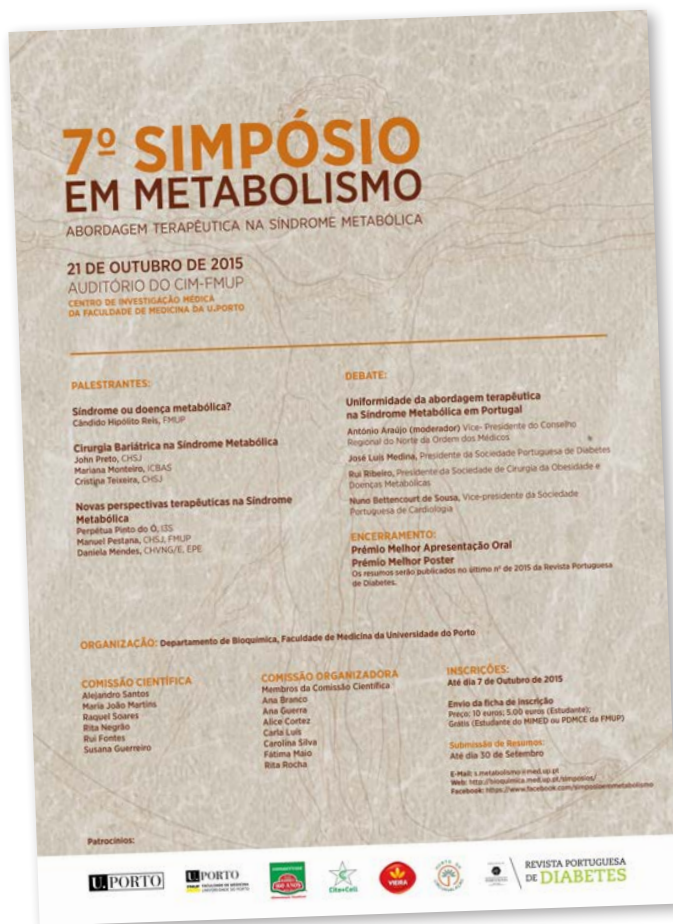


7º Simpósio em Metabolismo da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

– Comunicações Orais e Posters



> 1ª SESSÃO

Síndrome ou Doença Metabólica?

C. Hipólito-Reis

Professor Jubilado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

A *síndrome metabólica* é uma existência médica considerada no âmbito dos factores de risco da doença coronária, reconhecida já na Alemanha, com essa designação, entre as duas Grandes Guerras Mundiais. Em 1988, Reaven, nos EUA, enunciou-a formalmente, com o nome de *síndrome X*. Em 1999, num documento da WHO, a designação *síndrome metabólica* aparece expressa, e essa existência é definida, abrangendo os aspectos que até então lhe haviam sido dispersamente re-

conhecidos. Em 2001, o “Adult Treatment Panel III”, do “National Cholesterol Education Program”, nos EUA, apresenta-o com a mesma designação, e propõe-lhe também *diagnóstico* e *tratamento*. Estabelece-se e propaga-se, então, um duplo viés semântico relativamente a dois antecedentes genésicos, ambos de 1936: as considerações de Himsforth acerca dos efeitos da insulina sobre a glicemia e a primeira publicação de Selye sobre a *síndrome de stresse*, depois chamado *síndrome geral de adaptação*. Por motivos compreensíveis, tais desvios de origem foram geralmente aceites sem crítica, e a formulação realizada mantém-se com inércia própria, impedindo a consideração da entidade médica que é a *doença metabólica*, em que a *síndrome metabólica* se insere.

A diabetes mellitus do tipo 2 e a doença vascular cardíaca são devastadoras, constituem ameaças realmente crescentes e apresentam-se como sorvedouros financeiros dificilmente suportáveis. Os fantasmas destas duas doenças juntaram-se no da *síndrome metabólica*, e os da obesidade e da inflamação também não se fizeram esperar.

O desejo e a esperança de resolver os graves problemas implicados no conceito, o complexo criado pela inserção da *síndrome metabólica* no rol das doenças da “civilização moderna”, a sugestividade das perspectivas propostas, as inovações metodológicas, com as diferenças que existem entre si, e o prestígio e a conveniência da profusão literária gerada criaram sombras em que a evidência da doença desvaneceu e a justeza da própria síndrome foi posta em causa, sem que as soluções aparecessem.

Por isso, o intento de valorização da *síndrome metabólica* tem motivado múltiplas tentativas declaradas para estabelecer *pontes de ligação* com a *doença metabólica* fundamentadas nos processos bioquímicos que vão sendo descobertos, mas as aporias epistémicas intrínsecas da questão são ainda o maior obstáculo do desiderato. Contudo, não é apenas pelo dito que a interrogação da epígrafe se demarca dos problemas bizantinos.

Do ponto de vista da medicina prática, a indefinição da *doença metabólica* como entidade tem impedido a procura do seu tratamento etiológico, deixando soltos e erráticos os tratamentos sintomáticos, por isso imprecisos, muitas vezes ineficazes e não raramente nóxios – tanto mais quanto os problemas vão sendo colocados nas limitações crescentes que a prática médica vai sofrendo, enredada nos meandros da cultura firmada em pressupostos como os da classificação dos fármacos pelas intenções dos usos mais frequentes, do princípio dos protocolos e do mito da medicina fundada na evidência.

Nesta comunicação:

- 1) aponto os conhecimentos bioquímicos que permitem definir a *doença metabólica* como entidade distinta de todas as outras, as quais sendo genericamente metabólicas não o são do mesmo modo específico, e tem variadas formas com evoluções próprias mantendo constantes os atributos que permitem o diagnóstico, o tratamento e o prognóstico, como é próprio das realidades médicas em que as síndromes se inserem;
- 2) considero os fundamentos simples da prática médica que permitem a evidência da doença e o seu reconhecimento precoce, condição da eficácia médica; e

concentrações de AF sobre o efeito do *stress oxidativo* (induzido pelo tert-butilhidroperóxido –TBH -100 µM, 24h) nos níveis de peroxidação lipídica e na viabilidade, proliferação celular e crescimento de culturas de células BeWo, um modelo celular de trofoblastos humanos. Utilizamos células BeWo cultivadas em meio de cultura com 3 concentrações distintas de AF (AF-excesso: 2.3 µM; corresponde à concentração *standard* de AF no meio de cultura; AF-fisiológico: AF 20 nM e AF-deficiência: AF 1 nM). Em condições AF-fisiológico, o TBH provocou um aumento marcado na peroxidação lipídica (para 300±46% do controlo; n=8) e uma redução muito significativa na proliferação celular (para 63±8% do controlo; n=10), no crescimento da cultura (para 72±4% do controlo; n=16) e na viabilidade celular (a atividade extracelular da enzima LDH aumentou para 672±136% do controlo; n=16). O efeito do TBH na peroxidação lipídica foi mais marcado nas células AF-excesso do que nas AF-fisiológico e o efeito do TBH no crescimento da cultura foi mais marcado nas células AF-excesso e menos marcado nas células AF-deficiência do que nas AF-fisiológico. De um modo semelhante, o efeito do TBH na proliferação celular foi mais marcado nas células AF-excesso do que nas AF-deficiência e o efeito do TBH na viabilidade celular foi maior nas células AF-excesso do que nas AF-fisiológico e AF-deficiência.

No seu conjunto, os nossos resultados demonstram que o excesso de AF no meio de cultura está associado a um efeito antiproliferativo e citotóxico e a um aumento na peroxidação lipídica em resposta ao TBH mais marcado, sugerindo que o excesso de AF torna as células mais sensíveis ao *stress oxidativo* e aos seus efeitos deletérios.

Referências

- Lucock M. Mol Genet Metab. 2000; 71: 121-38.
- Keating et al. J Endocrinol. 2015; 224(3): 245-59.
- Lappas et al. Antioxid Redox Signal. 2011; 15(12): 3061-100.

Rastreio *In Vitro* de Cianobactérias para Isolar Novos Compostos para o Tratamento de Comorbidades Relacionadas com a Obesidade

M. Castro¹, M. Preto¹, C. Marques^{2,3}, D. Pestana^{2,3}, V. Vasconcelos^{1,4}, R. Urbatzka¹

¹CIIMAR / CIMAR - Centro Interdisciplinar de Investigação Marinha e Ambiental da Universidade do Porto, Porto, Portugal, ²Departamento de Bioquímica da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal, ³CINTESIS, Centro de Investigação em Tecnologias e Sistemas de Informação em Saúde, Porto, Portugal, ⁴Departamento de Biologia, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Porto, Portugal

A obesidade tem vindo a aumentar gradualmente ao longo das últimas três décadas, em particular nos países ocidentais industrializados. A investigação recente tem-se focado na descoberta de produtos naturais para o tratamento da obesidade, e compostos de animais, plantas, fungos e fitoplâncton marinho mostraram promissoras propriedades anti-obesidade. Cianobactérias, conhecidas como algas verde-azuladas e como produtoras de cianotoxinas, produzem muitos metabólitos secundários com atividades biológicas relevantes, como por exemplo, agentes anti-cancerígenos aprovados pela "Federal Drug Agency" (FDA, EUA) para a sua utilização clínica.

O grupo Biotecnologia azul e Ecotoxicologia (BBE) no CIIMAR oferece uma coleção única de cianobactérias isoladas de amostras de água e de materiais sólidos a partir dos sistemas de água doce e marinha portuguesa. Seis estirpes de cianobactérias foram cultivadas e 60 fracções foram obtidas por fraccionamento dos seus extractos por meio de cromatografia líquida sob vácuo (VLC). Neste trabalho, exploramos a riqueza química desses procariontes através do rastreio das fracções de cianobactérias produzidas para actividade anti-obesogénica em células de (pré-)adipócitos usando uma abordagem de fracionamento

biomonitorizado. Foram utilizados dois ensaios baseados em células, i) a proliferação de pré-adipócitos 3T3-L1, e ii) a adipogénese de pré-adipócitos para adipócitos maduros. A proliferação foi avaliada por SRB, MTT e ELISA de BrdU. Os efeitos sobre a adipogénese foram avaliados através da coloração lipídica Oil Red O seguido por imagem e quantificação fotométrica.

Os efeitos mais fortes sobre a proliferação foram obtidos após a exposição a fracções de *Planktothrix planctonica* LEGEXX280 (E14028I) e *Aphanizomenon sp.* LEGE03283 (E14035 B); enquanto que os efeitos mais forte sobre a adipogénese foram obtidos a partir de fracções de *Synechocystis sp.* LEGE07211 (E14031 D) e *Oscillatoria limnetica* LEGE00237 (E14032H). As fracções mais promissoras foram seleccionados para posterior sub-fraccionamento com extração em fase sólida (SPE) ou cromatografia líquida de alta pressão (HPLC). Sub-fracção E14028 I7 8A + 9 E7 J1 é o resultado de sete fraccionamentos, que mostra atividade pró-proliferativa. O composto está agora isolado, apresentando apenas algumas impurezas. A sub-fracção E14031 D7 exerceu fortes efeitos pró-adipogénicos e um outro sub-fraccionamento está sendo processado. O isolamento do composto terá lugar nas etapas seguintes.

O rastreio *in vitro* de 3T3-L1 das fracções de cianobactérias permitiu nos avançar no isolamento de compostos naturais com atividades pró-proliferativa e pró-adipogénicas. A estimulação da proliferação e diferenciação de adipócitos pode ser benéfica para acomodar o excesso de energia, e para reduzir comorbidades associadas à obesidade como diabetes, doença de fígado gordo ou doença cardíaca.

Este trabalho foi financiado pelo Projeto MARBIOTECH (referência NORTE-07-0124-FEDER-000047) enquadrado no Programa Integrado de IC&DT MARVALOR - Building research and innovation capacity for improved management and valorization of marine resources, suportado pelo Programa Operacional Regional do Norte (ON.2 - O Novo Norte), pelo projeto NovoMar (referência 0687-NovoMar-1-P), e por Financiamento Estratégico UID / multi / 04423/2013, através de fundos nacionais fornecidos pela FCT - Fundação de Ciência e Tecnologia e Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional (FEDER). CM foi apoiado por uma bolsa de doutoramento do FCT (SFRH/BD/78367/2011).

The Role of MTHFR Polymorphisms in Breast Cancer Risk – A Meta-analysis

J. Costa^{1,4}, S. Oliveira^{1,4}, R. Oliveira^{2,3}, C. Prudêncio^{1,4}, R. Fernandes^{1,4}

¹Master of Science in Health Biochemistry, and Chemical and Biomolecular Sciences, School of Allied Health Technologies, Polytechnic Institute of Porto, Porto, Portugal, ²Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal, ³Biostatistics, Biomathematics and Bioinformatics, School of Allied Health Technologies, Polytechnic Institute of Porto, Porto, Portugal, ⁴Cancer Program – Metabolism, Nutrition and Endocrinology, i3S, Porto, Portugal

Introduction: Breast cancer incidence has been increasing by more than one million new cases every year and is a primary cause of cancer death among women worldwide. Methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) plays an important role in folate metabolism and as a regulator of DNA methylation, synthesis, and repair. MTHFR gene is polymorphic at nucleotides 677 (C®T) and 1298 (A®C), resulting in allozymes with decreased activity. Several studies have pointed to association between the MTHFR C677T polymorphism and breast cancer risk.

Objectives: The present study aims to contribute to the elucidation of the impact of any C677T breast cancer association through a meta-analysis study of published case control studies.

Methods: Pubmed, Google Scholar, Elsevier and Cochrane trials databases were searched for case control studies of associations between MTHFR C677T polymorphism and breast cancer risk. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were estimated to assess the association.

Results and Discussion: MTHFR C677T polymorphisms may modify the association between intracellular folate levels and breast cancer risk. Homozygous women for the MTHFR 677T polymorphism may have a significantly increase of breast cancer risk.

Conclusion: These results suggest an association between MTHFR C677T polymorphism and risk of breast cancer development.

Endocrine Disruptors Levels and Mental Health Profile in Patients Undergoing Bariatric Surgery

J. Costa^{1,2}, D. Pestana^{1,2}, D. Teixeira², S. Norberto², G. Faria^{1,3}, E. Conceição⁴, S. Ramalho⁴, A. Pinto-Bastos⁴, L. Correia-Sá⁵, V. F. Domingues⁵, C. Delerue-Matos⁵, I. Brandão⁶, C. Calhau^{1,2}

¹CINTESIS – Center for Research in Health Technologies and Information Systems, Porto, Portugal, ²Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Porto, Centro de Investigação Médica, Porto, Portugal, ³General Surgery Department, Oporto Hospital Center, Porto, Portugal, ⁴School of Psychology, University of Minho, Campus Gualtar, Braga, Portugal, ⁵Requimte – Instituto Superior de Engenharia, Instituto Politécnico do Porto, Porto, Portugal, ⁶Faculty of Medicine, University of Porto, Hospital de São João, Porto, Portugal

Objectives: Obesity is a risk factor for the development of psychopathology, but the relation is bidirectional and the psychological characteristics have great impact on the development of the obesity. Organic pollutants, with endocrine disruptor activities have been described as metabolic disruptors. However, there is a gap on the knowledge concerning its neurobehavioral effects. The aims of this study were to assess the metabolic, psychometric and endocrine disruptors contamination profile of an obese women sample and to explore hypothetical relations between them.

Methods: This study was conducted in 39 obese women ranging from 23 to 62 years old undergoing bariatric surgery. Blood and adipose tissue (AT) samples (from visceral (vAT) and abdominal subcutaneous (scAT) localizations) were collected during surgery. In blood and AT depots, it was studied the presence of thirteen different POPs (organochloride compounds) by gas chromatograph coupled to an electron capture detector (GC-ECD).

Results: Our results showed significant correlations between plasma POP concentrations and psychometric scales. The Σ POPs in plasma correlated negatively with BIS-11 non-planned impulsivity scale, BSQ score and showed the same tendency, although not statistically significant, with EDE total score, suggesting that the individuals with lower impulsivity levels, with less dysfunctional concerns about body shape and less disordered eating behavior had higher levels of POPs present in plasma.

Conclusions: Further targeted investigation is required to better understand the possible causes for the associations found between POP levels and psychometric parameters, a valuable knowledge for better future environmental risk assessment and regulation.

This work was supported by Fundação para a Ciência e Tecnologia, Portugal (Fundo Social Europeu, Programa Operacional Potencial Humano da EU (POPH)) through the projects: PEst-OE/SAU/UI0038/2011; PTDC/MHC-PCL/4974/2012; and the grants SFRH/BD/46640/2008; IF/01219/2014; SFRH/BD/104159/2014.

Efeito e Fatores Preditivos da Variação do Glicerol Sanguíneo Induzido por Eletrolipólise Associada a Exercício Físico Moderado

M. Couto¹, A. Noites¹, R. Vilarinho¹, C. Melo¹, P. Monteiro², P. Carvalho¹, A. Moreira³, M. Amorim³, D. Costa⁴, N. Adubeiro⁴, L. Nogueira⁴, R. Santos⁵

¹Departamento de Fisioterapia, Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto – Instituto Politécnico do Porto (ESTSP-IPP), Porto, Portugal, ²Departamento de Ciências Funcionais, ESTSP-IPP, Porto, Portugal, ³Departamento de Análises Clínicas e Saúde Pública, ESTSP-

IPP, Porto, Portugal, ⁴Departamento de Radiologia, ESTSP-IPP, Porto, Portugal, ⁵Departamento de Física, ESTSP-IPP, Porto, Portugal

Introdução: A acumulação de triglicérides no tecido adiposo abdominal acarreta risco acrescido para a saúde. Existem poucos estudos que demonstrem o efeito da eletrolipólise sobre o adipócito. A eletrolipólise poderá ser uma medida terapêutica coadjuvante ao exercício com o objectivo de potenciar a lipólise localizada. Assim torna-se pertinente reproduzir tais estudos, explorando se existem características individuais preditivas de mobilização lipolítica.

Objetivo: Verificar se a eletrolipólise acrescenta efeito ao exercício físico moderado na mobilização lipolítica. Verificar se existem características antropométricas preditivas da taxa de mobilização lipolítica decorrente da associação de exercício físico aeróbio moderado e eletrolipólise.

Métodos: Vinte e cinco participantes, normoponderais ou com excesso de peso, foram distribuídos aleatoriamente por dois grupos e estratificados por sexo. Os indivíduos foram randomizados em grupo placebo ($\sigma=3$; $\rho=9$) e grupo experimental ($\sigma=3$; $\rho=10$). Estes foram caracterizados com pregas adiposas (supra-iliaca e abdominal horizontal), bioimpedância, perfil lipídico sanguíneo, nível de actividade física (Questionário Internacional de Atividade Física - IPAQ) e ingestão calórica (Questionário de Frequência Alimentar - QFA). Os indivíduos foram ainda avaliados com DEXA e Glicerol sanguíneo. O protocolo teve a duração de 40 minutos (20+20min), onde se aplicou microcorrente a 10Hz e a 25Hz. No grupo placebo a intensidade foi nula (0 μ A). No grupo experimental a intensidade foi ajustada para ser inferior ao limiar de sensibilidade (no máximo até 1000 μ A). Foram usados os testes não paramétricos de Mann-Whitney para comparação entre grupos e Correlação de Spearman, com um nível de significância de 0,05.

Resultados: O grupo experimental apresenta uma mobilização lipolítica superior ao grupo placebo ($p=0,002$). Não se encontraram nesta amostra factores preditivos de mobilização lipolítica, no entanto foi encontrada uma relação negativa e moderada, não significativa ($r=-0,325$; $p=0,139$) da mobilização do glicerol, com o Rácio andróide/ginóide (DEXA), do grupo experimental.

Conclusões: Nesta amostra a eletrolipólise potencia a actividade lipolítica quando adicionada ao exercício físico moderado. Todavia não foram encontrados, nas variáveis estudadas através do DEXA, factores preditivos de mobilização lipolítica.

POPs' Effect on Metainflammatory Profile in a Portuguese Hypertensive Obese Women Sample

A. Ferro¹, D. Teixeira^{1,2}, D. Pestana^{1,2}, R. Monteiro^{2,3}, C. Santos¹, V. Domingues⁴, J. Polónia⁵, C. Calhau^{1,2}

¹CINTESIS – Center for Research in Health Technologies and Information Systems, Porto, Portugal, ²Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Porto, Centro de Investigação Médica, Porto, Portugal, ³Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal, ⁴Requimte – Instituto Superior de Engenharia, Instituto Politécnico do Porto, Porto, Portugal, ⁵Faculty of Medicine, University of Porto & Unit of Hypertension, Pedro Hispano General Hospital Matosinhos (Portugal), Porto, Portugal

Incidence and prevalence of obesity is increasing worldwide and it is associated with several metabolic diseases. The association of obesity and high blood pressure increases the probability of numerous cardiovascular events. Persistent organic pollutants (POPs) are man-made compounds derived primarily from industrial activities with a known metabolic disruption impact. There are some studies suggesting that POP exposure may be an additional factor to hypertension development in a younger age and to a greater severity of this condition. In this study, it was investigated the effect of POP exposure in the cardio-metabolic and inflammatory profile in an obese hypertensive women