



# COMUNICAÇÕES ORAIS

**Investigação Clínica**

(CO1 a CO12)

**Investigação Fundamental**

(CO13 a CO25)

## CO01 – Inv. Clínica

### EMERGÊNCIAS HIPERGLICÉMICAS EM IDOSOS: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E DEMOGRÁFICA

Jesus B., Sobral A., Rodrigues D., Gomes L.

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

**Introdução:** A cetoacidose diabética (CAD) e a síndrome hiperglicémica hiperosmolar (SHH) são complicações agudas da diabetes *mellitus* (DM), com elevada mortalidade. A CAD é mais comum em jovens com DM1, enquanto o SHH predomina em idosos com DM2. Porém, ambas podem ocorrer em idosos, por vezes coexistindo.

**Objetivo:** Caracterização demográfica e clínica de doentes idosos internados por emergências hiperglicémicas.

**Materiais e Métodos:** Inclusão de doentes com idade  $\geq 65$  anos, internados no serviço de Endocrinologia por CAD, SHH ou quadro de sobreposição, entre dezembro de 2023 e dezembro de 2024. Recolheram-se dados demográficos, clínicos e laboratoriais.

**Resultados:** Analisaram-se 25 doentes (68% mulheres, 32% homens), com idade média de 80,6 anos (66 - 93). Destes, 60% apresentaram SHH, 20% CAD e 20% sobreposição SHH/CAD. 40% eram autónomos, 24% parcialmente dependentes e 36% totalmente dependentes. Em 8 (32%), a DM era desconhecida. Dos 17 com DM prévia, 3 tinham DM1 (17,6%). 58,8% estavam medicados com metformina, 41,2% com iSGLT2 e iDPP4 e 47,1% com insulina.

No grupo SHH (n = 15; 12 mulheres), com idade média de 82,9 anos, a DM era desconhecida em 40%. A glicemia média foi 798 mg/dL (604 - 1241), pH 7,42, lactatos 2,46 mmol/L, cetonemia 0,8 mmol/L, osmolaridade 343 mOsm/kg (320 - 396), sódio corrigido 153 mmol/L (136 - 172) e HbA1c 9,7%. Os fatores precipitantes incluíram infeções (67%) e corticoterapia (40%). O internamento durou, em média, 11,1 dias.

No grupo CAD (n = 5; 2 mulheres), com idade média de 73 anos, a glicemia média foi de 629 mg/dL (520-749), pH 7,15 (6,83-7,29), bicarbonato 10 mmol/L, lactatos 4,47 mmol/L, cetonemia 3,5-HI e HbA1c 10,5%. A descompensação ocorreu por infeções (40%) e incumprimento terapêutico (60%). A duração média de internamento foi de 8,4 dias.

Na sobreposição CAD/SHH (n = 5; 3 mulheres), com idade média de 81 anos, a glicemia média foi de 866 mg/dL (569 - 1226), pH 7,24, bicarbonato 11,5 mmol/L, cetonemia 3,4-HI, lactatos 3,60 mmol/L, osmolaridade 347 mOsm/kg (323 - 420), sódio corrigido 156 mmol/L (138 - 186) e HbA1c 9,4%. Em 80%, a descompensação deveu-se a infeção. Registou-se um óbito, associado a descompensação grave.

**Conclusão:** As emergências hiperglicémicas em idosos apresentam grande heterogeneidade clínica. O SHH foi a forma mais comum, com a sobreposição CAD/SHH a destacar-se pela gravidade, com um óbito associado. Estes dados reforçam a necessidade de diagnóstico e tratamento precoces, dada a elevada taxa de comorbilidades e o impacto da dependência funcional nos desfechos clínicos.

## CO02 – Inv. Clínica

### INTERNAMENTO HOSPITALAR: UMA OPORTUNIDADE PARA OPTIMIZAÇÃO TERAPÊUTICA MULTIMODAL DA DIABETES MELLITUS?

Soares D.M.<sup>1</sup>, Duarte Barbosa R.<sup>1</sup>, Tavares da Silva B.<sup>1</sup>, Torrão Pinheiro A.<sup>1</sup>, Maia A.<sup>1</sup>, Martins Fernandes A.<sup>2</sup>, Lopes V.<sup>3</sup>, Amaral C.<sup>1</sup>, Freitas C.<sup>1</sup>, Garrido S.<sup>1</sup>, Martins J.<sup>4</sup>, Costa L.<sup>5</sup>, Carvalho A.C.<sup>1</sup>, Ferreira L.<sup>1</sup>, Carvalho R.<sup>1</sup>

- 1 - Endocrinologia, Unidade Local de Saúde de Santo António, Porto, Portugal
- 2 - Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 3 - Endocrinologia, Unidade Local de Saúde de Braga, Braga, Portugal
- 4 - Angiologia e Cirurgia Vasculiar, Unidade Local de Saúde de Santo António, Porto, Portugal
- 5 - Ortopedia, Unidade Local de Saúde de Santo António, Porto, Portugal

**Introdução:** A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crónica associada a múltiplas comorbilidades, altamente prevalente na população de doentes internados em ambiente hospitalar. O nosso objetivo foi avaliar o impacto do internamento hospitalar na otimização do tratamento da DM à data de alta.

**Métodos:** Estudo retrospectivo que incluiu doentes internados por infeção de pé diabético (IPD) num centro terciário entre 2022 e 2023. Foram caracterizados parâmetros demográficos, tipo de DM e lesões de órgão-alvo e comparada terapêutica em curso à admissão e a proposta para a alta. Doentes com DM tipo 1 foram excluídos.

**Resultados:** Cento e catorze doentes foram incluídos, com uma idade mediana de 64,5 anos (AIQ = 60,0-74,0). A maioria era do sexo masculino (82,5%; n = 94), com DM tipo 2 (79,8%; n = 91) de duração mediana de 20,0 anos (AIQ = 15,0-30,0). 58,8% (n = 67) foram admitidos por IPD neuroisquémico e 41,2% (n = 47) por IPD neuropático, com uma HbA1c mediana à admissão de 7,9% (AIQ = 6,7-9,3). A maioria dos doentes apresentava complicações micro (96,5%; n = 110) ou macrovasculares (76,3%; n = 87). A data de alta, registou-se alteração (início/suspensão) de pelo menos uma classe terapêutica em 37,7% da população (n = 43), com aumento significativo no uso de metformina (58,6% vs. 66,7%; p = 0,022) e agonistas de GLP1 (aGLP1) (36,9% vs. 50,5%; p < 0,001), inversamente ao decréscimo significativo no uso de sulfonilureias (8,1% vs. 2,7%; p = 0,031). A taxa de início de metformina, inibidores da SGLT2, aGLP1 e insulino terapia foi 23,9% (11/46); 17,4% (12/69); 24,3% (17/70) e 33,3% (10/30) e a taxa de suspensão de sulfonilureias e insulino terapia foi 66,7% (6/9) e 3,7% (3/81), respetivamente. Ainda que sem associação significativa, documentou-se uma tendência para o aumento no uso de antidiabéticos não-insulínicos em combinação dupla (33,3% vs. 41,4%; p = 0,093) e tripla (23,4% vs. 27,9%; p = 0,302).

**Conclusão:** Apesar da terapêutica preferencial para a DM em contexto hospitalar ser atualmente a insulina, a transição para o ambulatório deve ser individualizada com base no alvo glicémico, risco cardiovascular e comorbilidades existentes. Este estudo demonstrou um aumento significativo no uso de agentes modificadores de prognóstico à data de alta, o que evidencia a falha na optimização farmacológica destes doentes em ambulatório. Assim, o internamento hospitalar pode constituir-se como uma oportunidade para melhorar o controlo glicémico, bem como a proteção cardiovascular e renal destes indivíduos.

## CO03 – Inv. Clínica

### PROGRESSÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA EM DOENTES COM RETINOPATIA DIABÉTICA NÃO PROLIFERATIVA MODERADA A GRAVE: ANÁLISE DE UM ANO DO ESTUDO CHART

Pereira Marques I.<sup>1\*</sup>, Reste Ferreira D.<sup>2\*</sup>, Lobo C.<sup>1\*</sup>, Cunha Vaz J.<sup>1\*</sup>

1 - Oftalmologia, Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image (AIBILI), Coimbra, Portugal

2 - Investigação, Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image (AIBILI), Coimbra, Portugal

**Introdução:** A Retinopatia Diabética (RD) é uma complicação frequente da Diabetes *mellitus* (DM) e é a principal causa de perda de visão na população ativa nos países ocidentais. As principais causas de diminuição da acuidade visual (AV) são a retinopatia diabética proliferativa (RDP) e suas complicações, e o edema macular clinicamente significativo (EMCS).

**Objetivo:** Este estudo tem como objetivo avaliar o desenvolvimento, ao longo de um ano, de complicações que ameaçam a visão, nomeadamente EMCS e RDP e caracterizar as alterações retinianas que ocorrem durante este período.

**Métodos:** Estudo multicêntrico (5 centros, 3 países) observacional, prospetivo e longitudinal com seguimento de 2 anos (0, 6, 12, 24 meses). 202 olhos com RDNP, em vários graus de gravidade, de acordo com o *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) *DR severity scale*: DRSS grau 35 (81 olhos), DRSS grau 43 (63 olhos), DRSS grau 47 (46 olhos) e DRSS grau 53 (12 olhos). Os doentes realizaram exame oftalmológico completo, incluindo fotografia do fundo ocular de 7 campos (CFP), *OCTA PLEX Elite* e *OCTA Cirrus*. As métricas de densidade vascular (densidade vascular, SVD e perfusão, PD) foram avaliadas para os plexos capilares superficial (SCP) e profundo (DCP) na área macular (central, anel interno, anel externo) e polo posterior (Ext1, Ext2 e Ext3). A espessura da retina no subcampo central (CRT) e a espessura da camada neuronal de células ganglionares + plexiforme interna (GCL + IPL) foram medidas no SD-OCT estrutural. O turnover dos microaneurismas (MAT) foi obtido a partir da soma da formação e desaparecimento dos MA em 2 exames de imagem com 6 meses de intervalo, determinado de forma automática usando o *software Ret-MarkerDR* (Meteda Group, Itália).

**Resultados:** Ao fim de 1 ano de seguimento, 9 olhos (4,5%) desenvolveram complicações, 4 olhos (2,0%) progrediram para EMCS e 5 olhos (4,5%) para RDP. Os 4 olhos com EMCS foram classificados no início do estudo como graus 43 e 47, enquanto os 5 olhos com PDR foram classificados no início como graus 47 e 53. O *turnover* do microaneurisma mostrou diferenças significativas entre os grupos que desenvolveram EMCS e PDR em comparação com aqueles que não desenvolveram ( $p < 0,001$ ). A espessura GCL+IPL mostrou mudanças significativas durante o período de um ano em diferentes graus de gravidade da escala de ETDRS: 0,173  $\mu\text{m}/\text{ano}$  (IC 95%: [-0,085; 0,432]) para ETDRS grau 35, -0,427  $\mu\text{m}/\text{ano}$  (IC 95%: [-0,741; -0,114]) para ETDRS grau 43 e -0,969  $\mu\text{m}/\text{ano}$  (IC 95%: [-1,841; -0,097]) para ETDRS grau 47.

**Conclusão:** Valores aumentados de *turnover* de microaneurismas estão associados ao desenvolvimento de EMCS e PDR em doentes com RDNP moderada a grave. Há uma diminuição progressiva da espessura da camada GCL + IPL em olhos com graus 43 e 47 de ETDRS, o estágio de hipoperfusão da retinopatia. Em contraste, olhos com ETDRS grau 53 mostram estabilização da espessura GCL + IPL ou formação de quistos, provavelmente associada à resposta microvascular de hipoperfusão que ocorre nesta fase da retinopatia.

\*On behalf of the CHART Study

## CO04 – Inv. Clínica

### PENFIGOIDE BOLHOSO ASSOCIADO À VILDAGLIPTINA: UM DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL NO CONTEXTO DO PÉ DIABÉTICO

Brandão Neves D.<sup>1</sup>, Luz M.<sup>2</sup>, Fernandes de Sousa S.<sup>3</sup>, Ferreira S.<sup>2</sup>, Freitas L.<sup>1</sup>, Carvalho R.<sup>1</sup>, Amaral C.<sup>1</sup>

1 - Endocrinologia, Centro Hospitalar e Universitário de Santo António, Porto, Portugal

2 - Dermatovenereologia, Centro Hospitalar e Universitário de Santo António, Porto, Portugal

3 - Medicina Geral e Familiar, Unidade de Saúde Familiar Casa dos Pescadores, Póvoa de Varzim, Portugal

**Introdução:** As úlceras de pé diabético constituem uma das complicações crónicas da Diabetes *Mellitus* (DM), com um risco de desenvolvimento ao longo da vida que pode atingir 34%, estando associadas à polineuropatia periférica e doença arterial periférica. Contudo, nem todas as lesões em pacientes com DM são necessariamente filiadas nestas entidades, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial. Uma das etiologias negligenciadas é o penfigoide bolhoso, uma patologia autoimune caracterizada pela formação de lesões bolhosas cutâneas, que podem mimetizar úlceras do pé diabético. Este quadro clínico é um efeito adverso reconhecido, embora raramente reportado, dos inibidores da dipeptidil peptidase tipo 4 (iDPP-4), em especial a vildagliptina.

**Caso Clínico:** Relata-se o caso de um homem de 74 anos com DM 2, diagnosticada há 37 anos, sob insulina pré-mistura e metformina com vildagliptina, com mau controlo metabólico crónico. O paciente é seguido em consulta de Pé Diabético desde 2005, por pé neuroisquémico com úlceras recorrentes. Destacam-se ainda uma pontagem femoro-poplítea em 2018 e uma cirurgia para alongamento do tendão de Aquiles em 2023. Em 2024, após uma queda com traumatismo dos membros inferiores, surgiram lesões vesico-bolhosas na face anterior da perna esquerda. Estas foram inicialmente atribuídas a insuficiência venosa periférica, sem melhoria significativa com os cuidados de penso instituídos, apesar da exclusão de infeção ou isquemia significativa. Dado o aumento progressivo do número de lesões, com bolhas tensas e exulcerações em fundo de placa eritematosa de configuração urticariforme, foi solicitada avaliação por Dermatologia, tendo-se assumido o diagnóstico de penfigoide bolhoso associado à vildagliptina, iniciada cerca de 1 ano antes, após troca de sitagliptina. Após interrupção do fármaco e tratamento local (perfuração de novas bolhas e aplicação tópica de soluto de eosina 2% e clobetasol), o quadro evoluiu favoravelmente com cicatrização das lesões pré-existentes e ausência de novas bolhas.

**Conclusão:** Este caso enfatiza a importância de considerar etiologias menos comuns, como o penfigoide bolhoso, no diagnóstico diferencial de lesões cutâneas em pacientes com DM, destacando ainda a forte associação entre iDPP-4 e esta patologia. O reconhecimento precoce desta condição e a descontinuação do agente implicado podem prevenir intervenções desnecessárias e promover uma recuperação célere, melhorando a qualidade de vida do doente.

## CO05 – Inv. Clínica

**NÍVEIS CIRCULANTES DE CEACAM1 COMO BIOMARCADORES DE ESTEATOSE HEPÁTICA, EM CONTEXTO METABÓLICO, EM INDIVÍDUOS DO PREVADIAB2**

**Pattarrão R.S.**<sup>1</sup>, Meneses M.J.<sup>1</sup>, Ghadieh H.E.<sup>2</sup>, Herrera L.<sup>1</sup>, Duarte S.<sup>3</sup>, Ribeiro R.T.<sup>4</sup>, Raposo J.F.<sup>5</sup>, Schmitt V.<sup>6</sup>, Singer B.B.<sup>6</sup>, Gastaldelli A.<sup>7</sup>, Penha Gonçalves C.<sup>4</sup>, Najjar S.M.<sup>2</sup>, Macedo M.P.<sup>1</sup>

- 1 - Investigação, NOVA Medical School, Lisboa, Portugal
- 2 - Investigação, Heritage College of Osteopathic Medicine, Ohio University, Athens, EUA
- 3 - Endocrinologia, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL, EUA
- 4 - Investigação, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal
- 5 - Diabetologia, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal
- 6 - Investigação, Medical Faculty, University of Duisburg-Essen, Essen, Alemanha
- 7 - Investigação, National Research Council (CNR), Pisa, Itália

**Introdução:** A *clearance* hepática da insulina (IC) desempenha um papel essencial no desenvolvimento da diabetes tipo 2 (DM2) e da doença hepática esteatótica associada ao metabolismo (MASLD). A CEACAM1 (*carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1*) é uma glicoproteína transmembranar fosforilada em resposta à insulina, que promove a IC por endocitose mediada pelo recetor. A esteatose hepática está associada à redução da IC, influenciando a resistência à insulina.

**Objetivos:** Avaliar se os níveis circulantes de CEACAM1 refletem alterações metabólicas e resistência à insulina em indivíduos do PREVADIAB2.

**Material e Métodos:** No estudo PREVADIAB2 (n = 1019), o estadió da diabetes foi avaliado através de um OGTT. A CEACAM1 foi avaliada por ELISA, e os índices de esteatose hepática e parâmetros metabólicos da insulina foram calculados. Uma análise hierárquica de *clusters* integrou o HOMA-IR (resistência à insulina), ISR em jejum (secreção de insulina), IC em jejum (*clearance* de insulina), IGI (secreção de insulina na primeira fase) e a CEACAM1 circulante.

**Resultados:** Com a progressão para a pré-diabetes e DM2, observou-se aumento no IMC, resistência à insulina (HOMA-IR), esteatose hepática e secreção de insulina, acompanhado por redução da IC e dos níveis circulantes de CEACAM1, indicando hiperinsulinémia compensatória. A prevalência de esteatose aumentou com a progressão da doença e foi associada à diminuição dos níveis de CEACAM1. A análise hierárquica revelou quatro *clusters* distintos. Nos *clusters* com indivíduos com normoglicémia, menor obesidade, IC elevada e esteatose reduzida, houve correlação positiva entre a IC e a CEACAM1. Por outro lado, em *clusters* com maior IMC e esteatose avançada, observou-se maior resistência à insulina e hiperinsulinémia, decorrente de maior secreção de insulina e menor IC, acompanhadas por níveis reduzidos de CEACAM1 e menor correlação entre IC e CEACAM1.

**Conclusão:** O estudo revelou um aumento progressivo da resistência à insulina, hiperinsulinémia, IMC e esteatose hepática, com declínio nos níveis circulantes de CEACAM1. A análise de *clusters* revelou uma redução da IC associada à diminuição de CEACAM1 em casos avançados de esteatose hepática. Estes resultados sugerem que a CEACAM1 é um biomarcador promissor para monitorizar a progressão da doença metabólica, sendo útil para avaliar o risco metabólico em indivíduos com obesidade ou elevado risco de DM2 com doença hepática concomitante.

## CO06 – Inv. Clínica

**PERFIL DE RISCO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM PESSOAS COM DIABETES TIPO 2: ANÁLISE DE PARÂMETROS CLÍNICOS E PERSPECTIVA DOS DOENTES**

**Ribeiro R.**<sup>1</sup>, Andrade R.<sup>1</sup>, Almeida I.<sup>2</sup>, Nobre S.<sup>3</sup>, Silva M.<sup>4</sup>, Santo S.<sup>2</sup>, Nascimento do Ó D.<sup>3</sup>, Ferreira S.<sup>5</sup>, Barros M.<sup>4</sup>, Boavida J.<sup>6</sup>, Matos P.<sup>5</sup>, Raposo J.<sup>7</sup>

- 1 - Investigação, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal
- 2 - Cardiopneumologia, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal
- 3 - Enfermagem, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal
- 4 - Farmácia, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal
- 5 - Cardiologia, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal
- 6 - Endocrinologia, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal
- 7 - Diabetologia, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal

**Introdução:** A população com insuficiência cardíaca (IC) apresenta uma prevalência elevada de diabetes. No entanto, o reconhecimento da insuficiência cardíaca como uma das complicações da diabetes é ainda diminuto face às suas outras complicações. A determinação dos níveis sanguíneos de NT-proBNP, tal como de outros peptídeos natriuréticos, fornece hoje um conjunto de biomarcadores de diagnóstico e prognóstico de insuficiência cardíaca. Assim, urge alargar o conhecimento clínico sobre a personalização da avaliação de risco de IC.

**Objetivos:** O objetivo geral deste estudo é o de determinar o nível de risco de IC numa população de pessoas com diabetes tipo 2, através da quantificação de NT-proBNP, e avaliar as alterações cardíacas observadas nas pessoas identificadas em risco de desenvolver a condição.

**Metodologia:** Estudo transversal, com amostragem por conveniência de adultos com diabetes tipo 2 numa clínica especializada. Foi realizada a quantificação do NT-proBNP em sangue venoso, através do Cobas h232 (Roche), para além da recolha de variáveis socio-demográficas, clínicas e de consumo de recursos de saúde, e aplicação de questionários de estilos de vida e literacia em saúde, e de resultados relacionados pelos pacientes (PROM), nomeadamente em relação à auto-perceção da situação cardíaca. Perante um valor de NT-proBNP superior a 125 pg/mL, conforme *guideline*, a pessoa com diabetes era referenciada para a realização de ecocardiografia (GE VIVID T8).

**Resultados:** Foram incluídas no estudo 500 pessoas com diabetes tipo 2, com idade média de 61,8 ± 8,0 anos, sendo 45,6% do sexo feminino. Na população estudada, 116 indivíduos (23,2%) apresentaram valor de NT-proBNP superior ao *cut-off* estipulado, mantendo-se a proporção entre sexos. Destes, 86,2% aceitaram a realização da ecocardiografia. No seguimento, 71,0% dos indivíduos em risco de IC avaliados apresentaram alterações cardíacas significativas. Assim, 63,4% das pessoas com diabetes observadas apresentaram disfunção diastólica. 6,1% apresentaram fração de ejeção reduzida e 4,9% apresentaram fração de ejeção levemente reduzida. Os dados de estilo de vida foram correlacionados por quartis de NT-proBNP.

**Conclusão:** O presente estudo oferece a perspetiva de que a medição do NT-proBNP assiste na identificação precoce de insuficiência cardíaca presente ou iminente em pessoas com diabetes, mesmo na ausência de sintomatologia, facilitando a intervenção personalizada.

*Agradecimentos:* Este estudo foi realizado com o apoio da Roche

## CO07 – Inv. Clínica

### DIAGNÓSTICO DE HIPERGLICEMIA INTERMÉDIA ATRAVÉS DO VALOR DE GLICEMIA À PRIMEIRA HORA DA PROVA DE TOLERÂNCIA À GLICOSE ORAL EM ADULTOS COM OBESIDADE/PRÉ-OBESIDADE

**Serranito M.S.**, Oliveira Torres J., Bolas A.F., Bernardo Costa J., Cunha N., Rodrigues I., Silva Nunes J.

Endocrinologia, Unidade Local de Saúde de São José, Lisboa, Portugal

**Introdução:** A hiperglicemia intermédia (HI) é um fator de risco para diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e confere maior risco cardiovascular. A sua deteção precoce permite prevenir ou retardar a evolução para DM2 e complicações associadas. Em 2024, a *International Diabetes Federation* recomendou a inclusão do valor de glicemia plasmática (GP) à primeira hora (GP1h) na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) de 155 mg/dL como critério para HI, dado ser mais sensível que a HbA1c, glicemia em jejum (GJ) e GP à 2ª h na PTGO (GP2h) no diagnóstico de HI.

**Objetivos:** Determinar a proporção de adultos com obesidade/pré-obesidade e tolerância normal à glicose (TNG), segundo os critérios prévios, que apresentavam GP1h  $\geq$  155 mg/dL, bem como determinar os valores de GP1h em doentes com pelo menos um critério de HI.

**Material e Métodos:** Foram avaliados 1069 resultados de PTGO que incluíram GP1h, de 871 doentes. Excluíram-se puérperas e doentes normoponderais, submetidos a cirurgia bariátrica ou sob terapêutica anti-hiperglicemiante. Definiu-se TNG como HbA1c  $<$  5,7%, GJ  $<$  100 mg/dL e GP2h  $<$  140 mg/dL. A análise estatística foi realizada com o *software SPSS Statistics v.29.0*, com nível de significância estatística de 5%.

**Resultados:** Analisaram-se 518 resultados de PTGO relativos a 500 doentes. Entre os 264 doentes com TNG, 84% eram mulheres, e apresentavam idade média de  $42,2 \pm 12,6$  anos. O índice de massa corporal (IMC) variou entre 25,0 e 75,5 kg/m<sup>2</sup>, com média de  $42,3 \pm 6,4$  kg/m<sup>2</sup>. Em 54 doentes com TNG (20,5%), o valor de GP1h foi  $\geq$  155 mg/dL. Este grupo tinha idade média superior em relação aos doentes com GP1h  $<$  155 mg/dL ( $46,2 \pm 12,0$  vs  $41,1 \pm 12,6$  anos,  $p < 0,05$ ). Não se verificou associação com IMC ou sexo entre os doentes com GP1h  $\geq$  155 mg/dL e GP1h  $<$  155 mg/dL. Dos 191 doentes com, pelo menos, um critério de HI, a GP1h variou entre 73 e 317 mg/dL, com valor médio de  $173,4 \pm 40,9$  mg/dL; destes doentes, 58 (30,4%) apresentaram GP1h  $<$  155 mg/dL. Nestes 191 indivíduos, não se verificou diferença em relação ao sexo, idade ou IMC entre os subgrupos com GP1h  $<$  155 mg/dL e GP1h  $\geq$  155 mg/dL.

**Conclusão:** Nesta amostra de adultos com obesidade/pré-obesidade, cerca de um quinto dos doentes apresentava HI somente com recurso à GP1h, reforçando a importância da inclusão desta métrica na identificação precoce de disglucemia. Contudo, cerca um terço dos doentes com HI apresentaram GP1h  $<$  155 mg/dL, sugerindo que esta métrica não deve ser utilizada isoladamente no rastreio da HI.

## CO08 – Inv. Clínica

### CAUSAS DE MORTE EM DOENTES COM DIABETES: IMPACTO DO TEMPO DE EVOLUÇÃO DE DOENÇA E COMPLICAÇÕES

**Almeida M.**<sup>1</sup>, Capitão R.<sup>1</sup>, Duarte D.<sup>1</sup>, Pinto L.<sup>2</sup>, Henriques F.<sup>1</sup>, Quítalo A.<sup>1</sup>, Cordeiro M.C.<sup>1</sup>

1 - Endocrinologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

2 - Endocrinologia, IPO Lisboa Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

**Introdução:** A diabetes *mellitus* associa-se a risco aumentado de mortalidade prematura. Um mau controlo metabólico potencia o surgimento de complicações cardiovasculares, renais, infecciosas, entre outras. Conhecer as principais causas de morte dos doentes seguidos na consulta de Diabetologia é essencial para prevenir a mortalidade. O objetivo deste estudo é caracterizar as causas de óbito dos doentes seguidos em consulta e relacioná-las com o controlo metabólico, tempo de evolução da doença e presença de complicações.

**Métodos:** Foram rastreados os doentes seguidos no serviço com óbito registado entre 2022 e 2024 e recolhidos dados relativos ao sexo, idade, tipo de diabetes, complicações, tempo de evolução, terapêutica, hemoglobina glicada e causa de óbito destes doentes.

**Resultados:** Identificaram-se 87 doentes (53 homens, 34 mulheres), com idade média de 70,6 anos ( $\pm$  11,8; 32-89 anos), inferior à esperança média de vida em Portugal (81,2 anos). A diabetes foi classificada como tipo 1 em 7 doentes (8%), tipo 2 em 64 (73,6%), induzida por fármacos em 8 (9,2%), pós-transplante em 5 (5,7%) e por doença pancreática em 3 (3,4%). Complicações (macro/microvasculares) estavam presentes em 65 doentes (74,7%), com tempo médio de doença de 19,5 anos. 80 doentes (92%) encontravam-se sob insulino-terapia. Das 51 causas de óbito conhecidas (36 desconhecidas), as etiologias foram: doenças infecciosas (37,2%), neoplasias (25,5%), doenças do sistema circulatório (21,6%), genito-urinário (5,9%), digestivo (3,9%), respiratório (2,0%), metabólico (2,0%) e trauma (2,0%). Os doentes foram atribuídos ao Grupo 1 (n=35) caso apresentassem uma causa de óbito possivelmente relacionadas com diabetes – infecciosa, cardiovascular, renal, metabólica ou neoplásica (neoplasias com prevalência aumentada na diabetes) e ao Grupo 2 se etiologia não relacionada com a diabetes (n = 16). Os valores médios de hemoglobina glicada não diferiram significativamente (8,1% vs. 7,6%), mas o grupo 1 apresentou maior tempo médio de evolução da doença (20,3 vs. 14,2 anos) e maior número de complicações (2,1 vs. 1 por doente).

**Conclusões:** Este estudo permitiu concluir que a duração da doença e o número de complicações são fatores determinantes nas causas de óbito relacionadas com a diabetes, reforçando a importância do tratamento precoce. Embora a mortalidade na diabetes esteja frequentemente associada a eventos cardiovasculares, é crucial considerar outras etiologias, como infeções, a principal causa de morte na nossa população.

## CO09 – Inv. Clínica

**IMPACTO DA COEXISTÊNCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 E DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA NA COMPOSIÇÃO CORPORAL E INGESTÃO NUTRICIONAL: UM ESTUDO TRANSVERSAL**

**Barros N.**<sup>1</sup>, Lages M.<sup>1</sup>, Pimenta S.<sup>2</sup>, Hipólito N.<sup>2</sup>, Flora S.<sup>2</sup>, Cruz J.<sup>2</sup>, Guarino M.P.<sup>2</sup>

1 - Nutrição, Center for Innovative Care and Health Technology (ciTechCare), Leiria, Portugal

2 - Investigação, Center for Innovative Care and Health Technology (ciTechCare), Leiria, Portugal

**Introdução:** A diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) e a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) estão frequentemente associadas, com a prevalência de DPOC em doentes com DMT2 a variar entre 2% e 37%. A hiperglicemia na DMT2 pode agravar a DPOC, enquanto a inflamação crónica e o uso de corticosteroides na DPOC aumentam o risco de DMT2. Ambas afetam a composição corporal; no entanto, o impacto da sua coexistência na composição corporal e ingestão nutricional ainda se desconhece.

**Objetivos:** Analisar o impacto da coexistência de DMT2 e DPOC na composição corporal e nos padrões de ingestão nutricional, comparativamente a indivíduos com DMT2 isolado.

**Material e Métodos:** Este estudo transversal comparou a composição corporal (bioimpedância – SECA® mBCA 525) e o padrão de ingestão alimentar (Questionário de Frequência Alimentar) entre homens com apenas DMT2 ou DMT2 e DPOC. Foram excluídos doentes com alteração da terapêutica farmacológica ≤ 3 meses ou participação atual/regular em programas de reabilitação/alteração de estilos de vida. Foram utilizados os testes t-Student ou Mann-Whitney, de acordo com a normalidade dos dados, considerando uma significância estatística de 0,05.

**Resultados:** Foram incluídos 25 homens (68,3 ± 8,2 anos; DMT2 isolado, n = 14 e DMT2 e DPOC, n = 11; IMC de 30 ± 3,6 kg/m<sup>2</sup> e de 29,5 ± 4 kg/m<sup>2</sup>, respetivamente). O grupo DPOC e DMT2 apresentou valores significativamente inferiores de massa livre de gordura (51,8 ± 4,4 kg vs. 58,8 ± 9,4 kg, p = 0,041) e de massa muscular esquelética (MME) do membro superior direito [(1,5(1,3–1,6) kg vs. 1,7 (1,6–1,9) kg, p = 0,03]. Verificou-se uma tendência para menor MME total (24,1 ± 3,0 kg vs. 27,6 ± 5,3 kg, p = 0,072) no grupo DPOC e DMT2 em comparação com o grupo DMT2.

O grupo DPOC e DMT2 apresentou uma tendência para menor ingestão proteica (69,6 ± 21,6 g vs. 93,2 ± 35,1 g, p = 0,063) e valores significativamente inferiores de vitamina C [(101,9(95,7–173,6) vs. 156,5(140,8–248,2) mg, p=0,025)] e selénio (70,8 ± 19,5 mcg vs. 105,1 ± 48,2 mcg, p = 0,037) comparativamente com o grupo DMT2.

**Conclusão:** Os resultados sugerem que existem diferenças na composição corporal e na ingestão alimentar entre indivíduos com DMT2 quando associada à DPOC. Estas diferenças podem ter implicações na gestão da sintomatologia e na progressão destas doenças. No entanto, são necessários mais estudos, com amostras maiores, para aprofundar o conhecimento do impacto da sua coexistência, de forma a orientar estratégias terapêuticas mais eficazes.

## CO10 – Inv. Clínica

**IMPACTO DAS TECNOLOGIAS NA DIABETES PARA CONTROLO E MONITORIZAÇÃO DE GRÁVIDAS COM DIABETES TIPO 1 – UM ESTUDO RETROSPECTIVO**

**Rocha Jesus N.**, Tavares P., Carmona Alexandrino H., Penso Gonçalves M., Silva Gadelho L., Sá Sousa A., Rocha G., Martinho M., Almeida Ferreira M., Ramalho D., Correia S., Oliveira M.J.

Endocrinologia, Unidade Local de Saúde de Gaia e Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

**Introdução:** A Diabetes Tipo 1 (DT1) durante a gravidez está associada a um maior risco de abortamento, malformações congénitas e complicações neonatais, devido à hiperglicemia materna. Os sistemas de monitorização de glicose intersticial (SMGI) e de perfusão subcutânea de insulina (PSCI) têm o potencial de otimizar o controlo glicémico e melhorar os desfechos obstétricos, mas o seu impacto ainda carece de investigação.

**Objetivos:** Avaliar o impacto do uso de tecnologias na diabetes, por grávidas com DT1, no controlo metabólico e complicações obstétricas e neonatais.

**Métodos:** As grávidas com DT1 seguidas entre 2020 e 2023 foram divididas em três grupos de acordo com o modo de administração de insulina e monitorização da glicose: (1) múltiplas administrações diárias de insulina (MADI) e pesquisa de glicemia capilar (PGC); (2) MADI e SMGI e (3) PSCI e SMGI. Foram excluídos outros tipos de diabetes, gravidez gemelar e abortamentos.

**Resultados:** Foram identificadas 25 gestações de 24 mulheres com DT1, com idade média de 30,6 ± 4,8 anos, duração mediana da DT1 de 13 anos (amplitude interquartilica [AIQ] 8), média de HbA1c prévia à gravidez de 8,5 ± 2,0% e média da dose total diária de insulina (DTDI) de 0,67 ± 0,06U/kg/dia. Os SMGI foram usados em 13 casos (52%) e PSCI em 7 casos (28%). Ao longo da gravidez, o controlo metabólico melhorou (mediana de HbA1c 3<sup>o</sup>T 6,95% [AIQ: 0,95], p < 0,001), com um ganho ponderal médio de 10,4 ± 3,0 kg e as DTDI média no 3<sup>o</sup>T de 0,66 ± 0,04U/kg/dia. Cerca de 1/3 (n = 8) dos partos foram prematuros (< 37 semanas de gestação), 7 casos (28%) foram internados em unidade de cuidados intensivos neonatal e 3 casos (12%) apresentaram uma malformação congénita. O z-score do peso ao nascimento foi em média de 1,15 ± 0,28 dp, sendo 13 (52%) recém-nascidos grandes para a idade gestacional. A mediana do APGAR ao 5<sup>o</sup> minuto foi de 10 (AIQ 1,0), sendo o grupo 3 significativamente superior ao grupo 1.

**Conclusões:** Apesar de não se terem identificado diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, o estudo reforça a importância do seguimento intensivo e da educação terapêutica durante a gravidez em mulheres com DT1. Este período representa uma oportunidade para promover medidas de estilo de vida saudável e otimizar o controlo metabólico, com potencial impacto positivo nos desfechos maternos e neonatais.

## CO11 – Inv. Clínica

### IMPACTO EMOCIONAL DA DIABETES MELLITUS: AVALIAÇÃO DO *DISTRESS* E QUALIDADE DE VIDA

**Torrão Pinheiro A.**, Vilaverde J., Garrido S., Silva Santos T., Teixeira S.

Endocrinologia, Unidade Local de Saúde de Santo António, Porto, Portugal

**Introdução:** A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crónica que exige uma gestão complexa e contínua, frequentemente associada a um impacto significativo na qualidade de vida e bem-estar. O *distress* relacionado com a DM refere-se ao impacto emocional específico de viver com DM, associando-se a pior controlo glicémico e a redução no bem-estar.

**Objetivos:** Avaliar a qualidade de vida e a presença de *distress* relacionado com a diabetes nas pessoas com DM em seguimento no nosso centro.

**Material e Métodos:** Estudo transversal realizado no âmbito do Dia Mundial da Diabetes de 2024, baseado no envio por correio eletrónico de um questionário online a todas as pessoas registadas na plataforma do *LibreView* no nosso centro e com email disponível. O questionário incluiu informações sobre o tipo de DM (DM tipo 1, tipo 2 ou outro tipo) e duas escalas validadas: o Índice de Bem-Estar da OMS (WHO-5) e a *Problem Areas in Diabetes-5* (PAID-5). A WHO-5 é uma escala composta por cinco itens, com pontuações que variam de 0 a 25, em que valores mais elevados indicam melhor qualidade de vida. Uma pontuação inferior a 13 reflete um fraco bem-estar e necessidade de avaliação de depressão. A PAID-5 inclui cinco itens, com pontuações que variam de 0 a 20, sendo que uma pontuação igual ou superior a 8 é considerada indicativa de *distress* relacionado com a DM.

**Resultados:** Responderam 177 pessoas com DM, dos quais 87,6% (n = 155) reportaram ter DM tipo 1. Na escala WHO-5, a pontuação média foi de  $14,3 \pm 4,9$  com 29,9% (n = 53) das pessoas apresentando uma pontuação inferior a 13. Relativamente à PAID-5, a pontuação média foi de  $9,5 \pm 4,8$ , com 46,3% (n = 82) das pessoas atingindo valores iguais ou superiores a 8. Não existiu correlação entre a pontuação final das duas escalas (p = 0,36).

**Conclusão:** Os resultados destacam a relevância do impacto emocional da DM e a prevalência de *distress* e fraco bem-estar na população estudada, corroborando estudos anteriores. Estes achados reforçam a importância de integrar avaliações psicológicas na prática clínica, promovendo intervenções dirigidas para melhorar o bem-estar e reduzir o *distress* nas pessoas com DM. Ferramentas como a WHO-5 e a PAID-5 mostram-se úteis na identificação precoce de pessoas em risco de *distress* ou depressão e estão validadas para a população portuguesa. Futuras investigações devem explorar intervenções personalizadas e multidisciplinares para mitigar o *distress* e melhorar a qualidade de vida nesta população.

## CO12 – Inv. Clínica

### ALBUMINA GLICADA: UMA ALTERNATIVA NO CONTROLO GLICÉMICO DA DIABETES TIPO 2

**Abrantes A.M.**<sup>1</sup>, Cruz Carvalho I.<sup>1</sup>, Alves M.<sup>1</sup>, Gaspar P.<sup>1</sup>, Sarmento F.<sup>1</sup>, Sarmento Rodrigues S.<sup>1</sup>, Gano R.<sup>1</sup>, Ardérius M.<sup>1</sup>, Rocha J.<sup>2</sup>, Alves Cardoso A.<sup>1</sup>, Ferreira S.<sup>3</sup>, Silva J.<sup>1</sup>, Magalhães N.<sup>1</sup>, Sargento D.<sup>1</sup>, Lemos C.<sup>4</sup>, Gómez N.<sup>1</sup>, Jordão A.<sup>1</sup>

1 - Medicina Interna, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa, Portugal

2 - Endocrinologia, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa, Portugal

3 - Enfermagem, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa, Portugal

4 - Patologia Clínica, Unidade Local de Saúde de Santa Maria, Lisboa, Portugal

**Introdução:** A diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença crónica de elevada prevalência, caracterizada por um metabolismo anormal de hidratos de carbono. Embora a hemoglobina glicada (HbA1c) seja amplamente utilizada para monitorizar o controlo glicémico, apresenta limitações em condições específicas, como insuficiência renal, anemia e gravidez. A albumina glicada (AG), que reflete alterações glicémicas a curto prazo, surge como uma alternativa com potencial para complementar ou substituir a HbA1c em cenários onde o seu uso é mais limitado.

**Objetivos:** Comparar a relação da AG e da HbA1c entre si e com a glicémia média e a variabilidade glicémica em indivíduos com DM2.

**Material e Métodos:** Estudo prospectivo longitudinal observacional ao longo de 20 semanas, incluindo 26 adultos com DM2 utilizadores do sistema de monitorização contínua *FreeStyle Libre*<sup>®</sup>. Foram excluídos indivíduos em diálise, sob terapêutica com corticóides ou agentes estimuladores de eritropoietina e grávidas. Foram recolhidos dados demográficos e aferidas complicações crónicas micro e macrovasculares, bem como complicações agudas. Em cinco visitas (semanas 0, 4, 8, 12 e 20), foram avaliados os seguintes: HbA1c, AG, Péptido C e relatórios do *Freestyle Libre*. As relações entre HbA1c, AG, glicémia média e variabilidade glicémica foram analisadas através do teste de Spearman.

**Resultados:** A média de idade dos participantes foi de  $64,17 \pm 10,79$  anos, sendo 62,50% do sexo masculino. As comorbilidades mais prevalentes foram hipertensão arterial (84,62%), dislipidémia (80,77%) e obesidade (50,00%). As HbA1c e AG apresentaram uma correlação moderada positiva ( $r_s > 0,60$ ). A relação entre AG e a variabilidade glicémica foi moderada, mais forte na visita 1 ( $r_s = 0,63$ ) e menor na visita 5 ( $r_s = 0,33$ ). Além disso, a AG apresentou correlação moderada a alta com a glicémia média, com coeficientes variando entre 0,59 e 0,81. A HbA1c demonstrou uma relação muito forte com a glicémia média em todas as visitas, com coeficientes variando entre 0,83 e 0,97. Observou-se uma correlação positiva moderada entre a variabilidade glicémica e os valores de HbA1c em todas as visitas, com coeficientes de correlação variando de 0,50 (visita 5) a 0,62 (visita 3).

**Conclusão:** A albumina glicada revelou ser um marcador útil na monitorização do controlo metabólico, com uma relação consistente com a HbA1c e glicémia média. Estes resultados sugerem a complementaridade entre HbA1c e AG na avaliação metabólica em indivíduos com DM2.

## CO13 – Inv. Fundamental

### O IMPACTO DA DIABETES TIPO 2 NA EXPRESSÃO GENÉTICA DE ENZIMAS DO METABOLISMO DA FRUTOSE

Reis Costa A.<sup>1</sup>, Pereira M.J.<sup>2</sup>, Jones J.<sup>3</sup>, Eriksson J.W.<sup>4</sup>

- 1 - Não profissional de saúde, Instituto de Investigação Interdisciplinar (iiiUC), Programa Doutoral em Biologia Experimental e Biomedicina (PDBEB), Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 2 - Não profissional de saúde, Uppsala University Hospital, Uppsala, Suécia
- 3 - Não profissional de saúde, Centro de Neurociências e Biologia Celular (CNC-UC), Instituto de Investigação Interdisciplinar (iiiUC), Coimbra, Portugal
- 4 - Diabetologia, Uppsala University Hospital, Uppsala, Suécia

**Introdução:** É estimado que a hiperglicemia ative a síntese endógena de frutose através da via dos Polióis (POP) durante a Diabetes Tipo 2 (DT2). A ativação da POP tem vindo a ser associada ao desenvolvimento de comorbidades, porém o seu impacto no tecido adiposo é ainda pouco conhecido.

**Objetivo:** Avaliar a expressão das enzimas do metabolismo da frutose no tecido adiposo de indivíduos com e sem DT2.

**Material e Métodos:** Os voluntários foram recrutados no ambulatório do hospital universitário da Universidade de Uppsala. O desenho experimental e a caracterização clínica foram previamente publicados.<sup>(1)</sup> Em resumo, 20 indivíduos com DT2 (10 homens e 10 mulheres, 41 - 71 anos, 22,4 - 39,9 Kg/m<sup>2</sup>) foram emparelhados com 20 sujeitos sem DT2 (10 homens e 10 mulheres, 34 - 72 anos, 22,8 - 38,4 Kg/m<sup>2</sup>) com base na sua idade, sexo e índice de massa corporal. Biópsias de agulha de tecido adiposo subcutâneo foram usadas para a análise transcriptómica da expressão genética das enzimas do metabolismo da frutose. A análise estatística incluiu testes de Mann-Whitney e correlações de Spearman ajustadas para a descoberta de falsos positivos. Os resultados foram expressos como médias com intervalos interquartis. Um dos homens foi removido da análise devido à baixa qualidade dos dados de transcriptómica obtidos a partir da sua amostra.

**Resultados:** Os sujeitos com DT2 apresentaram a expressão genética de frutocinase, a enzima que catalisa a reação limitante da frutólise, significativamente mais baixa que os sujeitos sem DT2 ( $p < 0,05$ ). Relativamente à via das pentoses, a expressão genética da transcetolase, a enzima que catalisa a reação limitante do modo redutivo, e da transaldolase encontraram-se significativamente mais baixas em indivíduos com DT2 ( $p < 0,01$  e  $p < 0,05$ , respetivamente). Além do mais, a expressão genética de transcetolase correlacionou-se negativamente com os níveis de glucose em jejum ( $p < 0,05$ ) e após o teste oral de tolerância à glucose ( $p < 0,01$ ), bem como com a razão tecido adiposo visceral para subcutâneo nos sujeitos com DT2 ( $p < 0,05$ ). Finalmente, a expressão genética da desidrogenase do fosfogluconato, uma das enzimas do modo oxidativo da via das pentoses fosfato, estava também significativamente mais baixa em sujeitos com DT2 ( $p < 0,01$ ).

**Conclusão:** Em suma, os resultados observados sugerem que a DT2 está associada a menores níveis de expressão genética de enzimas da frutólise e de ambos os ramos da via das pentoses fosfato no tecido adiposo.

#### Bibliografia:

- 1 - Pereira MJ, Skrtic S, Katsogiannos P, Abrahamsson N, Sidibeh CO, Dahgam S, et al. Impaired adipose tissue lipid storage, but not altered lipolysis, contributes to elevated levels of NEFA in type 2 diabetes. Degree of hyperglycemia and adiposity are important factors. *Metabolism*. 2016 Dec; 65(12): 1768-1780. doi: 10.1016/j.metabol.2016.09.008.

## CO14 – Inv. Fundamental

### N-ACETYLSPARTYLGLUTAMIC ACID (NAAG): A NOVEL HIPPOCAMPAL COMPENSATORY MECHANISM AGAINST GLUCOSE INTOLERANCE IN OBESITY?

Caramelo B.<sup>1</sup>, Mendes V.M.<sup>2</sup>, Cortez A.<sup>2</sup>, Monteiro Alfredo T.<sup>3</sup>, Sereno J.<sup>4</sup>, Martins J.<sup>5</sup>, Castelo Branco M.<sup>6</sup>, Matafome P.<sup>7</sup>, Manadas B.<sup>2</sup>

- 1 - Investigação; Instituto de investigação Clínica e Biomedicina (iCIBR) e Laboratório de Fisiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra; Centro para a Inovação da Biomedicina e Biotecnologia (CIBB), Universidade de Coimbra; Centro Académico de Coimbra (CAC), Coimbra, Portugal
- 2 - Investigação; Centro para a Inovação da Biomedicina e Biotecnologia (CIBB), Universidade de Coimbra; Centro de Neurociências e Biologia Molecular (CNC), Faculdade de Medicina, Pólo 1, Universidade de Coimbra; Coimbra, Portugal
- 3 - Investigação; Instituto de investigação Clínica e Biomedicina (iCIBR) e Laboratório de Fisiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra; Centro para a Inovação da Biomedicina e Biotecnologia (CIBB), Universidade de Coimbra; Centro Académico de Coimbra (CAC), Coimbra, Portugal; Grupo de Estudos em Biotecnologia e Bioprospeção Aplicados ao Metabolismo (GEB-BAM), Universidade Federal de Grande Dourados, Dourados, Brasil
- 4 - Investigação; Centro de Neurociências e Biologia Molecular (CNC), Faculdade de Medicina, Pólo 1, Universidade de Coimbra; Instituto de Coimbra para Imagem Biomédica e Investigação Translacional (CIBIT), Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS), Universidade de Coimbra; Coimbra, Portugal
- 5 - Investigação; Instituto de investigação Clínica e Biomedicina (iCIBR) e Laboratório de Fisiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra; Centro para a Inovação da Biomedicina e Biotecnologia (CIBB), Universidade de Coimbra; Centro Académico de Coimbra (CAC); Instituto de Coimbra para Imagem Biomédica e Investigação Translacional (CIBIT); Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS); Universidade de Coimbra, Portugal
- 6 - Investigação; Instituto de Coimbra para Imagem Biomédica e Investigação Translacional (CIBIT), Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS), Universidade de Coimbra; Coimbra, Portugal
- 7 - Investigação; Instituto de investigação Clínica e Biomedicina (iCIBR) e Laboratório de Fisiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra; Centro para a Inovação da Biomedicina e Biotecnologia (CIBB), Universidade de Coimbra; Centro Académico de Coimbra (CAC); Instituto Politécnico de Coimbra, Coimbra Health School (ESTeSC); Coimbra, Portugal

**Introdução:** A exposição prolongada a dietas hipercalóricas (HFD) é indutora de disfunção na plasticidade sináptica. Mostrámos recentemente a presença de um mecanismo compensatório que envolve o aumento dos níveis de NAAG e glutatona, e é específico para o hipocampo em ratos alimentados com HFD. Contudo, os mecanismos moleculares envolvidos não são ainda compreendidos.

**Objetivos:** O nosso objectivo foi estudar os mecanismos moleculares de desregulação sináptica e metabólica, bem como a evolução temporal destes eventos.

**Material e Métodos:** Ratos machos Wistar foram divididos em 3 grupos (n=8): controlo (*standard diet* – SD, 10 semanas); obesidade (HFD, 10 semanas); T2DM (HFD, 10 semanas + dose baixa de STZ, 35 mg/kg, ip, semana 4). Após o tratamento, os animais foram sujeitos a espectralopia de ressonância magnética de prótons (1H-MRS) no hipocampo para analisar metabolitos. Este foi recolhido para proteómica. Proteínas com VIP > 0,9 e  $p < 0,05$  foram consideradas para análise de *clusters* (Mfuzz, RStudio).

**Resultados:** Identificámos 4 *clusters* de proteínas. O *cluster* 1 identificou proteínas aumentadas em ratos HFD relacionadas com elevados níveis de cálcio, independentemente dos marcadores de dismetabolismo da glicose. Estes, em conjunto com elevados níveis de glutamina, sugerem hiperexcitabilidade. Esta relação é corroborada pelos *clusters* 2 e 3, os quais mostram a sobre-regulação de diversas proteínas envolvidas na sinapse GABAérgica nos mesmos animais, bem como no controlo da homeostasia de cálcio. As alterações anteriores mantêm-se maioritariamente inalteradas no grupo HFD + STZ. Verifica-se ainda a sobre-ativação do NAAG e uma perda de atividade GABAérgica

nos ratos HFD, que parece ser contrariada pela expressão reduzida de recetores AMPA. O *cluster* 3 mostra também uma neurogênese progressivamente mais danosa e diminuição de adesão celular nos grupos HFD e HFD + STZ. O *cluster* 4 corrobora esta progressividade, ocorrendo simultaneamente com uma ativação de apoptose, transporte e acumulação da beta-amiloide, e proteínas envolvidas nas defesas antioxidantes nos ratos diabéticos.

**Conclusão:** Ratos com obesidade apresentam um hipocampo hiperativo que é acompanhado por mecanismos compensatórios, evidenciando a ocorrência de alterações sinápticas prévias ao desmetabolismo de glucose. Mecanismos presentes em danos neuronais são apenas observados em ratos com T2DM. Estes mecanismos poderão ser úteis na compreensão das complicações neuronais presentes em doenças metabólicas.

## CO15 – Inv. Fundamental

### ESTUDO COMPARATIVO DA RELAÇÃO DOS ÍNDICES TyG E AIP COM O DESENVOLVIMENTO DE RESISTÊNCIA À INSULINA E DISFUNÇÃO DO TECIDO ADIPOSEO EM DOENTES COM OBESIDADE E SEM DIABETES

**Carvalho Magalhães C.**<sup>1</sup>, Rosendo Silva D.<sup>1</sup>, Figueiredo J.P.<sup>2</sup>, Matafome P.<sup>2</sup>

1 - Investigação; Instituto de Investigação Clínica e Biomédica (iCBR), Faculdade de Medicina; Universidade de Coimbra; Centro de Inovação em Biomedicina e Biotecnologia (CIBB), Universidade de Coimbra; Coimbra, Portugal

2 - Investigação; Instituto Politécnico de Coimbra; Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra; Coimbra, Portugal

**Introdução:** O diagnóstico precoce da resistência à insulina (RI) é ainda difícil na prática clínica. O índice Triglicéridos-Glucose (TyG) e o índice aterogénico do plasma (AIP) têm sido descritos como preditores de disfunção metabólica, embora a sua relação com a RI e a disfunção do tecido adiposo (TA) não seja ainda completamente conhecida.

**Objetivo:** Relacionar os índices TyG e AIP com o desenvolvimento de RI e disfunção do TA de forma a avaliar a sua utilidade clínica na deteção precoce da RI.

**Métodos:** Em indivíduos com Obesidade (n=47) em diferentes estádios da doença (sensibilidade à insulina (n=7); resistência à insulina e normoglicemia (n=19); Pré-diabetes (n=21)) recrutados na ULS Coimbra, foram analisadas as correlações uni (Pearson ou Spearman) e multivariadas (coeficientes de regressão pelo Método dos Mínimos Quadrados) dos índices TyG e AIP, com o perfil lipídico e glicémico, RI, bioquímica do sangue, adipocinas, e expressão do gene da adiponectina (ADIPOQ) no TA.

**Resultados:** Os índices TyG e AIP correlacionaram-se com os níveis de insulina, índice Ox-HOMA2, função da célula beta, colesterol total e adiponectinemia, bem como com a expressão da adiponectina no TA omental, e de forma mais evidente no grupo com resistência à insulina e normoglicemia. O impacto dos preditores ureia, ox\_b\_cell, colesterol total, adiponectina e HbA1c na estimação do perfil do AIP foi altamente significativo ( $F = 7,683$ ;  $gl_1 = 5$ ;  $gl_2 = 41$ ;  $p < 0,001$ ;  $R^2_{adj} = 0,412$ ). Os valores de AIP foram previstos de forma positiva por níveis de ox\_b\_cell ( $B = 0,517$ ;  $t = 4,170$ ;  $p < 0,001$ ), colesterol total ( $B = 0,243$ ;  $t = 2,119$ ;  $p = 0,04$ ) e HbA1c ( $B = 0,261$ ;  $t = 2,156$ ;  $p = 0,037$ ) mais elevados. A ureia ( $B = -0,440$ ;  $t = -3,415$ ;  $p = 0,001$ ) e a adiponectina ( $B = -0,297$ ;  $t = 2,119$ ;  $p = 0,014$ ) predisseram negativamente os valores AIP. Para o índice TyG, o modelo foi também altamente significativo ( $F = 8,806$ ;  $gl_1 = 5$ ;  $gl_2 = 41$ ;  $p < 0,001$ ,  $R^2_{adj} = 0,459$ ). Níveis mais elevados de Ox\_bel\_cell ( $B = 0,491$ ;  $t = 4,146$ ;  $p = 0,001$ ), colesterol total ( $B = 0,388$ ;  $t = 3,511$ ;  $p = 0,001$ ) e HbA1c ( $B = 0,327$ ;  $t = 2,739$ ;  $p = 0,009$ ) predisseram valores mais elevados do TyG. Padrão inverso ocorre ao nível da ureia ( $B = -0,510$ ;  $t = -4,158$ ;  $p < 0,001$ ) e da leptina ( $B = -0,237$ ;  $t = -2,121$ ;  $p = 0,040$ ).

**Conclusão:** Ambos os índices correlacionam-se com marcadores de disfunção metabólica, RI e disfunção do TA durante o desenvolvimento de RI, sendo a sua determinação de possível utilidade na deteção clínica precoce destas alterações.

## CO16 – Inv. Fundamental

### FUNÇÃO MITOCONDRIAL DO TECIDO ADIPOSEO VISCERAL DE PACIENTES COM OBESIDADE E DIFERENTES PERIFIS GLICÉMICOS

**Mendonça D.A.**<sup>1</sup>, Bernardino R.<sup>1</sup>, Topete M.<sup>1</sup>, Andrade S.<sup>1</sup>, Pereira A.M.<sup>2</sup>, Oliveira S.B.<sup>1</sup>, Costa M.M.<sup>1</sup>, Nora M.<sup>2</sup>, Guimarães M.<sup>2</sup>, Monteiro M.P.<sup>3</sup>, Pereira S.S.<sup>1</sup>

- 1 - Investigação, Instituto de Ciência Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS), Porto, Portugal
- 2 - Cirurgia Geral, Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal
- 3 - Endocrinologia, Instituto de Ciência Biomédicas de Abel Salazar (ICBAS), Porto, Portugal

**Introdução:** A prevalência de obesidade tem aumentado exponencialmente nas últimas décadas e com esta as comorbilidades associadas, nomeadamente a diabetes tipo 2 (T2D). No entanto, está longe de existir uma relação linear entre as duas condições. O estudo da bioenergética de tecidos fundamentais para o equilíbrio glicémico, poderá contribuir para conhecer melhor a relação entre a obesidade e a T2D. Porém, ao contrário do fígado e o músculo, o fluxo de energia no tecido adiposo é ainda mal conhecido, reforçando a importância da sua investigação.

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar a função mitocondrial e as preferências de substrato metabólico do tecido adiposo visceral (VAT) de indivíduos com obesidade e diferentes perfis glicémicos.

**Métodos:** Foram recolhidas amostras de VAT no decorrer de cirurgias bariátricas eletivas para o tratamento de obesidade de indivíduos euglicémicos (n = 10), com pré-diabetes (pre-T2D, n = 12) e com T2D (n = 6), a bioenergética do VAT e as preferências de substrato metabólico para a função mitocondrial foram avaliadas em *Seahorse Analytics* recorrendo a inibidores do metabolismo do piruvato, da glutamina e dos ácidos gordos. A expressão dos genes *OB*, *GLS1*, *MPC1*, *CPT1a*, *RPII*,  $\beta$ -*actina* foi quantificada por qRT-PCR.

**Resultados:** Em condições basais, a bioenergética do VAT foi semelhante independente do estado glicémico do indivíduo. No entanto, a capacidade de reserva respiratória após inibição do metabolismo do piruvato do VAT foi menor em indivíduos euglicémicos quando comparada com a de disglucémicos. A capacidade de reserva respiratória foi semelhante quando comparados os restantes grupos. O consumo de oxigénio direcionado para a produção de ATP e o *proton leak*, no VAT de doentes com pré-T2D e T2D aumentou na presença de glutamina, quando este foi o único substrato disponível. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos relativamente à expressão dos genes analisados.

**Conclusão:** Em condições de privação energética, o piruvato parece ser o substrato mitocondrial preferencial no VAT de indivíduos normoglicémicos, enquanto o VAT de indivíduos com disglucemia parece adaptar-se aos substratos disponíveis. Na ausência de outros substratos, a glutamina parece influenciar positivamente a função mitocondrial favorecendo a produção de energia no VAT de indivíduos com disglucemia.

*Financiamento:* Este estudo foi financiado pela FCT através do financiamento da UMIB (UIDB/00215/2020, UIDP/00215/2020, LA/P/0064/2020).

## CO17 – Inv. Fundamental

### VESÍCULAS EXTRACELULARES INTESTINAIS: UMA NOVA VIA DE COMUNICAÇÃO COM AS CÉLULAS DE KUPFFER

**Torrejón E.**<sup>1</sup>, Ferreira I.<sup>1</sup>, Matthiesen R.<sup>1</sup>, Baudot A.<sup>2</sup>, Macedo M.P.<sup>1</sup>, Machado de Oliveira R.<sup>1</sup>

- 1 - Investigação, NOVA Medical School, Lisboa, Portugal
- 2 - Investigação, Aix Marseille Univ, INSERM, Marseille Medical Genetics (MMG), Marselha, França

**Introdução:** As vesículas extracelulares (VEs) desempenham um papel crucial na comunicação inter-órgãos em doenças metabólicas, como a diabetes. Os nossos estudos demonstram que as VEs do intestino de modelos animais com pré-diabetes induzem características diabetogénicas quando injetadas em ratinhos saudáveis. Além disso, as VEs intestinais são captadas preferencialmente pelas células de Kupffer (KC) (Oliveira e Macedo, não publicado), apesar dos hepatócitos representarem cerca de 80% das células hepáticas. Hipotetizamos que o conteúdo proteico das VEs intestinais modula o metabolismo hepático através das KC.

**Objetivos:** Construir uma rede de comunicação entre as VEs intestinais e as KC.

**Material e Métodos:** Adaptámos a ferramenta *NicheNet* (Browaeys et al., 2020), originalmente concebida para análises de comunicação intercelular, para investigar como o conteúdo proteico das VEs modula as células recetoras. A ferramenta modificada foi aplicada a dados de proteómica das VEs intestinais de ratinhos saudáveis e pré-diabéticos (Ferreira et al., 2022) em conjunto com dados de sequenciação de RNA de KC individuais, obtidos do *Tabula Muris Atlas* (The Tabula Muris Consortium, 2018).

**Resultados:** A versão modificada do *NicheNet* gerou uma lista hierarquizada de proteínas das VEs, classificadas de acordo com o seu potencial regulador nas KC. No modelo de pré-diabetes, a selenocisteína liase (SCLY)—um elemento chave na homeostasia redox—mostrou ligações de comunicação com vários genes sobreexpressos nas KC. Estes resultados sugerem que o aumento do *stress redox* nas KC sinaliza o intestino para aumentar a transferência de SCLY via VEs, possivelmente tentando restabelecer o equilíbrio redox hepático. No estado saudável, a Apolipoproteína E (APOE) apresentou um forte potencial regulador sobre o gene Interleucina 1 beta (IL1B) das KC, uma citocina inflamatória primária. Caso a APOE module a inibição do IL1B, poderá desempenhar um papel na redução da inflamação hepática.

**Conclusão:** A nossa versão modificada do *NicheNet* permitiu mapear detalhadamente a comunicação das VEs intestinais com as KC, revelando como as interações entre o intestino e o fígado, mediadas por VEs podem influenciar o metabolismo hepático na pré-diabetes.

*Financiamento:* Financiado pelo projeto 2022.05764.PTDC-INSULT da FCT. Estefanía Torrejón é financiada pela bolsa iNOVA4Health-FCT UI/BD/154345/2022 e pelo EMBO Scientific Exchange Grant 10987.

## CO18 – Inv. Fundamental

### COMPARAÇÃO DO EFEITO DA MODULAÇÃO DA ATIVIDADE DO CORPO CAROTÍDEO VS. ABORDAGEM DIETÉTICA NO CONTROLO METABÓLICO E IMPACTO NA MICROBIOTA

**Martins F.O.**<sup>1</sup>, Carecho R.<sup>1</sup>, Nobre C.<sup>1</sup>, Ávila Gálvez M.À.<sup>2</sup>, Nunes dos Santos<sup>1</sup>, Conde S.V.<sup>1</sup>

1 - Investigação, iNOVA4Health, NOVA Medical School, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal

2 - Investigação, Quality, Safety and Bioactivity of Plant Foods, CEBAS-CSIC, Murcia, Espanha

**Introdução:** Demonstrámos anteriormente que o corpo carotídeo (CC) está sobreativado no dismetabolismo, condição revertida com o bloqueio da atividade deste órgão. Alterações na microbiota e na função intestinal estão também ligadas às doenças metabólicas e o consumo de dietas ricas em polifenóis é capaz de reverter disfunções associadas. Há ainda indícios que derivados da função microbiana afetam a função do CC. Assim, queremos comparar os efeitos benéficos da modulação do CC com o consumo de polifenóis e o impacto na microbiota.

**Materiais e Métodos:** Utilizaram-se ratos Wistar machos submetidos a dieta rica em gordura e sacarose (HFHSu, 60% gordura + 35% de sacarose) por 22 semanas e animais controlo com dieta padrão (CTL). Os grupos foram divididos após 16 semanas em dieta e submetidos a: 1) cirurgia para ressecção bilateral do nervo do seio carotídeo; 2) cirurgia simulada + suplementação com extrato enriquecido em polifenóis obtidos a partir de pequenas bagas; 3) cirurgia simulada. Avaliou-se peso, ingestão calórica, parâmetros metabólicos e comportamento e colheram-se fezes, plasma, intestinos e CC para posterior análise. A análise estatística considerou diferença significativa com  $p < 0,05$ .

**Resultados:** A desnervação e a suplementação revertem a resistência à insulina ( $p < 0,001$ ) e atenuaram o aumento de gordura branca total e a tendência de aumento de atividade do sistema nervoso simpático provocados pela dieta. No teste de campo aberto a suplementação reverteu a tendência de diminuição do tempo ativo dos animais provocada pela dieta ( $p < 0,05$ ) e no teste de labirinto em Y a desnervação atenuou e a suplementação reverteu a diminuição da distância percorrida ( $p < 0,05$ ) e atenuaram a diminuição das alternâncias espontâneas provocadas pela dieta. A desnervação atenuou e a suplementação reverteu a diminuição nos níveis de butirato nas fezes provocada pela dieta ( $p < 0,05$ ) e ambas atenuaram a tendência de aumento dos níveis  $\beta$ -catenina no intestino delgado e no cólon (resultados preliminares).

**Conclusões:** Demonstramos que as disfunções associadas ao consumo de dieta hipercalórica são atenuadas ou revertidas tanto pela abolição da atividade do CC como pelo consumo de polifenóis com impacto na microbiota e na função intestinal. Mais estudos são necessários ao nível de alterações moleculares no CC para perceber se estes efeitos benéficos ocorrem via CC e abrir portas para novas abordagens de tratamento das doenças metabólicas. (CEE-CIND/04266/2017; MicroCB-2022.05677.PTDC).

## CO19 – Inv. Fundamental

### EXPLORAR A LIGAÇÃO ENTRE MECANOTRANSDUÇÃO E METABOLISMO (MITOCONDRIAL) NA FIGNA: OPORTUNIDADES PARA INOVAÇÕES TERAPÊUTICAS

**Gerardo H.**<sup>1</sup>, Amorim R.<sup>1</sup>, Magalhães C.C.<sup>1</sup>, Duarte A.I.<sup>1</sup>, Anjo S.I.<sup>1</sup>, Gri-lo L.F.<sup>1</sup>, Marques Carvalho A.<sup>1</sup>, Pereira S.P.<sup>1</sup>, Radmacher M.<sup>2</sup>, Caseiro A.<sup>3</sup>, Sousa D.<sup>4</sup>, Matafome P.<sup>4</sup>, Cabral C.<sup>4</sup>, Cavadas C.<sup>1</sup>, Grãos M.<sup>1</sup>, Oliveira P.J.<sup>1</sup>, Teixeira J.<sup>1</sup>

1 - Investigação; Centro de Neurociências e Biologia Celular (CNC), Universidade de Coimbra; Centro de Inovação em Biomedicina e Biotecnologia (CiBB), Universidade de Coimbra; Coimbra, Portugal

2 - Investigação, Institute for Biophysics, University of Bremen, Bremen, Alemanha

3 - Investigação, Instituto Politécnico de Coimbra (ESTeSC), Coimbra, Portugal

4 - Investigação; Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iC-BR), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra; Centro de Inovação em Biomedicina e Biotecnologia (CiBB), Universidade de Coimbra; Coimbra, Portugal

A síndrome metabólica afeta cerca de um quarto da população mundial. Esta condição, fortemente associada ao fígado gordo não alcoólico (FIGNA), pode progredir desde a esteatose simples até formas graves, como esteato-hepatite metabólica, fibrose, cirrose e hepatocarcinoma. A progressão da doença é impulsionada pela acumulação de lípidos, stress oxidativo e disfunção mitocondrial dos hepatócitos. Em paralelo, a balonização de hepatócitos e o endurecimento da matriz extracelular (MEC) levam a alterações na homeostase mecânica do fígado, alterando o metabolismo lipídico e agravando a fibrose através de vias de mecanotransdução, contribuindo para a progressão da doença. Contudo, as alterações mecânicas nos estádios iniciais da FIGNA, incluindo a relação entre rigidez hepática, acumulação de lípidos e função mitocondrial permanecem pouco estudadas.

Este estudo visa preencher estas lacunas, caracterizando a rigidez hepática na esteatose simples e explorando a interação entre fatores metabólicos e mecânicos na progressão da FIGNA. Para tal, murganhos machos C57BL/6J foram alimentados com uma dieta ocidental rica em gordura e açúcar durante 16 semanas, para induzir síndrome metabólica e replicar FIGNA num estágio inicial.

Análises combinadas de proteómica e lipidómica revelaram alterações significativas na quantidade de lípidos associados ao colesterol e aos triglicerídeos, bem como no aumento de proteínas envolvidas na alongação e biossíntese de ácidos gordos e na atividade peroxissomal. Além disso, observaram-se alterações em proteínas associadas ao citoesqueleto, adesões focais, filamentos de actina e componentes da MEC em fígados com esteatose simples. Estes dados sugerem um comprometimento precoce da integridade mitocondrial e uma homeostase mecânica. Por microscopia de força atómica, verificou-se uma redução significativa da rigidez hepática na esteatose simples.

Este estudo destaca o impacto cumulativo de alterações metabólicas e mecânicas na progressão da FIGNA. Estes dados sublinham a necessidade de integrar ambos os fatores metabólicos e mecânicos em intervenções precoces de diagnóstico e/ou no desenvolvimento de potenciais abordagens terapêuticas que visem prevenir danos hepáticos irreversíveis e a progressão da FIGNA.

*Agradecimentos: H.Gerardo (SFRH/BD/147316/2019, COVID/BD/153559/2024), J.Teixeira (2020.01560.CEECIND) acknowledge FCT, I.P. MitoBOOST V2.0 IT137-22-151, PAS GRAS (No 101080329) project received funding from the European Union's Horizon Europe*

## CO20 – Inv. Fundamental

### PROTEÓMICA DO DUODENO HUMANO NA DIABETES TIPO 2 REVELA ALTERAÇÕES DE DINÂMICA ESTRUTURAL CELULAR

Mollet I.<sup>1</sup>, Monteiro P.<sup>2</sup>, Martins P.<sup>3</sup>, Videira J.<sup>3</sup>

- 1 - Investigação, UCIBIO, Applied Molecular Biosciences Unit, NOVA School of Science and Technology, Universidade NOVA de Lisboa, Caparica, Portugal
- 2 - Medicina Interna, Serviço de Anatomia Patológica, Instituto Português de Oncologia do Porto FG, EPE (IPO-Porto), Porto, Portugal
- 3 - Cirurgia, Instituto Português de Oncologia do Porto FG, EPE (IPO-Porto), Porto, Portugal

**Introdução:** Na diabetes tipo 2 (DT2) apesar do intenso tratamento farmacológico, a deterioração progressiva do controlo glicémico leva a comorbilidades graves. A cirurgia metabólica que contorna o intestino delgado proximal causa frequentemente a remissão da DT2, provando que a DT2 é reversível e implicando este tecido na etiologia da DT2.

**Objetivo:** Neste estudo procurámos determinar se haveria alteração a nível da expressão de proteínas no duodeno humano em indivíduos com DT2, pré-diabetes e não diabéticos através duma análise proteómica global.

**Métodos:** A análise proteómica foi realizada utilizando cromatografia líquida e espectrometria de massa (nano LC-MS/MS) em 26 amostras cirúrgicas de duodeno humano fixadas em formalina e embebidas em parafina, fornecidas pela Clínica de Patologia Digestiva do Instituto Português de Oncologia do Porto FG (IPO-Porto, Portugal) conforme aprovação ética. Comparações foram realizadas entre amostras de indivíduos com DT2, pré-diabéticos e não diabéticos, definidas de acordo com a glicemia pré-operatória ou por diagnóstico estabelecido. Os dados foram analisados com os softwares *MaxQuant* e *Perseus* ([maxquant.net](http://maxquant.net)) e *R Statistics* ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)) usando filtragem, normalização, imputação, expressão diferencial, análise de variância, análise discriminante linear, *ranking* e anotações categóricas.

**Resultados e Conclusões:** Detetamos alteração na expressão de 23 proteínas implicadas na dinâmica estrutural celular na pré-diabetes e na DT2, e que distinguem os dois estados da doença. Concluímos que os nossos dados apoiam a nossa hipótese de que a expressão proteica duodenal está alterada e propomos que tais alterações poderão estar implicadas na gênese e no desenvolvimento de DT2.

## CO21 – Inv. Fundamental

### QUAL O PAPEL DO CORPO CAROTÍDEO NA DISFUNÇÃO HEPÁTICA NA DOENÇA METABÓLICA?

Sacramento J.F.<sup>1</sup>, Martins F.O.<sup>1</sup>, Prego C.S.<sup>1</sup>, Batista C.C.<sup>1</sup>, Melo B.F.<sup>1</sup>, Carecho R.<sup>1</sup>, Barosa C.<sup>2</sup>, Sampaio Pires D.<sup>1</sup>, Jones J.G.<sup>3</sup>, Conde S.V.<sup>1</sup>

- 1 - iNOVA4Health, NOVA Medical School, Faculdade de Ciências Médicas, Lisboa, Portugal
- 2 - Center for Neurosciences and Cell Biology (CNC), University of Coimbra, Cantanhede, Portugal
- 3 - Center for Neurosciences and Cell Biology (CNC), University of Coimbra, Cantanhede, Portugal; Centre for Innovative Biomedicine and Biotechnology (CIBB), University of Coimbra; III Institute for Interdisciplinary Research, University of Coimbra (IIIUC); Coimbra, Portugal

**Introdução:** O corpo carotídeo é um sensor metabólico cuja disfunção está associada ao desenvolvimento e progressão de doenças metabólicas como, a diabetes tipo 2. A ressecção do seu nervo sensitivo, o nervo do seio carotídeo (NSC) reverte o dismetabolismo e, no fígado, atenua o aumento da captação de glucose em animais submetidos a dieta hiperlipídica (HF).

**Objetivo:** Investigar o efeito da ressecção do NSC na função hepática.

**Metodologia:** Utilizaram-se 3 grupos de ratos machos Wistar: controlo (dieta *standard*), HF (60% gordura, 19 semanas) e dieta hiperlipídica e sacarose (HFHSu, 60% gordura+35% sacarose, 25 semanas). Às 10 (HF) e 14 (HFHSu) semanas de dieta, os animais foram submetidos à ressecção do NSC e mantidos mais 9 e 11 semanas, respetivamente. Num experiência terminal recolheram-se os fígados para: 1) análise histológica; 2) avaliação de proteínas envolvidas no metabolismo dos lípidos (acetil-CoA carboxilase fosforilada – pACC) e glucose (glucoquinase, GK; piruvato carboxilase B, PC-B; glucose-6-fosfatase, G6Pase; glicogénio fosforilase, GP; glicogénio sintase quinase 3, GSK-3) por *western blot*. A produção endógena de glucose foi avaliada no plasma pela quantificação de <sup>2</sup>H por RMN. Avaliou-se também a correlação entre a atividade do corpo carotídeo e a função hepática (AST e ALT) em voluntários saudáveis e com pré-diabetes (n = 18). Os protocolos experimentais foram aprovados pela comissão de ética da NMS e pela DGAV.

**Resultados:** A dieta HF e HFHSu aumentou significativamente a deposição de lípidos no fígado, efeito atenuado em 34% ( $p < 0,001$ ) e 21% ( $p < 0,01$ ) com a ressecção do NSC, respetivamente. Nos HFHSu aumentou a esteatose hepática ( $p < 0,0001$ ) e a inflamação no fígado ( $p < 0,05$ ), efeitos diminuídos com a ressecção do NSC. A dieta HFHSu não modificou a GK e GP, mas diminuiu a ACC e a pACC em 63% ( $p < 0,001$ ) e 55% ( $p < 0,001$ ), efeitos não alterados com a ressecção do NSC. A dieta HF não modificou a PC-B, mas aumentou 82% ( $p < 0,05$ ) a GK, efeito não alterado pela ressecção do NSC, e diminuiu em 39% ( $p < 0,05$ ) a G6Pase, um efeito restaurado pela ressecção do NSC. Nos HF, a produção de glucose aumentou em 26% ( $p < 0,001$ ), um efeito que não foi alterado pela ressecção do NSC. No estudo clínico observou-se uma tendência de correlação da atividade do corpo carotídeo com a AST ( $p < 0,055$ ).

**Conclusão:** A ressecção do NSC melhora a função hepática via melhoria do metabolismo lipídico e inflamação.

Agradecimentos: JFS (CEEC IND/02428/2018) e FOM (CEECIND/04266/2017)

## CO22 – Inv. Fundamental

### USO DE ÁCIDO P-AMINOBENZÓICO COMO BIÓPSIA QUÍMICA NÃO-INVASIVA PARA CAPTURAR FLUXOS METABÓLICOS HEPÁTICOS EM HUMANOS

Silva J.G.<sup>1</sup>, Barosa C.<sup>1</sup>, Nascimento do Ó D.<sup>2</sup>, Raposo J.F.<sup>3</sup>, Andrade R.<sup>4</sup>, Ribeiro R.<sup>4</sup>, Jones J.<sup>1</sup>

- 1 - Não profissional de saúde, Centro de Inovação em Biomedicina e Biotecnologia, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 2 - Enfermagem, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal
- 3 - Endocrinologia, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal
- 4 - Não profissional de saúde, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal

**Introdução:** O ácido *p*-aminobenzóico (PABA) pode ser usado como uma sonda de "biópsia química" para avaliar de forma não-invasiva intermediários do metabolismo hepático. Este oferece vantagens em relação a sondas anteriormente utilizadas, como Paracetamol ou Mentol, ao produzir mais conjugados de metabolitos, proporcionando assim uma cobertura mais ampla. Quando acoplado a marcadores isotópicos metabólicos, uma dose oral de PABA resulta na excreção urinária de conjugados marcados, capturando os fluxos da atividade metabólica hepática de forma não-invasiva. Trabalhos anteriores do nosso grupo utilizaram PABA em estudos humanos, mas devido à complexidade dos espectros de ressonância magnética nuclear (RMN), era necessário um processamento extensivo das amostras para conseguir-se estimar os diferentes níveis de cada conjugado.

**Objetivo:** O principal objetivo centra-se na necessidade de reduzir a complexidade do processamento e análise das amostras, e simultaneamente melhorar a separação dos conjugados de PABA, para uma melhor avaliação de fluxos metabólicos hepáticos em humanos.

**Métodos:** Este estudo introduz uma etapa de purificação para separar os conjugados de PABA presentes na urina após ingestão de uma cápsula com de 550 mg de PABA, utilizando HPLC preparativo, evitando assim processamento adicional das amostras. A fase móvel consistiu em MeOH/H<sub>2</sub>O (20/80 v/v) a pH = 4.00, e os picos observados foram identificados usando padrões e experiências de hidrólise. As frações de HPLC foram recolhidas de acordo com a identificação dos conjugados de PABA e posteriormente analisados por RMN.

**Resultados e Conclusão:** HPLC preparativo acoplado à análise por RMN confirmou consistentemente a separação dos conjugados de PABA a partir de amostras de urina humana (N = 4). As frações de HPLC foram divididas em ácido *p*-aminohipúrico (PAHA), *p*-*N*-acetilaminobenzoil glucuronato (AcPABG), ácido *p*-*N*-acetilaminohipúrico (AcPAHA) + PABA, e *N*-acetilaminobenzóico (AcPABA), determinadas pelos seus tempos de retenção, e quantificadas por RMN.

Este protocolo otimiza o uso de PABA como sonda xenobiótica, proporcionando um maior rendimento no número de amostras e obtendo frações concentradas de cada conjugado, reduzindo a complexidade da análise espectral. Os próximos passos passam por adicionar substratos metabólicos marcados com isótopos e avaliar a transferência da marcação para os conjugados de PABA (particularmente AcPABG), estabelecendo a captura dos fluxos metabólicos sob esta nova abordagem.

## CO23 – Inv. Fundamental

### IMPACTO DA DIETA MATERNA NOS PADRÕES METABÓLICOS DA DESCENDÊNCIA AO LONGO DA VIDA: ANÁLISE PLASMÁTICA POR FTIR

Grilo L.F.<sup>1</sup>, Valente P.<sup>2</sup>, Stevanovic Silva J.<sup>3</sup>, Beleza J.<sup>3</sup>, Magalhães J.<sup>3</sup>, Oliveira P.J.<sup>1</sup>, Pereira S.P.<sup>1,3</sup>

- 1 - Investigação; Centro de Neurociências e Biologia Celular (CNC-UC), Universidade de Coimbra; Centro de Biomedicina e Biotecnologia Inovadora (CIBB), Universidade de Coimbra; Coimbra, Portugal
- 2 - Investigação, Centro de Neurociências e Biologia Celular (CNC-UC), Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 3 - Investigação, Laboratório de Investigação Integrativa e Translacional em Saúde da População, Centro de Investigação em Atividade Física, Universidade do Porto, Porto, Portugal

**Introdução:** A incidência de obesidade materna aumentou globalmente sendo associada com uma maior suscetibilidade a doenças metabólicas na descendência (F1).

**Objetivo:** Identificação de biomarcadores na F1 para o diagnóstico precoce, prevenção e interrupção do transgeracional de doenças metabólicas.

**Material e Métodos:** Obesidade materna (MO) foi induzida por uma dieta rica em gorduras e açúcares em ratos Sprague-Dawley iniciada 6 semanas antes do acasalamento. A F1 foi alimentada com dieta controlada. Amostras de sangue de F1 foram recolhidas às 6, 16 e 32 semanas de idade (controles = 34; MO = 32) e o plasma analisado por espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR, *MIRA-Analyser, Microbiolytics, GmbH*). O pré-processamento dos dados incluiu normalização e remoção de *outliers* e *machine learning* supervisionado (80% treino, 20% teste) em *Python 3.13 (scikit-learn 1.5.2)* para identificar intervalos no espectro distintivos entre grupos. Os resultados foram validados por espectrometria de massa.

**Resultados:** Foi observado um aumento de peso gestacional e menor tolerância à glucose materna. Este estudo identificou nove intervalos que melhor distinguem o impacto da MO na composição plasmática da F1, revelando variações dependentes da idade, sexo e dieta materna. Alterações devido a MO ao longo da idade exibiram padrões distintos entre os sexos: os machos foram mais afetados em biomoléculas contendo grupos metilo (proteínas, algumas estruturas de carboidratos e lípidos) e anéis aromáticos de proteínas ou resíduos de adenina/guanina; nas fêmeas foram identificados distintamente triglicerídeos, ácidos gordos esterificados/insaturados e derivados de colesterol. Marcadores como glicose, leptina e adiponectina mostraram interações significativas entre idade e MO enquanto outros, como a creatina quinase, perderam a correlação com idade na F1 de MO. O perfil lipídico confirmou padrões dependentes da idade, com concentrações de triglicerídeos exacerbadas exclusivamente no plasma de fêmeas F1 de MO.

**Conclusão:** O rastreio sanguíneo por FTIR demonstrou-se eficaz para distinguir o impacto da dieta materna na composição sanguínea da descendência, sendo uma promissora ferramenta na deteção precoce de alterações metabólicas relacionadas com o envelhecimento. Este estudo destaca o papel crítico da dieta materna na saúde metabólica a longo prazo de acordo com o sexo do descendente, oferecendo uma valiosa estratégia para prevenção precoce de doença metabólica.

## CO24 – Inv. Fundamental

### (POLI)FENÓIS COMO POTENCIAIS MODULADORES NA TRANSDIFERENCIAÇÃO CELULAR NA DIABETES: ANÁLISE INTEGRATIVA

Farrim M.I.<sup>1</sup>, Gomes A.<sup>2</sup>, Silva D.<sup>2</sup>, Milenkovic D.<sup>3</sup>, Menezes R.<sup>2</sup>

1 - Investigação; CBIOS, Lisboa, Portugal; Universidad de Alcalá, Madrid, Espanha  
2 - Investigação, CBBIOS, Lisboa, Portugal  
3 - Investigação; UC Davis, Davis, California; North Carolina State University, Raleigh, North Carolina; EUA

**Introdução:** A progressão da diabetes leva a perda de massa e função das células  $\beta$  pancreáticas, o que leva a um défice na síntese de insulina. Assim, estratégias terapêuticas focadas em restaurar a massa e função destas células podem impactar o tratamento da doença. A transdiferenciação de células  $\alpha$ -pancreáticas em células produtoras de insulina tem surgido como uma potencial estratégia para aumentar a produção de insulina em indivíduos com diabetes, podendo ser modulada por diferentes fatores. Desta forma, descodificar os alvos moleculares passíveis de serem modulados pode permitir o desenvolvimento de novas e melhoradas abordagens terapêuticas. Compostos bioativos provenientes das plantas, como os (poli)fenóis (PPs), têm demonstrado efeitos benéficos no controlo metabólico. Estes compostos são capazes de modular diversos mecanismos moleculares ao interagir com proteínas de sinalização celular e fatores de transcrição (FTs). No entanto, os alvos passíveis de serem modulados pelos metabolitos dos PPs no processo de transdiferenciação celular ainda não foram explorados.

**Objetivos:** Este estudo explorou a ligação entre os perfis de expressão génica associados à diabetes e os alvos modulados pelos PPs, com o objetivo de revelar potenciais fatores associados à transdiferenciação celular.

**Material e Métodos:** Foram realizadas análises bioinformáticas funcionais para a integração de dados dos perfis de expressão genética e dos efeitos mecanísticos dos PPs em modelos de diabetes, publicados anteriormente pelo grupo.

**Resultados:** Foram identificados 67 genes diferencialmente expressos alterados em indivíduos com diabetes em comum com estudos de modelos da doença com a ingestão de PPs. Estes genes encontram-se envolvidos em vias de função endócrina, inflamação, metabolismo, sinalização celular entre outras. Além disso, alguns destes genes (ex. PDX1, PAX6) já estão descritos na literatura como estando associados a processos de diferenciação e reprogramação celular. Diversos FTs emergiram como potenciais reguladores das alterações observadas como E2F1 e ATF6. Foram realizadas análises *in-silico* de *docking 3D* entre os principais alvos moleculares associados a transdiferenciação celular e os principais metabolitos de PPs.

**Conclusão:** A análise integrativa de dados de PPs demonstra o potencial destas moléculas em modular mecanismos celulares e para o desenvolvimento terapêuticas no controlo da diabetes.

## CO25 – Inv. Fundamental

### A ENZIMA ÓXIDO NÍTRICO SINTASE ENDOTELIAL É REGULADA PELO RECETOR DE ADENOSINA $A_{2A}R$ EM CÉLULAS PROGENITORAS ENDOTELIAIS NEONATAIS DE GESTAÇÕES COM DIABESIDADE GESTACIONAL

Diniz M.S.<sup>1</sup>, Weiss E.<sup>2</sup>, Oliveira P.J.<sup>3</sup>, Hiden U.<sup>2</sup>, Pereira S.P.<sup>4</sup>

1 - Não profissional de saúde; Perinatal Research Laboratory, Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical University of Graz, Graz, Austria; Centre for Innovative Biomedicine and Biotechnology (CIBB), Center for Neuroscience and Cell Biology (CNC-UC), Institute for Interdisciplinary Research; PDBEB - Doctoral Programme in Experimental Biology and Biomedicine, Universidade de Coimbra; Coimbra, Portugal  
2 - Não profissional de saúde; Perinatal Research Laboratory, Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical University of Graz, Graz, Austria  
3 - Não profissional de saúde, Centre for Innovative Biomedicine and Biotechnology (CIBB), Center for Neuroscience and Cell Biology (CNC-UC), Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal  
4 - Não profissional de saúde; Centre for Innovative Biomedicine and Biotechnology (CIBB), Center for Neuroscience and Cell Biology (CNC-UC), Universidade de Coimbra, Coimbra; Laboratory of Metabolism and Exercise (LaMetEx), Research Centre in Physical Activity, Health and Leisure (CIAFEL), Laboratory for Integrative and Translational Research in Population Health (ITR), Faculty of Sports, University of Porto; Porto, Portugal

**Introdução:** A integridade endotelial é promovida por células progenitoras endoteliais (CPE), cruciais para a vascularização fetoplacentária e formação do sistema cardiovascular fetal. As CPEs libertam óxido nítrico (NO), essencial na resposta ao "shear stress", regulação do tônus vascular, proliferação, angiogénese e respiração mitocondrial. Obesidade materna e diabetes gestacional (DG) estão associadas à desregulação dos níveis de NO fetoplacentários. A modulação dos níveis de NO em CPEs surge como uma estratégia terapêutica promissora para o tratamento de patologias em que a disfunção vascular está envolvida, como a diabetes gestacional (GDy), que combina obesidade e GDy.

**Objetivos:** Avaliar se, em CPEs de gestações controlo e de GDy, os níveis de NO são regulados por uma cascata de fosforilações, iniciada com a estimulação do recetor de adenosina  $A_{2A}R$ , envolvendo a ativação de ERK1/2 e, subsequentemente, da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), induzindo a produção de NO.

**Material e Métodos:** CPEs foram isoladas do sangue do cordão umbilical de dadores controlo (C; n = 20) e GDy (n = 8). As CPEs foram privadas de soro e suplementos por 2 h, e posteriormente, expostas a 30 nM de CGS-21680 (agonista do  $A_{2A}R$ ) ou 25 ng/ $\mu$ L de VEGF-165 (controlo positivo) e recolhidas após 5, 15, 30 e 60 min (t). Os níveis de proteína foram avaliados por imunodeteção.

**Resultados:** No grupo C, VEGF aumentou a ativação da ERK1/2 em t = 5 (p = 0,0005 vs. t = 0). Para eNOS, este efeito foi observado para t = 30, tanto para VEGF (p = 0,0093 vs. t = 5), como para CGS (p = 0,0005 vs. t = 5). CPEs de GDy apresentam um pico máximo de ativação para ERK1/2 em t = 5 (VEGF; p = 0,0177 vs. t = 0) e para eNOS em t = 30 para VEGF (p = 0,0072 vs. t = 5) e CGS (p = 0,0072 vs. t = 5). O perfil de ativação de ERK1/2, sob o efeito de CGS (p = 0,04 vs. C), e para eNOS, sob o efeito de VEGF (p = 0,04 vs. C), é diferente em CPEs provenientes de GDy.

**Conclusão:** A estimulação do recetor  $A_{2A}R$  ativou ERK1/2 e, subsequentemente, eNOS, indicando que é possível modular esta cascata de fosforilação em CPEs de C e GDy. Este mecanismo surge como um alvo terapêutico promissor para modular os níveis de NO, com potenciais efeitos benéficos no tratamento de doenças associadas à disfunção endotelial.

FCT(SFRH/BPD/116061/2016; SFRH/BD/11934/2022); PTDC/DTP-DES/1082/2014; POCI-010145-FEDER-016657, CENTRO-01-0246-FEDER000010(MIA), UIDB/04539/2020, UIDP/04539/2020, LA/P/0058/2020; UIDB/00617/2020; UIDP/00617/2020.PAS GRAS: ID: 101080329