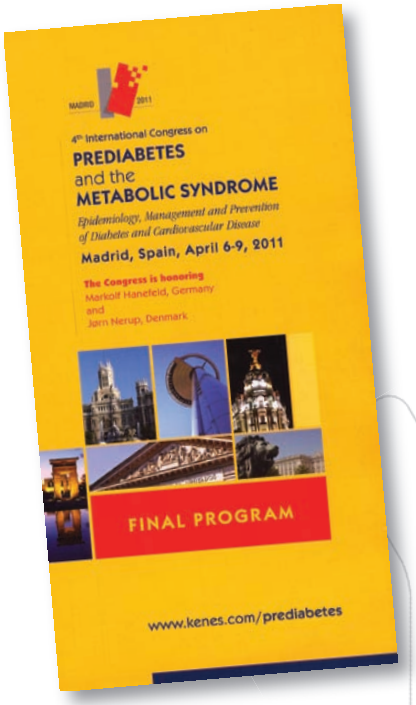
Revista Portuguesa de Diabetes. 2011; 6 (2): 86-92

Ecos do "4th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome" – Parte I*

C. Pina e Brito, R. Duarte

Realizou-se entre 6 e 9 de Abril passado, em Madrid, o "4th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome". Neste artigo apresentam-se os resumos das principais conferências do dia 7/4, incluindo os temas "Potencial Terapêutico dos Intestinos", "Prevenção da Diabetes Tipo 2", "Biologia da Célula Beta", e "Alvos Genéticos e Epigenéticos para Prevenir e Tratar a Diabetes", bem como o resumo dos trabalhos, também apresentados no dia 7/4, que foram distinguidos com o Prémio para a Melhor Comunicação Oral e com o Prémio para o Melhor Poster de Epidemiologia ou Clínica.



SESSÃO PLENÁRIA DE ABERTURA

O Paradigma da Disglicemia
The Dysglicemia Paradigm

H. C. Gerstein
Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada

O diagnóstico de diabetes faz-se quando, de forma consistente, a glicemia em jejum é ≥ 7.0 mmol/L, a glicemia pós-sobrecarga é ≥ 11.0 mmol/L e a HbA1c é ≥ 6.5%. A escolha desses limiares como diagnósticos de diabetes baseou-se em estudos prospectivos que mostraram que níveis mais elevados são um factor de risco de retinopatia; não se baseou no risco da incidência de outros "end points", apesar de estudos prospectivos terem mostrado que a diabetes constitui um factor de risco independente de morte, de morte de causa cardiovascular e de cancro.

De facto, durante os últimos 15 anos, múltiplas análises mostraram que os limiares diagnósticos de diabetes não são relevantes para a incidência de diversos "end points" graves e sugeriram mesmo a existência de uma relação contínua entre níveis de glicemia ou HbA1c no limite superior da normalidade (por exemplo, glicemia em jejum de aproximadamente 5.6 mmol/L) e níveis diagnósticos de diabetes e "end points" graves.

Continua a ser desconhecido se essa relação é causada pelo estado disglicémico "per se", pela insuficiência relativa de insulina a ele associada (que tem de estar presente para que os níveis de glicemia aumentem), por outras anomalias biológicas associadas ou por algum factor que é confundido simultaneamente com a disglicemia e com os "end points" graves.

Essa informação só poderá ser obtida de forma fiável a partir de grandes estudos aleatorizados; estes, até à data, têm dado resultados mistos, sugerindo um possível efeito modesto sobre os "end points" cardiovasculares.

SESSÃO PARALELA: O POTENCIAL TERAPÊUTICO DOS INTESTINOS

Poderemos Alterar o Metabolismo Alterando a Flora Intestinal?
Can We Change Metabolism by Changing the Gut Flora?

N. Delzenne (1), P. Cani (2)
(1) Louvain Drug Research Institute; (2) Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

Nomeadamente devido ao seu metabolismo activo sobre os nutrientes, os "microbiota" do tracto gastro-intestinal influenciam a fisiologia do hospedeiro, não só a nível intestinal mas também à distância. No contexto das doenças metabólicas associadas à obesidade, os "microbiota" do intestino providenciam compostos potencialmente prejudiciais, como os lipopolissacáridos (LPS) que promovem inflamação sistémica e resistência à insulina.

Felizmente, os "microbiota" do intestino também incluem bactérias (bifidobactérias, *faecalibacteria prausnitzii*) que po-

* *Tradução: Carlos Pina e Brito (Médico. Membro do GIC de Stress Psicossocial da Fundação Portuguesa de Cardiologia). Revisão científica: Rui Duarte (Médico Internista/Diabetologista da Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal).*

derão reforçar a função de barreira do intestino ou ter propriedades anti-inflamatórias. Existem nutrientes que podem desencadear mudanças dos "microbiota" do intestino favoráveis a essas bactérias benéficas. Por exemplo, em animais obesos, a suplementação da dieta com frutanos de tipo inulina (FTI) reduz a obesidade, mas também a glicemia e a resistência à insulina a nível do fígado. Os FTI aumentam o número de células endócrinas L no jejuno e no cólon dos ratos obesos, promovendo, em consequência, a produção dos péptidos GLP-1 e GLP-2.
Dados obtidos em modelos experimentais de invalidação dos receptores GLP indicam que o GLP-1 participa na diminuição da massa adiposa e da resistência à insulina a nível do fígado dirigida pelos prebióticos, enquanto que o GLP-2 diminui a permeabilidade do intestino e a endotoxémia associadas à obesidade. Os mecanismos envolvidos na modulação das funções, endócrinas e de barreira, do intestino pelos prebióticos envolverão também interacções entre metabolitos derivados dos micróbios e receptores G acoplados (sistema endocanabinóide, GPR41/43).
Estão a decorrer estudos de intervenção, em doentes obesos e diabéticos, para avaliar a relevância das alterações microbianas que ocorrem por influência dos prebióticos. Esses estudos vão também avaliar abordagens envolvendo prebióticos com potencial para melhorar a inflamação e a alteração da homeostase da glucose que se associam à obesidade.

Sinalização pelos Ácidos Biliares e Controlo do Metabolismo
Bile Acid Signaling and Control of Metabolism

K. Schoonjans
Sv/IBI1/LISP/NCEM, EPFL, Lausanne, Switzerland

Os ácidos biliares são detergentes naturais que facilitam a absorção intestinal dos lípidos e das vitaminas liposolúveis da dieta. Adicionalmente a essas funções, os ácidos biliares emergiram como importantes moléculas de sinalização que podem coordenar diversas vias metabólicas. Um número desses efeitos mediados pelos ácidos biliares envolve a activação do receptor hormonal do núcleo celular "farsenoid X" (RFX) e incluem o controlo, a nível da transcrição, da síntese e da reciclagem dos ácidos biliares, bem como da regulação da produção hepática de lípidos e glucose.
Descobrimos que os ácidos biliares podem também ter efeitos metabólicos por uma via independente do RFX, via essa que protege os ratos da obesidade induzida pela dieta. Em estudos anteriores, mostrámos que o aumento do dispêndio de energia mediado pelos ácidos biliares é mediado pelo receptor de membrana TGR5, também conhecido por GPR131, e envolve a indução da hormona tiróideia activando a enzima desiodinase 2.
Apresentamos agora evidência de que os ácidos biliares também melhoram a tolerância à glucose, através da estimulação da libertação da incretina GLP-1 a partir das células L entero-endócrinas. No seu conjunto, os nossos achados sugerem que os ácidos biliares são importantes moléculas de sinalização, que exercem efeitos que se estendem claramente para lá da activação de receptores do núcleo celular, e identificam o TGR5 como um alvo potencial e atraente para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2.

A Função Endócrina Intestinal como Alvo para Prevenir ou Tratar a Diabetes
Targeting Endocrine Intestinal Function to Prevent or Treat Diabetes

P. R. Flatt
School of Biomedical Sciences, University of Ulster, Coleraine, UK

A GIP e o GLP-1 são hormonas fisiológicas libertadoras de insulina. Defeitos a nível da sua secreção e/ou acção contribuem para uma deficiente função da célula beta e tolerância diminuída à glicose na diabetes tipo 2.
O GLP-1 tem outras acções, incluindo inibição da secreção de glucagon e esvaziamento gástrico, que levaram ao desenvolvimento de terapêuticas com base nas incretinas. No sangue, as incretinas são rapidamente degradadas pela enzima dipeptidil peptidase IV (DPP-IV). Todavia, esse efeito foi ultrapassado pelo desenvolvimento de anti-diabéticos miméticos do GLP-1 resistentes à DPP-IV e inibidores da DPP-IV. Os primeiros miméticos das incretinas que foram aprovados clinicamente têm de ser injectados diariamente, mas estão a ser desenvolvidas formulações de longa duração de acção. Foi também desenvolvido um grande número de inibidores da DPP-IV, activos por via oral, as chamadas gliptinas, que actuam aumentando as incretinas. Embora o GIP também possa dar uma possível contribuição terapêutica, mantêm-se a questão se, no homem, as suas formas estáveis podem superar a insensibilidade da célula beta. Recentemente, foram desvendadas acções insuspeitadas do GIP incluindo neuroprotecção a nível central e efeito sobre a formação óssea. Particularmente interessante é o reconhecimento de receptores do GIP nos adipócitos e a apreciação de que o GIP poderá estar envolvido na transformação de quantidades excessivas de gorduras da dieta em reservas tecidulares, o que levanta a possibilidade de a antagonização do receptor do GIP poder vir a constituir uma terapêutica para a obesidade e/ou da diabetes. Essa abordagem é apoiada pelos estudos animais; nos humanos obesos o "bypass" cirúrgico das células K do intestino delgado secretoras de GIP poderá contribuir, com o aumento do GLP-1, para a rápida cura da diabetes.
As estratégias terapêuticas baseadas nas incretinas, em análogos de outros péptidos intestinais (tais como a oxintomodulina) e na estimulação das secreções entero-endócrinas por agonistas do GPR são promissoras para prevenir ou tratar a diabetes.

SESSÃO PARALELA: O QUE É QUE APRENDEMOS SOBRE A PREVENÇÃO DA DIABETES A PARTIR DOS ESTUDOS ALEATORIZADOS E DA EPIDEMIOLOGIA?

Intervenção Não Farmacológica para a Prevenção da Diabetes *Mellitus* em Populações: Onde Estamos?
Non-pharmacological Intervention for Diabetes Mellitus Prevention in Populations: Where Do We Stand?

P. Schwarz
Prevention and Care of Diabetes, Technische Universitat Dresden, Dresden, Germany

Muitos países estão a esforçar-se para responder às necessidades, a nível da prestação de cuidados de saúde, de um rapidamente crescente número de indivíduos com doenças crónicas, em especial diabetes *mellitus*.
A base de evidência para a prevenção primária da diabetes é substancial, tal como o é a experiência local de uma prática de prevenção bem sucedida. Todavia, é ainda necessária a tradução do conhecimento científico e prático para iniciativas de saúde pública nacionais de larga escala; esta requer condições mais complexas do que as dos estudos clínicos ou de iniciativas piloto e ainda estamos a aprender como as reunir a nível da população geral.
A nível nacional ou internacional, o apoio político por parte dos decisores, que deveriam criar um ambiente em que os programas de prevenção possam ser implementados com sucesso, é baixo.
O Grupo de Estudos IMAGE cotejou informação de forma sistemática e produziu Recomendações Europeias baseadas na evidência para a prevenção da diabetes tipo 2, bem como um "toolkit" prático para a prevenção da diabetes tipo 2 na Europa e uma revisão abrangente dos indicadores de qualidade para a prevenção da diabetes tipo 2 na Europa.
É agora necessário apoio político para desenvolver planos nacionais de acção para a prevenção da diabetes. Isso inclui o envolvimento de um certo número de decisores de diferentes níveis do sistema de saúde. Para além disso, tem-se de criar estruturas para identificar os indivíduos em risco elevado e gerir as intervenções, o seguimento e a avaliação. É da responsabilidade da comunidade dos cuidados de saúde edificar um consenso para a prevenção das doenças metabólicas crónicas, em especial a diabetes *mellitus*, e ser precursora da sua implementação prática. Actividades como a da rede global "Active in diabetes prevention" (www.activeindiabetesprevention.com) podem ajudar a encorajar os esforços nesse sentido.

Utilização de Agonistas PPAR Gama para o Tratamento da Diabetes
Use of PPAR Gama Agonists for Therapy of Prediabetes

B. Zinman
Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

Uma importante abordagem para combater a epidemia de diabetes envolve uma estratégia para prevenir ou atrasar a eclosão da diabetes em indivíduos em risco. Pode-se assumir com segurança que prevenir a diabetes tipo 2 (DMT2) terá um efeito benéfico *major* sobre as características complicações microvasculares e as comorbilidades macrovasculares associadas a esta patologia metabólica comum. Quer as intervenções sobre o estilo de vida, quer as intervenções farmacológicas têm mostrado serem estratégias de intervenção eficazes na "pré-diabetes". A acarbose, a metformina, os secretagogos da célula beta e as tiazolidinadionas (TZDs) foram avaliadas em estudos clínicos. Claramente, na prevenção da diabetes, as TZDs, potentes sensibilizadores à insulina, demonstraram o efeito mais robusto.
De acordo com o estado actual dos nossos conhecimentos, para a prevenção da diabetes são preferíveis as intervenções sobre o estilo de vida. Se os objectivos clínicos não forem atingidos com essas intervenções, deverão ser consideradas intervenções farmacológicas. Nesse contexto, as TZDs podem ser consideradas uma terapêutica eficaz para a prevenção da diabetes mas não deverão ser utilizadas na sua dose máxima; as TZDs poderão ser particularmente eficazes em combinação com outro antidiabético com mecanismo de acção complementar.

A Microcirculação como Novo Alvo na Prevenção da Diabetes
Microcirculatory Function as a Novel Target in the Prevention of Diabetes

C. D. Stehouwer
Internal Medicine, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

A resistência à insulina, a hipertensão arterial (HTA) e a disfunção da microcirculação são fenómenos inter-relacionados que partilham factores determinantes comuns, como o envelhecimento, o tabagismo, a obesidade, a inflamação, o sedentarismo e o baixo peso à nascença.
A nossa hipótese é de que a rarefação microvascular e a disfunção endotelial explicam em parte porque é que a resistência à insulina se encontra associada à HTA. Por um lado existe evidência de que a disfunção microvascular aumenta a resistência vascular periférica e a pressão arterial. Por outro lado, a disfunção microvascular (incluindo a dilatação diminuída da microcirculação em resposta à insulina, ou seja: resistência à insulina a nível microvascular) diminui a captação da glucose mediada pela insulina, dificultando o acesso atempado da glucose e da insulina a tecidos alvo (como o músculo).
Para além disso, estudos recentes indicam que os efeitos microvasculares da insulina constituem um pré-requisito não só para a captação da glucose mediada pela insulina, mas também para o efeito de aumento da síntese proteica desta última. De acordo com esses conhecimentos fisiopatológicos, sugere-se que qualquer condição que diminua a função microvascular predisporá em simultâneo para resistência à insulina, diabetes tipo 2 e HTA, o que identifica a função microvascular como um um novo alvo terapêutico a ter em conta na prevenção da diabetes.

SESSÃO PARALELA: MANIPULANDO A BIOLOGIA DA CÉLULA BETA

Biologia da Célula Beta para o Clínico
Beta Cell Biology for the Clinician

P. A. Halban
Genetic Medicine and Development, University of Geneva, Geneva, Switzerland

Introdução: Apesar de já terem decorrido 40 anos de intensa investigação, desde que pudemos dispor de ilhéus pancreáticos isolados para estudos "in vitro", ainda há muito para ser aprendido a nível molecular sobre as células beta. Essa compreensão é vital para o desenvolvimento de novas terapêuticas para a diabetes e foi, de facto, responsável para o desenvolvimento das terapêuticas baseadas no GLP-1 de que dispomos hoje.
Objectivo: Anteriormente, a investigação básica nesta área centrava-se na compreensão dos acontecimentos a nível molecular subjacentes à secreção da insulina e do acoplamento estímulo-secreção que permite a sua regulação. Continuamos a aprender mais acerca desses processos e sobre como a lesão de componentes específicos poderá contribuir para o comprometimento da função da célula beta na diabetes, oferecendo alvos potenciais para a farmacoterapia. É agora geralmente aceite que na diabetes tipo 2 a massa de células beta está diminuída, o que desloca a nossa atenção para a compreensão não só da função da célula beta, mas também dos factores que afectam a sua sobrevivência e regeneração, bem como da contribuição relativa da massa diminuída e da função comprometida para a insuficiência de insulina presente nesta doença.
Conclusões: Apesar dos notáveis progressos alcançados, utilizando células beta de roedores, sabemos agora que estas são, em muitos aspectos, diferentes das suas homólogas humanas. Para além disso, surgiram preocupações *major* relativamente à validade dos modelos animais existentes de diabetes tipo 1 e tipo 2. Esse contexto está a atrasar a tradução da investigação básica em benefícios para o doente. Uma compreensão mais aprofundada da biologia da célula beta e a nossa capacidade para a manipular dependerão de um maior acesso a ilhéus pancreáticos humanos e de novas técnicas para monitorizar a massa das células beta e a função da célula beta nos seres humanos.

Como é Que as Terapêuticas Preventivas Afectam a Função da Célula Beta?
How Do Preventive Therapies Affect Beta-Cell Function?

S. E. Kahn
Medicine, VA Puget Sound Health Care System and University of Washington, Seattle, WA, USA

A progressão de tolerância diminuída à glicose para diabetes resulta de uma perda contínua da função secretora da célula beta e de uma redução da massa de células beta. As abordagens para prevenir essa progressão, nos indivíduos em risco elevado de desenvolverem diabetes, têm incluído modificação intensiva do estilo de vida e farmacoterapia, isoladamente ou em combinação.
O maior sucesso na prevenção do desenvolvimento de diabetes tem sido obtido com a modificação do estilo de vida e as diferentes tiazolidinadionas (TZDs); tem também sido demonstrado sucesso, embora menor, com a metformina e a acarbose. Neste contexto, os estudos que avaliaram os secretagogos têm sido limitados às sulfonilureias e à nateglinida; nenhuma delas provou ser verdadeiramente benéfica.
O mecanismo primário através do qual a modificação do estilo de vida, as TZDs e a metformina actuam é a melhoria da sensibilidade à insulina. É aparente que todas essas intervenções reduzem a exigência sobre a célula beta o que melhora a sua função secretória. Enquanto que os estudos em humanos não podem determinar se a massa de células beta também foi afectada positivamente, os estudos em animais sugerem que a redução da exigência sobre a célula beta poderá também reduzir a perda de células beta. Está actualmente a ser investigado se os secretagogos têm menor impacto devido a uma falta de eficácia ao nível da melhoria da função da célula beta, com ou sem aceleração da perda de células beta.
Dada a prevalência crescente quer da diabetes, quer da tolerância diminuída à glicose, a compreensão de como as estratégias preventivas afectam a célula beta e a utilização dessa informação para aplicação às terapêuticas correntes e ao desenvolvimento de novas terapêuticas será crítica se queremos diminuir o fardo glicémico.

SESSÃO PARALELA: TER COMO ALVO OS PRODUTOS DO GENE DO GLUCAGON

Glucagon – Que Importância Tem na Patogénese da "Pré-diabetes" e da Diabetes?
Glucagon – How Critical Is It in The Pathogenesis of Prediabetes and Diabetes?

P. Lefebvre
Medicine, University of Liege, Liege, Belgium

Têm sido reportados níveis circulantes excessivos ou relativamente excesivos de glucagon em todas as formas de diabetes, clinicamente e experimentalmente, incluindo na "pré-diabetes" humana.
A hiperglucagonemia da diabetes resulta de uma secreção excessiva desta hormona e contribui para a hiperglicemia em jejum e pós-prandial da diabetes através de uma glicogenólise e neoglicogénese hepática aumentada.
Existe forte evidência de que na diabetes tipo 2 a hiperglicemia resulta de uma deficiência da secreção de insulina. Evidências fortes apoiam um papel major das relações parácrinas entre as várias células dos ilhéus de Langerhans, o que levou Unger e Orci a considerar a diabetes uma "parácrinopatia" na qual, em larga medida, o glucagon é um mediador das consequências da deficiência de insulina. Estudos

experimentais sugerem que a hiperglucagonemia da diabetes é consequência da ruptura do padrão normal de secreção da insulina no interior dos ilhéus de Langerhans.
Reduzir a hipersecreção de glucagon ou inibir os seus efeitos sobre as suas células alvo são consideradas actualmente vias para melhorar o controlo metabólico na diabetes. Todavia, dado que o glucagon é correntemente considerado a "primeira linha de defesa" contra a hipoglicemia, é necessário cuidado relativamente ao potencial aumento do risco de hipoglicemia quando a sua secreção é reduzida ou o seu efeito sobre as suas células alvo é bloqueado.

SESSÃO PARALELA: ALVOS GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS PARA PREVENIR E TRATAR A DIABETES

Podem os Marcadores Genéticos Prever a Incidência de Diabetes Tipo 2
Can Genetic Markers Predict Incident Type 2 Diabetes?

L. Groop
Lund University Diabetes Centre, Malmo, Sweden

Durante os últimos 30 anos, o mundo enfrentou uma formidável epidemia de obesidade e diabetes tipo 2. É claro que os genes não se alteraram durante esse curto período de tempo. A conclusão lógica seria então que tudo é devido a uma mudança do meio ambiente. Mas os genes determinam como nós respondemos ao meio ambiente e alteram-se em resposta ao meio ambiente, tal como se verificou com o gene da lactase. Esse gene começou a sofrer mutações com a domesticação do gado que permitiu aos adultos serem capazes de utilizar a energia do leite de vaca.
O quadro da genética da diabetes tipo 2 (DMT2) alterou-se dramaticamente com a introdução dos "whole genome wide association studies" (GWAS). Hoje conhecemos cerca de 40 variantes genéticas consistentemente associadas à DMT2.
A lista inclui, entr outros, o TCF7L2 (gene nº 1 da DT2), o PPARG, o KCJN11, o CDKAL1, o IGFBP2, o CDKN2A/CDKN2B, o HHEX, o SCL30A8, o FTO, o WSF1, o MTNR1B etc…
Também os estudos de traços relacionados com a glicose mostraram que variantes no G6PC, GCK, GCKR e no GIPR estão associadas aos níveis de glicose e insulina. Um factor comum a todas essas variantes é que elas parecem resultar num comprometimento da função da célula beta. Os indivíduos que têm essas variantes parecem ser incapazes de aumentar a sua secreção de insulina, em resposta a um aumento do IMC e da resistência à insulina de modo a manterem a sua tolerância à glicose dentro dos limites da normalidade.
Uma questão central tem sido se essas variantes podem ser utilizadas para prever a incidência de DMT2. Dado que só fomos capazes de explicar uma pequena percentagem do risco familiar de DMT2 e que mesmo pontuações de risco baseadas em 40 variáveis diferentes só aumentam de forma marginal o valor preditivo dos factores clínicos de risco, tais como a história familiar de diabetes, o IMC e a glicemia, é prematuro começar a utilizar essas variantes genéticas para a previsão da DMT2.
Contudo, os marcadores genéticos de risco têm melhor desempenho quanto mais cedo forem utilizados (Lyssenko V *et al.* NEJM 392;220, 2008) e pavimentam o caminho para a verdadeira prevenção primária. No entanto, não deveremos subestimar a importância de dissecar novas vias biológicas da fisiopatologia da DMT2, algumas das quais poderão constituir potenciais alvos para farmacoterapia.
Um passo importante será utilizar a informação genética para prever a progressão da doença, o desenvolvimento de complicações e a resposta ao tratamento, isto é, um passo na direcção da medicina individualizada.

As Raízes da Síndrome Metabólica Podem Ser Traçadas no Ambiente Genético/Epigenético
The Roots of the Metabolic Syndrome Can Be Traced to Genetics/Epigenetics/Environment

L. Attig, A. Gabory, C. Junien
INRA, UMR1198 Biologie du Développement et Reproduction (BDR), Jouy-en-Josas, France

Para além das dietas não saudáveis, do fraco exercício físico durante a vida adulta e de factores genéticos, mostrou-se que factores adicionais contribuem para o desenvolvimento das doenças relacionadas com a alimentação. O conceito "Developmental Origins of Adult Health and Disease" (DOHaD) propõe que as condições do meio ambiente, durante janelas específicas do desenvolvimento dos mamíferos, podem ter efeitos duradouros sobre o destino celular, a organogénese, as vias metabólicas e a fisiologia, influenciando desse modo a saúde física e mental ao longo da vida e afectando a estrutura e as políticas da sociedade. Quer a obesidade e a diabetes, materna ou paterna, quer a dieta, quer a exposição a factores de "stress" ambientais induzem a mesma variedade de defeitos na descendência, como, por exemplo, má nutrição ou subnutrição, induzindo um ciclo vicioso que conduz à transmissão potencial para as gerações futuras, com impressionante especificidade para o sexo do progenitor e do descendente.
Estudos do genoma com tecnologias HTP revelaram a complexidade adicional dos processos epigenéticos, sublinhando a importância das paisagens epigenéticas específicas (celulares e relativas ao sexo e estádio) e e da comunicação cruzada entre os diferentes marcos epigenéticos.
Os marcos epigenéticos são candidatos nítidos para transportarem a memória da exposição precoce a ambientes inadequados do ponto de vista químico/nutricional ou não químico, conduzindo à programação de alterações a longo prazo da expressão dos genes.
Os marcos epigenéticos podem levar a alterações irreversíveis da especificação da linhagem, ou seja ao desvio precoce da determinação do tipo celular, desse modo amplificando ou diminuindo subtipos celulares específicos condu-

zindo a uma susceptibilidade irreversível à doença na idade adulta. Alternativamente, as alterações epigenéticas podem levar a alterações do fenótipo, que possam ser revertidas utilizando ferramentas epigenéticas adequadas. Isso dá-nos esperança de poder reverter as propensões para doenças metabólicas e outras, em particular com abordagens nutricionais.

O Papel da Predisposição Genética no Desenvolvimento da Diabetes Tipo 2
The Role of Genetic Predisposition in the Development of Type 2 Diabetes

M. McCarthy
Univ of Oxford, Oxford, UK

Até há relativamente pouco tempo atrás, o progresso na identificação das variantes genéticas que influenciam a predisposição para as formas comuns de diabetes tipo 2 foi lento. Todavia, avanços recentes da genética, da genómica e da informática transformaram essa situação, estando os investigadores agora capacitados para efectuarem rastreios com potência suficiente para detectar sinais de associação em todo o genoma.
Relativamente à diabetes tipo 2, esses estudos aumentaram o número de "loci" conhecidos, que albergam variantes comuns implicadas na susceptibilidade à diabetes, para 40 ou mais. A maioria deles, mas não todos eles, parece ter impacto sobre a função da célula beta pancreática e existe agora evidência de que as vias de regulação do ciclo celular se encontram sobre-representadas. Contudo, mesmo combinados, esses sinais variantes comuns são responsáveis por apenas cerca de 10% da predisposição para diabetes tipo 2. Assim, a grande proporção de hereditariedade até agora não explicada deixa muitos candidatos para explicar a chamada "hereditariedade em falta".
A candidatura mais forte para fornecer essa explicação vem da área dos alelos causais raros e de baixa frequência. Estudos actualmente a decorrer, que exploram a potência da sequenciação de nova geração para identificar alelos causais de baixa frequência através de uma combinação de genoma total, exoma total e re-sequenciação regional selectiva, deverão revelar esses genes.
O maior desafio já não reside na descoberta de variantes genéticas que influenciem o risco de diabetes, mas na tradução dessas descobertas em avanços da nossa compreensão biológica que possam resultar numa melhoria da gestão clínica da doença.
Será também crucial compreender como os factores genéticos e ambientais influenciam em conjunto o desenvolvimento da diabetes tipo 2 e se essa influência envolve mecanismos comuns (incluindo alterações epigenéticas).

Papel dos Processos Epigenéticos na Predisposição para a Diabetes Tipo 2
Role of Epigenetic Processes in Predisposition to Type 2 Diabetes

M. Hanson
DOHaD Division, University of Southampton, Southampton, UK

Quer nos países desenvolvidos, quer nos países em vias de desenvolvimento, muitas mulheres consomem dietas de fraca qualidade de que resultam, por um lado, deficiências nutricionais e, por outro lado, excesso de peso e obesidade. Uma alimentação desequilibrada tem efeitos sobre o desenvolvimento dos filhos. Os estudos animais mostram como a nutrição da mãe afecta o desenvolvimento do fenótipo dos seus filhos, por via de alterações endócrinas, cardiovasculares e metabólicas, que preparam estes para um ambiente pós-natal previsível.
Quando as pistas para o desenvolvimento (nutricionais, endócrinas etc…) são inapropriadas, ou o meio ambiente muda entre gerações, o fenótipo torna-se incompatível, aumentando o risco de doença. Pensava-se, com base nos "whole genome wide association studies" (GWAS), que as componentes familiares ou hereditárias da susceptibilidade às doenças crónicas não transmissíveis, tais como a diabetes tipo 2, a obesidade e a doença cardiovascular eram largamente genéticas ou ambientais (factores de risco de estilo de vida partilhados). Existe agora evidência crescente que alguns elementos dessa heditariedade são transmitidos de forma não genómica e podem ter efeitos para lá de uma geração. Os processos subjacentes operam através de mecanismos epigenéticos que envolvem a regulação de genes, via alterações da metilação do DNA, estrutura das histonas e RNAs pequenos não codificantes. Esses mecanismos afectam o fenótipo da descendência, em especial em resposta aos desafios ambientais. Outros processos incluem a fisiologia ou comportamento da mãe, por exemplo o fluxo sanguíneo útero-placentário ou a amamentação.
Estamos agora a começar a compreender o controlo dos processos epigenéticos, como estes afectam a expressão dos genes a longo prazo e como interagem com variações genómicas fixas associadas ao risco. Esta área oferece novas oportunidades para desenvolver biomarcadores precoces do risco e para inventar e monitorizar novas intervenções.

PRÉMIO PARA A MELHOR COMUNICAÇÃO ORAL

Efeito do Envelhecimento Sobre a Resposta Cerebral às Sugestões Alimentares
Effect of Ageing on the Brain Response to Food Cues

Y. S. Cheah (1), S. Lee (1,2), Y. Nathan (1), M. J. Brammer(2), B. M. Wilson (1), A. Pernet (1), F. O. Zelaya (2), S. A. Amiel (1)
(1) Diabetes Research Group, (2) Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK

Objectivos: Nos adolescentes, e comparativamente aos adultos jovens, a imagiologia por ressonância magnética functional (acrónimo anglo-saxónico fMRI), dependente da oxigenação sanguínea (acrónimo anglo-saxónico BOLD), mostra um menor compromisso das redes cerebrais envolvidas na recompensa, auto-monitorização e inibição comporta-

mental em resposta a sugestões alimentares, resposta essa que é consistente com o desenvolvimento do controlo cortical inibitório da ingestão de alimentos nos segundos. Dado que o risco de diabetes e obesidade aumenta com a idade, colocámos a hipótese de que essas respostas pudessem diminuir com o envelhecimento.

Métodos: 12 adultos jovens (idade = 26.6±1.2 anos) e 11 adultos mais velhos (idade = 45.2±1.3 anos), não diabéticos e não obesos, foram estudados, 20 minutos após terem ingerido, aleatoriamente, 50ml de água ou uma refeição mista com 400Kcal. Imagens, de alimentos ou não, foram apresentadas durante a aquisição de dados BOLD num "scanner" de MRI de 1.5 T (EPI TR=4s). Os dados foram analisados com um "software" XBAM. A fome deses indivíduos foi avaliada com uma escala visual análoga.

Resultados: Não se registaram diferenças significativas entre os grupos estudados a nível do impacto da alimentação ou das sugestões alimentares sobre os resultados da avaliação da fome.

Nos indivíduos que não foram alimentados (ingeriram só água), do grupo dos adultos jovens, as sugestões alimentares desencadearam uma activação mais extensa do tálamo e uma desactivação do cortex da "insula" (comparativamente aos indivíduos que não foram alimentados, do grupo dos adultos mais velhos).

Nos indivíduos que foram alimentados, do grupo dos adultos jovens, as sugestões alimentares estimularam uma activação do cortex pré-frontal dorso-lateral e do "precuneus".

Nos indivíduos que foram alimentados, do grupo dos adultos mais velhos, as sugestões alimentares estimularam uma desactivação do "precuneus".

Conclusões: Embora a sensação de fome não seja afectada pela idade, nos adultos mais velhos a activação reduzida dos sistemas executivos cerebrais superiores que controlam o comportamento alimentar, em resposta a sugestões alimentares, poderá contribuir para a predisposição para o ganho de peso associada ao envelhecimento normal.

PRÉMIO PARA O MELHOR POSTER DE EPIDEMIOLOGIA OU CLÍNICA

A HbA1c no Diagnóstico de Diabetes e "Pré-diabetes"; Validação por PTGO. O Estudo de Tromsø.

HBA1C in Diagnosis of Diabetes and Prediabetes; Validation by OGTT. The Tromsø Study

M. S. Hutchinson (1), R. M. Joakimsen (1,2), I. Njølstad (3), H. Schirmer (3,4), R. Jorde (1,2)

(1) Department of Clinical Medicine, University of Tromsø, (2) Medical Clinic, University Hospital of Northern Norway, (3) Department of Community Medicine, University of Tromsø, (4) Department of Cardiology, University Hospital of Northern Norway, Tromsø, Norway

Objectivos: A HbA1c tem sido proposta como alternativa à prova de tolerância à glicose oral (PTGO) no diagnóstico da diabetes e da "pré-diabetes". O objectivo deste estudo foi avaliar a validade da HbA1c como uma ferramenta de rastreio alternativa, utilizando a PTGO como "gold standard", bem como identificar os limites óptimos de "cut-off" para a diabetes e a "pré-diabetes".

Métodos: Os indivíduos foram recrutados do estudo de Tromsø, efectuado pela sexta vez em 2007-2008, com 12984 participantes. A HbA1c foi avaliada em todos os indivíduos; os que tinham valores de HbA1c entre 5.8 e 6.9%, e uma amostra aleatória dos que tinham valores de HbA1c entre 5.3 e 5.7%, foram convidados a efectuar uma PTGO.

Resultados: Entre os 4092 indivíduos que efectuaram uma PTGO, 236 tiveram valores diagnósticos de diabetes. Nas análises da curva ROC a maior sensibilidade (0.73) e especificidade (0.83) foram encontradas para uma HbA1c de 6.15%, com uma área ROC de 0.85. Relativamente a uma HbA1c de 6.5%, valor que tem sido sugerido pela ADA como novo critério de diagnóstico de diabetes, encontrámos uma sensibilidade de 0.41 e uma especificidade de 0.97. No que diz respeito à "pré-diabetes", o ponto de "cut off" para GJA (n=374) encontrado foi uma HbA1c de 5.85%, com uma sensibilidade de 0.77, uma especificidade de 0.46 e um área ROC de 0.65, enquanto que o ponto de "cut off" para a TDG (n=450) encontrado foi uma HbA1c de 5.95%, com uma sensibilidade de 0.68, uma especificidade de 0.56 e uma área ROC de 0.65.

Conclusões: No nosso estudo, o ponto de "cut-off" óptimo para diabetes achado foi mais baixo do que o proposto pela ADA, enquanto que os pontos de "cut off" para a "pré-diabetes" achados estão em consonância com os propostos pela ADA (HbA1c entre 5.7 e 6.4%).