



# COMUNICAÇÕES ORAIS

## Sessão 1

Quinta-feira, 16 de março de 2023 (17h15 – 18h15) – Sala 1  
(CO01 a CO06)

## Sessão 2

Quinta-feira, 16 de março de 2023 (17h15 – 18h15) – Sala 2  
(CO07 a CO12)

## Sessão 3

Quinta-feira, 16 de março de 2023 (17h15 – 18h15) – Sala 3  
(CO13 a CO18)

## Sessão 4

Sexta-feira, 17 de março de 2023 (08h30 – 09h30) – Sala 1  
(CO19 a CO24)

## Sessão 5

Sexta-feira, 17 de março de 2023 (08h30 – 09h30) – Sala 2  
(CO25 a CO30)

## Sessão 6

Sexta-feira, 17 de março de 2023 (08h30 – 09h30) – Sala 3  
(CO31 a CO36)

## CO01 – Inv. Clínica

### SETAS DE TENDÊNCIA NA MONITORIZAÇÃO FLASH DA GLICOSE: QUAL O REAL IMPACTO?

**Carreira A.**, Ferreira M., Araújo B., Araújo C., Moreno C., Baptista C., Barros L., Melo M., Paiva I.

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

**Introdução:** A utilização de setas de tendência (ST) na monitorização *flash* da glicose (fCGM) é recomendada por peritos para o ajuste de bólus de insulina na diabetes tipo 1 (DT1). Algoritmos simplificados foram incorporados em *apps* para facilitar o uso das ST, mas são necessários estudos de vida real para melhor validação do seu uso na prática clínica.

**Objetivos:** Comparar o controlo glicémico com e sem utilização das ST em doentes com DT1 sob fCGM.

**Material e Métodos:** Estudo prospetivo com *cross-over* em amostra emparelhada de indivíduos com DT1 sob múltiplas injeções diárias (MDI) ou perfusão subcutânea contínua (PSCI) de insulina, utilizadores de fCGM ( $\geq 70\%$ ) e da *app* Diabetes: M para o cálculo de bólus; com  $HbA_{1c}$  *point-of-care*  $< 8,5\%$ . O controlo glicémico foi comparado em cada doente no período de 1 semana com e 1 semana sem utilização de ST. As excursões glicémicas pós-prandiais foram quantificadas como o tempo no alvo pós-prandial (TIR-PP), avaliado em períodos de 3,5h após as refeições principais.

**Resultados:** Obteve-se um total de 31 doentes, com  $27,7 \pm 9,2$  anos e com  $15,1 \pm 9,6$  anos de evolução da DT1; 61,3% do sexo masculino e 74,2% sob PSCI, dose diária total de insulina (DDTI) de  $48,9 \pm 23,3$ U e  $HbA_{1c}$  de  $7,1 \pm 0,6\%$ . Durante a utilização das ST, verificou-se uma tendência para aumento do tempo acima do alvo (TAR) [ $33,9 \pm 16,4$  vs.  $30,0 \pm 16,0\%$ ,  $p = 0,087$ ] e redução do tempo no alvo ( $60,5 \pm 15,7$  vs.  $63,9 \pm 15,0\%$ ,  $p = 0,062$ ), sem diferença no tempo abaixo do alvo ( $5,7 \pm 5,1$  vs.  $6,2 \pm 6,8\%$ ,  $p = 0,949$ ), GMI ( $7,2 \pm 6,8$  vs.  $7,1 \pm 0,5\%$ ,  $p = 0,267$ ) ou coeficiente de variação ( $38,7 \pm 6,8$  vs.  $37,6 \pm 7,9\%$ ,  $p = 0,362$ ). Doentes com  $DDTI \leq 40U$  (35,5%) apresentaram um aumento superior do TAR com as ST, com aumento significativo do TAR  $> 250mg/dL$  ( $9,7 \pm 7,5$  vs.  $5,4 \pm 4,5\%$ ,  $p = 0,024$ ) e tendência para maior CV ( $39,6 \pm 7,1$  vs.  $35,9 \pm 5,5\%$ ,  $p = 0,074$ ). Não houve diferença no TIR-PP com a utilização das ST ( $61,0 \pm 16,2$  vs.  $63,1 \pm 15,2\%$ ,  $p = 0,244$ ) e 58,1% dos doentes apresentavam TIR-PP superior ou igual no período sem utilizar ST. Os casos com TIR-PP superior durante o uso de ST tinham uma  $HbA_{1c}$  superior ( $7,3 \pm 0,7$  vs.  $6,9 \pm 0,5\%$ ,  $p = 0,047$ ) e uma tendência para idade superior ( $32,1 \pm 10,5$  vs.  $24,4 \pm 6,9$  anos,  $p = 0,075$ ).

**Conclusão:** O uso das ST não alterou as excursões glicémicas pós-prandiais e levou a uma tendência para pior controlo glicémico na população estudada. As ST poderão ter benefício em doentes com idade,  $HbA_{1c}$  e DDTI superiores. Este estudo reforça a importância da validação clínica das ST na fCGM e da adequada seleção dos seus candidatos.

## CO02 – Inv. Clínica

### MORTALIDADE E ORGANISMOS MULTIRRESISTENTES EM INFEÇÕES DE PÉ DIABÉTICO

**Pinheiro A.T.**<sup>1</sup>, Carvalho A.C.<sup>1</sup>, Duarte D.B.<sup>1</sup>, Garrido S.<sup>1</sup>, Ferreira L.<sup>1</sup>, Neto H.<sup>2</sup>, Amaral C.<sup>1</sup>, Freitas C.<sup>1</sup>, Abreu M.<sup>3</sup>, Loureiro L.<sup>4</sup>, Martins J.<sup>4</sup>, Pereira J.<sup>5</sup>, Guimarães R.<sup>5</sup>, Leite F.X.<sup>6</sup>, Costa L.<sup>7</sup>, Gomes A.<sup>7</sup>, Carvalho R.<sup>1</sup>

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

2 - Medicina Geral e Familiar, Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Porto, Portugal

3 - Infeciologia, Serviço de Infeciologia, Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Porto, Portugal

4 - Angiologia e Cirurgia Vascular, Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular, Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Porto, Portugal

5 - Podologia, Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Porto, Portugal

6 - Ortopedia, Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Porto, Portugal

7 - Ortopedia, Serviço de Ortopedia, Centro Hospitalar Universitário de Santo António, Porto, Portugal

**Introdução:** Organismos multirresistentes (MDR) são definidos por serem aqueles que apresentam resistência a 3 ou mais antibióticos para os quais são habitualmente sensíveis e são agentes encontrados com frequência em infeções de pé diabético (PD), pelo menos em parte devida à exposição repetida de ciclos de antibioterapia e contacto com cuidados de saúde.

**Objetivo:** Avaliar a mortalidade a 6 anos em indivíduos com uma primeira consulta por infeção de úlcera de PD, com necessidade de internamento entre 2015 e 2016, com isolamento de agentes MDR vs. não MDR.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo que incluiu todos os adultos que foram admitidos no internamento após uma primeira consulta por infeção de úlcera de PD na Unidade de Pé Diabético do Centro Hospitalar Universitário de Santo António entre janeiro de 2015 a dezembro de 2016 e que apresentavam colheitas microbiológicas positivas nos 12 meses posteriores. A análise dos dados foi efetuada no programa SPSS® (versão 28).

**Resultados:** Foram incluídos 176 doentes, com uma idade média de 67 anos (DP  $\pm 12,4$ ) e a maioria do sexo masculino ( $n = 127$ , 72%). A presença de organismos MDR ocorreu em 35% ( $n = 62$ ) dos doentes e destes, o agente mais comum foi o MRSA ( $n = 21$ , 34%). Embora não tenha sido estatisticamente significativo, houve uma tendência para que os doentes com MDR tivessem maior mortalidade aos 6 anos (MDR: 77,4% vs. não-MDR: 64,9%,  $p = 0,086$ ). Nos doentes que faleceram, a presença de MDR não se associou a menor tempo até à morte ( $970 \pm 690$  dias nos doentes MDR vs.  $1134 \pm 685$  dias nos doentes não MDR,  $p = 0,204$ ). O sexo e a idade influenciaram significativamente a mortalidade aos 6 anos (% do sexo feminino: 32,8% dos doentes que morreram vs. 16,7% dos doentes que não morreram,  $p = 0,028$ ), mas não foram diferentes entre grupos MDR vs. não-MDR ( $p = 0,188$  e  $p = 0,379$ , respetivamente).

**Conclusão:** A frequência de organismos MDR nesta amostra foi de cerca de 1/3, verificando-se uma tendência para maior mortalidade aos 6 anos no grupo com organismos MDR, apesar de não estatisticamente significativo. Estudos prospetivos controlados são necessários para perceber qual o papel da antibioterapia de largo-espectro com cobertura para agentes MDR no tratamento de infeções do pé diabético, bem como o seu impacto na mortalidade e outros *outcomes*.

## CO03 – Inv. Clínica

### CONCORDIA DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA ABORDAGEM MIXED-METHODS PARA AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA DM2, DAS PRINCIPAIS PREOCUPAÇÕES E DOS FATORES VALORIZADOS NOS CUIDADOS DE SAÚDE

Pedro A.R.<sup>1</sup>, Avelar F.G.<sup>2</sup>, Raposo B.<sup>2</sup>, Cunha A.S.<sup>2</sup>, Cordeiro J.V.<sup>1</sup>, Martinho H.<sup>3</sup>, Couceiro J.<sup>3</sup>, Pardal M.<sup>4</sup>, Bernardo F.<sup>4</sup>, Raposo J.F.<sup>5</sup>

- 1 - Comprehensive Health Research Center (CHRC), Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal
- 2 - Centro de Investigação em Saúde Pública (CISP), Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal
- 3 - Medical Affairs, AstraZeneca Portugal, Barcarena, Portugal
- 4 - Evidence Generation, AstraZeneca Portugal, Barcarena, Portugal
- 5 - Endocrinologia, Serviço de Diabetologia, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal

**Introdução:** A análise da percepção do impacto das preocupações e dos fatores mais valorizados nos cuidados e gestão da Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) pelas pessoas que experienciam esta doença é fundamental para a melhoria dos cuidados e qualidade da relação com os profissionais de saúde.

**Objetivos:** Avaliar assimetrias entre a perspetiva da pessoa com DM2 e dos profissionais de saúde relativamente aos impactos da DM2 na vida diária, às principais preocupações e aos fatores mais valorizados nos cuidados de saúde; e propor estratégias para atenuar assimetrias.

**Métodos:** Abordagem *mixed-methods* desenvolvida em 3 fases: (i) três grupos focais com pessoas com DM2 e dois com profissionais de saúde para identificar de forma abrangente os principais impactos da doença, preocupações e fatores mais valorizados nos cuidados de saúde; (ii) com base nos itens identificados, dois questionários *online* aplicados, em momentos diferentes, a a) adultos com DM2 e a b) profissionais de saúde que acompanham pessoas com DM2; (iii) Técnica de Grupo Nominal (TGN) para recomendar iniciativas operacionalizáveis que visam a aproximação entre perspetivas.

**Resultados:** Na fase qualitativa foram identificadas 7 dimensões de impactos da DM2 no dia a dia, 48 preocupações, agrupadas em 9 dimensões, e 20 fatores valorizados nos cuidados de saúde, agrupados em 2 dimensões. Na análise quantitativa, os profissionais reportaram uma percepção mais negativa quanto ao impacto da DM2 ao nível social, familiar e laboral comparativamente ao reportado pelas pessoas com DM2. Face às preocupações, verificaram-se assimetrias entre perspetivas em todas as dimensões. Os profissionais consideraram que as pessoas com DM2 estão mais preocupadas do que as próprias reportaram na maioria das dimensões, excetuando saúde mental, complicações da doença e autonomia/funcionalidade. Da TGN resultaram 42 propostas de iniciativas. As mais votadas favorecem a inclusão da perspetiva da pessoa com DM2 na definição do seu plano de cuidados, a manifestação da preocupação do profissional sobre o estado da pessoa e a implementação de um modelo decisão partilhada.

**Conclusão:** Este estudo encontrou diversas assimetrias entre a perspetiva da pessoa com DM2 e a dos profissionais de saúde quanto ao impacto da DM2 na vida quotidiana, às principais preocupações e aos fatores mais valorizados nos cuidados de saúde. São necessários mais estudos para compreender as causas destas assimetrias e investir numa abordagem mais centrada na pessoa.

## CO04 – Inv. Clínica

### DIABETES GESTACIONAL: OUTCOMES MATERNO-FETAIS DE ACORDO COM O GANHO DE PESO GESTACIONAL

Ferro B.<sup>1</sup>, Marques F.<sup>1</sup>, Figueiredo S.<sup>2</sup>, Grupo de Estudos Diabetes e Gravidez da SPD<sup>3</sup>, Almeida M.C.<sup>1</sup>

- 1 - Ginecologia/Obstetria, Serviço de Obstetria B, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 2 - Neonatologia, Serviço de Obstetria B, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 3 - Grupo de Estudos Diabetes e Gravidez da SPD, Portugal

**Introdução:** O ganho de peso gestacional (GPG) revela o estado nutricional materno, e pode ser afetado por intervenções de estilo de vida usadas para controlo glicémico na diabetes gestacional (DG). Se o GPG for inadequado (excessivo ou insuficiente), pode estar associado a complicações e *outcomes* adversos.

**Objetivos:** Avaliar *outcomes* materno-fetais de acordo com o GPG em grávidas com DG.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo de janeiro de 2017 a dezembro de 2020 que incluiu grávidas com DG diagnosticada no 1º trimestre incluídas na base nacional portuguesa. Foram divididas em 3 grupos de acordo com a classificação de GPG: insuficiente (Grupo 1, n = 1606, 39,4%), adequado (Grupo 2, n = 1247, 30,6%) e excessivo (Grupo 3, n = 1223, 30%). O GPG foi categorizado de acordo com o Instituto de Medicina dentro de cada categoria de IMC.

Análise estatística com SPSS v27.0, com uma significância de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Neste estudo foram incluídas 4076 grávidas com DG, com uma idade mediana de 33 anos (16-48). O IMC mediano pré-gestacional foi significativamente superior no G3 (27,9kg/m<sup>2</sup>) vs. 25,5kg/m<sup>2</sup> no G1 e 25,9kg/m<sup>2</sup> no G2 ( $p < 0,001$ ).

Foi introduzida metformina em 34,3% (551) G1 vs. 30,4% (379) G2 vs. 31,7% (388) G3 ( $p = ns$ ) e insulina em 21,9% (352) G1 vs. 20,3% (253) G2 vs. 23,6% (289) G3 ( $p = ns$ ). Houve necessidade de terapêutica dupla em 12,3% (198) G1 vs. 11,6% (145) G2 vs. 13,4% (164) G3 ( $p = ns$ ).

Registaram-se as seguintes complicações na gravidez: pré-eclâmpsia em 1,7% (28) G1 vs. 3,1% (39) G2 vs. 4,1% (50) G3 ( $p < 0,001$ ); hidrânios em 1,2% (19) G1 vs. 1,7% (21) G2 vs. 2,5% (30) G3 ( $p = 0,036$ ); parto pré-termo em 8,3% (134) G1 vs. 7,8% (97) G2 vs. 6,1% (74) G3 ( $p = ns$ ). O parto foi instrumentado em 15,6% (249) G1 vs. 16,7% (207) G2 vs. 16,8% (205) G3 e por cesariana em 29,7% (475) G1 vs. 34% (422) G2 vs. 36,9% (450) G3 ( $p < 0,001$ ). A IG mediana do parto foi 39s em todos os grupos ( $p = ns$ ).

O peso mediano ao nascimento foi superior no grupo de GPG excessivo [3335g (800-5340)] vs. 3140g (430-4840) no G1 e 32230g (992-4620) no G2 ( $p < 0,001$ ) e houve uma maior taxa de macrossomia (4,8%,  $n = 59$ ) e RN grandes para a idade gestacional (GIG) (18,2%,  $n = 222$ ) ( $p < 0,001$ ). Não se registou diferença significativa em parâmetros de morbidade neonatal.

**Conclusão:** O GPG adequado representa menos de 1/3 desta amostra a par do excessivo, estando este último associado a maior percentagem de pré-eclâmpsia, cesarianas, macrossomia fetal e RN GIG.

## CO05 – Inv. Clínica

**MONITORIZAÇÃO DE GLUCOSE INTERSTICIAL VS. GLICEMIA CAPILAR EM INTERNAMENTO: IMPACTO NO CONTROLO DA DIABETES MELLITUS E ANÁLISE DE CUSTOS**

**Veríssimo D.**<sup>1</sup>, Vinhais J.<sup>1</sup>, Machado V.<sup>2</sup>, Silva S.<sup>2</sup>, Ivo C.R.<sup>1</sup>, Martins A.C.<sup>1</sup>, Silva J.N.<sup>1</sup>, Lopes L.<sup>1</sup>, Passos D.<sup>1</sup>, de Castro J.J.<sup>1</sup>, Marcelino M.<sup>1</sup>

1 - Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

2 - Enfermagem, Serviço de Endocrinologia, Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

**Introdução:** Os sistemas de monitorização de glicose intersticial (MGI), são indicados para doentes com Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), sob insulino-terapia, mas não são rotineiramente utilizados em regime de internamento.

**Objetivos:** Avaliar o controlo glicémico e o custo associado à utilização de MGI, em doentes internados com DM2.

**Métodos:** Estudo prospetivo de 60 doentes com DM2 em internamento, sob insulino-terapia intensiva. Os doentes foram randomizados em dois grupos de 30 indivíduos: grupo de intervenção sob MGI e grupo controlo sob glicemia capilar (MGC).

Foi comparado o custo associado ao número de medições de glicemia, administração de insulina e correção de hipoglicemias.

**Resultados:** Os dois grupos foram semelhantes quanto à idade (74 vs. 77 anos,  $p = 0,277$ ), sexo (masculino 83 vs. 63%,  $p = 0,143$ ), duração da DM (12 vs. 14 anos,  $p = 0,824$ ), complicações associadas ( $p = 0,151$ ), tratamento em ambulatório ( $p = 0,570$ ) e motivo de admissão (53 vs. 48%,  $p = 0,157$ ), mais frequentemente por doença infecciosa.

A MGI obteve um maior número de pesquisas por dia (6 vs. 4,  $p < 0,001$ ), maior número de valores no alvo (53,5 vs. 36,5%,  $p = 0,032$ ) e menos valores acima do alvo (26 vs. 53%,  $p = 0,008$ ), em particular acima de 250 mg/dL (6 vs. 25%,  $p = 0,003$ ), mas sem diferença no número de hipoglicemias ( $p = 0,103$ ).

Também foi obtido menor valor de glicemia média (150 vs. 204 mg/dL,  $p = 0,001$ ) e menor HbA<sub>1c</sub> estimada (6,8 vs. 8,7%,  $p = 0,001$ ), sem diferença na variabilidade glicémica (34,2 vs. 34,8%,  $p = 0,181$ ).

Não foi observada diferença na redução da mortalidade, no tempo de internamento, nem taxa de infeção ( $p = 1,000$ ,  $p = 0,455$  e  $p = 0,606$ ).

O custo diário mediano por doente foi menor no grupo com MGC (101 vs. 102€,  $p < 0,001$ ), com menor custo associado às pesquisas de glicemia (2,6 vs. 3,8€,  $p < 0,001$ ), mas com maior custo relacionado com a quantidade de insulina diária administrada (0,86 vs. 0,72€,  $p < 0,001$ ). Sem diferença no custo da correção de hipoglicemias ( $p = 0,099$ ).

Caso o número de leituras no grupo com MGC fosse o definido em protocolo de internamento (sete por dia), o custo diário por doente com MGC seria maior (103 vs. 102€,  $p = 0,005$ ), pelo maior custo associado às leituras de glicemia (4,5 vs. 3,8€,  $p = 0,001$ ).

**Conclusão:** Este estudo mostrou que os doentes com MGI obtiveram melhor controlo glicémico, necessitaram de menor quantidade de insulina e que, cumprido o protocolo de boas práticas, o custo diário por doente seria menor, o que incentiva a utilização da MGI para a otimização do controlo da DM2 em internamento.

## CO06 – Inv. Clínica

**EVOLUÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DAS INFEÇÕES DE PÉ DIABÉTICO MODERADAS A GRAVES POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*: EXPERIÊNCIA DE 10 ANOS DE UM CENTRO TERCIÁRIO DE REFERÊNCIA NACIONAL**

**Ramalho D.**<sup>1</sup>, Carvalho A.<sup>2</sup>, Pereira M.T.<sup>3</sup>, Tavares P.<sup>1</sup>, Barbosa R.<sup>3</sup>, Pinheiro A.<sup>3</sup>, Maia A.<sup>3</sup>, Cardoso C.<sup>4</sup>, Ramos H.<sup>5</sup>, Amaral C.<sup>2</sup>, Freitas C.<sup>2</sup>, Garrido S.<sup>2</sup>, Ferreira L.<sup>2</sup>, Abreu M.<sup>6</sup>, Neto H.R.<sup>2</sup>, Loureiro L.<sup>7</sup>, Martins J.<sup>7</sup>, Xará F.<sup>8</sup>, Costa L.<sup>8</sup>, Gomes A.<sup>8</sup>, Pereira J.<sup>9</sup>, Guimaraes R.<sup>9</sup>, Pinto S.<sup>10</sup>, Carvalho R.<sup>2</sup>

1 - Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

2 - Endocrinologia, Unidade de Pé Diabético, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

3 - Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

4 - Medicina Interna, Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar do Médio Tejo, Abrantes, Portugal

5 - Microbiologia, Serviço de Microbiologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

6 - Infeciologia, Unidade de Pé Diabético, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

7 - Cirurgia Vasculiar, Unidade de Pé Diabético, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

8 - Ortopedia, Unidade de Pé Diabético, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

9 - Podologia, Unidade de Pé Diabético, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

10 - Enfermagem, Unidade de Pé Diabético, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

**Introdução:** As infeções de Pé Diabético (IPD) associam-se a morbilidade substancial e a avultados prejuízos económicos. A gravidade clínica e a resistência à antibioterapia convencional obrigam frequentemente as IPD por *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) a internamentos prolongados, adensando a relevância do reconhecimento da sua evolução epidemiológica, até então pouco esclarecida.

**Objetivos:** Caracterizar a evolução epidemiológica das IPD por *P. aeruginosa* que motivaram internamento de adultos, na última década.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo de adultos com IPD moderada a grave (PEDIS  $\geq 3$ ), por *P. aeruginosa*, que motivaram internamento, em centro terciário de referência nacional, entre 2011 e 2021. Definiram-se 4 grupos, consoante o ano de isolamento (I) e a instalação da pandemia COVID-19: G1-[2011-2013]; G2-[2014-2016]; G3-[2017-2019]; G4-[2020-2021].

**Resultados:** Incluíram-se 85 indivíduos (106 I), 21 (24,7%; 23 I) em G1, 22 (25,9%; 28 I) em G2, 28 (32,9%; 36 I) em G3 e 14 (16,5%; 19 I) em G4. Registou-se um aumento de admissões de homens (G1: 52,4% vs. G4: 92,9%;  $p = 0,021$ ), com osteomielite aguda (OA) (G1: 60,9% vs. G4: 94,7%;  $p = 0,033$ ), em pé diabético (PD) neuroisquémico (G1: 52,4% vs. G4: 85,7%;  $p = 0,042$ ). Das estirpes isoladas, cerca de metade ( $n = 52$  [49,1%]) eram resistentes às quinolonas, ao passo que 1/4 ( $n = 28$  [26,4%]) e 1/5 ( $n = 22$  [20,8%]) apresentavam resistência à Piperacilina/Tazobactam e aos Carbapenemas (CBP), respetivamente, sem diferenças entre grupos, salientando-se o aumento próximo da significância de 18%, na proporção de estirpes resistentes aos CBP, entre G3 e G4 (G3: 8,3% vs. G4: 26,3%;  $p = 0,072$ ). Trinta (28,3%) estirpes apresentavam resistência a  $\geq 2$  dos antibióticos referidos, sendo que 9 (8,5%) eram resistentes aos 3, todas a desencadear OA. Nos 6 meses prévios à admissão, G4 apresentou um número inferior de visitas a consulta multidisciplinar de PD, face a G3 ( $p = 0,045$ ) e G2 ( $p = 0,017$ ), sem diferença para G1.

**Conclusão:** Registou-se uma proporção alarmante, embora estável, de estirpes de *P. aeruginosa* multirresistentes. Verificou-se um aumento de estirpes resistentes aos CBP, na era COVID-19, e uma tendência

crescente de gravidade nas IPD por *P. aeruginosa*. Assim, foi possível reconhecer a evolução epidemiológica das IPD por *P. aeruginosa* e a influência da pandemia COVID-19 no seu perfil de resistência, servindo de base à definição de estratégias terapêuticas empíricas e dirigidas à mitigação dos agentes multirresistentes e da morbilidade associada às IPD.

## CO07 – Inv. Fundamental

### O CORPO CAROTÍDEO ESTÁ ENVOLVIDO NA AÇÃO DO LIRAGLUTIDO E NAS RESPOSTAS CONTRARREGULATÓRIAS À HIPOGLICEMIA

**Capucho A.M.<sup>1</sup>**, Sampaio-Pires D.<sup>1</sup>, Martins F.O.<sup>1</sup>, Sacramento J.F.<sup>1</sup>, Melo G.M.<sup>1</sup>, Conde S.V.<sup>2</sup>

1 - Investigação, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa - NOVA Medical School (NMS), Lisboa, Portugal

2 - Professora, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa - NOVA Medical School (NMS), Lisboa, Portugal

O GLP-1 é uma incretina libertada pelo intestino em resposta à presença de alimentos no intestino delgado. A ligação ao seu recetor, GLP-1R aumenta a secreção de insulina e diminui a de glucagon pelo pâncreas, promovendo o armazenamento e utilização de nutrientes. <sup>(1)</sup> Assim, os agonistas de GLP-1R são usados na diabetes tipo 2 (DM2) e na obesidade para o controle glicémico. <sup>(2)</sup> Os corpos carotídeos (CBs), quimiorreceptores periféricos classicamente definidos como sensores de O<sub>2</sub>, são sensores metabólicos envolvidos na homeostasia da glucose e na ação da insulina. <sup>(3)</sup> Aqui, investigamos o papel dos CBs nos efeitos do liraglutido, um agonista dos GLP-1R no controlo glicémico e nas respostas contrarregulatórias à hipoglicemia.

Ratos *Wistar* foram submetidos a 10 semanas de dieta rica em lipídios (HF) a 60% ou dieta padrão (NC). Após este tempo, metade dos grupos foi submetida à ressecção do nervo do seio carotídeo (CSN) ou a uma cirurgia *sham*. Nas experiências terminais, um bólus de liraglutido, (200 µg/Kg), foi administrado na artéria carótida externa e foram avaliados os níveis de glicemia, insulina, peptídeo C e glucagon durante 1 hora após a administração.

O liraglutido diminuiu os níveis de glucose no sangue em 15,4% e 28,2% em animais NC e HF, efeitos exacerbados pela ressecção do CSN em NC, mas não em animais HF. A dieta HF aumentou o tempo necessário para o liraglutido atingir o efeito máximo na glicemia *versus* animais NC e diminuiu as respostas contrarregulatórias à hipoglicemia, efeitos abolidos pela ressecção do CSN. Coincidente com a existência de uma resposta contrarregulatória, os níveis de glucagon aumentaram 241,78% e 277,87% 30 minutos após a administração de liraglutido em animais NC e NC desnervados. No entanto, nos animais de dieta HF aumentaram apenas 96,68%. A ressecção do CSN em animais HF diminuiu 83,3% os níveis plasmáticos de glucagon.

A ressecção do CSN aumenta os efeitos do liraglutido na glicemia basal em animais NC mas não em HF. A ressecção do CSN diminui a resposta contrarregulatória à hipoglicemia. A dieta HF diminui a resposta contrarregulatória à hipoglicemia, efeitos revertidos pela ressecção do CSN. O CB está envolvido nas respostas ao liraglutido e nas respostas contrarregulatórias à hipoglicemia.

#### Referências:

1. Drucker DJ. Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2005 Nov; 1(1): 22-31. doi: 10.1038/ncpendmet0017.
2. Hinnen D. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr.* 2017 Aug; 30(3) :202-210. doi: 10.2337/ds16-0026.
3. Ribeiro MJ, Sacramento JF, Gonzalez C, Guarino MP, Monteiro EC, Conde SV. Carotid body denervation prevents the development of insulin resistance and hypertension induced by hypercaloric diets. *Diabetes.* 2013 Aug; 62(8): 2905-16. doi: 10.2337/db12-1463.

## CO08 – Inv. Fundamental

### IDENTIFICAÇÃO POR IMAGEM FUNCIONAL *IN VIVO* DE MECANISMOS NEUROQUÍMICOS DE COMPENSAÇÃO CONTRA A EXCITOTOXICIDADE E ALTERAÇÕES NEUROVASCULARES NO CORTÉX VISUAL DE MODELOS ANIMAIS DE OBESIDADE E DIABETES TIPO 2

**Caramelo B.**<sup>1</sup>, Monteiro-Alfredo T.<sup>1</sup>, Martins J.<sup>2</sup>, Sereno J.<sup>3</sup>, Castelhanos J.<sup>4</sup>, Manadas B.<sup>5</sup>, Castelo-Branco M.<sup>6</sup>, Matafome P.<sup>7</sup>

- 1 - Investigação; Instituto de Fisiologia e Instituto de Investigação Clínica e Biomedicina (iCIBR), Universidade de Coimbra; Centro para a Inovação da Biomedicina e Biotecnologia (CIBB), Universidade de Coimbra; Centro Académico de Coimbra (CAC); Coimbra, Portugal
- 2 - Investigação; Instituto de Fisiologia e Instituto de Investigação Clínica e Biomedicina (iCIBR), Universidade de Coimbra; Centro para a Inovação da Biomedicina e Biotecnologia (CIBB), Universidade de Coimbra; Centro Académico de Coimbra (CAC); Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS), Universidade de Coimbra; Instituto de Coimbra para Imagem Biomédica e Investigação Translacional (CIBIT), Universidade Coimbra; Coimbra, Portugal
- 3 - Investigação; Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS), Universidade de Coimbra; Instituto de Coimbra para Imagem Biomédica e Investigação Translacional (CIBIT), Universidade de Coimbra; Centro de Química de Coimbra (CQC), Universidade de Coimbra; Coimbra, Portugal
- 4 - Investigação; Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS), Universidade de Coimbra; Instituto de Coimbra para Imagem Biomédica e Investigação Translacional (CIBIT), Universidade Coimbra; Centro de Neurociências e Biologia Molecular (CNC), Universidade de Coimbra; Coimbra, Portugal
- 5 - Investigação; Centro para a Inovação da Biomedicina e Biotecnologia (CIBB), Universidade de Coimbra; Centro de Neurociências e Biologia Molecular (CNC), Universidade de Coimbra; Coimbra, Portugal
- 6 - Investigação; Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde (ICNAS), Universidade de Coimbra; Instituto de Coimbra para Imagem Biomédica e Investigação Translacional (CIBIT), Universidade Coimbra, Coimbra, Portugal
- 7 - Investigação; Instituto de Fisiologia e Instituto de Investigação Clínica e Biomedicina (iCIBR), Universidade de Coimbra; Centro para a Inovação da Biomedicina e Biotecnologia (CIBB), Universidade de Coimbra; Centro Académico de Coimbra (CAC); Escola Superior de Tecnologia e Saúde de Coimbra (ESTeSC); Coimbra, Portugal

**Introdução:** A obesidade e a diabetes tipo 2 (DT2) têm vindo a ser associadas com alterações metabólicas quer funcionais no cérebro. No entanto, os dados que correlacionam estas modificações têm sido ambíguos, bem como a evolução destas modificações ao longo do estádio destas patologias.

**Objetivos:** Assim, este projeto pretendeu identificar os mecanismos envolvidos nas alterações funcionais do córtex visual na obesidade e DT2 e entender a evolução temporal dos mesmos como potenciais biomarcadores clínicos.

**Material e Métodos:** Ratos Wistar foram divididos em 3 grupos (n = 8). O grupo controlo (1-SD) e o grupo de obesidade (2-HFD) foram alimentados com uma dieta *standard* (SD) e uma dieta hipercalórica (HFD) durante 10 semanas, respetivamente. Já o modelo DT2 (3-HFD+STZ) foi alimentado com HFD neste período e injetado com uma baixa dose de estreptozotocina (STZ) (35 mg/kg, i.p.) na 4ª semana. Após o tratamento, os animais foram sujeitos a espetroscopia de ressonância magnética de prótons (1H-MRS) no córtex visual; e a imagem por ressonância magnética funcional (fMRI), avaliando a resposta *blood-oxygen-level-dependent* (BOLD) em áreas envolvidas no processamento de estímulos visuais, nomeadamente o córtex visual primário (V1), colículo superior (SC) e núcleo geniculado lateral (LGN). O córtex visual foi depois recolhido, para os estudos bioquímicos através de *Western Blot*.

**Resultados:** Em contraste ao SC e LGN, a V1 apresentou uma maior resposta hemodinâmica no grupo HFD+STZ (p = 0,0226 vs. SD). Esta correlacionou-se com os níveis de glutamato (Glu) no córtex visual (r = 0,4491, p = 0,0316). Apesar destes permanecerem inalterados, os ní-

veis da glutaminase C, enzima sintetizadora de Glu, incrementaram no grupo HFD+STZ (p = 0,0613 vs. SD). Neste mesmo grupo, em contraste aos níveis inalterados de ácido gama-aminobutírico (GABA), o neurotransmissor inibitório taurina (tau) apresentaram-se aumentados na DT2 (p = 0,0326 vs. HFD). Este metabolito correlacionou-se com glutamina (r = 0,4450; p = 0,0380), também aumentada neste mesmo grupo (p = 0,0252 vs. SD). O recetor GABA tipo A (GABAAR), do qual a tau é agonista, encontrou-se igualmente aumentado (p = 0,0211 vs. SD; p = 0,0153 vs. HFD).

**Conclusão:** Na DT2, a exacerbada atividade de V1 e consequente excitotoxicidade parece promover um mecanismo de adaptação através de tau e GABAAR no córtex visual, prévio a comorbidades como a glição, *stress* oxidativo e atrofia cerebral.

## CO09 – Inv. Fundamental

### O INIBIDOR DA WWOX Zfra1-31 MELHORA A FUNÇÃO COGNITIVA E A DISFUNÇÃO DAS MITOCÔNDRIAS DE CÉREBROS DE RATINHOS COM DIABETES TIPO 2

Carvalho C.<sup>1</sup>, Cardoso S.<sup>1</sup>, Correia S.C.<sup>1</sup>, Laranjo M.<sup>2</sup>, Moreira P.I.<sup>3</sup>

- 1 - Investigação; Center for Neuroscience and Cell Biology (CNC), University of Coimbra; Institute for Interdisciplinary Research (III), University of Coimbra; Center for Innovation in Biomedicine and Biotechnology (CIBB); Coimbra, Portugal
- 2 - Investigação; Center for Neuroscience and Cell Biology (CNC), University of Coimbra; Institute for Interdisciplinary Research (III), University of Coimbra; PhD Program in Experimental Biology and Biomedicine (PDBEB), University of Coimbra; Coimbra, Portugal
- 3 - Investigação; Center for Neuroscience and Cell Biology (CNC), University of Coimbra; Center for Innovation in Biomedicine and Biotechnology (CIBB); Institute of Physiology, Faculty of Medicine, University of Coimbra; Coimbra, Portugal

A diabetes tipo 2 (DT2) é uma doença metabólica crónica e um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, nomeadamente a doença de Alzheimer (DA). No entanto, os mecanismos subjacentes ao aumento da vulnerabilidade do cérebro à doença em contexto de DT2 ainda não são totalmente conhecidos. Assim, mais estudos são necessários para clarificar estes mecanismos, os quais permitirão o desenvolvimento de estratégias preventivas e/ou terapêuticas mais eficazes contra esta complicação associada à DT2. Recentemente, a proteína oxirredutase contendo o domínio WW1 (WWOX) ganhou destaque no estudo das doenças neurodegenerativas e metabólicas devido ao seu papel na morte celular por apoptose associada à disfunção mitocondrial, bem como pelo seu envolvimento na insulinoresistência. Assim, este estudo teve como principal objetivo avaliar o envolvimento da WWOX no dano cerebral associado à DT2 e o potencial terapêutico do peptídeo Zfra 1-31, um inibidor específico desta proteína. Para tal, foram usados ratinhos C57BL/6 tratados com uma dieta hipercalórica (HFD; para indução de alterações metabólicas semelhantes à DT2), tratados ou não com 2mM Zfra1-31 durante 4 semanas (4x; 1 injeção/semana). Os animais foram depois divididos em dois grupos, o primeiro em que os animais foram sacrificados 2 semanas após a última injeção do peptídeo (avaliação a curto prazo), e o segundo grupo, em que os animais foram sacrificados 2 meses após a última injeção de Zfra1-31 (avaliação a longo prazo). Neste último grupo de animais, também se introduziu a “reeducação alimentar” por substituição gradual da dieta hipercalórica por dieta *standard* no último mês.

Além da caracterização bioquímica, os animais foram sujeitos a uma bateria de testes cognitivos e de comportamento. Foram também isoladas mitocôndrias do córtex cerebral dos ratinhos e avaliados diversos parâmetros funcionais incluindo cadeia respiratória, sistema fosforilativo e produção de espécies reativas de oxigénio.

Na avaliação a curto prazo, observou-se que a dieta hipercalórica induziu um fenótipo semelhante à DT2 caracterizado por um aumento do peso corporal, alterações do metabolismo da glucose, aumento dos níveis plasmáticos de proteínas pró-inflamatórias e de marcadores de disfunção endotelial. Na avaliação a longo prazo, observámos que a reeducação alimentar melhora alguns dos parâmetros sistémicos associados à DT2, embora a disfunção endotelial se mantenha significativa. Adicionalmente, os animais dos dois grupos apresentaram níveis elevados de ansiedade e disfunção cognitiva comparativamente aos animais controlo. Mais, comparativamente aos animais controlo, ambos os grupos de animais apresentaram alterações na cadeia respiratória das mitocôndrias e na homeostasia do cálcio bem como níveis de stresse oxidativo aumentados. De realçar que o tratamento com o Zfra1-31 foi capaz de reverter a maioria das alterações induzida

pela dieta hipercalórica, incluindo a função cognitiva dos ratinhos. Estas observações sugerem que a WWOX desempenha um papel importante no dano cerebral associado à DT2 e, que o seu inibidor específico, o Zfra1-31, apresenta um elevado potencial terapêutico no tratamento desta complicação.

*O trabalho foi financiado por: “COMPETE 2020 - Operational Programme for Competitiveness and Healthy Aging 2020” (CENTRO-01-0145-FEDER-000012); FCT no âmbito dos projetos PEst-C/SAU/LA0001/2013-2014; EXPL/MED-FSL/0033/2021; UIDB/04539/2020; UIDP/04539/2020; CEECIND/02201/2017 e LA/P/0058/2020; bolsa para projeto exploratório da “European Society for Clinical Investigation” (ESCI) 2021.*

## CO10 – Inv. Fundamental

### O CROSSTALK PERIFÉRICO ENTRE DOPAMINA E NEUROPEPTÍDO Y

Lopes E.<sup>1</sup>, Rosendo-Silva D.<sup>1</sup>, Conde S.<sup>2</sup>, Matafome P.<sup>3</sup>

- 1 - Investigação; Instituto de Fisiologia e Instituto de Investigação Clínica e Biomedicina (ICBR), Universidade de Coimbra; Centro para a Inovação de Biomedicina e Biotecnologia (CIBB), Universidade de Coimbra; Centro Académico-Clinico de Coimbra (CACC); Coimbra, Portugal
- 2 - Investigação, Centro de Estudos de Doenças Crônicas (CEDOC), NOVA Medical School, Lisboa, Portugal
- 3 - Investigação; Instituto de Fisiologia e Instituto de Investigação Clínica e Biomedicina (ICBR), Universidade de Coimbra; Centro para a Inovação de Biomedicina e Biotecnologia (CIBB), Universidade de Coimbra; Centro Académico-Clinico de Coimbra (CACC); Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra (ESTeSC); Coimbra, Portugal

**Introdução:** A regulação do balanço energético depende da comunicação entre tecidos periféricos e centrais. A Dopamina e o Neuropeptído Y (NPY) são importantes para esta regulação, tanto central como periféricamente, havendo evidências de que a sinalização dopaminérgica influencia o NPY e vice-versa a nível central. Uma vez que ambos os fatores foram já identificados no tecido adiposo, estudo destas interações neste tecido poderá ser importante para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o tratamento da obesidade.

**Objetivo:** Demonstrar a existência de um *crosstalk* entre a Dopamina e o NPY.

**Métodos:** Foram usados ratos *Wistar* suplementados com uma dieta *standard* e ratos *Goto-Kakizaki* (GK). Os GK foram divididos ao 1º mês de vida e mantidos com uma dieta *standard* ou com uma dieta hiper-calórica (HFD). No último mês de vida, alguns dos ratos GK mantidos com dieta HFD foram tratados com bromocriptina, agonista do receptor 2 da Dopamina (D2R), ou veículo (DMSO). Os níveis dos receptores do NPY foram medidos em vários tecidos periféricos. Amostras de tecido adiposo branco visceral foram recolhidas de doentes com obesidade, com ou sem resistência à insulina e diabetes. No RNA total destas amostras foi avaliada a expressão génica dos receptores de NPY e Dopamina através de qPCR, no sistema *Biomark HD Fluidigm*.

**Resultados:** A expressão do NPY1R aumentou nos doentes com pré-diabetes ( $P = 0,0460$ ) e diminuiu naqueles com diabetes ( $P = 0,0242$ ). A expressão do receptor 2 de NPY (NPY2R) e do D2R diminuíram com o desenvolvimento de resistência à insulina. Para além disso, o NPY2R mostrou-se positivamente correlacionado com o receptor 1 da Dopamina (D1R) nos pacientes ( $r = 0,377$ ;  $P = 0,001$ ). Os animais tratados com a bromocriptina apresentaram um aumento significativo do receptor 1 de NPY (NPY1R) – associado à lipogénese – no tecido adiposo branco (TAB). Em outros tecidos periféricos, como o tecido adiposo castanho, o músculo e o fígado, não se verificaram mudanças a nível dos receptores do NPY.

**Conclusão:** Os dois sistemas encontram-se alterados no decorrer da sequela metabólica da obesidade e a sua função parece estar correlacionada no tecido adiposo branco visceral. A estimulação farmacológica do sistema dopaminérgico, através da bromocriptina, modula o sistema NPYérgico no TAB, podendo este efeito contribuir para a ação geral da bromocriptina no tratamento da obesidade.

## CO11 – Inv. Fundamental

### ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E FUNCIONAIS NA RETINA INDUZIDAS PELA DIABETES DURANTE A GRAVIDEZ NOS DESCENDENTES DURANTE A INFÂNCIA: DIFERENTE VULNERABILIDADE ASSOCIADA AO SEXO

Baptista F.I., Realinho A.M., Boia R., Paiva B., Correia R., Gaspar R., Ambrósio A.F.

Investigação, Instituto de Investigação Clínica e Biomedicina (iCBR), Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Introdução:** A diabetes durante a gravidez está associada a um maior risco de distúrbios do neurodesenvolvimento na descendência, com um impacto negativo a nível cerebral. A retina tem a mesma origem embrionária que o cérebro, faz parte do sistema nervoso central e é considerada uma extensão do cérebro. Deste modo, também é potencialmente vulnerável. No entanto, desconhece-se qual o efeito da diabetes *in utero* na retina dos descendentes.

**Objetivos:** Este trabalho teve como objetivo avaliar o impacto da diabetes *in utero* no desenvolvimento, estrutura e função da retina dos descendentes. Pretendeu-se também avaliar se a retina de machos e fêmeas têm uma diferente vulnerabilidade à diabetes, e se o tratamento com insulina previne potenciais alterações retinianas.

**Material e Métodos:** A retina dos descendentes machos e fêmeas de progenitoras controlo (CTRL), diabéticas tipo 1 (induzida por estreptozotocina - STZ) e diabéticas tratadas com insulina (STZ + INS) foi avaliada durante a infância. Foi registado o dia de abertura do olho como meta de desenvolvimento pós-natal. O impacto da diabetes na estrutura da retina foi avaliado por tomografia de coerência ótica e a função por eletrorretinografia.

**Resultados:** A diabetes induziu um atraso na abertura do olho nos descendentes de ambos os sexos. O tratamento com insulina antecipou a sua abertura. Relativamente à estrutura da retina, a diabetes induziu uma redução na espessura da camada dos segmentos internos e externos dos fotorreceptores, mas apenas nos machos. Observou-se uma tendência para uma redução na espessura das camadas mais internas da retina, mas apenas nas fêmeas, sendo que este efeito não foi associado a perda de células ganglionares, e foi prevenido pela administração de insulina à progenitora. Em relação à função retiniana, observou-se uma disfunção dos cones e células bipolares nos machos, enquanto as fêmeas parecem ser resilientes a alterações na função neuronal da retina. No entanto, os níveis da proteína arrestina (presente nos cones) encontram-se diminuídos nas fêmeas, um efeito prevenido pela administração de insulina.

**Conclusão:** A exposição a diabetes *in utero* atrasou o dia de abertura dos olhos da descendência, sugerindo um atraso no desenvolvimento. Os resultados mostram uma elevada suscetibilidade dos fotorreceptores, à hiperglicemia, sugerindo potenciais alterações visuais na infância. A administração de insulina à progenitora foi eficaz na prevenção das alterações retinianas nos descendentes.

*Financiamento:* FCT (PEst UID/NEU/04539/2019, UIDB/04539/2020 e UIDP/04539/2020), COMPETE-FEDER (POCI-01-0145-FEDER-007440), e Programa Operacional da Região Centro (CENTRO-01-0145-FEDER-000008: "BrainHealth 2020").



## CO12 – Inv. Fundamental

### O ENZIMA DEGRADADOR DE INSULINA COMO POTENCIAL ALVO TERAPÊUTICO NA DOENÇA DE PARKINSON

Sousa L., Guarda M., Chegão A., Gomes B.F., Sousa-Lima I., Menezes M.J., de Oliveira R.M., Macedo P., Miranda H.V.

Investigação, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa - NOVA Medical School (NMS), Lisboa, Portugal

**Introdução:** A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela perda neuronal dopaminérgica na substância *nigra pars compacta*, onde se observa a acumulação e agregação da alfa-sinucleína (aSin). Estudos epidemiológicos sugerem que a diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) constitui um fator de risco relevante para a DP (380% maior risco em jovens adultos). Explorando esta associação, observou-se no pâncreas de doentes com T2D que os níveis do enzima degradador de insulina (EDI) estavam diminuídos, enquanto a aSin estava aumentada e mais oligomerizada. Uma vez que se sugere que o EDI possui a capacidade de suprimir a agregação da aSin, colocamos a hipótese de que 1) a disfunção do EDI no cérebro potencia a patogénese da aSin e 2) o aumento do EDI no cérebro protege contra a agregação da aSin e a neurodegeneração.

**Métodos:** Recorremos a murganhos alimentados com uma dieta gorda (DG) durante 12 semanas, um modelo de pré-diabetes onde se verifica a disfunção do EDI. Por *Western blot* analisámos os níveis de aSin em diversas regiões do cérebro e correlacionámos com os níveis de EDI. Para testar o potencial terapêutico do EDI, recorremos a células H4 humanas de neuroglioma como modelo celular, onde co-sobreexpressámos aSin e IDE e procedemos à análise de 1) citotoxicidade, por libertação de lactato desidrogenase; 2) níveis de proteína e solubilidade em triton da aSin por *Western blot*; 3) interação entre aSin e EDI por co-immunoprecipitação e 4) caracterização dos agregados de aSin por microscopia.

**Resultados:** Nos murganhos tratados com DG observámos uma redução geral dos níveis de EDI no cérebro e acumulação de aSin no cerebelo e hipocampo. Demonstrámos existir uma correlação inversa entre os níveis de EDI e de aSin no cerebelo e tronco cerebral. Observámos que o EDI diminui a toxicidade induzida pela aSin *in vitro*, embora uma variante do EDI sem atividade proteolítica seja menos eficaz. Esta observação pode resultar de uma menor interação entre o EDI mutado e a aSin. Embora não tenham sido detetadas alterações na solubilidade da aSin, na presença de EDI os agregados de aSin são maiores.

**Conclusões:** Os nossos resultados sugerem que a DM2 leva à disfunção do EDI no cérebro, o que pode ser um evento crítico para a acumulação de aSin e desenvolvimento da DP. Por outro lado, o aumento do EDI revela proteção contra a toxicidade da aSin, sugerindo o seu potencial terapêutico para a DP.

## CO13 – Inv. Clínica

### PREVALÊNCIA DE DIABETES EM ÁREAS RURAIS E URBANAS DA GUINÉ-BISSAU, UMA POPULAÇÃO REPRESENTATIVA

Sanca L.H.<sup>1</sup>, Bjerregaard-Andersen M.<sup>2</sup>, Indami M.<sup>3</sup>, Có N.<sup>4</sup>, Delgado N.<sup>5</sup>, Ferreira J.P.<sup>6</sup>, Teixeira A.<sup>6</sup>, Raposo J.<sup>7</sup>, Benn C.S.<sup>8</sup>, Carvalho E.<sup>9</sup>

- 1 - Atividade Física e Saúde, Centro de Investigação do Desporto e Atividade Física (CIDAF), Faculdade de Ciências do Desporto e Educação Física; Centro de Neurociência e Biologia Celular; Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; Laboratório Nacional de Saúde Pública, Instituto Nacional de Saúde Pública (INASA); Projeto de Saúde de Bandim; Bissau, Guiné-Bissau
- 2 - Medicina, Odense Patient Data Explorative Network; Institute of Clinical Research and Danish Institute of Advanced Science, Department of Endocrinology, Odense University Hospital, University of Southern Denmark; Odense, Dinamarca; Bandim Health Project, Bissau, Guiné-Bissau
- 3 - Assistência, Associação Nacional de Defesa de Diabéticos, Bissau, Guiné-Bissau
- 4 - Medicina, Associação Nacional de Defesa de Diabéticos, Bissau, Guiné-Bissau
- 5 - Nefrologia, Associação Nacional de Defesa de Diabéticos, Nefrologia, Bissau, Guiné-Bissau
- 6 - Atividade Física e Desporto, Centro de Investigação do Desporto e da Atividade Física (CIDAF), Faculdade de Ciência de Desporto e Atividade Física, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 7 - Endocrinologia, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal
- 8 - Endocrinologia e Nefrologia, Department of Endocrinology and Nephrology, Hospital of Southwest Jutland, Esbjerg, Dinamarca
- 9 - Investigação, Obesidade e Complicações, Neurociência e Biologia Celular, Coimbra, Portugal

**Introdução:** Na África Subariana, a prevalência da diabetes aumentou rapidamente nas últimas décadas, prevenindo-se um aumento de mais do dobro em 2040. Na Guiné-Bissau foram realizados apenas alguns pequenos estudos sobre diabetes em doentes com tuberculose e VIH. Mais recentemente, foi realizado um estudo importante no país que identificou a grave falta de prevenção da diabetes, gestão, educação e recursos.

**Objetivos:** Este estudo visa estimar a prevalência da diabetes tanto na Guiné-Bissau urbana como rural numa população representativa.

**Métodos:** O estudo realiza-se na Associação de Defesa dos Diabéticos (ANDD) e Projeto de Saúde de Bandim (PSB). A diabetes tipo 2 é diagnosticada a partir de glicose em jejum (valor correto aqui de acordo com OMS) no sangue e/ou de valor de  $HbA_{1c}$  (valores  $\geq 226$  mg/dl e/ou  $\geq 39$  mmol/l) definido pela OMS.

Participantes de ambos os sexos são recrutados em Bissau/Biombo e 5 regiões rurais da Guiné-Bissau que representam a população/grupos étnicos globais do país (Cacheu, Bafata, Gabu, Buba, Bubaque). Pretendemos incluir 3000 participantes. Os participantes são informados do estudo de rastreio dias antes e são convidados a estar em jejum quando depois vêm ao centro de saúde local, no dia de estudo.

**Resultados:** Foram incluídos 1284 participantes de setembro 2022 até janeiro de 2023; 440 incluídos na Cidade de Bissau (34%), e 844 (66%) nas regiões rurais (204 em Cacheu, 150 em Bafatá, 172 em Gabu, 216 em Quinara - Buba e 102 em Bubaque - ilha). A idade média era de 46,3 anos, 45% (580/1284) eram do sexo masculino e 55% (704/1284) do feminino. Um participante sem sexo definido. Cerca de 35% (455/1284) tinha glicemia em jejum  $\geq 110$  mg/dl, indicando disglucemia (diabetes ou pré-diabetes). Destes, 301 (23%) tinham sido previamente diagnosticados com diabetes, 63 (5%) novos casos de diabetes (glicose em jejum  $> 126$  mg/dl), enquanto 91 (7%) eram pré-diabéticos com glicose em jejum  $\geq 110$  mg/dl  $\leq 126$  mg/dl (OMS).

**Conclusão:** O nosso estudo indica alta prevalência da pré-diabetes bem como uma grande percentagem de novos casos de diabetes. Isto exige um maior esforço de sensibilização e prevenção, principalmente nas camadas mais jovens da população, bem como rastreios para garantir um diagnóstico e tratamento corretos e oportunos.

*Financiamento: EFSD and Lilly Exploring and Applying New Strategies in Diabetes (EXPAND) Programme 2020; Gulbenkian Group Scholarship for Portuguese speaking Countries and Timor Leste; Albert Renold's travel fellowship from the European Foundation for the Study of Diabetes; The Coimbra group scholarship, a Scholarship Programme for Young African Researchers; The Coimbra group scholarship, Healthy Aging Programme, Coimbra University.*

## CO14 – Inv. Clínica

### DAR NOME ÀS HIPOGLICEMIAS – UM POSSÍVEL INSTRUMENTO NARRATIVO PARA A PRÁTICA CLÍNICA

Rosário F.<sup>1</sup>, Soares M.<sup>2</sup>, Mesquita F.<sup>3</sup>, Dingle M.<sup>4</sup>, Raposo J.<sup>1</sup>

1 - Endocrinologia, Diabetologia, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal

2 - Literatura, Humanidades Médicas, CEAUL, Lisboa, Portugal

3 - Psicologia, Humanidades Médicas, CEAUL, Lisboa, Portugal

4 - Enfermagem, Pediatria, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal

**Introdução:** A hipoglicemia é um evento heterogéneo, cujas características individualizadas são difíceis de transmitir por quem as experienciou. Constitui uma barreira na gestão da diabetes ao dificultar a comunicação com os profissionais de saúde e induzir comportamentos defensivos que agravam o controlo. A utilização de técnicas narrativas na colheita e análise da descrição da experiência de hipoglicemia pode identificar semelhanças e diferenças em termos de idade e género, em pessoas com diabetes e seus familiares.

**Material e Métodos:** Jovens com diabetes tipo 1 e seus pais participaram em entrevistas semiestruturadas acerca de hipoglicemia. A análise narrativa, através de leitura atenta das entrevistas, permite identificar temas comuns e explorar o uso da linguagem (metáforas, repetição, comparações). São avaliadas semelhanças e diferenças entre os diferentes grupos estudados.

**Resultados:** 103 participantes, 40 com Diabetes tipo 1 entre 10-18 anos (17 sexo feminino, M = 13,95 anos, sd = 2,78), 63 familiares (40 sexo feminino, M = 41,9 anos, sd = 5,88). Foram agrupados: Grupo 1 (G1), 10-14 anos (n = 21), Grupo 2 (G2), 15-18 anos (n = 19), Grupo 3 (G3) familiares, 30-59 anos (n = 63). Foi avaliado em G1 e G2 o controlo metabólico (A1c), o uso ou não de monitorização contínua de glicemia (CGM; n = 32) e de sistemas de perfusão contínua de insulina (SPCI; n = 24). G3 foi dividido em G3.1 (mães) e G3.2 (pais).

A análise narrativa identificou em G1 e G2 maior atenção a sintomatologia que em G3. G1 refere maior necessidade de ajuda, enquanto G2 salienta autonomia. G2 e G3 descrevem melhor o protocolo médico. G1 e G2 referem mais temas como “desconforto”, “frustração”, “obrigação” e “dificuldade em verbalizar”, enquanto G3 refere “culpa”, “medo” e “responsabilidade”. G3.1 referem, em relação a G3.2, mais “sintomas”, “responsabilidade”, “culpa”, “incapacidade”. Não foi encontrada relação com SPCI e nível de controlo metabólico. Dado o reduzido número de indivíduos sem CGM não foi possível fazer uma análise comparativa com os que usam este dispositivo.

**Conclusões:** A análise narrativa da vivência de hipoglicemias permite uma avaliação mais detalhada da diversidade da experiência e diferenças entre grupos de acordo com a idade e o género. A utilização de instrumentos narrativos pode ser útil na clínica, permitindo uma melhor comunicação com pessoas com diabetes e seus familiares. Poderá permitir a identificação de erros de conhecimento e ser utilizado como forma de transmissão de informação e de implementação de estratégias de apoio.

## CO15 – Inv. Clínica

### SISTEMAS DE PERFUSÃO SUBCUTÂNEA CONTÍNUA DE INSULINA E CRESCIMENTO EM CRIANÇAS COM DIABETES TIPO 1

**Manique I.<sup>1</sup>, Araújo C.<sup>2</sup>, Serras-Caetano J.<sup>3</sup>, Cardoso R.<sup>3</sup>, Dinis I.<sup>3</sup>, Baptista C.<sup>2</sup>, Paiva I.<sup>2</sup>, Mirante A.<sup>3</sup>**

- 1 - Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Lisboa, Portugal
- 2 - Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 3 - Endocrinologia Pediátrica, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Diabetes e Crescimento Hospital Pediátrico de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Introdução:** A Diabetes tipo 1 (DM1) é a endocrinopatia mais frequente em idade pediátrica e a duração e controlo podem ter impacto no crescimento. Apesar das vantagens metabólicas dos sistemas de perfusão subcutânea contínua de insulina (SPSCI), os efeitos no crescimento não estão esclarecidos.

**Objetivo:** Avaliar o impacto da DM1 e o tipo de tratamento (múltiplas administrações de insulina (MAI) vs. SPSCI) no crescimento

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo com 131 doentes com DM1 nascidos entre 1996 e 2004, seguidos numa Unidade de Endocrinologia Pediátrica. Considerando 2 grupos terapêuticos (MAI vs SPSCI), avaliaram-se os doentes quanto à idade e estadió pubertário ao diagnóstico, duração da DM1, controlo glicémico, presença de outras doenças autoimunes (DAI), estatura e desvio-padrão (SDS) ao diagnóstico e aos 18 anos, estatura alvo familiar (EAF) e Índice de Massa Corporal (IMC). Para comparar o crescimento usou-se a diferença entre o SDS da EAF e o SDS da estatura aos 18 anos (DifSDS).

**Resultados:** Do total, 73 doentes fizeram MAI e 58 colocaram SPSCI (> 6 meses, durante  $3,8 \pm 2,6$  anos). A maioria era do sexo masculino (52,1%, n = 38 no grupo MAI vs. 53,4%, n = 31 no grupo SPSCI) e estava no estadió Tanner I (38 no grupo MAI vs. 46 no grupo SPSCI) (p = 0,001) ao diagnóstico. Os doentes com SPSCI eram mais novos ao diagnóstico ( $7,7 \pm 3,7$  vs.  $10,7 \pm 4,3$  anos no grupo MAI, p ≤ 0,001) e o SDS da estatura era semelhante ( $0,18 \pm 1,16$  no grupo MAI vs.  $0,17 \pm 1$  no grupo SPSCI, p = 0,91). A HbA<sub>1c</sub> era menor no grupo com SPSCI ( $7,3\% \pm 0,68$  vs.  $7,7\% \pm 1,2$  no grupo MAI) (p = 0,02), tal como o SDS da EAF ( $-0,3 \pm 0,9$  no grupo SPSCI vs.  $-0,67 \pm 0,8$  no grupo MAI, p = 0,005). O SDS de IMC aos 18 anos foi semelhante ( $0,51 \pm 1$  no grupo MAI vs.  $0,49 \pm 0,8$  no grupo SPSCI). O SDS da estatura aos 18 anos foi também semelhante ( $-0,21 \pm 0,98$  no grupo MAI vs.  $-0,13 \pm 0,96$  no grupo MAI, p = 0,98) mas, a DifSDS foi menor no grupo com SPSCI ( $0,17 \pm 0,9$  vs.  $0,5 \pm 0,9$  com MAI) (p = 0,02). A DifSDS associou-se com a idade ao diagnóstico e duração da DM1 mas não com o estadió pubertário ao diagnóstico e a presença de DAI. Uma doente do grupo sob MAI tinha baixa estatura sem aparente causa patológica.

**Conclusões:** O SDS da estatura aos 18 anos foi comparável à população sem DM1 em ambos os grupos. A HbA<sub>1c</sub> mais baixa no grupo com SPSCI sugere um melhor controlo glicémico e a menor difSDS, uma maior proximidade da estatura final à EAF. Assim, a otimização do controlo metabólico recorrendo a SPSCI parece favorecer o atingimento da EAF.

## CO16 – Inv. Clínica

### CONSENSO NACIONAL SOBRE A AUTOMONITORIZAÇÃO DA GLUCOSE – PAINEL DELPHI

**de Castro J.J.<sup>1</sup>, Ivo C.<sup>1</sup>, Marcelino M.<sup>1</sup>, Melo M.<sup>2</sup>, Nascimento E.<sup>3</sup>, Neves Â.S.<sup>4</sup>, Nunes A.<sup>5</sup>, Nunes J.S.<sup>6</sup>, Pape E.<sup>5</sup>, Raposo J.F.<sup>7</sup>, Reis M.<sup>8</sup>, Simões J.A.<sup>9</sup>, Simões P.A.<sup>10</sup>**

- 1 - Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal
- 2 - Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Hospital Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 3 - Medicina Interna, Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de Tondela, Viseu, Portugal
- 4 - Medicina Geral e Familiar, USF Araceti, Lisboa, Portugal
- 5 - Medicina Interna, Serviço de Medicina Interna, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal
- 6 - Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal
- 7 - Endocrinologia, Associação Protectora Diabéticos Portugal (APDP), Lisboa, Portugal
- 8 - Medicina Interna, Serviço de Endocrinologia, Hospital Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal
- 9 - Medicina Geral e Familiar, ARS Centro, Lisboa, Portugal
- 10 - Medicina Geral e Familiar, USF Pulsar, Lisboa, Portugal

**Introdução:** A diabetes *mellitus* é uma doença que afeta cerca de 422 milhões de indivíduos em todo o mundo, sendo 1,5 milhões de mortes por ano associadas diretamente a esta doença. Tanto o número de casos como a prevalência da diabetes têm vindo a aumentar de forma contínua, estando um controlo glicémico deficiente associado a piores resultados clínicos.

**Objetivos:** Estabelecer um consenso nacional sobre a automonitorização da glicemia.

**Material e Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura para desenvolver um questionário que foi disponibilizado a um painel de 13 médicos portugueses peritos em diabetes. Foi aplicada a metodologia Delphi com duas rondas de votação. As questões para as quais não foi atingido consenso (< 80%) na primeira ronda voltaram a ser submetidas a avaliação pelo painel.

**Resultados:** A taxa de participação foi de 100% em ambas as rondas. Na primeira ronda, foi obtido consenso para 63 (74,1%) das 85 afirmações. Das 22 afirmações submetidas a nova avaliação pelo painel foi obtido consenso para 3 (13,6%) levando a que, no total, tenha sido atingido consenso para 66 afirmações (77,7%). Em geral, foi obtido consenso para as afirmações sobre a população-alvo, educação do doente, qualidade de vida dos doentes e técnicas, frequência e impacto da automonitorização. Nomeadamente, foi considerado que a automonitorização dos níveis de glucose é relevante para a diabetes *mellitus* tipo 1, tipo 2 e gestacional e que a sua frequência deverá ser personalizada tendo em conta a duração da doença, a presença de manifestações micro- e macrovasculares, a capacidade de aprendizagem do doente, o seu interesse e motivação, assim como as limitações do ambiente em que se insere. Adicionalmente, 84,6% dos peritos considerou que a automonitorização da glicemia poderá diminuir o recurso dos doentes aos cuidados de saúde e aliviar a carga dos profissionais de saúde. A maioria das afirmações que não atingiu consenso diz respeito ao regime/tipo de tratamento, devido à influência do tipo de tratamento na relevância/utilidade da automonitorização da glicemia.

**Conclusão:** O consenso obtido permitirá o desenvolvimento de recomendações clínicas relevantes para a automonitorização da glucose, processo que tem o potencial de melhorar o controlo glicémico e de diminuir o risco do aparecimento de complicações relacionadas com a diabetes *mellitus*.

## CO17 – Inv. Clínica

### TERAPÊUTICA COM AGENTES ANTI-HIPERGLICEMIAN- TES NÃO INSULÍNICOS EM DOENTES COM TRANSPLAN- TE DE ÓRGÃO SÓLIDO: A EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO TERCIÁRIO

Torres J.O., Serranito M.S., Matias A.A., Manique I., Martins D.C., Silva-Nunes J.

Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

**Introdução:** O transplante de órgão sólido é um procedimento *life-saving* em doença orgânica terminal. A diabetes *mellitus* (DM) é uma causa de disfunção de órgão, mas também, uma complicação frequente após o transplante, sendo fator de risco para falência do enxerto e mortalidade.

**Objetivos:** Avaliar a demografia e o tratamento da DM em doentes recetores de transplante de órgão sólido, analisando o respetivo impacto no controlo metabólico.

**Material e Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo, analisando os doentes observados na Consulta de Diabetes do SEDM entre 1/1/2022 e 31/12/2022 e com história prévia de transplante de órgão sólido. Foram recolhidos dados demográficos, terapêutica antidiabética e parâmetros de controlo metabólico. Analisaram-se os resultados recorrendo ao programa SPSS-28®. Considerou-se um nível de significância estatística de 5%.

**Resultados:** Foram observados 279 doentes com história de transplante de órgão sólido. Excluíram-se 3 doentes com transplante renopancreático. Dos 276 doentes incluídos, a maioria (194) era do sexo masculino e, em 76, o diagnóstico de DM foi efetuado após transplante. A mediana da idade à data do transplante foi de 55 anos. Do total, 137 doentes foram submetidos a transplante hepático, 131 a transplante renal e 8 a transplante hepatorenal. Durante o seguimento, 111 indivíduos foram medicados com um ou mais agentes anti-hiperglicemiantes não insulínicos (AAHNI): 64 com metformina, 52 com inibidores da dipeptidil-peptidase 4, 38 com inibidores do transportador tipo 2 de sódio e glicose (iSGLT-2) e 34 com agonistas dos recetores do péptido 1 semelhante ao glucagon (arGLP-1). Nos indivíduos sem insulino-terapia concomitante e sob arGLP-1, foi registada uma redução estatisticamente significativa da HbA<sub>1c</sub> 6 meses após o início do tratamento (média de -0,9%;  $p = 0,011$ ), o mesmo não sucedendo com o peso (média de -2,0Kg;  $p = 0,159$ ). Nos indivíduos sob os restantes AAHNI, embora se tenha verificado uma tendência para redução da HbA<sub>1c</sub> e do peso, não foi atingido significado estatístico.

**Conclusão:** Os AAHNI, nomeadamente iSGLT-2 e arGLP-1, são fármacos frequentemente utilizados em indivíduos transplantados e com diagnóstico de DM. Neste grupo de doentes, este é um dos poucos estudos que evidencia uma significativa melhoria do controlo metabólico com arGLP-1, sem insulino-terapia concomitante. Contudo, são necessários estudos randomizados de eficácia e segurança destas terapêuticas em indivíduos transplantados.

## CO18 – Inv. Clínica

### ADAPTAÇÃO CULTURAL E VALIDAÇÃO DE “PROBLEM AREAS IN DIABETES QUESTIONNAIRE-5” E DISTRESS PE- LA DIABETES

Santiago L.M.<sup>1</sup>, Lourenço J.M.<sup>2</sup>, Oliveira J.<sup>3</sup>, Ferreira A.<sup>4</sup>

1 - Medicina Geral e Familiar, Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

2 - Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

3 - Engenharia, Centro de Estudos de Recursos Naturais, Ambiente e Sociedade (CERNAS), Instituto Politécnico de Viseu, Viseu, Portugal

4 - Medicina Geral e Familiar, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Introdução:** O *distress* associado à diabetes (DAD) é entidade cada vez mais reconhecida como contribuinte para o pior controlo da Diabetes.

**Objetivo:** Realizar a adaptação cultural para o português europeu do questionário *Problem Areas In Diabetes* (PAID)-5 e validá-lo concorrentemente com o *Patient Health Questionnaire-4* (PHQ4) em pessoas sofrendo de diabetes (PD) e seguidas em Unidades de Saúde de Cuidados de Saúde Primários (USCP).

**Métodos:** Após as necessárias autorizações de autores e de Comissão de Ética foram feitas duas traduções do PAID-5 para português europeu, depois comparadas por peritos, obtendo-se versão final que foi traduzida para inglês, obtendo-se equivalência linguística. O PHQ4 está já adaptado e validado para português europeu. Realizou-se estudo observacional, transversal em amostra multicêntrica e de conveniência de PD, na área da Administração Regional de Saúde (ARS) do Centro, em 2022 em autopreenchimento dos questionários, antes da consulta, numa amostra mínima definida para 51 PD. Definiu-se controlo diabético pela média das duas últimas HbA<sub>1c</sub> inferior a 7% e pela autoavaliação de controlo ou não. A participação foi voluntária, anónima e confidencial, precedida de assinatura de Consentimento Informado. Realizou-se estatística descritiva e inferencial adaptada.

**Resultados:** Amostra 115 PD, 63 (54,8%) do sexo masculino e 81 (70,4%) com idade superior ou igual a 65 anos, 106 (92,2%) PD considerando ter a diabetes controlada e  $n = 81$  (71,1%) tendo controlo pela HbA<sub>1c</sub>.

O PAID-5 obteve Coeficiente de alfa de Cronbach de 0,877, e Coeficiente de Correlação Intraclasse (ICC) de 0,877 [IC 95%: 0,838-0,910], a Análise Fatorial revelando, KMO e Bartlett o valor de  $p < 0,001$ , um só fator revelando 67,336% da variância das respostas.

O PHQ-4 obteve Coeficiente de alfa de Cronbach de 0,897, e ICC obtido foi 0,897 [IC 95%: 0,862-0,924], a Análise Fatorial revelando KMO e Bartlett de  $p < 0,001$ , um só fator revelando 76,435% da variância das respostas.

A correlação entre os *scores* de PAID5 e PHQ4 foi de  $p = 0,371$ ,  $p < 0,001$ , entre PAID5 e PHQ ansiedade de  $p = 0,379$ ,  $p < 0,001$  e entre PAID5 e PHQ depressão de  $p = 0,319$ ,  $p = 0,001$ .

Em função do controlo pela média das duas últimas HbA<sub>1c</sub> verificou-se diferença significativa no *score* PAID controlados  $5,7 \pm 4,9$  e não controlados  $9,4 \pm 5,2$ ,  $p = 0,001$  e em função da auto-opinião não se verifica diferença, ( $p = 0,519$ ) controlados  $6,8 \pm 5,1$  e não controlados  $8,9 \pm 7,4$ . É de 42,6% a prevalência de DAD elevado em função da mediana do valor de PAID-5.

**Discussão:** O DAD correlacionando-se fraca e significativamente com o *distress* psicológico, com a ansiedade em geral e com a depressão e significativamente com o controlo pela média das duas últimas HbA<sub>1c</sub>, significa que tem determinantes específicos a serem considerados pelos médicos que lidam com PD.

**Conclusão:** Foi possível fazer adaptação cultural e validação de PAID-5 para o português europeu permitindo perceber maior *distress* quando não há controlo analítico.

## CO19 – Inv. Fundamental

### (DIS)FUNÇÃO DO TECIDO ADIPOSE ASSOCIADA À OBE-SIDADE: IDENTIFICAÇÃO DE MARCADORES MOLECULARES PARA NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Rosendo-Silva D.<sup>1</sup>, Almeida B.<sup>2</sup>, Gomes P.<sup>3</sup>, Viana S.<sup>4</sup>, Reis F.<sup>4</sup>, Seíça R.<sup>5</sup>, Matafome P.<sup>6</sup>

- 1 - Investigação, Instituto de Fisiologia e Instituto de Investigação Clínica e Bio-médica de Coimbra (iCBR); Centro para a Inovação em Biomedicina e Biotecnologia (CIBB); Centro Académico Clínico de Coimbra (CACC); Coimbra, Portugal
- 2 - Diabetologia, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal
- 3 - Cirurgia, Serviço de Cirurgia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 4 - Investigação, Instituto de Farmacologia e Terapêutica Experimental e Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCBR); Centro para a Inovação em Biomedicina e Biotecnologia (CIBB); Centro Académico Clínico de Coimbra (CACC); Coimbra, Portugal
- 5 - Investigação, Instituto de Fisiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 6 - Investigação, Instituto de Fisiologia e Instituto de Investigação Clínica e Bio-médica de Coimbra (iCBR); Centro para a Inovação em Biomedicina e Biotecnologia (CIBB); Centro Académico Clínico de Coimbra (CACC); Instituto Politécnico de Coimbra, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra; Coimbra, Portugal

**Introdução:** A obesidade e as doenças metabólicas associadas (síndrome metabólica e diabetes tipo 2), são um dos grandes desafios atuais da saúde pública. A disfunção do tecido adiposo visceral é um *hallmark* destas doenças metabólicas e caracteriza-se pelo crescimento hipertrófico dos adipócitos e resistência à insulina, comprometimento do processo angiogénico, infiltração das células inflamatórias e desequilíbrio redox. As moléculas e vias ligadas à patogénese da seque-la metabólica da obesidade no tecido adiposo visceral podem vir a ser utilizadas como alvos/*outcomes* terapêuticos.

**Objetivos:** Identificar marcadores moleculares da disfunção do tecido adiposo visceral no decorrer da evolução da seque-la metabólica da obesidade para futura aplicação em abordagens terapêuticas.

**Materiais e Métodos:** Uma coorte de pacientes com obesidade (n = 92) em diversos graus de desregulação metabólica, *i.e.*, sensibilidade à insulina, insulinoresistência, pré-diabetes e diabetes tipo 2, foram recrutados da Consulta de Cirurgia da Obesidade do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Amostras de tecido adiposo visceral foram colhidas e a expressão de vários genes foi avaliada por *real-time* qPCR no sistema *Biomark HD Fluidigm*.

**Resultados:** No tecido adiposo visceral de pacientes com obesidade e diabetes tipo 2, a expressão de genes envolvidos na regulação da função endócrina (*ADIPOQ* e *LEP*, p < 0,01 e p < 0,05) e metabólica (*PPARG*, *PPARA*, *PLIN1*, *CIDEA*, *UCP1*, p < 0,05) estava diminuída relativamente ao grupo com pré-diabetes. A expressão de *IL1B* e *IL6* aumentou no grupo de pacientes com diabetes *versus* pré-diabetes (p < 0,05 e p < 0,01). A expressão dos fatores angiogénicos *ANGPT1* e *VEGFA* (p < 0,01 e p < 0,05) e de mecanismos de detoxificação de *advanced glycation end-products*, como a glicoxalase 1 e 2 (*GLO1* e *HAGH*, respetivamente) diminuiu nos grupos de pré-diabetes e diabetes tipo 2 (p < 0,001 e p < 0,01), bem como a catalase (*CAT*), cuja expressão diminuiu em pacientes com diabetes (p < 0,01) comparativamente a pacientes com insulinoresistência ou pré-diabetes.

**Conclusões:** Existe uma alteração da expressão de genes envolvidos na tríade inflamação, angiogénese e equilíbrio redox no tecido adiposo visceral ao longo do desenvolvimento da seque-la metabólica da obesidade não saudável. Alguns dos mecanismos estudados sofrem uma desregulação apenas nos doentes com diabetes, enquanto outros se encontram alterados desde estadios mais precoces.

## CO20 – Inv. Fundamental

### MECANISMOS COMPENSATÓRIOS DE BALANÇO ENER-GÉTICO INDUZIDOS POR SOBREPESO PÓS-NATAL SÃO PREJUDICADOS EM CONDIÇÕES MATERNAS NÃO SAU-DÁVEIS

Sousa D.G.<sup>1</sup>, Rocha M.<sup>1</sup>, Amaro A.<sup>1</sup>, Ferreira Júnior M.<sup>2</sup>, Barra C.<sup>1</sup>, Mello-Gomes R.<sup>2</sup>, Matafome P.<sup>1</sup>

- 1 - Investigação, Instituto de Fisiologia e Instituto de Investigação Clínica e Bio-médica de Coimbra (iCBR); Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra; Coimbra, Portugal
- 2 - Investigação, Laboratório de Fisiologia e Metabolismo Endócrino, Universidade Federal de Goiás; Centro de Pesquisa em Neurociência e Fisiologia Cardiovascular, Universidade Federal de Goiás: Goiás, Brasil

**Introdução:** Tanto a sobrenutrição no início da vida como as dietas maternas ricas em glicotoxinas são problemas crescentes em todo o mundo, contribuindo para o desenvolvimento de doenças metabólicas durante a vida adulta. A desregulação de vias de sinalização de balanço energético durante o início da vida provocada pela exposição a ambientes obesogénicos pode ser a chave para o desenvolvimento de doenças metabólicas mais tarde na vida.

**Objetivo:** Compreender o papel das dietas ocidentais maternas no balanço energético do tecido adiposo branco (TAB) da prole exposta à sobrenutrição durante o período perinatal.

**Métodos:** Dois modelos animais foram estudados: 1) ninhadas de fêmeas e machos Wistar com 45 dias foram reduzidas para 3 animais ao 3º dia após o nascimento, induzindo sobrenutrição pós-natal. 2) ninhadas reduzidas masculinas descendentes de fêmeas Wistar tratadas com *S-p-bromobenzylglutathione cyclopentyl diester* (BBGC, um inibidor a glicoxalase I, 5mg/kg, durante 6 dias pós-parto). Além dos perfis lipídico e glicémico, os níveis de insulina e as vias de sinalização de NPY, grelina e dopamina foram analisadas no TAB e no fígado.

**Resultados:** Os machos sobrenutridos apresentam maior peso corporal, quantidade de gordura e um aumento dos níveis de triglicéridos plasmáticos enquanto os níveis de insulina foram reduzidos. No TAB, o recetor 2 de NPY (NPY2R) – associado à adipogénese – e o recetor de insulina encontravam-se aumentados enquanto a p-AMPK reduzida. Relativamente às fêmeas, o aumento de peso não foi observado, contudo a sobrenutrição desregula as vias de sinalização de NPY. No fígado, ambos os sexos apresentaram uma diminuição do recetor 1 de dopamina (D1R) e acumulação lipídica. A glicação materna induzida pela injeção de BBGC impediu o aumento de peso nos machos e o aumento do NPY2R no TAB, induzindo infiltração inflamatória no fígado bem como disfunção dos adipócitos.

**Conclusão:** Os efeitos da sobrenutrição pós-natal no TAB dependem do dimorfismo sexual. Enquanto mecanismos compensatórios são desenvolvidos em machos, nas fêmeas o armazenamento energético é prejudicado no tecido visceral. Além disso, a sobrenutrição no fígado provoca acumulação lipídica e diminui a mobilização de lipídios mediada por D1R. Por outro lado, estes mecanismos de compensação no TAB são perdidos devido à exposição de glicotoxinas durante a lactação, contribuindo para uma maior predisposição para doenças metabólicas mais tarde na vida.

## CO21 – Inv. Fundamental

### A INFLUÊNCIA DA PRESENÇA DE DIABETES NA PROTEÓMICA DO TECIDO ADIPOSEO EPICÁRDICO EM DOENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA CARDÍACA

Santos D.<sup>1</sup>, Pektovic M.<sup>2</sup>, Canotilho A.<sup>3</sup>, Coutinho G.<sup>3</sup>, Prieto D.<sup>3</sup>, Antunes P.<sup>3</sup>, Antunes M.<sup>3</sup>, Moreira A.L.<sup>4</sup>, Falcão-Pires I.<sup>5</sup>, Carvalho E.<sup>1</sup>, Dalgaard L.T.<sup>2</sup>

- 1 - Investigação, Centro de Neurociências e Biologia Celular, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 2 - Investigação, Department of Science and Environment, Roskilde University, Roskilde, Dinamarca
- 3 - Cirurgia Cardiorrástica, Serviço de Cirurgia Cardiorrástica, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 4 - Cirurgia Cardiorrástica, Departamento de Cirurgia Cardiorrástica, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal
- 5 - Investigação, UniC<sup>RISE</sup>, Departamento de Cirurgia e Fisiologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Investigação, Porto, Portugal

**Introdução:** As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade e morbilidade na população com Diabetes *mellitus* (DM). O tecido adiposo epicárdico (TAE) está diretamente envolvido na progressão de DCV devido à produção de moléculas específicas, como adipocinas que podem afetar a fisiologia cardíaca. Contudo, os mecanismos subjacentes a esta interação são, ainda, pobremente conhecidos. Assim, hipotetizamos que a presença de DM altera a proteómica do TAE com relevância no desenvolvimento de DCV.

**Objetivo:** Com este trabalho pretendemos determinar o perfil proteómico do TAE de doentes com DCV na presença ou ausência de DM.

**Métodos:** Foram recrutados 68 participantes (37 homens e 31 mulheres, com idade média de 70 ± 9 anos de idade) no Serviço de Cirurgia Cardiorrástica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e no Departamento de Cirurgia Cardiorrástica do Centro Hospitalar Universitário de São João. Dos 43 doentes eleitos a cirurgia de valvuloplastia cardíaca ou substituição valvular, 14 apresentavam DM. Dos 25 doentes eleitos para cirurgia de revascularização do miocárdio, 8 apresentavam DM. Após recolha, as biópsias de TAE foram imediatamente congeladas e as proteínas isoladas através da técnica de fenol-clorofórmio, e as frações de interesse selecionadas por colunas de fase reversa *Sep-PAK c18 Vac*. Os potenciais alvos proteicos relacionados com DM foram identificados através de Cromatografia Líquida – Espectrometria de Massa (LCMS) e os dados resultantes analisados nos programas MaxQuant e Perseus. Os programas SPSS e Perseus foram utilizados para a análise estatística.

**Resultados:** Não foram encontradas diferenças nas características demográficas, clínicas ou patológicas dos participantes. O TAE de doentes com DM apresenta uma diminuição de 1.5 vezes na expressão de proteínas relacionadas com as vias antioxidantes, incluindo anidrase carbónica I, peroxirredoxina 6 e quinonea oxireductase 1, enquanto os níveis de matrilinea-2, proteoglicano 3, e palatino, proteínas relacionadas com a modulação da matriz extracelular e do citoesqueleto, estão aumentados mais de 1.5 vezes quando comparado com o TAE de doentes sem DM.

**Conclusão:** O nosso trabalho revela, pela primeira vez, alterações no TAE de doentes com DM na expressão de proteínas relacionadas com o controlo do stress celular, aterosclerose e fibrose.

*Financiamento: Estudo financiado pelos projetos Healthy Aging-2020-CENTRO-01-0145-FEDER-000012, COMPETE 2020, POCI-01-0145-FEDER-007440, UIDB/04539/2020, UIDP/04539/2020, LA/P/0058/2020, Innovation Fund Denmark. Diana Santos foi financiada pela bolsa de doutoramento SFRH/BD/144199/2019, e por uma bolsa de viagem: Eu-CardioRNA Short-Term Scientific Mission (STSM).*

## CO22 – Inv. Fundamental

### O DISMETABOLISMO EM HUMANOS E RATOS ESTÁ ASSOCIADO A ALTERAÇÕES NA SINALIZAÇÃO DE ADENOSINA NO TECIDO ADIPOSEO BRANCO E CASTANHO

de Leão J.P.<sup>1</sup>, Martins F.O.<sup>1</sup>, Rosendo-Silva D.<sup>2</sup>, Melo B.F.<sup>1</sup>, Farreca S.F.<sup>1</sup>, Capucho A.M.<sup>1</sup>, Sacramento J.F.<sup>1</sup>, Matafome P.<sup>3</sup>, Conde S.V.<sup>1</sup>

- 1 - Investigação, NOVA Medical School - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal
- 2 - Investigação, Institute of Clinical and Biomedical Research (iCBR), Faculdade de Medicina e Centre for Innovative Biomedicine and Biotechnology (CIBB), Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 3 - Investigação, Institute of Clinical and Biomedical Research (iCBR), Faculdade de Medicina e Centre for Innovative Biomedicine and Biotechnology (CIBB), Universidade de Coimbra; Clinical-Academic Center of Coimbra; Instituto Politécnico de Coimbra, Coimbra Health School; Coimbra, Portugal

A adenosina (Ado) está envolvida na regulação do tecido adiposo branco (WAT) e castanho (BAT) e alterações na sua ação estão implicadas nas doenças metabólicas. <sup>(1)</sup> Este trabalho pretendeu caracterizar as alterações no metabolismo de adenosina e seus recetores (AdoR) no WAT e BAT em estados dismetabólicos e os mecanismos subjacentes. Explorou-se o impacto do tratamento crónico com cafeína nestes mecanismos.

A expressão de AdoR foi avaliada em amostras de WAT recolhidas de indivíduos obesos com indicação para cirurgia bariátrica, no Hospital Geral de Coimbra (Covões) - Centro Hospitalar Universitário de Coimbra e estratificados em insulinosensíveis (IS) vs. insulinoresistentes (IR). O estudo foi aprovado pela comissão de ética e seguiu a Declaração de Helsínquia. Nas experiências com animais, usaram-se 3 grupos de ratos Wistar: um controlo (NC, 25 semanas de dieta *standard*), um HFHSu (25 semanas, 60% lípidos + 35% sacarose) e um HFHSuCAF submetido a dieta HFHSu com consumo de cafeína (1g/kg) nas últimas 11 semanas de dieta. Avaliou-se: o ganho de peso, a sensibilidade à insulina, a tolerância à glucose, os níveis de Ado e AdoR e proteínas importantes no metabolismo no WAT e BAT. As experiências seguiram a Diretiva da União Europeia 2010/63/EU e foram aprovadas pela Comissão de Ética e DGAV.

A expressão de  $A_{2A}$  e  $A_{2B}$  no WAT está diminuída em indivíduos IR em comparação com IS, e correlaciona-se positivamente com genes que codificam proteínas envolvidas na imunidade, termogénese e angiogénese ( $p < 0,0001$ ). Nos animais, a dieta HFHSu diminuiu os níveis de  $A_{2A}$  e  $A_{2B}$  no WAT em 33.7% ( $p < 0,01$ ) e 15% ( $p = 0,061$ ). No BAT, a dieta HFHSu aumentou os níveis de  $A_{2A}$  (43.4%,  $p < 0,05$ ) e diminuiu os níveis de  $A_{2B}$  (37.6%,  $p < 0,05$ ). Estes efeitos foram revertidos pela administração crónica de cafeína. Não houve alterações nos níveis de  $A_1$ . No WAT, a dieta HFHSu não modificou os níveis de ENT1 ou CD73, mas em comparação com o grupo HFHSu a cafeína aumentou em 38.15% ( $p < 0,01$ ) os níveis de CD73, e no BAT a dieta levou a um aumento nos níveis de ENT1 (59.4%,  $p < 0,01$ ) e CD73 (95.1%,  $p < 0,001$ ). As alterações induzidas pela dieta no WAT e BAT ocorreram em paralelo com um aumento nos depósitos de gordura e no perímetro dos adipócitos, efeitos atenuados com o consumo de cafeína.

Alterações nos níveis de AdoR e no metabolismo de Ado no tecido adiposo estão associadas à disfunção metabólica no rato e no Homem. A modulação dos AdoR poderá ser um alvo terapêutico para os estados dismetabólicos.

#### Referências:

1. D'Antongiovanni V, Fornai M, Pellegrini C, Blandizzi C, Antonioli L. Managing Obesity and Related Comorbidities: A Potential Pharmacological Target in the Adenosine System? *Front Pharmacol*. 2021 Jan 18; 11: 621955. doi: 10.3389/fphar.2020.621955.

*Agradecimentos: Financial Support: Portuguese Science and Technology Foundation (FCT) Strategic Projects UIDB/04539/2020 and contracts CEECIND/ 04266/2017 to FOM and CEEC IND/02428/2018 to JFS.*

## CO23 – Inv. Fundamental

### CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA DAS CÉLULAS IMUNES NA INFLAMAÇÃO CRÓNICA ASSOCIADA À OBESIDADE

Barbosa P.<sup>1</sup>, Pinho A.<sup>1</sup>, Lázaro A.<sup>2</sup>, Paula D.<sup>2</sup>, Campos J.<sup>2</sup>, Tralhão J.<sup>2</sup>, Paiva A.<sup>3</sup>, Pereira M.<sup>4</sup>, Laranjeira P.<sup>3</sup>, Carvalho E.<sup>1</sup>

- 1 - Investigação, Centro de Neurociências e Biologia Celular, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 2 - Cirurgia Geral, Serviço de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 3 - Investigação, Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 4 - Investigação, Departamento de Ciências Médicas, Universidade de Uppsala, Uppsala, Suécia

A diabetes tipo 2 e a obesidade são comumente caracterizadas pela presença de insulinoresistência associada à inflamação crónica. O objetivo deste estudo foi quantificar e caracterizar fenotipicamente as células imunes, com ênfase nos linfócitos T, de pessoas com obesidade (Ob) insulinoresistentes (ObIR) e insulinoinsensíveis (ObIS) no sangue periférico (SP) e infiltradas no tecido adiposo (TA).

Procedeu-se à caracterização das células imunes no SP e em TA subcutâneo (TAS) e visceral (TAV), em 33 indivíduos Ob (23 mulheres e 10 homens; idade: 45 ± 12; IMC: 47 kg/m<sup>2</sup> ± 7) submetidos a cirurgia bariátrica no CHUC, tendo sido agrupados em ObIS (n = 5) ou ObIR (n = 28); e em indivíduos não obesos (NOB, n = 10; 6 mulheres e 4 homens; idade: 42 ± 11; IMC: 25 kg/m<sup>2</sup> ± 3).

O grupo ObIR mostrou um maior número de leucócitos em circulação (8 células/μl ± 2) em comparação com ObIS (5 células/μl ± 2) e NOB (6 células/μl ± 1,4). O grupo Ob apresentou uma maior percentagem de neutrófilos em SP (61% ± 8) quando comparados com NOB (46% ± 7). Em relação aos linfócitos T circulantes, a sua percentagem estava significativamente diminuída em ObIR (18% ± 7), quando comparado com NOB (26% ± 8, p = 0,01). Indivíduos Ob apresentaram uma ligeira diminuição da percentagem de células Treg CD4+ (NOB: 6,6% ± 1,7; ObIS: 6,1% ± 1,6; ObIR: 5,7% ± 1,5; p > 0,05), com uma polarização predominantemente Th1/Th17-like (NOB: 19% ± 8; ObIS: 29% ± 9; ObIR: 30% ± 11; p < 0,05) e um aumento da expressão de PD-1 (NOB: 27% ± 0; ObIS: 40% ± 13; ObIR: 35% ± 9; p < 0,05). Comparando o SP com o TAS e TAV de pessoas obesas, verificou-se que a percentagem de células Treg CD4+ é menor em TA do que SP (SP: 6,0% ± 1,7; TAS: 3,7% ± 2,5; TAV: 2,3% ± 1,4; p < 0,05). Contudo, o fenótipo das células Treg CD4+ infiltradas no TA é maioritariamente Th1-like (SP: 6% ± 2; TAS: 67% ± 16; TAV: 70% ± 16; p < 0,05) e PD-1+ (SP: 39% ± 11; TAS: 81% ± 8; TAV: 85% ± 6; p < 0,05).

Como conclusão, indivíduos obesos apresentam uma redução de células Treg CD4+ circulantes e com características fenotípicas diferentes relativamente a NOB, contribuindo para o estado de inflamação crónica. Além disso, estes resultados apontam para uma migração ativa de células Treg CD4+ com fenótipo Th1-like e elevada expressão de PD-1 para o TA de Ob.

*Financiamento: Este trabalho foi financiado pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), I. P., Portugal, através das Bolsas de Doutoramento de Pedro Barbosa (SFRH/BD/143849/2019) e Aryane Pinho (SFRH/BD/145054/2019), pelo Programa Operacional Regional Centro 2020: HealthyAging2020-CEN-TRO-01-0145-FEDER-000012 e pelo COMPETE 2020 – Programa Operacional para a Competitividade e Internalização.*

## CO24 – Inv. Fundamental

### MicroRNAs QUE AUMENTAM A SOBREVIVÊNCIA E PROLIFERAÇÃO DE CÉLULAS BETA ESTÃO ALTERADOS EM DOENTES DIABÉTICOS SUBMETIDOS A CIRURGIA BARIÁTRICA

Pinhanços S.<sup>1</sup>, Oliveira J.<sup>2</sup>, Santos J.<sup>3</sup>, Gotthard M.<sup>4</sup>, Viana S.<sup>5</sup>, Reis F.<sup>5</sup>, Ferreira L.<sup>1</sup>, Jones J.<sup>6</sup>, Fernandes H.<sup>7</sup>

- 1 - Investigação, Grupo Terapias Avançadas, Centro de Neurociências e Biologia Celular, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 2 - Médico Residente Cirurgia Geral, Serviço de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal
- 3 - Diretor Unidade Cirurgia para o tratamento da Obesidade, Serviço de Cirurgia para a Obesidade, Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal
- 4 - Investigação, Experimental Nuclear Medicine, Radboud University, Nijmegen, Países Baixos
- 5 - Investigação, Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (IC-BR), Coimbra, Portugal
- 6 - Investigação, Grupo Metabolismo Intermediário, Centro de Neurociências e Biologia Celular, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 7 - Investigação, Grupo Terapias Avançadas, Faculdade de Medicina Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Introdução:** Quadros de glucolipototoxicidade crónica, característicos da epidemia de obesidade, estão fortemente relacionados com o aumento acentuado da incidência de diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) pelo que a descoberta de novas terapias é uma necessidade premente (Sun *et al.*, 2022). A disfunção e morte de células beta é um mecanismo central na patogénese da DMT2. Estudos recentes indicam que níveis elevados de ácidos gordos em circulação contribuem para a DMT2 sendo assim a obesidade um importante fator de risco. A exposição de células beta a ácidos gordos saturados, como o palmitato (PA), e glucose (glucolipototoxicidade) permite avaliar, *in vitro*, mecanismos moleculares que levam à falência das mesmas (Cunha *et al.*, 2008). Estudos recentes revelam que a expressão de microRNAs (miRNA) está alterada na diabetes e obesidade. A cirurgia bariátrica (CB) é um tratamento seguro e eficaz para a obesidade. De facto, uma percentagem de pacientes entra em remissão da DMT2 após a cirurgia. Atualmente, não existem marcadores fiáveis capazes de determinar quais os pacientes que irão ou não responder desta forma. As vesículas extracelulares (VE), secretadas por praticamente todas as células, são mediadores da comunicação intercelular e a sua assinatura molecular e metabólica reflete a da célula de origem (Kalluri & LeBleu, 2020). Curiosamente, o seu conteúdo está enriquecido em miRNAs. Não surpreendentemente, as VE têm gerado interesse como biomarcadores não invasivos (Freeman *et al.*, 2018).

Neste estudo as nossas hipóteses são:

– Certos miRNAs aumentam a proliferação e sobrevivência das células beta expostas a glucolipototoxicidade;

– O perfil de expressão de miRNAs nas VE pode ser usado para identificar os doentes que mais beneficiarão da CB no que diz respeito à remissão da DMT2.

**Objetivos:** Identificar miRNAs capazes de aumentar a proliferação e sobrevivência de células beta expostas a glucolipototoxicidade e analisar o perfil destes miRNAs nas VE isoladas de plasma e urina de doentes submetidos a CB.

**Métodos:** Num ensaio de alto rendimento, 2080 mimetizadores de miRNAs foram transfectados em INS1E e após 48 h as células foram expostas a glucolipototoxicidade (0,75 mM PA + 25 mM glucose). Foram avaliadas a taxa metabólica e a massa celular. Com o objetivo de identificar os alvos deste miRNA e decifrar o seu mecanismo de ação, as INS1E foram transfectadas durante 48 h com o mimetizador do miRNA selecionado, submetido a glucolipototoxicidade, sendo o RNA total isolado e sequenciado. Utilizámos ensaios baseados em imunofluorescência, *Western Blot* e RT-PCR para validações. Foi efetuado o isolamento de VE e a caracterização do perfil de miRNAs das VE de pacientes submetidos a CB.

**Resultados:** No ensaio de alto rendimento, *in vitro*, identificámos 17 miRNAs capazes de aumentar a sobrevivência/proliferação das células beta expostas a glucolipototoxicidade e seleccionámos para os estudos do mecanismo de ação um miRNA (o miRNA selecionado foi recentemente reportado como sendo também capaz de aumentar a sobrevivência de células endoteliais (Fernandes *et al.*, 2022). Resultados da sequenciação realizada identificaram 5039 genes diferencialmente expressos no grupo células expostas a glucolipototoxicidade *versus* células transfectadas com o miRNA. Posteriormente, efetuámos uma análise de enriquecimento de grupos de genes usando coleções de doenças e vias moleculares da *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG), de modo a identificar vias de sinalização e processos biológicos alterados entre grupos. Entre os grupos de genes enriquecidos, destacamos a via da termogénese e vias associadas a doenças neurodegenerativas. *In vitro*, além de prevenir a morte induzida pela glucolipototoxicidade nas células beta, um processo mediado pela via ERK/AKT, este miRNA também diminuiu a hiperinsulinemia induzida por um insulto agudo de glucolipototoxicidade e foi capaz de restaurar os níveis de Maf e Pdx1 (marcadores de identidade das células beta). A expressão dos melhores cinco miRNAs encontrados no ensaio de alto rendimento foi analisada em VE de plasma de doentes com obesidade submetidos a CB e os nossos resultados demonstraram que os doentes não diabéticos possuem maior expressão destes miRNAs.

**Conclusão:** Identificámos 17 miRNAs capazes de aumentar a proliferação e sobrevivência de células beta expostas a glucolipototoxicidade. A expressão dos 5 melhores destes miRNAs encontra-se alterada em VE isoladas de pacientes submetidos a CB e parece conferir proteção contra o desenvolvimento de DMT2 em doentes diabéticos.

#### Referências:

- Cunha DA, Hekerman P, Ladrière L, Bazarra-Castro A, Ortis F, Wakeham MC, et al. Initiation and execution of lipotoxic ER stress in pancreatic beta-cells. *J Cell Sci.* 2008 Jul 15; 121(Pt 14): 2308-18. doi: 10.1242/jcs.026062.
- Fernandes H, Zonnari A, Abreu R, Aday S, Barão M, Albino I, et al. Extracellular vesicles enriched with an endothelial cell pro-survival microRNA affects skin tissue regeneration. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2022 Mar 19; 28:307-327. doi: 10.1016/j.omtn.2022.03.018.
- Freeman DW, Noren Hooten N, Eitan E, Green J, Mode NA, Bodogai M, et al. Altered Extracellular Vesicle Concentration, Cargo, and Function in Diabetes. *Diabetes.* 2018 Nov; 67(11): 2377-2388. doi: 10.2337/db17-1308.
- Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science.* 2020 Feb 7; 367(6478):eaau6977. doi: 10.1126/science.aau6977.
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan; 183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.

## CO25 – Inv. Clínica

### VALIDAÇÃO DO ÍNDICE DE ESTEATOHEPATITE FIBRÓTICA NÃO ALCOÓLICA (FNI) EM INDIVÍDUOS COM DIABETES TIPO 2

Meneses M.J.<sup>1</sup>, Pina A.<sup>2</sup>, Ribeiro R.T.<sup>3</sup>, Raposo J.F.<sup>4</sup>, Macedo M.P.<sup>5</sup>

- 1 - Investigação; iNOVA4Health, NOVA Medical School - Universidade NOVA de Lisboa; DECSIS II Iberia; Lisboa, Portugal
- 2 - Investigação; iNOVA4Health, NOVA Medical School - Universidade NOVA de Lisboa; Future Healthcare Virtual Clinic, Research Center (FHVC); Lisboa, Portugal,
- 3 - Investigação, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal
- 4 - Endocrinologia, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal
- 5 - Investigação; iNOVA4Health, NOVA Medical School - Universidade NOVA de Lisboa; Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal

**Introdução:** O índice de esteatohepatite fibrótica não alcoólica (FNI, do inglês *fibrotic nonalcoholic steatohepatitis index*) foi recentemente desenvolvido para auxiliar no rastreio ao nível dos cuidados de saúde primários de esteatohepatite fibrótica em indivíduos com dismetabolismo. Para o cálculo do FNI são necessários apenas os níveis de AST, HbA<sub>1c</sub> e HDL, sendo assim um índice acessível e não-invasivo em comparação com os métodos *standard*. No entanto, o FNI não foi validado numa população com diabetes tipo 2.

**Objetivo:** Validar o FNI numa população com diabetes tipo 2.

**Métodos:** Foram recrutados 553 indivíduos com diabetes tipo 2 (APDP-Diabetes Portugal) e, além de análises bioquímicas, foi realizada uma elastografia hepática transitória (Fibroscan<sup>®</sup>) para avaliar o fígado gordo. O FNI foi calculado conforme reportado por Tavaglione *et al.*<sup>(1)</sup> O desempenho do FNI foi avaliado pela área sob a curva característica de operação do receptor (AUROC). Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo (PPV e NPV) foram calculados usando o *cut-off* de 0,1. O FNI também foi calculado para o PREVADIAB2 (representativo da população portuguesa; n = 985).

**Resultados:** A população (42% de mulheres) tinha uma idade média de 66 anos e uma duração média da diabetes de 13 anos. 73% tinham esteatose, 47% tinham fibrose, e 17% dos indivíduos tinham FAST<sup>®</sup> > 0,35 (96 indivíduos). 13% apresentaram um FNI abaixo do limiar de exclusão (< 0,1). A AUROC para o FNI foi significativamente superior à FIB-4 (0,89 vs. 0,67 p < 0,001), e a sensibilidade do FNI foi de 0,99, e PPV = 0,19. Do PREVADIAB2, 57% da população tinha um FNI < 0,1.

**Conclusão:** Dada a ligação entre diabetes e doença hepática, o número de indivíduos na zona de exclusão do FNI é menor numa coorte de T2D do que na população em geral. Conclui-se que o FNI, à semelhança do que foi anteriormente avaliado para pessoas com obesidade, é também um índice preciso para pessoas que vivem com diabetes tipo 2 e, como tal, pode ser utilizado para o rastreio de esteatohepatite fibrótica não alcoólica em pessoas com diabetes tipo 2.

#### Referências:

1. Tavaglione F, Jamialahmadi O, De Vincentis A, Qadri S, Mowlaei ME, Mancina RM, et al. Development and Validation of a Score for Fibrotic Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 Apr 11; S1542-3565(22)00385-8. doi: 10.1016/j.cgh.2022.03.044.

Financiamento: ALT20-03-0247-FEDER-113469, LISBOA-01-0247-FEDER-113469, PTDC/MEC-MET/29314/2017; UIDB/Multi/04462/2020), mtFoieGras (Marie Skłodowska-Curie Grant Agreement No. 734719).



## CO26 – Inv. Clínica

### FATORES ASSOCIADOS AO CONTROLO METABÓLICO EM JOVENS COM DIAGNÓSTICO DE DIABETES TIPO 1 ANTES DOS 10 ANOS

Costa M.L.<sup>1</sup>, Carvalho M.<sup>1</sup>, Aveiro L.<sup>2</sup>, Capitão R.<sup>2</sup>, Gomes C.<sup>2</sup>, Simão L.<sup>3</sup>, Freitas F.<sup>4</sup>, Serra-Caetano J.<sup>1</sup>, Cardoso R.<sup>1</sup>, Dinis I.<sup>1</sup>, Mirante A.<sup>1</sup>

- 1 - Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital Pediátrico de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 2 - Enfermagem, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital Pediátrico de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 3 - Psicologia, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital Pediátrico de Coimbra, Coimbra, Portugal
- 4 - Serviço Social, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Hospital Pediátrico de Coimbra, Coimbra, Portugal

**Introdução:** A diabetes tipo 1 (DM1) continua a ser a doença endocrinológica mais prevalente em pediatria. Os adolescentes, a par dos jovens adultos, são o grupo com maior deterioração do controlo metabólico.

**Objetivos:** Caracterizar o controlo metabólico nos adolescentes com DM1 de início na infância.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo analítico, com análise do processo de doentes com mais de 16 anos com DM1 diagnosticada antes dos 10 anos e entre 2000-2010, com seguimento sempre no mesmo hospital.

**Resultados:** Foram incluídos 101 doentes, 51% do sexo masculino. Definiram-se dois grupos de acordo com a idade ao diagnóstico: grupo A, [0;6[ anos e grupo B, [6;10[. A idade ao diagnóstico no grupo A foi  $3,6 \pm 1,57$  anos e no grupo B foi  $8,1 \pm 0,94$  anos. Até aos 10 anos, os doentes do grupo A estiveram 47% do tempo sob tratamento com múltiplas administrações de insulina (MAI), 45% em esquema convencional e 8% com perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI); no grupo B 42% sob MAI e 48% em esquema convencional. Neste período, a média de hemoglobina glicada ( $HbA_{1c}$ ) do grupo A foi  $7,8 \pm 0,8\%$  e do grupo B  $7,4 \pm 0,9\%$  ( $p = 0,023$ ).

Os valores de  $HbA_{1c}$  nos grupos A e B foram, respetivamente, aos 10 anos  $7,7 \pm 0,8\%$  e  $7,6 \pm 0,8\%$ , aos 11 anos  $7,7 \pm 0,8\%$  e  $7,8 \pm 1,1\%$ , aos 12 anos  $7,9 \pm 0,9\%$  e  $7,8 \pm 1,1\%$ , aos 13 anos  $8,0 \pm 1,1\%$  e  $8,0 \pm 1,3\%$ , aos 14 anos  $7,9 \pm 1,0\%$  e  $7,9 \pm 0,9\%$ , aos 15 anos  $7,9 \pm 1,0\%$  e  $7,8 \pm 0,9\%$ , aos 16 anos de  $7,9 \pm 1,0\%$  e  $7,7 \pm 0,9\%$  e aos 17 anos de  $8,0 \pm 1,2\%$  e  $7,7 \pm 1,0\%$ , sem diferenças em nenhuma das faixas etárias.

No período [10;18[ anos, a  $HbA_{1c}$  do grupo A foi  $7,9 \pm 0,9\%$  e do grupo B foi  $7,8 \pm 0,9\%$  ( $p = 0,777$ ). Comparando em cada grupo as médias de  $HbA_{1c}$  até e após os 10 anos, há um aumento estatisticamente significativo no grupo B ( $7,4$  vs.  $7,8\%$ ;  $p=0,001$ ), não existindo no A ( $p = 0,323$ ).

À data da última consulta, 29% dos doentes utilizavam monitorização *flash* de glicose intersticial, com  $HbA_{1c}$  média de  $7,5 \pm 0,7\%$ , sendo que os doentes sem esse sistema tinham uma  $HbA_{1c}$  média de  $8,0 \pm 0,9\%$  ( $p = 0,002$ ). Na última consulta, 55% dos doentes utilizavam sistemas abertos de PSCI, tendo  $HbA_{1c}$  média de  $7,6 \pm 0,7\%$ , e os sob MAI tinham  $8,2 \pm 0,9\%$  ( $p = 0,002$ ).

**Conclusão:** O controlo metabólico durante a adolescência parece ser influenciado pela idade de diagnóstico, sendo mais deteriorado quando o diagnóstico é mais próximo à adolescência. A introdução de sistemas de PSCI e monitorização *flash* de glicose contribuíram para um melhor controlo metabólico, demonstrando benefício na introdução de novas tecnologias na DM1.

## CO27 – Inv. Clínica

### DOENTES COM DIABETES MELLITUS E PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE NOS CUIDADOS INTENSIVOS

Carriço M.P.<sup>1</sup>, Fontoura A.<sup>1</sup>, Fernandes R.<sup>2</sup>, Pereira M.G.<sup>1</sup>, Silva D.N.<sup>3</sup>

- 1 - Medicina Intensiva, ULS Guarda, Guarda, Portugal
- 2 - Medicina Interna, ULS Guarda, Guarda, Portugal
- 3 - Medicina Interna, ULS Norte Alentejano, Portalegre, Portugal

**Introdução:** A Diabetes *mellitus* (DM) é uma das doenças mais prevalentes em Portugal e associa-se a algum nível de imunossupressão, estando os diabéticos mais suscetíveis a infeções. A Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) é uma das patologias com maior impacto nos cuidados de saúde, apresentando-se como uma significativa causa de morbimortalidade. Existem diversos estudos que tentam perceber o impacto da DM no prognóstico e mortalidade em doentes com PAC, porém, os resultados são inconsistentes.

**Objetivos:** Avaliar qual o impacto da DM no prognóstico e mortalidade de doentes admitidos no Serviço de Medicina Intensiva (SMI) de um Hospital Distrital com o diagnóstico de PAC.

**Métodos:** Estudo retrospectivo de doentes com PAC internados no SMI da ULS Guarda, ao longo de 30 meses, entre 2020 e 2022. Foram criados dois grupos: G1: doentes com PAC sem DM; G2: doentes com PAC e DM.

Foram analisadas diferentes variáveis: duração do internamento, SAPS II, APACHE II, SOFA, necessidade de ventilação mecânica não invasiva (VNI) ou de ventilação mecânica invasiva (VMI), dias sob VNI ou VMI, necessidade de técnica de substituição renal (TSR) e mortalidade.

Os testes usados para a estatística descritiva foram a média e os percentis 25-75. Para a determinação do valor p foi usado o *Chi-Square* nas variáveis nominais e o *Mann-Whitney* nas categóricas.

**Resultados:** Total: 151 doentes. G1: n = 96 (63,6%); G2: n = 55 (36,4%). Idade (anos): 69 (56-77) (G1) vs. 73 (65,5-77) (G2);  $p < 0,05$ . Média dias internamento: 15 (8,5-24) (G1) vs. 17(8,5-28) (G2);  $p > 0,05$ . SAPS II: 39 (30,5-45)(G1) vs. 40 (34-53,5)(G2);  $p > 0,05$ . APACHE II: 16,5 (12-22) (G1) vs. 17 (14,5-22) (G2);  $p > 0,05$ . SOFA: 7 (4-9) (G1) vs. 7(5-9,5) (G2);  $p > 0,05$ . Necessidade VNI: 47(49%) (G1) vs. 19(34,5%) (G2);  $p > 0,05$ . Média dias VNI: 2,0  $\pm$  3,2(G1) vs. 2,2  $\pm$  4,5(G2);  $p > 0,05$ . Necessidade VMI: 76 (79,2%) (G1) vs. 42 (76,4%) (G2);  $p > 0,05$ . Dias VMI: 12 (2-22) (G1) vs. 15 (1-25) (G2);  $p > 0,05$ . Transição VNI para VMI: 29 (30,2%) (G1) vs. 9 (16,4%) (G2);  $p > 0,05$ . Necessidade TSR: 16 (16,7%) (G1) vs. 11(20,2%) (G2);  $p > 0,05$ . Mortalidade: 18 (18,8%) (G1) vs. 10 (18,2%) (G2);  $p > 0,05$ .

**Conclusão:** Analisando os resultados, conclui-se que não há diferença significativa em relação às variáveis estudadas entre o grupo de doentes com PAC com DM e sem DM, nomeadamente no que respeita à duração do internamento, necessidade de VNI ou VMI ou mortalidade. A única exceção é a idade, que é maior nos doentes com DM. Assim, apesar do reduzido tamanho da amostra poder ter impacto no resultado, a DM não parece influenciar o prognóstico nos doentes com PAC.

## CO28 – Inv. Clínica

### IMPACTO DO SISTEMA *CONTROL-IQ* NA DM1 EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

**Dingle M.**<sup>1</sup>, Matos D.<sup>1</sup>, Coelho R.<sup>2</sup>, Castro S.<sup>2</sup>, Afonso M.J.<sup>3</sup>, Pinto M.<sup>3</sup>, Serrabulho L.<sup>4</sup>, Raposo J.F.<sup>5</sup>

- 1 - Enfermagem, Departamento de Crianças e Jovens, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal
- 2 - Pediatria, Departamento de Crianças e Jovens, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal
- 3 - Nutrição, Departamento de Crianças e Jovens, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal
- 4 - Enfermagem, Departamento de Enfermagem e Formação, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal
- 5 - Endocrinologia, Direção Clínica, Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal (APDP), Lisboa, Portugal

**Introdução:** Os sistemas de circuito fechado que automatizam a administração de insulina podem melhorar o controlo metabólico nas crianças e adolescentes com diabetes tipo 1 (DM1).

O *Control-IQ* é um sistema de circuito fechado que usa um algoritmo com um módulo de segurança de hipoglicemia, bólus de correção automáticos e otimização da administração de insulina basal noturna, que visa consistentemente a euglicemia todas as manhãs.

**Objetivo:** Analisar o uso e o impacto no mundo real de um sistema *Control-IQ* de administração de insulina para a manutenção da euglicemia e prevenção da hipoglicemia e hiperglicemia em crianças e adolescentes com DM1.

**Métodos:** Neste estudo piloto, cinco crianças e adolescentes com diabetes tipo 1 receberam tratamento com um sistema de circuito fechado, após utilização de um outro sistema de perfusão subcutânea contínua de insulina. Realizaram duas sessões, uma para iniciar a monitorização contínua da glicose e outra para colocação do sistema fechado. Um dos primeiros objetivos foi avaliar a percentagem de tempo da glicose dentro do intervalo alvo (TIR) de 70 a 180 mg/dL, a variabilidade e a redução de eventos de hipoglicemia e hiperglicemia.

**Resultados:** Todas as crianças e adolescentes cumpriam os critérios de inclusão. Duas têm doença celíaca. A média de idade foi de 10.6 anos, com 4.4 anos de diagnóstico de DM1.

A percentagem média de tempo em *Control-IQ* foi de 98% ao longo do tempo. Desde o início de utilização deste sistema, a percentagem média de tempo no Alvo (70-180 mg/dL) aumentou mais

de 10%, com redução da variabilidade glicémica, assim como redução superior a 10% da dose diária total. Com os dados referidos observamos também uma diminuição de eventos de hipoglicemia e hiperglicemia, com o uso da tecnologia *Control-IQ*.

**Conclusão:** Os resultados obtidos neste estudo piloto com a tecnologia *Control-IQ* mostra num curto espaço de tempo melhorias no controlo metabólico (%TIR, variabilidade, tempo em hipoglicemia e hiperglicemia) nas faixas etárias estudadas.

## CO29 – Inv. Clínica

### INSULINAS DE AÇÃO ULTRALENTA: QUE REPERCUSSÕES NO DOENTE COM DIABETES TIPO 1?

**Lopes M.V.**, Rocha J.V., Peixe C., Severino M.G., do Vale S., Gomes A.C.

Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHULN) EPE, Lisboa, Portugal

**Introdução:** As insulinas de ação ultralenta (tempo de ação  $\geq 36$ h) surgiram recentemente como alternativa às de ação lenta. Estudos mostram que se associam a uma dose diária de insulina basal (DDB) inferior, melhoria da glicemia em jejum e diminuição do risco de hipoglicemia.

**Objetivo:** Comparar as insulinas de ação lenta e ultralenta no tratamento da diabetes tipo 1 (DM1).

**Material e Métodos:** Reviram-se os processos de 33 doentes com DM1 seguidos em Consulta de Endocrinologia que foram tratados com insulina de ação lenta e transitaram para insulina de ação ultralenta. Colheram-se os seguintes dados, sob cada tipo de insulina: DDB, hemoglobina glicada ( $HbA_{1c}$ ), tempo no alvo (TIR), tempo abaixo do alvo (TUR) e ocorrência de hipoglicemia grave. Foi avaliada a evolução destes parâmetros em cada doente, considerando-se estatisticamente significativo  $p < 0,05$ .

**Resultados:** O tempo de tratamento com insulina de ação lenta e ultralenta foi, em média, 11.8 e 2.1 anos, respetivamente ( $p < 0,01$ ). A média de idades foi de 33 anos e 58% eram mulheres.

Após transição para insulina de ação ultralenta, verificou-se uma variação média de -4.9U (-42U a +12U). 52% dos doentes reduziram e 26% aumentaram a DDB ( $p = 0,57$ ).

Em 30 dos 33 doentes foi possível obter dados da  $HbA_{1c}$  sob insulina de ação lenta e após *switch* para ultralenta. A variação de  $HbA_{1c}$  foi de -0.2% em média (-1.6% a +1.2%), sendo que em 40% a  $HbA_{1c}$  aumentou e em 57% diminuiu ( $p = 0,77$ ).

Treze dos 33 doentes realizaram monitorização *flash* da glicose intersticial sob insulina de ação lenta e ultralenta. Após o *switch*, verificou-se um aumento da percentagem de TIR em 54% dos doentes ( $p = 0,61$ ), variando em média +8% (-6% a +39%). Em 62% dos doentes verificou-se redução do TUR ( $p = 0,80$ ), com uma variação média de -3.7% (-21% a +3%).

Registaram-se episódios de hipoglicemia grave em 3 dos 33 doentes (9%) sob insulina de ação lenta. Sob insulina de ação ultralenta, 0 (0%) doentes tiveram episódios de hipoglicemia grave ( $p < 0,01$ ).

**Conclusão:** Com o *switch* de insulina de ação lenta para ultralenta, verificou-se uma tendência para redução da DDB, melhoria do controlo glicémico, diminuição da percentagem de TUR e de episódios de hipoglicemia grave. No entanto, este último parâmetro foi o único em que a melhoria foi estatisticamente significativa.

A ausência de significância estatística nos restantes deveu-se provavelmente ao tamanho reduzido da amostra e ao tempo de seguimento, que foi inferior sob insulina de ação ultralenta.

## CO30 – Inv. Clínica

**DISLIPIDEMIA ATEROGÉNICA NA DIABETES – UMA ANÁLISE DE MARCADORES NÃO CONVENCIONAIS**Saraiva M.<sup>1</sup>, Garcez J.<sup>2</sup>, Silva B.<sup>1</sup>, Ferreira I.P.<sup>1</sup>, Oliveira J.C.<sup>2</sup>, Palma I.<sup>1</sup>

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

2 - Patologia Clínica, Serviço de Química Clínica, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

**Introdução:** A dislipidemia da Diabetes *mellitus* (DM) caracteriza-se por uma elevação dos triglicéridos (TGL), redução do HDL e partículas de LDL qualitativamente alteradas – pequenas e densas. Têm sido reportados valores de Lp(a) mais baixos na DM tipo 2. A PCR ultrasensível tem sido apontada como um bom marcador de risco para eventos cardiovasculares futuros, embora a utilidade da sua mensuração em pessoas com DM se encontre pouco estudada.

**Objetivo:** Comparar o perfil lipídico, valores de Lp(a), rácio LDL-oxidado/LDL e PCR ultrasensível de pessoas com DM tipo 2 e pessoas sem DM. Avaliar o impacto do mau controlo glicémico nestes parâmetros.

**Métodos:** Estudo transversal em pessoas adultas seguidas no CHU-Porto com e sem DM tipo 2, às quais foi solicitado doseamento de perfil lipídico, incluindo LDL-oxidado, Lp(a) e PCR-ultrasensível entre agosto/2018 e junho/2022.

**Resultados:** Incluídos 1044 doentes, dos quais 220 tinham DM tipo 2 (rácio 1:4). A distribuição por sexos foi equitativa e não diferiu entre os grupos ( $p = 0,093$ ) mas o grupo com DM tipo 2 era mais velho [(58,5 (53,0-66,0) vs. 49,0 (39,3-57,0) anos,  $p < 0,001$ )] e tinha maior IMC [(30,0 (25,8-33,9) vs. 27,7 (24,2-32,3) Kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ].

Comparação do perfil analítico de ambos os grupos:

	DM tipo 2	Sem DM	p
TGL (mg/dL)	139,0(92,8-208,0)	104,0(74,0-151,0)	<0,001
HDL (mg/dL)	43,0(35,0-50,3)	48,0(40,0-59,0)	<0,001
LDL (mg/dL)	82,0(61,0-105,0)	95,5(75,0-123,7)	<0,001
LDL-oxidado/LDL	2,2(1,8-3,4)	1,8(1,5-2,4)	<0,001
Lp(a) (nmol/L)	41,5(11,3-144,8)	43,9(13,7-150,9)	0,414
PCR ultrasensível (mg/L)	2,4(0,9-4,1)	1,5(0,6-3,4)	0,040

Os doentes com pior controlo glicémico ( $HbA_{1c} \geq 8\%$ ) apresentaram valores mais elevados de TGL ( $p < 0,001$ ) e mais reduzidos de HDL ( $p = 0,007$ ). Contudo, não se encontram diferenças nos valores de LDL ( $p = 0,901$ ), rácio LDL-oxidado/LDL ( $p = 0,894$ ), Lp(a) ( $p = 0,078$ ) ou PCR ultrasensível ( $p = 0,462$ ).

**Conclusão:** Os doentes com DM tipo 2 apresentaram valores inferiores de LDL mas rácio LDL-oxidado/LDL superior, em consonância com o maior tempo em circulação das partículas de LDL pequenas e densas que propicia uma maior oxidação.

Contrariamente a outros estudos, não se encontraram diferenças significativas nos valores de Lp(a). A PCR ultrasensível foi mais elevada na DM tipo 2, o que traduz uma maior atividade aterogénica.

Um pior controlo glicémico refletiu-se nos valores de HDL e TGL, mas não no rácio LDL-oxidado/LDL e PCR ultrasensível. Noutros estudos, estes dois parâmetros demonstraram depender sobretudo do tempo de evolução da DM.

## CO31 – Inv. Fundamental

**ANÁLISE INTEGRADA DAS ALTERAÇÕES TRANSCRIPTÓMICAS ASSOCIADAS À DIABETES: NOVAS PISTAS PARA TRANSDIFERENCIAÇÃO DE CÉLULAS PANCREÁTICAS**Gomes A.<sup>1</sup>, Farrim M.I.<sup>2</sup>, Milenkovic D.<sup>3</sup>, Menezes R.<sup>1</sup>

1 - Investigação, Universidade Lusófona (Campus Lisboa) – CBIOS, Lisboa, Portugal

2 - Investigação, Universidade Lusófona (Campus Lisboa) – CBIOS, Lisboa, Portugal; Universidad de Alcalá, Escuela de Doctorado, Madrid, Espanha

3 - Investigação, Department of Nutrition, University of California Davis, Davis, California, Estados Unidos da América

**Introdução:** A perda de células  $\beta$  pancreáticas, e consequente deficiência na produção de insulina, é um processo patológico central no desenvolvimento e progressão da diabetes. Desta forma, estratégias que visam o aumento de células  $\beta$  funcionais constituem uma alternativa terapêutica promissora. A transdiferenciação das células  $\alpha$  em células produtoras de insulina tem despertado atenção nos últimos anos. No entanto, é necessária uma compreensão mais detalhada dos mecanismos moleculares que regulam a transdiferenciação de células  $\alpha$  em  $\beta$ , e o desenvolvimento de estratégias capazes de modular este processo.

**Objetivo:** Identificar alvos moleculares associados à diabetes que possam fornecer novas pistas sobre a transdiferenciação de células  $\alpha$  em  $\beta$ .

**Metodologia:** Foi realizada uma pesquisa bibliográfica extensiva para identificar estudos de expressão genética em humanos de acordo com os seguintes critérios de inclusão: (1) amostras de ilhéus pancreáticos humanos, (2) dadores com e sem diabetes, e (3) disponibilidade pública de dados. Foram realizadas análises bioinformáticas integrativas com base em 6 estudos selecionados que reportavam dados de *microarrays*, RNAseq e *single-cell* RNA. Cada conjunto de dados foi analisado individualmente e apenas os genes diferencialmente expressos (GDEs) ( $p < 0,05$ ) nas amostras de dadores sem diabetes vs. dadores com diabetes foram extraídos e analisados.

**Resultados:** Os GDEs foram submetidos a análises de enriquecimento que identificaram vias envolvidas na sinalização celular, sistema endócrino (resistência e secreção de insulina), metabolismo e outros processos celulares como sendo comuns a pelo menos dois dos estudos. A procura por potenciais reguladores da expressão génica relacionada com a diabetes revelou os fatores de transcrição como STAT3, NFKB1, RELA, entre outros, em comum a 3 ou mais estudos. Numa análise integrada de genes codificadores de proteínas, miRNAs e lncRNAs foi identificada a via de sinapse GABAérgica. A capacidade regenerativa do GABA tem sido particularmente estudada em situações de depleção de células  $\beta$  onde o GABA parece ativar ou contribuir para a transdiferenciação de células  $\alpha$  em  $\beta$ .

**Conclusão:** Este estudo demonstrou o poder das ferramentas de bioinformática para a integração de dados de transcriptómica publicamente disponíveis, permitindo a identificação de potenciais alvos terapêuticos, em particular a transdiferenciação de células  $\alpha$  em células  $\beta$ .

## CO32 – Inv. Fundamental

### A DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL E O STRESS OXIDATIVO HEPÁTICO ESTÃO ASSOCIADOS À RESISTÊNCIA À INSULINA NA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

**Fernandes J.L.**<sup>1</sup>, Martins F.O.<sup>1</sup>, Melo B.F.<sup>1</sup>, Sacramento J.F.<sup>1</sup>, Olea E.<sup>2</sup>, Prieto-Lloret J.<sup>3</sup>, Obeso A.<sup>3</sup>, Rocher A.<sup>3</sup>, Braga P.C.<sup>4</sup>, Alves M.G.<sup>4</sup>, Sequeira C.O.<sup>1</sup>, Pereira S.A.<sup>1</sup>, Conde S.V.<sup>1</sup>

- 1 - Investigação, Nova Medical School Research - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal
- 2 - Enfermagem, Departamento de Enfermeria, Facultad de Enfermeria, Universidad de Valladolid, Valladolid, Espanha
- 3 - Investigação, Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Fisiología, Facultad Medicina - IBGM, Universidad de Valladolid-CSIC, Valladolid, Espanha
- 4 - Investigação, Department of Anatomy, Unit for Multidisciplinary Research in Biomedicine (UMIB), Laboratory for Integrative and Translational Research in Population Health (ITR), School of Medicine and Biomedical Sciences, Universidade do Porto, Porto, Portugal

**Introdução:** A relação entre a apneia obstrutiva do sono (SAOS) e as doenças metabólicas é incontestável, porém o mecanismo que as relaciona não se encontra clarificado. A disfunção mitocondrial e o stress oxidativo desempenham um papel importante no desenvolvimento de doenças metabólicas, como a diabetes tipo 2. A hipóxia crónica intermitente (HCI), uma das principais características da SAOS, desregula os fatores induzíveis por hipóxia (HIF), aumentando a expressão de genes pró-oxidantes, o que culmina no aumento do stress oxidativo e inflamação sistémica. A HCI induz um estado de disfunção metabólica, aumentando os níveis de GLUT2 e deposição hepática de lípidos, e diminuindo os níveis de SOD-1 e dos complexos de fosforilação oxidativa.

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

**Métodos:** Ratos Wistar macho foram divididos em 2 grupos: grupo controlo (CTL) e o grupo sujeito a uma dieta rica em lípidos (HF, 60% lípidos). Após 10 semanas de dieta metade de cada grupo foi submetida a um protocolo de HCI (40s, 5%O<sub>2</sub>/80s ar, 8h/dia) durante 14 dias (CTL-HCI e HFHCI). Por análise imunohistoquímica foram avaliados marcadores de hipóxia, densidade mitocondrial e angiogénese. Foi também analisada a atividade enzimática de complexos constituintes da cadeia de fosforilação oxidativa e o estado antioxidante do tecido. Avaliou-se por *Western blot* os níveis de proteínas envolvidas na inflamação, sinalização de insulina e da homeostase da glucose. Quantificou-se os níveis de diferentes tióis por HPLC.

**Resultados:** A HCI aumenta os níveis de HIF-1 $\alpha$  em animais CTL, enquanto a dieta HF promove um decréscimo dos níveis de HIF-2 $\alpha$ . A densidade mitocondrial encontra-se diminuída no grupo HF, sendo revertida aquando da exposição a HCI. No grupo CTL, a HCI induz um aumento não significativo da atividade enzimática dos complexos I e II. A dieta HF induz uma diminuição em todas as frações de cisteína analisadas e reduziu as frações total e livre-total de cisteína-glicina. Não foram observadas alterações nos níveis de glutatona. Quer a dieta HF, quer a HCI produziram alterações nos marcadores inflamatórios analisados.

**Conclusão:** A disfunção mitocondrial e o stress oxidativo hepático podem contribuir para a disfunção metabólica associada à CIH, justificando a relação entre resistência à insulina, esteatose hepática e a SAOS.

## CO33 – Inv. Fundamental

### UROLITINAS COMO AGENTES INIBIDORES DA PROTEOTOXICIDADE DO IAPP NA DIABETES

**Menezes R.**<sup>1</sup>, Ferreira S.<sup>1</sup>, Raimundo A.<sup>2</sup>, Pobre V.<sup>3</sup>, Silva M.<sup>2</sup>, Brito J.<sup>3</sup>, Santos D.<sup>1</sup>, Saraiva N.<sup>1</sup>, Homem C.<sup>2</sup>, Santos C.<sup>2</sup>

- 1 - Investigação, Universidade Lusófona (Campus Lisboa) - CBIOS, Lisboa, Portugal
- 2 - Investigação, NOVA Medical School - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal
- 3 - Investigação, ITQB NOVA, Lisboa, Portugal

**Introdução:** A disfunção das células  $\beta$  é um processo central na progressão da diabetes tipo 2 sendo a deposição pancreática de fibrilas do Polipéptido Amilóide dos Ilhéus (IAPP) uma marca histopatológica da doença. A expressão e processamento desregulados de IAPP, com consequente agregação, afetam a generalidade das funções das células  $\beta$ . A prevenção da agregação do IAPP representa assim uma estratégia de interesse na recuperação da função deste tipo celular. Nesse sentido, os metabolitos polifenólicos (MPs) têm surgido como moléculas promissoras.

**Objetivos:** Identificar MPs capazes de atenuar os efeitos citotóxicos da agregação do IAPP e caracterizar a sua bioatividade relativamente à funcionalidade das células  $\beta$ .

**Materiais/Métodos:** Interações entre MPs e o IAPP foram previstas usando o *Auto Dock Vina*. Sistemas *cell-free* foram usados para estudar o efeito dos metabolitos urolitina A (UroA) e urolitina B (UroB) na cinética de agregação do IAPP. O rastreio primário da bioatividade das urolitinas em contexto celular foi realizado em modelos de levedura. A proteção mediada pelas urolitinas, assim como estudos mecanísticos, foram investigados em células  $\beta$  pancreáticas de rato (INS-1 832/3) usando técnicas de biologia molecular e bioquímica.

**Resultados:** Estudos *in silico* mostraram o elevado potencial da UroA e UroB para interagir com o IAPP. Embora ambos os MPs interfiram no processo de agregação do IAPP em sistemas *cell-free*, a UroA demonstrou ter uma ação mais acentuada na alteração da cinética de formação de fibrilas amilóides. Contudo, nos modelos de agregação em leveduras, apenas o tratamento com UroB melhorou a viabilidade celular. Em células  $\beta$  pancreáticas sujeitas aos agregados de IAPP, a UroB melhorou a viabilidade celular e a homeostasia redox. Além disso, protegeu as células contra a desregulação dos níveis de cálcio intracelular e restabeleceu a respiração mitocondrial, o que resultou numa melhor secreção de insulina em resposta à glucose. Em relação à UroA, a análise transcriptómica revelou a existência de 195 genes diferencialmente expressos entre células expostas aos agregados de IAPP tratados ou não com o composto. Alguns desses genes associam-se a vias envolvidas na secreção/resistência de insulina, apoptose, ciclo celular e metabolismo.

**Conclusão:** A UroA e a UroB parecem modular a agregação do IAPP e outros mecanismos celulares associados à sua toxicidade, representando moléculas com potencial terapêutico na disfunção celular em diabetes.

## CO34 – Inv. Fundamental

### O ANTIOXIDANTE MITOCONDRIOTRÓPICO AntiOx<sub>4</sub>CIN<sub>4</sub> MELHORA A FUNÇÃO MITOCONDRIAL E PREVINE O BLOQUEIO AUTOFÁGICO ASSOCIADO À ESTEATOSE HEPÁTICA EM RATINHOS ALIMENTADOS COM DIETA OBESOGÉNICA

**Amorim R.<sup>1</sup>**, Simões I.C.M.<sup>2</sup>, Teixeira J.<sup>3</sup>, Soares P.<sup>4</sup>, Potes Y.<sup>2</sup>, Cagide F.<sup>4</sup>, Benfeito S.<sup>4</sup>, Carvalho A.<sup>1</sup>, Pereira S.P.<sup>5</sup>, Simões R.F.<sup>1</sup>, Borges F.<sup>4</sup>, Wiekowski M.R.<sup>2</sup>, Oliveira P.J.<sup>1</sup>

- 1 - Investigação, Centro de Neurociências e Biologia Celular, Coimbra, Portugal
- 2 - Investigação, Nencki Institute of Experimental Biology of Polish Academy of Sciences, Varsóvia, Polónia
- 3 - Investigação, Centro de Neurociências e Biologia Celular, Coimbra, Portugal; Centro de Investigação em Química da Universidade do Porto (CIQUP), Porto, Portugal
- 4 - Investigação, Centro de Investigação em Química da Universidade do Porto (CIQUP), Porto, Portugal
- 5 - Investigação, Laboratório de Metabolismo e Exercício, Faculdade de Desporto, Porto, Portugal

O fígado gordo não alcoólico (FIGNA) é um problema de saúde pública mundial, afetando aproximadamente um quarto da população adulta, causando uma carga significativa na morbidade com implicações sociais e económicas. O FIGNA é uma doença multifatorial, sendo a componente hepática da síndrome metabólica. Embora os mecanismos subjacentes à fisiopatologia da doença não estejam totalmente esclarecidos, a disfunção mitocondrial e o *stress* oxidativo (OxS) são importantes mediadores na sua progressão. A peroxidação lipídica danifica a membrana mitocondrial e pode levar à morte de hepatócitos. Impulsionados pela falta de terapias farmacológicas aprovadas, investigamos o potencial efeito benéfico de um derivado do ácido cafeico direcionado especificamente para a mitocôndria (AntiOx<sub>4</sub>CIN<sub>4</sub>) na prevenção do desenvolvimento do FIGNA. Neste estudo, ratinhos C57BL/6J, suplementados diariamente oralmente com 2,5 miligramas (mg) do antioxidante AntiOx<sub>4</sub>CIN<sub>4</sub>, foram alimentados com dieta padrão (DP) ou dieta obesogénica (DO) (30% em teor de gordura, 30% em teor de sacarose) durante 16 semanas. A suplementação com AntiOx<sub>4</sub>CIN<sub>4</sub> diminuiu o peso do corpo e do fígado de ratinhos alimentados com DO. Em comparação com o grupo DO, o AntiOx<sub>4</sub>CIN<sub>4</sub> também diminuiu marcadores plasmáticos de dano hepático, nomeadamente alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase. A melhoria nos parâmetros hepáticos foi associada a uma redução da acumulação de gordura e à remodelação da composição da cadeia de ácidos gordos. Adicionalmente, o antioxidante estimulou as vias relacionadas com a oxidação de ácidos gordos em fígados de ratinhos alimentados com DP e DO. A suplementação com AntiOx<sub>4</sub>CIN<sub>4</sub> resultou na remodelação do metabolismo mitocondrial, melhorando a respiração mitocondrial e os níveis das subunidades da cadeia respiratória em fígados de ratinhos alimentados com DO. Finalmente, o AntiOx<sub>4</sub>CIN<sub>4</sub> impediu o bloqueio da reciclagem/eliminação adequada de proteínas/organelos danificadas em fígados esteatóticos, como consequência do aumento da atividade proteolítica promovida pela suplementação. Em conclusão, AntiOx<sub>4</sub>CIN<sub>4</sub> melhorou o fenótipo de esteatose num modelo de ratinho, destacando o seu potencial uso na prevenção/progressão do FIGNA.

*Agradecimentos:* PTDC/DTPFTO/2433/2014, POCI-01-0145-FEDER-028607, PTDC/ASP-HOR/29152/2017, POCI-01-0145-FEDER-029152, PTDC/BIA-MOL/28607/2017, POCI-01-0145-FEDER-029391 UIDB/04539/2020, CENTRO-07-ST24-FEDER-002008, UIDB/00081/2020 e CENTRO-01-0145-FEDER-181226.

## CO35 – Inv. Fundamental

### AS VESÍCULAS EXTRACELULARES INTESTINAIS CONTRIBUEM PARA A ACUMULAÇÃO DE LÍPIDOS NOS MACRÓFAGOS HEPÁTICOS

**de Oliveira R.M.<sup>1</sup>**, Santos D.<sup>1</sup>, Ferreira I.A.<sup>1</sup>, Coelho I.<sup>1</sup>, Carli F.<sup>2</sup>, Silva B.C.<sup>3</sup>, Gastaldelli A.<sup>2</sup>, Macedo M.P.<sup>1</sup>

- 1 - Investigação, iNOVA4Health, NOVA Medical School - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal
- 2 - Investigação, Cardiometabolic Risk Laboratory, Institute of Clinical Physiology of CNR, Pisa, Itália
- 3 - Investigação, Systems Oncology Laboratory, Champalimaud Foundation, Lisboa, Portugal

As vesículas extracelulares (VEs) são veículos de comunicação no organismo. Com uma vasta rede de órgãos ativamente envolvidos, a diabetes tipo 2 (DT2) é caracterizada por inúmeras alterações metabólicas, frequentemente associadas à obesidade e à dislipidemia. De facto, no contexto não só da DT2, como também da obesidade e da doença do fígado gordo não alcoólico, estudos recentes mostram um maior número de VEs circulantes; sugerindo um papel-chave das VEs no mecanismo fisiopatológico subjacente. De notar que o nosso grupo observou que o conteúdo proteico das VEs intestinais (VEint) é modulado pelo estado metabólico do organismo, demonstrando assim a urgência em olhar para as VEint como agentes de comunicação na DT2.

As VEint foram isoladas de animais alimentados com uma dieta controlo ou com uma dieta hipercalórica. Para testar o impacto das VEint na acumulação lipídica, as células de Kupffer foram expostas a VEint marcadas, juntamente com uma mistura de ácidos gordos livres. Um marcador lipídico (BODIPY) foi utilizado para quantificar os lípidos acumulados intracelularmente.

Tal como o conteúdo proteico das VEint, o lipídico, é modulado pelo estado metabólico do organismo. Algumas ceramidas estão especialmente enriquecidas nas VEint isoladas de animais pré-diabéticos. De seguida, vimos um tropismo das VEint para o fígado, em particular para células de Kupffer. Nestas células, quando expostas a ácidos gordos livres juntamente com VEint, há um aumento de lípidos intracelulares. É importante notar que o número de gotículas lipídicas é maior em células expostas a VEint derivadas de animais com pré-diabetes. Além disso, nas mesmas condições, observamos um aumento da co-localização das VEint com as gotículas lipídicas.

A presença aumentada de ceramidas em VEint derivadas de animais pré-diabéticos, juntamente com a acumulação de lípidos em células de Kupffer potenciada pela presença dessas mesmas VE, sugere que as VEint são agentes desencadeadores de dismetabolismo. Além disso, um aumento na co-localização de VEint com gotículas lipídicas, aponta para um papel crucial destas VE como veículos de transporte de lípidos para as células de Kupffer, funcionando como uma tentativa de destoxificação de lípidos provenientes da dieta. Em conjunto, estes dados destacam as VEint como importantes veículos de comunicação entre o intestino e o fígado e também, como agentes participantes nas diversas alterações metabólicas características da DT2.

## CO36 – Inv. Fundamental

### **PIOGLITAZONA RECUPERA A INTERNALIZAÇÃO DO RECEPTOR DE INSULINA ATRAVÉS DE “CIRCULAR DORSAL RUFFLES” NUM AMBIENTE HIPERINSULINÉMICO EM HEPATÓCITOS**

**Teshima A.**<sup>1</sup>, Correia M.A.<sup>2</sup>, Oliveira L.M.<sup>2</sup>, Barral D.C.<sup>2</sup>, de Oliveira R.M.<sup>2</sup>, Macedo M.P.<sup>2</sup>

1 - Endocrinologia, iNOVA4Health, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal

2 - Pesquisa Científica, iNOVA4Health, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal

**Introdução:** A resistência à insulina (RI) é um dos fatores responsáveis pela perda da homeostasia metabólica. A disfunção de qualquer componente do complexo insulina/R-Ins (receptor de insulina) contribuiu para a RI. O modo como a alteração da internalização do R-Ins contribui para a RI é pouco claro. O nosso grupo mostrou que em hepatócitos o R-Ins é internalizado através de estruturas em forma de anel ricas em actina, *circular dorsal ruffles* (CDRs), que se formam em resposta à insulina. A exposição crónica a níveis elevados de insulina bloqueia a formação de CDRs. A pioglitazona é um potenciador da ação da insulina, contudo não se sabe se modula a internalização do R-Ins através de CDRs. A nossa hipótese é que a inibição da formação de CDRs devido a um ambiente hiperinsulinémico compromete a internalização do R-Ins, e subsequente tráfego para o endossoma precoce e reciclagem para membrana, enquanto a pioglitazona reverte este fenótipo.

**Objetivos:** O nosso objetivo é esclarecer o papel das CDRs na internalização do R-Ins e perceber como a pioglitazona reverte este processo.

**Material e Métodos:** Células de hepatoma de murgancho foram mantidas em meio controlo ou, para simular hiperinsulinemia, em meio com 200 nM de insulina por 48h. As células foram privadas de soro, depois estimuladas com insulina 100 nM por 1, 5, 15 e 30 minutos. Para observar endossomas precoces utilizámos o EEA1 e como marcador de endossomas de reciclagem utilizámos o Rab11a. Para testar o efeito da pioglitazona, adicionamos uma dose de 20µM durante 24h.

**Resultados e Conclusão:** Em hepatócitos expostos a elevados níveis de insulina houve uma diminuição da colocalização do R-Ins com EEA1 em todos os tempos em estudo, sugerindo uma internalização do R-Ins comprometida. Em relação à reciclagem, na condição controlo a Rab11a colocaliza com o R-Ins atingindo um pico aos 15 minutos após estimulação com insulina, enquanto em células expostas a níveis elevados de insulina, com formação de CDRs comprometida, a reciclagem para a membrana plasmática é prejudicada. Mostramos pela primeira vez que a hiperinsulinemia inibe a internalização do R-Ins através de CDRs e subsequente tráfego intracelular. Os nossos resultados sugerem que o bloqueio da formação de CDRs prejudica a internalização do R-Ins, e, assim, contribui para o aparecimento e/ou exacerbação da RI. Além disso, na presença de pioglitazona, a formação de CDRs é semelhante aos níveis do controlo, sugerindo um novo mecanismo de ação para este antidiabético oral.