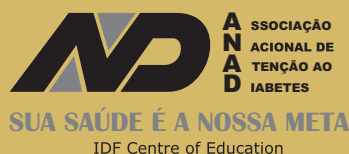


Diabetes Clínica News

Apoios:



Conselho de Secretários Municipais
de Saúde do Estado de São Paulo
"Dr. Sabastião de Moraes"
Fundado em Março de 1988



REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 08 À 12

ÍNDICE

JANEIRO
2024

01 - CIENTISTAS DESCOBREM CAUSA
CELULAR DE DEFEITOS CARDÍACOS
EM BEBÊS NASCIDOS DE MULHERES
COM DIABETES 02

02 - ESTUDO REVELA COMO O
DIABETES MATERNO AFETA DEFEITOS
CONGÊNTOS NO NÍVEL UNICELULAR
..... 04

03 - OS LIPÍDIOS LYSOPI MOSTRAM-SE
PROMISSORES NO AUMENTO DA
SECREÇÃO DE INSULINA EM
PESSOAS COM DIABETES 06

04 - AGONISTAS DO RECEPTOR GLP-1
PODEM PROTEGER CONTRA CCR EM
PACIENTES COM DIABETES TIPO 2 .. 08

05 - PESQUISADORES MOSTRAM COMO
LIPÍDIOS E DIABETES ESTÃO
INTIMAMENTE LIGADOS 08

01 - CIENTISTAS DESCOBREM CAUSA CELULAR DE DEFEITOS CARDÍACOS EM BEBÊS NASCIDOS DE MULHERES COM DIABETES

30 de novembro de 2023

Quando as mulheres com Diabetes engravidam, enfrentam não só os desafios típicos da gravidez e da maternidade iminente, mas também uma estatística assustadora: têm cinco vezes mais probabilidades de ter um bebê com um defeito cardíaco congênito.

Pesquisadores dos Institutos Gladstone descobriram agora o

GLADSTONE
INSTITUTES

porquê disso, identificando as células e moléculas que dão errado no coração em desenvolvimento dos fetos em mulheres com Diabetes. Eles descobriram que um pequeno subconjunto de células destinadas a fazer parte da aorta e da artéria pulmonar do coração tem níveis involuntariamente elevados de atividade do ácido retinóico, o que as leva a comportar-se mais como células encontradas em outras partes do coração.

O estudo, realizado em ratos e publicado na *Nature Cardiovascular Research*, pode eventualmente levar a intervenções que diminuam a chance de malformações cardíacas em bebês nascidos de mulheres com Diabetes. Também abre caminho para pesquisas semelhantes sobre diversos outros defeitos congênitos pouco compreendidos.

Existem vários factores ambientais, incluindo o Diabetes materna, que sabemos estar associados a defeitos congênitos, mas não conseguimos compreender os mecanismos até agora. Este tipo de estudo unicelular moderno pode revelar esses mecanismos e, em última análise, nos ajudar a projetar intervenções terapêuticas para reduzir o risco de defeitos congênitos”, disse

Deepak Srivastava, MD, autor sênior do novo estudo, presidente e investigador sênior da Gladstone

Srivastava também é diretor do Roddenberry Stem Cell Center de Gladstone e professor de Pediatria e de Bioquímica e Biofísica no Centro Médico da UC San Francisco (UCSF).



Milhões de Células Cardíacas

Tanto em ratos como em embriões humanos, milhões de células devem responder a sinais químicos precisos, cada um no lugar certo e na hora certa, para criar um coração batendo. Mesmo que algumas células embrionárias recebam sinais moleculares errados, o coração ou os vasos sanguíneos próximos podem desenvolver-se incorretamente, levando a defeitos cardíacos congênitos. Mas devido ao grande número e complexidade das células, determinar o que correu mal em qualquer caso individual de doença cardíaca congênita é assustador.

“A doença cardíaca congênita é o defeito congênito mais comum e acarreta um enorme fardo social -; pode ser absolutamente devastador para os pacientes e suas famílias”, diz Tomohiro Nishino, MD, PhD, bolsista de pós-doutorado em Gladstone e primeiro autor do estudo. “Mas sem compreender as causas precisas desses defeitos, não há realmente nada que possamos fazer para evitá-los.”

Os pesquisadores sabem que uma das causas não genéticas mais comuns de defeitos cardíacos congênitos é o Diabetes materno tipo I ou tipo II antes da concepção.

Essas formas são distintas do Diabetes gestacional, que se desenvolve mais tarde na gravidez, geralmente após a formação do coração do bebê.

Para saber como o Diabetes materno contribui para defeitos cardíacos, o

laboratório de Srivastava recorreu a um modelo de ratos diabéticos com altas taxas de defeitos cardíacos em seus descendentes. Os pesquisadores coletaram mais de 30 mil células diferentes de corações em desenvolvimento de embriões que cresceram em camundongos diabéticos.

Em seguida, os pesquisadores analisaram a configuração tridimensional do DNA e os níveis de diferentes moléculas de mRNA em cada célula individual, que codificam proteínas. Juntos, os experimentos mostram como o material genético está sendo usado pelas células para ditar suas funções.

“A combinação desses dois tipos de dados nos permite determinar não apenas como as células são diferentes quando o feto é exposto ao Diabetes materno, mas também o que pode estar regulando essa mudança”, explica Srivastava.

Um Gatilho Molecular

Quando os pesquisadores observaram como o DNA era empacotado em sua estrutura tridimensional compacta - o que dá dicas sobre quais partes da molécula de DNA estão sendo usadas ativamente por uma célula - o grupo de Srivastava encontrou mais de 4.000 diferenças entre camundongos que estão se desenvolvendo normalmente e aqueles expostos ao Diabetes materno. Surpreendentemente, 97 por cento das diferenças estavam em dois pequenos subconjuntos de células, um dos quais forma uma seção crítica do coração que separa a aorta e a artéria pulmonar e as câmaras do coração, e o outro envolvido no desenvolvimento facial, outra área afetada no Diabetes materno. O subconjunto de células cardíacas afetadas apresentou atividade superior ao normal em um gene chamado ALX3, que controla a atividade de muitos outros genes.

“Este subconjunto de células nunca foi reconhecido anteriormente como sendo diferente das células ao seu redor, por isso

foi bastante surpreendente descobrir que essas células eram tão seletivamente vulneráveis ao Diabetes materno e responsáveis pelos defeitos observados”, Srivastava diz.

A equipe mostrou que esse subconjunto de células apresentava altos níveis de atividade da molécula de ácido retinóico, que é conhecida por causar defeitos congênitos.

Normalmente, níveis mais elevados de ácido retinóico são encontrados apenas nas células da parte inferior ou posterior da região de formação do coração. No Diabetes materno, as células precursoras do coração mais anteriores que contribuem para as regiões da aorta e da artéria pulmonar estavam sendo induzidas a se comportar mais como células posteriores, provavelmente causando os defeitos observados.

Mais pesquisas são necessárias para determinar como o Diabetes materno altera os níveis de ácido retinóico e por que o recém-descoberto subconjunto de células cardíacas é particularmente suscetível a esse aumento. Mas a compreensão molecular inicial do que está desencadeando o defeito cardíaco oferece um caminho a seguir.

O estudo também fornece um modelo sobre como usar pesquisas unicelulares de ponta para estudar as ligações entre fatores ambientais e defeitos congênitos de forma mais ampla. O mesmo tipo de experimentos poderia ser usado em outros sistemas orgânicos e para outras exposições, como medicamentos conhecidos por causarem defeitos congênitos.

“O objetivo é, eventualmente, ter uma terapêutica que possamos oferecer às mães que reduza o risco de todos esses defeitos congênitos”, disse Srivastava.

Sobre o Estudo

O artigo "Análises multimodais unicelulares revelam bases epigenômicas e transcriptômicas para defeitos congênitos no Diabetes materno" foi publicado na revista *Nature Cardiovascular Research* em 30 de novembro de 2023. Outros autores são: Sanjeev Ranade, Angelo Pelonero, Benjamin van Soldt, Lin Ye, Michael Alexanian, Frances Koback, Yu Huang, Nandhini Sadagopan, Adrienne Lam, Lyandysha Zholudeva, Feiya Li, Arun Padmanabhan, Reuben Thomas, Joke van Bommel, Casey Gifford e Mauro Costa, todos de Gladstone e UCSF.

O trabalho foi apoiado pelos Institutos Nacionais de Saúde (P01 HL146366, R01 HL057181, R01 HL015100, R01 HL127240, K08 HL157700), pela Roddenberry Foundation, pela L.K. Whittier Foundation, Dario e Irina Sattui, Younger Family Fund, Adicional Ventures, Japan Society for the Promotion of Science Overseas Research Fellowship, American Heart Association Postdoctoral Fellowship (899270), Sarnoff Cardiovascular Research Foundation e Michael Antonov Charitable Foundation.



**American
Heart
Association®**

Fonte:

[Institutos Gladstone](#)

Referência do diário:

Nishino, T., *et al.* (2023). Análises multimodais unicelulares revelam bases epigenômicas e transcriptômicas para defeitos congênitos no Diabetes materno. *Pesquisa Cardiovascular da Natureza*. doi.org/10.1038/s44161-023-00367-y. ■

02 - ESTUDO REVELA COMO O DIABETES MATERNO AFETA DEFEITOS CONGÊNTOS NO NÍVEL UNICELULAR

Por [Dr. Sushama R. Chaphalkar, PhD.](#)

4 de dezembro de 2023

Em um estudo recente publicado na [Nature Cardiovascular Research](#), pesquisadores da Califórnia usaram análise multimodal unicelular em camundongos para investigar os mecanismos pelos quais o Diabetes mellitus materno contribui para anomalias congênitas no feto.

Eles descobriram que durante a embriogênese, o Diabetes materno altera a paisagem epigenômica nos progenitores cardíacos e craniofaciais, levando a defeitos de desenvolvimento.

Fundo

Deficiências congênitas cardíacas e craniofaciais frequentemente ocorrem simultaneamente devido a progenitores compartilhados e sinalização recíproca entre essas células. Vários fatores genéticos e ambientais podem influenciar as deficiências congênitas na prole.

O Diabetes mellitus pré-gestacional (DMG) é um desses fatores associados a uma elevação de cinco vezes na incidência desses defeitos. Da mesma forma, a exposição ao ácido retinóico (AR) pode afetar negativamente as regiões cardíaca e craniofacial.

Embora os mecanismos que ligam a hiperglicemia às deficiências congênitas não sejam totalmente compreendidas, o estresse oxidativo e as alterações metabólicas que levam à alterações epigenômicas estão implicados.

Para abordar esta questão, os pesquisadores do presente estudo empregaram a análise unicelular durante o desenvolvimento do camundongo para estudar alterações epigenômicas específicas

das células e os mecanismos potenciais que levam a deficiências congênitas associadas ao Diabetes materno.

Sobre o Estudo

O presente estudo utilizou as seguintes cepas de camundongos: C57BL/6J tipo selvagem, RARE – hsp68LacZ e B6.Cg – Gt (ROSA) 26Sortm6 (CAG – ZsGreen1) Hze/J (Ai6), Mef2c – AHF – Cre e Alx3 – Cré. Para entender como o PGDM afeta o desenvolvimento cardiofaríngeo embrionário, o Diabetes mellitus foi induzido em camundongos fêmeas usando estreptozotocina (STZ) administrada por via intraperitoneal por cinco dias.

Fêmeas hiperglicêmicas (>250 mg/dl) foram acasaladas com machos não tratados e os embriões resultantes foram extraídos no dia embrionário 10,5. Camundongos tratados com veículo (VEH) foram utilizados como controles. A morfologia do coração foi visualizada usando tomografia microcomputadorizada.

Além disso, o sequenciamento de RNA unicelular (scRNA-seq) e o ensaio de sequenciamento unicelular para cromatina acessível por transposase (scATAC-seq) foram conduzidos nas regiões cardiofaríngeas dos embriões dissecados.

A chamada de pico foi realizada para cada cluster scATAC-seq, e regiões de cromatina diferencialmente acessíveis (DARs) foram identificadas. Várias ferramentas de bioinformática foram utilizadas em diferentes estágios da análise, incluindo, mas não se limitando a Seurat, análise de rede de co-expressão genética ponderada (WGCNA), Cell Ranger e ArchR.

Além disso, experiências de hibridização *in situ*, ensaio de luciferase e coloração X-gal foram realizadas nos tecidos. Nenhuma das amostras foi excluída na análise estatística e três embriões independentes foram analisados nos experimentos de expressão

gênica.

Resultados

Em comparação com os controles, os embriões de camundongos tratados com STZ mostraram uma frequência aumentada de defeitos no septo ventricular conotruncal, septo atrial, via de saída (OFT), tubo neural, crânio e face. A análise scATAC-seq sugere que o PGDM afeta as populações de células' distribuição em defeitos cardíacos e craniofaciais.

Observou-se aumento significativo no número de progenitores mesodérmicos cardiofaríngeos, juntamente com diminuição dos derivados da crista neural e cardiomiócitos diferenciados. Um total de 4.324 DARs foram identificados, principalmente nos progenitores cardiofaríngeos mesodérmicos (48,8%) e células derivadas da crista neural (48,5%).

Os resultados sugerem que o PGDM induz alterações específicas das células na acessibilidade da cromatina embrionária. Alterações transcriptômicas e epigenômicas foram observadas nas células PA4/PA6 do arco faríngeo 2 (PA2) e Six2-high, indicando um status menos diferenciado.

Além disso, a análise multimodal de células da crista neural com resolução unicelular mostrou que um subconjunto relativamente indiferenciado de células da crista neural PA2 é modificado epigeneticamente pelo PGDM. Isso resulta na desregulação transcricional dos genes associados à padronização, migração celular e diferenciação celular.

O exame dos elementos reguladores dentro desses tipos específicos de células revelou a desregulação da sinalização da AR e dos genes homeobox (*Hox*) no AHF2 (abreviação de campo cardíaco anterior 2) e PA2. Essa atividade aberrante da AR levou à desregulação dos padrões e à perda de assinaturas de transcrição específicas das

células.

Além disso, descobriu-se que o Diabetes materno induz mudanças epigenômicas. Aumentou a “posteriorização” em progenitores cardíacos que expressam uma proteína chamada *Alx3* (abreviação de homeobox 3 semelhante a *aristaless*), particularmente no subconjunto recém-identificado AHF2, afetando o padrão ântero-posterior (A-P).

De acordo com o estudo, as células AHF2 positivas para *Alx3* contribuem para defeitos específicos na região OFT e no átrio. Sob condições hiperglicêmicas, as células AHF2 transitam para um estado semelhante ao esquelético com aumento da expressão de *Hoxb1* (gene homeobox B1), sugerindo um mecanismo potencial para A–P anormal. padronização no desenvolvimento cardíaco.

Conclusão

Em conclusão, o estudo mostra que, embora todas as células embrionárias experimentem uma exposição ambiental semelhante na forma de PGDM e hiperglicemia associada, apenas um pequeno subconjunto de células apresenta vulnerabilidade epigenômica, explicando potencialmente as deficiências congênitas craniofaciais e cardíacas da prole.

Demonstra a utilidade da análise multimodal unicelular como ferramenta para investigar o impacto de fatores ambientais no desenvolvimento embrionário. Mais pesquisas devem ser realizadas para determinar por que apenas certos tipos de células apresentam maior sensibilidade à influência ambiental em comparação com outros.

Além disso, dado o aumento da incidência global de PGDM, seria importante investigar mais detalhadamente os mecanismos subjacentes às alterações epigenômicas e transcriptômicas associadas à doença para auxiliar a implementação de potenciais

abordagens terapêuticas durante o desenvolvimento fetal.

Referência do diário:

• Nishino, T. *et al.*, (2023) Análises multimodais unicelulares revelam base epigenômica e transcriptômica para defeitos congênitos no Diabetes materno. *Nature Cardiovascular Research.*, doi: <https://doi.org/10.1038/s44161-023-00367-y>. <https://www.nature.com/articles/s44161-023-00367-y>.■

03 - OS LIPÍDIOS LYSOPI MOSTRAM-SE PROMISSORES NO AUMENTO DA SECREÇÃO DE INSULINA EM PESSOAS COM DIABETES

4 de dezembro de 2023

Embora o açúcar seja o culpado mais frequentemente apontado no [desenvolvimento do Diabetes tipo 2](#), uma melhor compreensão do papel das gorduras também é essencial. Ao analisar os perfis sanguíneos de dezenas de pessoas que sofrem de Diabetes ou pré-Diabetes, ou que tiveram o pâncreas parcialmente removido, investigadores da Universidade de Genebra (UNIGE) fizeram duas grandes descobertas.



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

Em primeiro lugar, a composição lipídica do sangue e dos tecidos adiposos flutua durante o dia e é alterada de forma dependente do dia em pessoas com Diabetes, que apresentam níveis mais elevados de lipídios tóxicos. Além disso, um tipo de lipídeo, o lysoPI, é capaz de aumentar a secreção de insulina quando as células beta que normalmente a produzem falham. Esses resultados, publicados nas revistas *Cell Reports Medicine* e *Diabetes*, podem ter implicações importantes para o tratamento de pessoas com Diabetes. O papel dos lipídios nos processos fisiológicos e patológicos do metabolismo humano está gradualmente a tornar-se mais

claro, particularmente no Diabetes tipo 2, um dos distúrbios metabólicos graves mais difundidos. Graças a ferramentas de ponta, em particular a espectrometria de massa, os investigadores são agora capazes de medir simultaneamente os níveis de várias centenas de tipos diferentes de lípidos, cada um com as suas características específicas e efeitos benéficos ou prejudiciais no nosso metabolismo.

"Identificar quais lípidos estão mais presentes em pessoas com Diabetes tipo 2 poderia fornecer uma base para uma ampla gama de intervenções: detecção precoce, prevenção, potenciais alvos terapêuticos ou recomendações personalizadas - as possibilidades são imensas," indica Charna Dibner, professora do Departamento de Cirurgia, e Pierre Maechler, professor do Departamento de Fisiologia Celular e Metabolismo, da Faculdade de Medicina da UNIGE, e membros do Centro da Faculdade de Diabetes, que lideraram esses estudos.

"É por isso que realizamos uma análise detalhada dos perfis sanguíneos de pacientes recrutados em quatro países europeus e confirmamos alguns dos nossos resultados em um modelo da doença em camundongos."

Cronobiologia para Melhor Identificar o Diabetes

A equipe liderada pela professora Charna Dibner, especialista em ritmos circadianos em distúrbios metabólicos, realizou um estudo "lipidômico" análise de dois grupos de pacientes para estabelecer o perfil, ao longo de um ciclo de 24 horas, de múltiplos lípidos presentes no sangue e nos tecidos adiposos. "As diferenças entre os perfis lipídicos de pessoas com Diabetes tipo 2 e pessoas sem Diabetes são particularmente pronunciadas no início da manhã, quando há um aumento de certos lípidos tóxicos,"

explica o pesquisador. "Por quê? Ainda não sabemos.

Mas isso pode ser um marcador da gravidade do Diabetes e abre caminho para um atendimento personalizado de acordo com o cronótipo específico de cada paciente. E as implicações vão além do Diabetes: se as amostras forem colhidas em horas muito diferentes do dia, os resultados podem ser distorcidos e dar resultados contraditórios. "Na clínica é a mesma coisa: um exame realizado pela manhã ou à noite, ou um tratamento realizado em horários diferentes, pode ter impacto no diagnóstico e até na eficácia do tratamento."

Uma Muleta para Células Beta

Charna Dibner e Pierre Maechler ampliaram suas análises lipidômicas para incluir não apenas pessoas com Diabetes tipo 2, mas também um modelo de camundongo com pré-Diabetes e pacientes que perderam cerca de metade de suas células beta produtoras de insulina após uma cirurgia.

"Descobrimos que um tipo de lipídio, os lisoPIs, aumenta quando há uma diminuição acentuada nas células β funcionais, mesmo antes do início dos sintomas clínicos do Diabetes."

Os cientistas então administraram lisoPI a ratos diabéticos e observaram um aumento na produção de insulina.

O mesmo fenômeno ocorreu in vitro, em células pancreáticas de pacientes com Diabetes. Os lisoPIs têm, portanto, a capacidade de reforçar a secreção de insulina, agindo como uma muleta quando o número de células beta diminui ou quando estas células funcionam mal. No entanto, certos alimentos, como legumes, contêm naturalmente precursores de lisoPI."

Pierre Maechler, Professor do Departamento de Fisiologia Celular e Metabolismo da Faculdade de Medicina da UNIGE



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

Ao trazer à luz o papel insuspeitado dos lisoPIs, os investigadores poderão explorar novos caminhos abertos pelas suas descobertas. O desenvolvimento de suplementos dietéticos ou mesmo de moléculas específicas para receptores lisoPI poderia ser uma estratégia interessante para controlar o Diabetes, assim como levar em conta melhor os perfis cronobiológicos dos pacientes. O Diabetes é uma doença complexa que exige um tratamento muito mais personalizado do que acontece atualmente.

Fonte:

[Universidade de Genebra](#)

Referência do diário:

Sinturel, F., *et al.* (2023). A organização circadiana da paisagem lipídica é perturbada em pacientes diabéticos tipo 2. *Cell Reports Medicine*.

doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101299. ■

04 - AGONISTAS DO RECEPTOR GLP-1 PODEM PROTEGER CONTRA CCR EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2

07 de dezembro de 2023

Principais Conclusões:

- Os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon foram associados a um risco reduzido de CCR em comparação com insulina e metformina.
- Os GLP-1RAs também foram associados a um menor risco de CCR em pacientes com sobrepeso e obesos.

[Agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon](#) foram associados a um risco reduzido de câncer colorretal entre pacientes com Diabetes tipo 2, independentemente do peso, em comparação com outros antidiabéticos, de acordo com uma pesquisa.

“Até onde sabemos, esta é a primeira indicação de que esta popular classe de medicamentos antidiabéticos e para perda

de peso reduz a incidência de câncer colorretal, em relação a outros agentes antidiabéticos”, **Rong Xu, PhD**, co-pesquisador principal e professor de informática biomédica na Escola de Medicina da Universidade Case Western Reserve, em um comunicado de imprensa da universidade relacionado.



Para comparar os efeitos de [agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon \(GLP-1RAs\)](#) e não-[GLP-1RAs sobre o risco de CCR](#), Xu e colegas conduziram um estudo de coorte retrospectivo de âmbito nacional usando registros de saúde eletrônicos desidentificados obtidos por meio da plataforma TriNetX.

Eles incluíram 1.221.218 pacientes com diabetes tipo 2, virgens de uso de medicamentos, de 59 organizações de saúde em todo o país, aos quais foram prescritos medicamentos antidiabéticos de 2005 a 2019. Os pacientes foram comparados por escore de propensão de acordo com dados demográficos, fatores socioeconômicos e de estilo de vida, histórico médico e procedimentos como colonoscopia.

Os ARs não-GLP-1 utilizados para comparação foram insulina, metformina, inibidores da alfa-glicosidase, inibidores da dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4), inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2), sulfonilureias e tiazolidinedionas.

O desfecho primário foi o primeiro diagnóstico de CCR dentro de 15 anos da data da primeira prescrição.

De acordo com os resultados publicados no *JAMA Oncology*, os GLP-1RAs foram associados a um risco reduzido de CCR em comparação com a insulina (HR = 0,56; IC 95%, 0,44-0,72), metformina (HR = 0,75; IC

95%, 0,58-0,97), inibidores de SGLT2 (HR = 0,77; IC 95%, 0,62-0,97), sulfonilureias (HR = 0,82; IC 95%, 0,68-0,98) e tiazolidinedionas (HR = 0,82; IC 95%, 0,69-0,97).

Os pesquisadores também relataram que os GLP-1RAs estavam associados a um risco “menor, mas não estatisticamente significativo” de CCR em comparação com alfa-glicosidase (HR = 0,59; IC 95%, 0,31-1,13) ou inibidores de DPP-4 (HR = 0,93; 95% IC, 0,78-1,1).

Além disso, os GLP-1RAs foram associados a uma diminuição do risco de CCR entre aqueles classificados como obesos ou com sobrepeso em comparação com insulina (HR = 0,5; IC 95%, 0,33-0,75), metformina (HR = 0,58; IC 95%, 0,38-0,89). ou outros antidiabéticos.

"Nossos resultados demonstram claramente que os GLP-1RAs são significativamente mais eficazes do que medicamentos antidiabéticos populares, como metformina ou insulina, na prevenção do desenvolvimento de CCR", **Nathan Berger, MD**, co-pesquisador principal e professor Hanna-Payne de Medicina Experimental na Case Western Reserve School of Medicine, disse no comunicado. "A

pesquisa é extremamente importante para reduzir a incidência de CCR em pacientes com diabetes, com ou sem sobrepeso e obesidade."

Referência:

• Um novo estudo da Case Western Reserve University descobriu que um medicamento para diabetes pode reduzir o risco de câncer colorretal. Disponível em: [https://www.newsweek.com/articles/new-case-western-reserve-university-study-finds-diabetes-drug-may-reduce-risk-for-cancer-colorrectal#:~:text=%E2%80%9CNossos%20resultados%20claramente%20demonstram%](https://www.newsweek.com/articles/new-case-western-reserve-university-study-finds-diabetes-drug-may-reduce-risk-for-cancer-colorrectal#:~:text=%E2%80%9CNossos%20resultados%20claramente%20demonstram%20que,Medicine%20and%20the%20study's%20co.)

[20que,Medicine%20and%20the%20study's%20co.](https://www.newsweek.com/articles/new-case-western-reserve-university-study-finds-diabetes-drug-may-reduce-risk-for-cancer-colorrectal#:~:text=%E2%80%9CNossos%20resultados%20claramente%20demonstram%20que,Medicine%20and%20the%20study's%20co.)

Publicado por:

Fontes/Divulgações

Colapso **Fonte:**

[Berger NA, et al.JAMA](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.5573)

[Oncol.2023;doi:10.1001/jamaoncol.2023.5573.](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.5573)

Divulgações: Berger e Xu relatam apoio financeiro dos Institutos Nacionais de Saúde durante a condução do estudo. Consulte o estudo para ver as divulgações financeiras relevantes de todos os outros autores.■

05 - PESQUISADORES MOSTRAM COMO LIPÍDIOS E DIABETES ESTÃO INTIMAMENTE LIGADOS

4 de Dezembro 2023

[Universidade de Genebra](https://www.unige.ch)



UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Embora o açúcar seja o culpado mais frequentemente apontado no desenvolvimento do Diabetes tipo 2, uma melhor compreensão do papel das gorduras também é essencial. Ao analisar os perfis sanguíneos de dezenas de pessoas que sofrem de Diabetes ou pré-Diabetes, ou que tiveram o pâncreas parcialmente removido, investigadores da Universidade de Genebra (UNIGE) fizeram duas grandes descobertas.

Primeiro, a composição [lipídica](#) do sangue e dos tecidos adiposos flutua durante o dia e é alterada de maneira dependente do dia em diabéticos, que têm níveis mais elevados de lipídios tóxicos. Segundo, um tipo de lipídio, o lisoPI, é capaz de aumentar a [secreção de insulina](#) quando as [células beta](#) que normalmente produzem falha.

Esses resultados, publicados nas revistas [Cell Reports Medicine](#) e [Diabetes](#), pode ter implicações importantes para o tratamento de pacientes diabéticos.

O papel dos lípidos nos processos

fisiológicos e patológicos do metabolismo humano está gradualmente a tornar-se mais claro, particularmente na Diabetes tipo 2, um dos distúrbios metabólicos graves mais difundidos. Graças a ferramentas de ponta, em particular a espectrometria de massa, os investigadores são agora capazes de medir simultaneamente os níveis de várias centenas de tipos diferentes de lípidos, cada um com as suas características específicas e efeitos benéficos ou prejudiciais no nosso metabolismo.

“Identificar quais lípidos estão mais presentes em diabéticos tipo 2 poderia fornecer uma base para uma ampla gama de intervenções: detecção precoce, prevenção, potenciais alvos terapêuticos ou recomendações personalizadas – as possibilidades são imensas”, disse ele. indica Charna Dibner, professora do Departamento de Cirurgia, e Pierre Maechler, professor do Departamento de Fisiologia Celular e Metabolismo, da Faculdade de Medicina da UNIGE, e membros do Centro da Faculdade de Diabetes, que lideraram esses estudos.

“É por isso que realizamos uma análise detalhada dos perfis sanguíneos de pacientes recrutados em quatro países europeus e confirmamos alguns de nossos resultados em um modelo da doença em camundongos”.

Cronobiologia para Melhor Identificar o Diabetes

A equipe liderada pela professora Charna Dibner, especialista em [ritmos circadianos](#) em distúrbios metabólicos, realizou um estudo "lipidômico" análise de dois grupos de pacientes para estabelecer o perfil, ao longo de um ciclo de 24 horas, de múltiplos lípidos presentes no sangue e nos tecidos adiposos.

"As diferenças entre os perfis lipídicos de diabéticos tipo 2 e pessoas sem Diabetes são particularmente pronunciadas [de manhã](#)

[cedo](#), quando há um aumento em certos lípidos tóxicos”, explica o pesquisador. “Por quê? Ainda não sabemos. Mas isso pode ser um marcador da gravidade do Diabetes e abrir caminho para um atendimento personalizado de acordo com o cronótipo específico de cada paciente.”

E as implicações vão além da Diabetes: se as amostras forem colhidas em horas muito diferentes do dia, os resultados podem ser distorcidos e dar resultados contraditórios. “Na clínica é a mesma coisa: um exame feito pela manhã ou à noite, ou um tratamento realizado em horários diferentes, pode ter impacto no diagnóstico e até na eficácia dos tratamentos”.

Uma Muleta para Células Beta

Charna Dibner e Pierre Maechler ampliaram suas análises lipidômicas para incluir não apenas pessoas com Diabetes tipo 2, mas também um modelo de camundongo com pré-Diabetes e pacientes que perderam cerca de metade de suas células beta produtoras de insulina após uma cirurgia.

“Descobrimos que um tipo de lípidio, os lisoPIs, aumenta quando há uma diminuição acentuada nas células β funcionais, mesmo antes do início dos sintomas clínicos do Diabetes.”

Os cientistas então administraram lisoPI a ratos diabéticos e observaram um aumento na produção de insulina. “O mesmo fenômeno ocorreu in vitro, em células pancreáticas de pacientes diabéticos”, disse ele. acrescenta Pierre Maechler. “Os lisoPIs têm, portanto, a capacidade de reforçar a secreção de insulina, agindo como uma muleta quando o número de células beta diminui ou quando essas células funcionam mal. No entanto, certos alimentos, como legumes, contêm naturalmente precursores de lisoPI.

Ao trazer à luz o papel insuspeitado dos lisoPIs, os investigadores poderão explorar

novos caminhos abertos pelas suas descobertas. O desenvolvimento de suplementos dietéticos ou mesmo de moléculas específicas para receptores lisoPI poderia ser uma estratégia interessante para controlar o [Diabetes](#), assim como levar melhor em conta os perfis cronobiológicos dos pacientes.

Mais informações: Flore Sinturel et al, A organização circadiana da paisagem lipídica é perturbada em pacientes diabéticos tipo 2, *Cell Reports Medicine* (2023). [DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101299](#)

Cecilia Jiménez-Sánchez et al, Os lisofosfatidilinosítóis (LysoPIs) são regulados positivamente após a perda de células β humanas e agem para potencializar a liberação de insulina, *Diabetes* (2023). [DOI: 10.2337/db23-0205](#)

Informações do diário: [Diabetes](#) , [Relatórios de Medicina de Células](#).■