regressão logística identificou o IMC pré-gestacional (OR 1,18; p = 0,041) e o resultado da PTOG aos 0 minutos (OR 1,03; p = 0,015) como fatores de risco independentes para necessidade de TF. O ponto de corte na PTOG aos 0 minutos para prever a necessidade de TF foi de 88,50 mg/dL, com valor preditivo positivo de 61,6% (p = 0,003).

**Conclusão:** Grávidas com DG do 2ºT que requerem TF diferem clinicamente das tratadas com sucesso com TN: têm mais frequentemente antecedentes de DG, idade e IMC pré-gestacional mais elevados e valores de glicose mais elevados ao diagnóstico. O IMC pré-gestacional e o valor da PTOG aos 0 minutos são fatores preditores independentes para necessidade de TF. Grávidas com estas características e glicemia aos 0 min na PTOG  $\geq$  88,50 mg/dL beneficiam de uma vigilância mais rigorosa.

## CO29 – Inv. Clínica

### IMPACTO DA SAOS NO METABOLISMO DA GLICOSE

**Ferreira S. E.**<sup>1</sup>, Vasconcelos A.<sup>2</sup>, Inácio I.<sup>1</sup>, Rosinha P.<sup>1</sup>, Dantas R.<sup>1</sup>, Azevedo T.<sup>1</sup>, Alves M.<sup>1</sup>, Andrade L.<sup>2</sup>, Guimarães J.<sup>1</sup>

1 - Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

2 - Pneumologia, Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

**Introdução:** Há evidência crescente da relação entre a Diabetes *mellitus* (DM) e a Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS). Ainda que seja um fator de risco comum, esta relação parece ser independente da obesidade, sendo mediada maioritariamente pela ativação do sistema nervoso simpático.

**Objetivo:** Avaliar o impacto do Índice Apneia-Hipopneia (IAH) no metabolismo da glicose.

**Métodos:** Seleccionados doentes seguidos em consulta de Obesidade entre 2016 e 2021 que realizaram estudo do sono durante o período de seguimento. Avaliados idade, género, Índice de Massa Corporal (IMC), IAH, glicose em jejum, insulinemia e HbA1c. Excluídos doentes submetidos a cirurgia bariátrica, sob terapêutica hipoglicemiante, corticoterapia ou ventilação não invasiva. A insulinoresistência foi avaliada pelo cálculo do HOMA-IR.

**Resultados:** Incluídos 99 doentes, 74,7% mulheres, com  $45,26 \pm 9,8$  anos (23 - 66). Apresentaram HbA1c  $5,6 \pm 0,53\%$  (4,7 - 8,9), HOMA-IR  $5,46 \pm 3,69$  (1,1 - 17,2) e IAH  $21,37 \pm 25,28$ /hora (0,3 - 98,4). O IAH correlacionou-se significativamente com a HbA1c e HOMA-IR ( $p < 0,05$ ). A HbA1c e HOMA-IR não se correlacionaram com idade ou IMC. Foi aplicada a regressão linear múltipla para testar se o IAH, IMC e idade eram preditores significativos da HbA1c e HOMA-IR. O IAH foi significativamente preditor da HbA1c ( $R^2 = 0,127$ ,  $Z(3,84) = 4,085$ ,  $p = 0,009$ ;  $\beta = 0,007$ ,  $p = 0,002$ ) e do HOMA-IR ( $R^2 = 0,281$ ,  $Z(3,29) = 3,782$ ,  $p = 0,021$ ;  $\beta = 0,058$ ,  $p = 0,019$ ).

**Conclusão:** Estes resultados sugerem que a apneia e hipopneia noturnas afetam negativamente o metabolismo da glicose. Pelo contrário, nesta amostra, o IMC não se correlacionou com a HbA1c ou HOMA-IR. Estes resultados salientam o papel de outros fatores metabólicos para além da obesidade na patogénese da disglucemia. É importante a sensibilização para o maior risco de DM em doentes com SAOS e deve ser ponderado o seu rastreio sistemático nesta população.

## CO30 – Inv. Clínica

### TRATAMENTO COM PSCI: IMPACTO NO TEMPO NO INTERVALO-ALVO E NA SEGURANÇA APÓS OS PRIMEIROS 3 MESES DE UTILIZAÇÃO

**Silva V. B.**, Garrido S., Vilaverde J., Teixeira S., Cardoso M. H.

Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

**Introdução:** O tratamento com Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina (PSCI) em indivíduos com Diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) melhora o controlo glicémico, reduz variabilidade glicémica e aumenta a qualidade de vida.

**Objetivo:** Avaliar o processo de transição para um dispositivo de PSCI, caracterizando o controlo glicémico e a sua segurança através do registo de eventos adversos imediatamente antes e 3 meses após a sua introdução.

**Materiais/Métodos:** Estudo retrospectivo com indivíduos com DM1 que iniciaram tratamento com sistema de PSCI entre 1/1/2019 e 30/9/2021. Excluídos casos com ausência de dados, introdução de PSCI durante a gravidez ou em fase de pré conceção, alteração do tipo de insulina ou introdução de terapêutica adjuvante durante o período de estudo. O controlo glicémico foi avaliado ao “tempo zero” (T0) e ao “tempo 3M” (T3M) através do valor de HbA1c, da % de tempo no intervalo alvo (%TIR), e da % de tempo acima (%TAR) e abaixo do intervalo alvo (%TBR). Os eventos adversos graves avaliados foram os episódios de hipoglicemia grave e/ou de cetoacidose diabética. Considerou-se T0 o dia prévio ao início do dispositivo de PSCI e T3M a consulta ocorrida  $90 \pm 15$  dias após o T0.

**Resultados:** Dos 62 indivíduos que iniciaram tratamento, foram incluídos 52 (30 [57,7%] mulheres; idade mediana de 39 anos [mínimo-máximo: 19 - 70 anos]), com média de  $22 \pm 13,28$  anos de evolução da doença. A monitorização contínua da glicose intersticial era utilizada em 51 (98,1%) casos e 34 (65,4%) doentes usavam um análogo ultra rápido de insulina. Após 3 meses de PSCI, não foi documentado nenhum evento adverso grave. Comparando o T0 ao T3M, verificou-se de forma estatisticamente significativa um aumento da %TIR (55% [IQR 27%] vs. 63,5% [IQR 24%],  $p = 0,002$ ) e redução da %TAR (38% [IQR 31%] vs. 32% [IQR 31],  $p = 0,003$ ); sem alteração da %TBR (3% [IQR 5%] vs. 3% [IQR 6%],  $p = 0,389$ ) ou da HbA1c (7,1% [IQR 1,2%] vs. 7,1% [IQR 1,3%],  $p = 0,060$ ). Embora sem significado estatístico, o número de indivíduos com %TIR  $\geq 70\%$  também aumentou (13 [25%] vs. 19 [36,5%],  $p = 0,070$ ). A proporção de casos com %TBR  $< 4\%$  manteve-se igual (26 [50%],  $p = 1,0$ ).

**Conclusão:** Este trabalho confirmou que os indivíduos com DM tipo 1 que iniciaram o tratamento com PSCI apresentaram uma significativa melhoria do controlo glicémico, com um incremento de 8,5% no TIR aos 3 meses, sem aumento do TBR e sem efeitos adversos graves.

## CO31 – Inv. Fundamental

### RESISTÊNCIA À INSULINA NA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO: EXISTE UM PAPEL PARA A DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL NO FÍGADO?

Leandro Fernandes J. <sup>1</sup>, Martins F. O. <sup>1</sup>, Melo B. F. <sup>1</sup>, Olea E. <sup>2</sup>, Prieto Lloret J. <sup>3</sup>, Obeso A. <sup>3</sup>, Rocher A. <sup>3</sup>, Sacramento J. <sup>1</sup>, Conde S.V. <sup>1</sup>

1 - Investigação, Centro de Estudos de Doenças Crónicas (CEDOC), NOVA Medical School, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Porto, Portugal

2 - Enfermagem, Departamento de Enfermeria, Universidad de Valladolid, Facultad de Medicina, IBGM, CSIC, Valladolid, España

3 - Investigação, Bioquímica, Biología Molecular e Fisiología, Facultad Medicina, IBGM, CSIC, Univ de Valladolid, Valladolid, España

**Introdução:** A relação entre a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) e disfunção metabólica é evidente, porém o mecanismo que os relaciona não é consensual. O *stress* oxidativo e a disfunção mitocondrial no fígado possuem um papel fundamental para o desenvolvimento de intolerância a glucose, resistência a insulina e esteatose hepática. A hipóxia crónica intermitente (HCI), uma das principais características da SAOS, promove não só disfunção metabólica sistémica, como também disfunção hepática devido à peroxidação lipídica e produção de espécies reativas de oxigénio, levando à inflamação deste órgão.

**Objetivos:** Avaliámos se a disfunção mitocondrial e o *stress* oxidativo no fígado estão associados à desregulação metabólica induzida pela HCI.

**Métodos:** Ratos *Wistar* macho foram divididos em 2 grupos: o grupo controlo (CTL) e o grupo com disfunção metabólica alimentado durante 12 semanas com uma dieta rica em lípidos (HF, 60% lípidos). Metade de cada grupo foi submetido a um protocolo de HCI (40s, 5%O<sub>2</sub>/80s ar, 8h/dia) durante 14 dias (CTL-HCI e HFHCI). Foi avaliada a sensibilidade à insulina e recolhidas amostras de fígado para avaliação por *Western Blot* da expressão dos complexos de fosforilação oxidativa e de proteínas envolvidas na biogénese mitocondrial, inflamação, sinalização de insulina e *stress* oxidativo. Realizou-se análise histológica e imunohistoquímica do fígado para avaliar deposição lipídica e fibrose.

**Resultados:** Os grupos HF, CTL-HCI e HFHCI apresentavam insulinoresistência. A HCI não modificou o nível de esteatose hepática nem em CTL nem em HF. O grupo HFHCI teve um aumento na expressão de Glut2. A HCI diminuiu a expressão de Akt total. A dieta HF promoveu um aumento de expressão de IR, o que não aconteceu no grupo HFHCI. Nem a dieta nem a HCI promoveram alterações da expressão hepática de HIF-1 $\alpha$ , contudo a dieta HF diminuiu a expressão de HIF-2 $\alpha$ , efeito ausente no grupo HFHCI. Não se observaram alterações significativas nos marcadores de inflamação arginase I e IL-6R. A dieta HF aumentou a expressão dos complexos respiratórios I, II, IV e V, assim como a expressão da catalase, efeitos ausentes no grupo HFHCI. Não foram observadas alterações na expressão de superóxido dismutase-1.

**Conclusão:** Concluímos que a disfunção mitocondrial e o *stress* oxidativo hepáticos podem ser fatores que contribuem para a disfunção metabólica associada à HCI, justificando a relação entre a insulinoresistência, a esteatose hepática e a SAOS.

## CO32 – Inv. Fundamental

### DIETA MATERNA HIPERCALÓRICA DURANTE A GESTAÇÃO E LACTAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DA RESISTÊNCIA À INSULINA: PAPEL DAS GLICOTOXINAS DA DIETA

Rocha M. <sup>1</sup>, Amaro A. <sup>1</sup>, Júnior M., Pereira S. <sup>2</sup>, Sousa D. <sup>1</sup>, Barra C. <sup>1</sup>, Mello Gomes R. <sup>2</sup>, Oliveira P. <sup>3</sup>, Matafome P.

1 - Investigação, iCBR, CIBB, CACC, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

2 - Investigação, Departamento de Ciências Fisiológicas, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil

3 - Investigação, CNC, CIBB, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

4 - Investigação, iCBR, CIBB, CACC, IPC, Universidade de Coimbra e Escola Superior de Tecnologia da Universidade de Coimbra e Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Introdução:** A gestação e a lactação são fases importantes na programação metabólica. Os mecanismos envolvidos na programação das doenças metabólicas durante os períodos fetal e neonatal ainda não são compreendidos. No entanto, os comportamentos adotados pela mãe, podem aumentar a predisposição para alterações metabólicas da descendência.

**Objetivos:** Este trabalho tem como objetivo compreender o impacto da dieta hipercalórica materna durante a gestação e lactação no desenvolvimento de insulinoresistência no tecido adiposo da descendência e avaliar o papel da exposição aos produtos finais de glicação avançada durante a lactação, no desenvolvimento de insulinoresistência na vida adulta.

**Materiais e Métodos:** Foram utilizados dois modelos animais: 1) Descendência de fêmeas *Sprague-Dawley* submetidas a uma dieta hipercalórica durante a gravidez e a lactação e 2) *Wistar* recém-nascidos cujas progenitoras foram tratadas após o nascimento, com um inibidor seletivo da glicoxalase-1 (GLO1) - S-p-Bromobenzilglutaciona ciclopentil diéster - BBGC (5 mg/kg, i.p., 6 dias). Foi ainda estudado um grupo veículo, ao qual foi administrado DMSO. O sacrifício das progenitoras foi ao 21º dia, em que o fígado das mesmas foi retirado para análise histológica. Ao 45º dia, os animais foram sacrificados tendo sido colhidos o fígado, tecido adiposo epididimal (TAE) e pâncreas para análise histológica e por *Western Blot*.

**Resultados:** A exposição a um ambiente obesogénico durante a gestação e a lactação induziu um aumento na fosforilação da AMPK no TAE da descendência. A exposição a glicação durante o período da lactação não causou alterações no peso corporal das progenitoras, nem alterações morfológicas no fígado das mesmas. Na descendência, não induziu alterações no peso corporal, contudo, verificou-se uma diminuição da fosforilação da AMPK no TAE. A análise histológica ao pâncreas na descendência demonstrou que a glicação materna causa uma alteração da morfologia nos ilhéus de Langerhans bem como uma redução da sua área.

**Conclusão:** A exposição à dieta hipercalórica materna durante a gestação e a lactação potencia alterações, possivelmente compensatórias, no metabolismo de oxidação de ácidos gordos. Por outro lado, a exposição precoce à glicação materna parece comprometer estes mecanismos, o que pode contribuir para um aumento da resistência à insulina. Este estudo demonstra o impacto negativo da exposição do recém-nascido a glicotoxinas, nomeadamente na menor sensibilidade à insulina.

## CO33 – Inv. Fundamental

**MODELAÇÃO DAS CÉLULAS T REGULADORAS ASSOCIADA AO FENÓTIPO DE INSULINORRESISTÊNCIA: ESTUDO PILOTO**Barbosa P. <sup>1</sup>, Pinho A. <sup>1</sup>, Lázaro A. <sup>2</sup>, Laranjeira P. <sup>3</sup>, Carvalho E. <sup>1</sup>

- 1 - Investigação, Centro de Neurociências e Biologia Celular, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 2 - Cirurgia Geral, Serviço de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 3 - Investigação, Unidade de Citometria de Fluxo, Departamento de Patologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

A diabetes tipo 2 e a obesidade são comumente caracterizadas por resistência à insulina, embora nem todas as pessoas obesas apresentem esta disfunção metabólica. O sistema imune está na base da inflamação crónica associada à obesidade e à insulinoresistência. O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis e características fenotípicas das células T CD4<sup>+</sup> reguladoras (Treg) circulantes em pessoas obesas insulinoresistentes (IR) e insulinoinsensíveis (IS).

Em 17 indivíduos obesos (12 mulheres e 5 homens; idade: 44 ± 11), propostos para cirurgia bariátrica no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), procedeu-se à quantificação e caracterização fenotípica das células Treg do sangue. Os participantes foram agrupados em sensíveis (IS, n = 4) ou resistentes à insulina (IR, n = 13); e em indivíduos não sujeitos a cirurgia (n=14) ou avaliados 6 meses após cirurgia bariátrica (n = 3).

Verificou-se que os níveis de LDL estavam aumentados no grupo IS (p = 0,022), enquanto que os triglicéridos estavam mais elevados no grupo IR (p = 0,44). Observou-se uma redução significativa da percentagem de Treg no sangue total em IR (0,54% ± 0,26) vs. IS (0,91% ± 0,22), p = 0,036, também refletida na percentagem de Treg dentro das células T CD4<sup>+</sup> (4,96% ± 1,08 e 7,13% ± 1,99, respetivamente; p = 0,047). Verificou-se, ainda, uma tendência para a diminuição da expressão de moléculas imunossupressoras pelas Treg em IR vs. IS (p > 0,05). Esta redução foi mais expressiva quando se compararam indivíduos com níveis de HbA1c ≥ 5,7 vs. HbA1c < 5,7 (p = 0,025), para PD-L1. Na mesma linha, as Treg de IR também mostraram uma tendência para polarizar no sentido Th1/Th17, relativamente a IS (p > 0,05). Por fim, verificou-se um aumento significativo da expressão das moléculas imunossupressoras PD-L1 e TIM-3 em indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica (45% ± 4,3 e 33% ± 22, respetivamente), relativamente aos que ainda não beneficiaram desse tratamento (32% ± 10 e 8,7% ± 13,1, respetivamente), p < 0,05.

A análise fenotípica das Treg circulantes permitiu observar uma redução significativa destas células em indivíduos obesos IR, comparativamente aos IS, bem como uma tendência para a perda da capacidade imunorreguladora em IR. É importante salientar que a cirurgia bariátrica parece alterar o perfil fenotípico e funcional das Treg, aumentando a expressão de moléculas imunossupressoras e, portanto, beneficiando a sua função imunorreguladora.

*Financiamento: Pedro Barbosa, Bolsa de Doutoramento: SFRH/BD/143849/2019 via Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), I. P. Portugal.*

## CO34 – Inv. Fundamental

**EFEITO DIABETOGÉNICO DAS VESÍCULAS EXTRACELULARES DERIVADAS DO INTESTINO**Machado de Oliveira R. <sup>1</sup>, Ferreira I., Coelho I. <sup>1</sup>, Carli F. <sup>2</sup>, Gastaldelli A. <sup>2</sup>, Silva B. C. <sup>3</sup>, Macedo M. P. <sup>1</sup>

- 1 - Investigação, Centro de Estudos de Doenças Crónicas (CEDOC), NOVA Medical School, Lisboa, Portugal
- 2 - Investigação, Cardiometabolic Risk Laboratory, Institute of Clinical Physiology of CNR, Pisa, Italy
- 3 - Investigação, Systems Oncology, Champalimaud Foundation, Lisboa, Portugal

**Introdução:** No sentido de prevenir a diabetes tipo 2 (DT2) e as suas comorbidades é crucial a deteção e a intervenção precoce, nomeadamente em estados pré-diabéticos. Em 78% dos pacientes com DT2 submetidos a cirurgia metabólica, mesmo antes de uma perda acentuada de peso, há remissão da doença, demonstrando assim a urgência em olhar para o intestino como um órgão metabolicamente ativo e potencial alvo de estudo na busca de diagnósticos e intervenções não só inovadoras, como também precoces. Nos últimos anos, surgiu o conceito de que as vesículas extracelulares (VE), pequenas vesículas capazes de transferir material genético, proteico e lipídico entre diferentes órgãos, desempenham um papel relevante nas doenças metabólicas. Além disso, o nosso grupo observou que as proteínas presentes nas VE intestinais de animais hiperglicémicos estão maioritariamente envolvidas em funções metabólicas como, por exemplo, glicólise e gluconeogénese.

**Objetivos:** Este estudo tem como objetivo estudar o papel das VE derivadas do intestino na comunicação entero-hepática, elucidando o papel biológico destas no metabolismo da glucose e dos lípidos. A nossa hipótese é a de que as VE intestinais isoladas de animais pré-diabéticos entregam mensagens pró-diabetogénicas ao fígado, levando assim à propagação da patologia.

**Material e Métodos:** Murganhos C57Bl/6 foram expostos a uma dieta hiperclórica e dieta normal durante 12 semanas, com confirmação de fenótipo pré-diabético. VE foram isoladas do intestino através de um processo de separação por ultracentrifugação. As VE foram caracterizadas para o seu conteúdo lipídico. Após marcação, estas foram injetadas retro-orbitalmente em animais normoglicémicos ao longo de seis semanas, três vezes por semana. Foi feita a determinação dos órgãos e tipos celulares que captam estas VE e avaliou-se o seu efeito diabetogénico no metabolismo da insulina/glucose e dos lípidos.

**Resultados:** Observamos um tropismo das VE intestinais para o fígado, sendo as células de Kupffer as principais células hepáticas responsáveis pela captação destas vesículas. Além disso, o conteúdo lipídico das VE intestinais é modulado pelo estado metabólico do animal. Murganhos que receberam VE derivadas de animais pré-diabéticos registaram um aumento de peso significativamente maior, em comparação com o grupo controlo. Os murganhos injetados com VE derivadas de animais pré-diabéticos apresentaram níveis de triglicéridos hepáticos elevados quando comparados com os murganhos injetados com VE derivadas de animais saudáveis.

**Conclusão:** Em suma, este estudo revela que as VE derivadas do intestino têm um efeito diabetogénico traduzido pelo aumento em triglicéridos hepáticos e pelo aumento do peso corporal, evidenciando a sua relevância na pré-diabetes.

## CO35 – Inv. Fundamental

### miRNAs E VESÍCULAS EXTRACELULARES: UMA NOVA TERAPIA NO TRATAMENTO DO SÍNDROME METABÓLICO

Pinhanços S. <sup>1</sup>, Santos J. <sup>2</sup>, Oliveira J. <sup>2</sup>, Jones J. <sup>3</sup>, Fernandes H. <sup>4</sup>

- 1 - Investigação, Centro de Neurociências e Biologia Celular, Coimbra, Portugal  
 2 - Endocrinologia, Serviço de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal  
 3 - Metabolismo, Serviço de Metabolismo Intermediário, Centro de Neurociências e Biologia Celular, Coimbra, Portugal  
 4 - Biologia Celular, Serviço de Terapias Avançadas, Centro de Neurociências e Biologia Celular, Coimbra, Portugal

**Introdução:** A obesidade é um fator de risco para a Diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2). A exposição de células-beta a ácidos gordos saturados (como o palmitato (PA)) e glucose é um modelo que permite estudar, *in vitro*, os mecanismos moleculares que levam à falência das mesmas. A cirurgia bariátrica (CB) é um tratamento eficaz, mas em alguns doentes as melhorias são transitórias. Atualmente, não existem marcadores que possam prever quais os doentes que vão ou não responder à CB. As vesículas extracelulares (VE) são secretadas por virtualmente todas as células, estão enriquecidas em miRNAs e a sua assinatura metabólica e molecular reflete a da célula de origem.

**Hipótese:** O perfil de miRNAs das VE de doentes submetidos a CB altera-se ao longo do tempo e pode ser usado como uma ferramenta de prognóstico para identificar os doentes que beneficiarão da CB. O modelo *in vitro* pode identificar miRNA que revertam a glucolipototoxicidade em células-beta.

**Objetivos:** Pretendemos: i) caracterizar o perfil de miRNA nas VE isoladas a partir do plasma de doentes obesos com DMT2 submetidos a CB; ii) identificar, *in vitro*, miRNAs capazes de aumentar a sobrevivência e proliferação das células-beta expostas a glucolipototoxicidade; iii) validar os miRNAs identificados *in vitro* na coorte de CB.

**Métodos:** Células INS1E foram transfectadas com 2080 miRNAs, expostas a glucolipototoxicidade e a taxa metabólica e massa celular foram avaliadas. As VE do plasma (pEVs) de doentes submetidos a CB foram isoladas e caracterizadas antes e após cirurgia.

**Resultados:** Identificamos 17 miRNAs capazes de aumentar a sobrevivência e/ou proliferação das células-beta expostas a glucolipototoxicidade. Um *hit* (miRNA metabolicamente ativo (92.8%) e proliferativo (69%)) em INS1E foi usado para estudos mecanísticos. Na presença de glucolipototoxicidade, este miRNA restabeleceu a expressão de genes cruciais para a especificação/funcionalidade de células-beta (Mafk, Pdx-1), um processo parcialmente mediado via AKT/ERK. Curiosamente, este miRNA tem também um efeito pró-angiogénico em células endoteliais. Nos doentes sujeitos a CB, após um mês, o número de pEV por ml/plasma era inferior ao controlo (antes da CB) e estas pEVs aumentaram a taxa metabólica de células-beta e endoteliais.

**Conclusão:** i) pelo menos um dos 17 miRNAs identificado no nosso ensaio é capaz de prevenir a morte das células-beta e a disfunção endotelial induzida por glucolipototoxicidade; ii) a CB altera o número e bioatividade das pEVs.

## CO36 – Inv. Fundamental

### DESENVOLVIMENTO DE UM MODELO DE DEGENERAÇÃO E INFLAMAÇÃO POR HIPERGLICEMIA EM ORGANOIDES DE RETINA

de Lemos L., Antas P., Ferreira I., Santos I. P., Seabra M. C., Tenreiro S.

Investigação, Centro de Estudos de Doenças Crónicas (CEDOC), Nova Medical School, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

**Introdução:** A retinopatia diabética (RD) é a principal causa de cegueira a nível mundial, sem tratamento disponível para prevenir a sua incidência e progressão. Esta é uma doença degenerativa onde a hiperglicemia leva a alterações celulares que conduzem à perda da função de populações neuronais específicas na retina que se traduzem em perda de função visual, mesmo antes das alterações vasculares características das fases avançadas da RD proliferativa.

Ao longo dos anos foram desenvolvidos vários modelos animais que permitiram estudar os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na RD. Apesar do importante contributo, estes modelos apresentam várias limitações e nem sempre a translação para a doença humana é conseguida com sucesso.

**Objetivos:** Neste projeto pretendemos desenvolver um modelo de degeneração e inflamação induzido por hiperglicemia em organoides de retina diferenciados a partir de células estaminais pluripotentes induzidas humanas (iPSCs). Neste modelo 3D é possível obter as várias populações neuronais da retina bem como as células de Müller, e reproduzir a estratificação da retina humana. Em fases de desenvolvimento mais tardio, estes organoides apresentam fotorreceptores funcionais, capazes de fototransdução em resposta à luz permitindo a realização de estudos de electrofisiologia.

**Material e Métodos:** Os organoides de retina foram diferenciados a partir da linha iPSC humana IMR90. Após 100 dias em cultura os organoides foram expostos a hiperglicemia durante 6 dias. As alterações celulares e moleculares, bem como a resposta inflamatória foi então avaliada pelas técnicas de imunofluorescência, *Western Blot* e análise quantitativa de RNA.

**Resultados:** Os resultados obtidos mostram que a exposição de organoides de retina a condições de hiperglicemia leva a neurodegeneração, com perda de viabilidade das células ganglionares, horizontais e amácrinas. Há ainda ativação de resposta pró-inflamatória, com aumento de marcadores de reatividade glial, função glial e aumento da expressão da citocina interleucina 1 beta. Observa-se ainda aumento dos níveis de enzimas antioxidantes, e aumento intracelular da produção de espécies reativas de oxigénio. Paralelamente, resultados preliminares mostraram ainda a ativação da via de transdução do sinal mTOR (*mammalian target rapamycin*), com aumento dos níveis de fosforilação das proteínas S6 e AKT.

**Conclusão:** Este trabalho mostra o potencial dos organoides de retina como modelo para o estudo da neurodegeneração no contexto da RD, podendo contribuir para o estudo dos mecanismos moleculares e celulares envolvidos, sem a interferência do sistema vascular. Este modelo pode ser também uma excelente ferramenta para testar novos compostos ou novas terapias genéticas com o intuito de desenvolver novas abordagens terapêuticas direcionadas para as fases precoces da RD.

Financiamento: PTDC/MED-PAT/29656/2017 e iNOVA4Health-UIDB/04462/2020