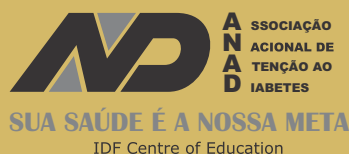


# Diabetes Clínica News

Apoios:



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



REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 15 À 19

**ABRIL**  
2024

## ÍNDICE

- 01 - INÍCIO DO DIABETES TIPO 1  
VINCULADO À DIMINUIÇÃO DOS NÍVEIS  
DE PROTEÍNA DO COMPLEMENTO ... 02
- 02 - ENXAGUANTE BUCAL  
ANTISSÉPTICO REDUZ BACTÉRIAS DA  
PERIODONTITE EM PACIENTES COM  
DIABETES ..... 03
- 03 - TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO  
EFICAZ E SEGURA PARA PÉ  
DIABÉTICO ..... 05
- 04 - DIABETES TIPO 2 AFETA O  
COMPORTAMENTO DO DISCO  
VERTEBRAL ..... 06
- 05 - MAIS OPÇÕES VISTAS PARA  
CONTROLAR O DIABETES  
GESTACIONAL ..... 08

## 01 - INÍCIO DO DIABETES TIPO 1 VINCULADO À DIMINUIÇÃO DOS NÍVEIS DE PROTEÍNA DO COMPLEMENTO

14 de fevereiro de 2024

The American Journal of Managed Care

Estas descobertas sugerem que os níveis de proteína do complemento podem ser um importante biomarcador para o Diabetes tipo 1.

A interrupção do sistema complemento parece preceder o início da autoimunidade das ilhotas (AI), tornando-a um potencial sinal de alerta precoce de Diabetes tipo 1 (DM1), de acordo com um novo relatório.

Os autores afirmam que o estudo, publicado na *iScience*, sugere que a via do complemento é uma área que merece mais investigação. Eles disseram que é bem compreendido que um período de IA precede o início do DM1. Além disso, porém, a doença é difícil de prever.

“Embora haja um consenso de que a destruição autoimune crônica das células  $\beta$  é desencadeada por interações de fatores genéticos, genômicos e ambientais, a patogênese do início e progressão da doença ainda é largamente desconhecida”, escreveram.

A identificação de potenciais biomarcadores para DM1 pode abrir caminho para uma melhor

compreensão da etiologia da doença, disseram os autores. Pesquisas anteriores sugerem que a via do complemento pode ser um bom lugar para começar a procurar, explicaram.

“Por exemplo, a produção local do componente C3 do complemento é um importante mecanismo de sobrevivência nas células  $\beta$  sob um ataque pró-inflamatório. Em resposta à interleucina- $1\beta$  e ao interferon- $\gamma$ , a expressão de C3 aumenta em células  $\beta$  humanas e de roedores”, escreveram eles. “Este aumento da expressão de C3 pode melhorar a autofagia – uma resposta protetora ao estresse das células  $\beta$  – e melhorar a função das células  $\beta$ .”

No novo relatório, os investigadores analisaram o sistema de complemento desde a IA até ao início da DM1, utilizando uma coorte de nascimentos de longa data de crianças de alto risco, a coorte do Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). Este estudo define “alto risco” para DM1 como ter um parente de primeiro grau com DM1 ou genótipo de antígeno leucocitário humano de alto risco genético.

A coorte incluiu 172 pessoas do estudo DAISY, 40 das quais eram controles e 132 eram casos. Os autores conduziram análises proteômicas em amostras de plasma dos participantes. O acompanhamento durou até 23 anos. Cada participante incluído na análise tinha múltiplas amostras de plasma, embora os

autores tenham dito que o momento da amostragem não foi consistente entre todas as crianças. Quarenta e sete crianças tiveram amostras colhidas e testadas antes do início da IA, e 131 crianças tiveram amostras colhidas após o início da IA, mas antes do diagnóstico de Dm1.

Os autores encontraram uma tendência clara de níveis mais baixos de proteína do complemento entre crianças com IA que progrediram para DM1 em comparação com aquelas que não o fizeram. O único valor discrepante foi a lectina 2 de ligação à manose, que aumentou em número.

“As vias clássicas e da lectina mostram a diminuição mais forte nas proteínas do complemento, observada tanto por análises estatísticas como de aprendizagem automática”, escreveram os autores do estudo, observando que as suas descobertas coincidem com pesquisas anteriores que sugeriam que as proteínas específicas do complemento estavam diminuídas em pacientes com Dm1.

Eles disseram que as proteínas do complemento parecem ser “excelentes” biomarcadores, não apenas devido às descobertas deste estudo, mas também porque pesquisas anteriores mostram que as reduções persistem mesmo após o desenvolvimento do DM1. Eles disseram que um desafio potencial ao uso de proteínas do complemento como biomarcador, entretanto, é que elas também podem servir como

biomarcadores para outras condições, como o autismo.

“Portanto, biomarcadores multipainel podem ser necessários para diagnosticar adequadamente doenças específicas”, disseram eles. “Os painéis multimoléculas são de fato excelentes candidatos para biomarcadores preditivos para Dm1.”

Os autores afirmaram que as evidências também podem indicar que as proteínas do complemento desempenham um papel no desenvolvimento da doença, embora afirmem que esta questão justifica mais investigação.

**Referência:** Webb-Robertson BM, Nakayasu ES, Dong F, et al. Diminuição de múltiplas proteínas do complemento associadas ao desenvolvimento de autoimunidade das ilhotas e Diabetes tipo 1. *iCiência*. 2023;27(2):108769. doi:10.1016/j.isci.2023.108769 ■

## 02 - ENXAGUANTE BUCAL ANTISSÉPTICO REDUZ BACTÉRIAS DA PERIODONTITE EM PACIENTES COM DIABETES

14 de fevereiro de 2024

News Medical

Mais do que o mau hálito, há evidências crescentes de que a inflamação contínua na boca, como nas doenças gengivais, está associada a doenças graves, como a doença de Alzheimer ou o Diabetes tipo 2. Agora, investigadores da

Universidade de Osaka identificaram uma forma fácil de combater bactérias que podem causar tais problemas.

Num estudo publicado este mês na Scientific Reports, os investigadores relataram que quando as pessoas com Diabetes tipo 2 gargarejavam com um enxaguatório bucal anti-séptico, o número de bactérias relacionadas com a periodontite diminuía. Curiosamente, alguns pacientes com bactérias reduzidas também conseguiram um controle muito melhor do açúcar no sangue, sugerindo aplicações clínicas futuras promissoras.

*Existem três espécies bacterianas altamente virulentas que estão associadas à periodontite ou doenças dos tecidos que circundam os dentes. Decidimos ver se poderíamos reduzir essas três espécies – Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola e Tannerella forsythia – em pacientes com Diabetes tipo 2 usando um enxaguatório bucal contendo o anti-séptico gluconato de clorexidina.”*  
Saaya Matayoshi, principal autora do estudo

Para fazer isso, os pesquisadores coletaram amostras mensais ou bimestrais de saliva e sangue de 173 pacientes durante um ano inteiro. Com a saliva, os investigadores observaram a presença ou ausência das três espécies bacterianas e, com as amostras de sangue, mediram os níveis de HbA1c como marcador do controle do açúcar no sangue. É

importante ressaltar que durante os primeiros 6 meses do estudo, os pacientes gargarejavam com água, enquanto nos segundos 6 meses gargarejavam com enxaguatório bucal anti-séptico. Dessa forma, a equipe de pesquisa pôde verificar se o próprio gargarejo era eficaz na redução de bactérias ou se o enxaguatório bucal era mais eficaz.

“Não ficamos surpresos ao ver que gargarejar com água não teve efeitos nas espécies bacterianas ou nos níveis de HbA1c”, explica Kazuhiko Nakano, autor sênior do estudo. “No entanto, houve uma redução geral nas espécies bacterianas quando os pacientes mudaram para enxaguatório bucal, desde que gargareassem pelo menos duas vezes ao dia”.

Os investigadores também descobriram que, embora não houvesse alterações globais nos níveis de HbA1c quando os pacientes gargarejavam com o anti-séptico bucal, parecia haver grandes variações nas respostas individuais. Por exemplo, quando dividiram o grupo em pacientes mais jovens e mais velhos, os pacientes mais jovens tiveram maiores reduções nas espécies bacterianas e um controle significativamente melhor do açúcar no sangue com o enxaguatório bucal em comparação com a água.

Dado que a má saúde oral está associada a doenças graves, métodos simples para melhorar a higiene oral têm ramificações importantes. Se os

investigadores conseguem identificar pacientes que provavelmente responderão bem ao enxaguatório bucal anti-séptico, este tratamento fácil de usar poderá melhorar a vida de pessoas com doenças associadas à periodontite, como Diabetes, demência, doenças cardiovasculares e infecções do trato respiratório.

**Fonte:** Universidade de Osaca



**Referência do Diário:** Matayoshi, S., et al. (2024). Efeitos do enxaguatório bucal sobre patógenos periodontais e controle glicêmico em pacientes com Diabetes mellitus tipo 2. Relatórios Científicos. doi.org/10.1038/s41598-024-53213-x. ■

### **03 - TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO EFICAZ E SEGURA PARA PÉ DIABÉTICO**

14 de fevereiro de 2024  
Endocrinology Advisor

A terapia com células-tronco melhorou a taxa de angiogênese, a taxa de cura e as taxas de amputação entre pacientes com pé diabético.

A terapia com células-tronco é eficaz e segura para o tratamento do pé diabético, de acordo com resultados de um estudo publicado no *Advances in Wound Care*.

Embora resultados de pesquisas anteriores apoiem a segurança e a eficácia das células-tronco no tratamento do pé diabético, as

evidências existentes contêm possíveis preconceitos.

Para determinar o consenso das evidências disponíveis sobre a terapia com células-tronco para o pé diabético, pesquisadores da China conduziram uma revisão abrangente de revisões sistemáticas e meta-análises publicadas até julho de 2023. Os critérios de inclusão foram estudos que incluíam ensaios clínicos randomizados (ECR) sobre terapia com células-tronco para pé diabético.

Os grupos de intervenção receberam terapia com células-tronco além do tratamento convencional. Os resultados incluíram taxa de cura, taxa de amputação, índice tornozelo-branquial (ITB), pressão transcutânea de oxigênio (TcPO 2), distância percorrida sem dor, redução do tamanho da úlcera, nova taxa de angiogênese e eventos adversos.

A revisão abrangente incluiu um total de 8 publicações, compreendendo um total de 26 ECRs. Os estudos avaliaram células-tronco derivadas do tecido adiposo e células mononucleares derivadas do sangue periférico (n=6), células mononucleares derivadas da medula óssea (n=4) e células-tronco mesenquimais do cordão umbilical humano (n=4).

Todas as 8 revisões relataram que a terapia com células-tronco melhorou significativamente a taxa de cicatrização do pé diabético, 5

relataram uma redução na taxa de amputação, 4 relataram melhora do ITB e TcPO 2, 2 relataram redução do tamanho da úlcera e melhora da distância percorrida sem dor, e 2 relataram uma melhoria na nova taxa de angiogênese.

A terapia com células-tronco é eficaz para pacientes com pé diabético, pois pode prometer melhorar as taxas de cura, reduzir as taxas de amputação, melhorar a função vascular e aliviar os sintomas de dor.

Entre as 6 revisões que incluíram dados de segurança, as reações adversas à terapia com células-tronco incluíram dor e inchaço após o transplante, mas não foram associadas a impacto significativo na qualidade de vida.

Utilizando dados dos 26 ensaios clínicos randomizados, os pesquisadores descobriram que a terapia com células-tronco, em comparação com o tratamento convencional, estava associada a:

- Aumento da taxa de novas angiogênese (taxa de risco [RR], 6,07; IC 95%, 1,73-21,26; P = 0,06);
- Taxa de cura melhorada (RR, 1,88; IC 95%, 1,68-2,10; P = 0,11);
- Taxa de amputação reduzida (RR, 0,27; IC 95%, 0,16-0,44; P = 0,94);
- TcPO 2 melhorado (diferença média padronizada [SMD], 1,40; IC 95%,

0,85-1,95; (P <0,01);

- Aumento da distância percorrida sem dor (SMD, 1,27; IC 95%, 0,89-1,65; P = 0,59);
- ITB aumentado (SMD, 1,26; IC 95%, 0,78-1,75; P <0,01);
- Tempo de cicatrização completa reduzido (SMD, -0,88; IC 95%, -1,72 a -0,03; P <0,01);
- Aumento da redução do tamanho da úlcera (SMD, -0,89; IC 95%, -1,43 a -0,36; P = 0,38); e,
- Diminuição dos escores de dor (SMD, -1,79; IC 95%, -2,24 a -1,33; P = 0,84).

Os pesquisadores relataram pontuações significativas nos testes de Egger, indicando viés de publicação.

As limitações do estudo incluem a avaliação metodológica subjetiva.

Os pesquisadores concluíram: “A terapia com células-tronco é eficaz para pacientes com [pé diabético], pois pode prometer melhorar as taxas de cura, reduzir as taxas de amputação, melhorar a função vascular e aliviar os sintomas de dor”.

■

## 04 - DIABETES TIPO 2 AFETA O COMPORTAMENTO DO DISCO VERTEBRAL

16 de fevereiro de 2024  
Tech Explorist

O Diabetes tipo 2 altera a deformação das fibras do anel fibroso em ratos com UCD-T2DM.

O Diabetes tipo 2 pode tornar os discos da coluna mais rígidos e mudar de forma mais cedo do que o normal. Isso os torna menos capazes de lidar com a pressão.

Pesquisadores de diversas universidades, incluindo a Universidade da Califórnia em San Diego, a UC Davis, a UCSF e a Universidade de Utah, descobriram isso em um estudo com roedores.

A dor nas costas é um grande problema para muitas pessoas, e os discos danificados costumam ser os culpados. Pessoas com Diabetes tipo 2 são mais propensas a ter dores nas costas e problemas de disco. No entanto, ainda não temos certeza de como o Diabetes causa danos ao disco.

Os pesquisadores estudaram como os discos da coluna se movem, o que é essencial para descobrir doenças e encontrar boas maneiras de tratar dores nas costas. Claire Acevedo, da UC San Diego, e Aaron Fields, da UC San Francisco, lideraram uma equipe que investigou isso.

Os pesquisadores escrevem: “Essas

*descobertas fornecem uma nova visão sobre os mecanismos potenciais subjacentes aos danos no tecido do disco relacionados ao Diabetes e podem informar o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas para esta condição debilitante”.*

O estudo mostra que pequenas fibras de colágeno nos discos da coluna ajudam a controlar a pressão. Mas no Diabetes tipo 2, essas fibras não funcionam tão bem, levando ao enrijecimento do colágeno. Esta descoberta ajudá-nos a compreender como o Diabetes danifica os tecidos do disco e pode ajudar-nos a encontrar formas de prevenir ou tratar este problema.

Para entender isso melhor, os pesquisadores usaram uma técnica única chamada espalhamento síncrotron de raios X de pequeno ângulo (SAXS) para estudar como as fibras de colágeno se movem e se alinham em uma escala minúscula. Eles queriam ver como as mudanças no colágeno afetam a capacidade do disco de suportar a pressão.

Os pesquisadores analisaram discos de ratos normais e ratos com Diabetes tipo 2 (usando o modelo de rato UC Davis). Em ratos saudáveis, as fibras de colágeno nos discos giram e esticam quando comprimidas, ajudando o disco a absorver bem a energia.

Contudo, em ratos diabéticos, esta capacidade foi significativamente



**UC DAVIS**  
UNIVERSITY OF CALIFORNIA

**UCSF**  
University of California  
San Francisco

**THE UNIVERSITY OF UTAH**

**UC San Diego**

reduzida. As fibras de colágeno não giravam e esticavam tanto, mostrando que os discos tinham dificuldade para lidar com a pressão de maneira eficaz.

Exames adicionais revelaram que os discos de ratos diabéticos tornaram-se mais rígidos devido ao aumento da ligação cruzada do colágeno causado por níveis elevados de açúcar no sangue. Isso limitou a capacidade das fibras de colágeno de deslizar e esticar, o que é essencial para absorver a pressão. Esses resultados mostram que a reorientação e o alongamento das fibras são cruciais para a forma como os discos lidam com a compressão. O Diabetes tipo 2 interfere nesses mecanismos, causando alterações no comportamento dos discos e tornando-os mais propensos a danos.

O Diabetes tipo 2 afeta o comportamento do disco vertebral, causando rigidez e reduzindo sua capacidade de suportar pressão. Esta alteração é atribuída a alterações nas fibrilas de colágeno, caracterizadas pelo aumento da reticulação, o que perturba a biomecânica normal.

Estas descobertas lançam luz sobre os mecanismos de degeneração do disco no Diabetes tipo 2, oferecendo potenciais direções para futuras pesquisas e estratégias clínicas para abordar esta condição de forma eficaz.

**Referência do Diário:** 1. James L Rosenberg, Eric Schaible, et al., O

Diabetes tipo 2 prejudica a deformação e a rotação da fibra do anel fibroso sob compressão do disco no modelo de rato com Diabetes mellitus tipo 2 da Universidade da Califórnia Davis (UCD-T2DM). PNAS Nexus. DOI: 10.1093/pnasnexus/pgad363. ■



## 05 - MAIS OPÇÕES VISTAS PARA CONTROLAR O DIABETES GESTACIONAL

Medscape

16 de fevereiro de 2024

NATIONAL HARBOR, MARYLAND — Uma combinação de anti-hiperglicêmicos orais foi tão eficaz quanto a insulina no controle do Diabetes Gestacional, com base em dados de mais de 800 indivíduos.

Após o controle da dieta, tanto a insulina quanto os agentes orais, como metformina e glibenclamida, são usados como tratamento de primeira linha para Diabetes Mellitus Gestacional, disse Doortje Rademaker, MD, do Amsterdam University Medical Center, na Holanda, em uma apresentação no Pregnancy Meeting ( resumo 28).



Acredita-se que os agentes anti-hiperglicêmicos orais (OAAs) sejam comparáveis à insulina na prevenção de bebês grandes para a idade



gestacional (GIG) ao nascer e potencialmente mais convenientes para os pacientes, disse o Dr. Rademaker no Pregnancy Meeting, patrocinado pela Society for Maternal-Medicina Fetal.

A monoterapia com metformina e glibenclamida como tratamento de primeira linha para Diabetes gestacional (DMG) é frequentemente usada como alternativas amigáveis à insulina para o paciente. No entanto, os efeitos colaterais são uma preocupação e faltam dados sobre o uso sequencial e combinado de metformina e glibenclamida em comparação com a insulina, disse ela.

No estudo conhecido como estudo SUGAR-DIP, o Dr. Rademaker e colegas recrutaram 821 mulheres com mais de 18 anos com gestações únicas entre 16 e 34 semanas de gestação que apresentavam controle glicêmico insuficiente apenas com dieta.

O estudo foi realizado entre 2016 e 2022; 409 mulheres foram randomizadas para receber OAs e 412 para insulina. A idade média dos participantes foi de 33 anos e 58% eram brancos.

O grupo OA recebeu inicialmente metformina, com adição de até 15 mg/dia de glibenclamida em casos de controle glicêmico insuficiente. Aqueles que ainda apresentavam controle glicêmico insuficiente receberam insulina. O grupo da

insulina recebeu injeções de acordo com o padrão habitual de atendimento.

O desfecho primário foi GIG neonatal, definido como peso ao nascer acima do percentil 90. Os desfechos secundários incluíram a satisfação do paciente com base no Questionário de Satisfação com o Tratamento do Diabetes.

A população com intenção de tratar incluiu 406 mulheres no grupo OA e 398 no grupo insulina.

No geral, as taxas de LGA foram de 23,9% no grupo OA versus 19,9% no grupo de insulina. A diferença de risco absoluto foi de 4%, com valores de P de 0,09 para não inferioridade e 0,17 para superioridade, disse a Dra. Rademaker em sua apresentação.

Notavelmente, o tratamento com OA levou a um menor ganho de peso materno, embora os efeitos colaterais tenham sido semelhantes entre os grupos, disse ela. Os neonatos do grupo OA tiveram probabilidade significativamente maior de necessitar de terapia intravenosa com glicose (6,4% versus 3,2%,  $P = 0,04$ ). No entanto, o ganho de peso gestacional foi significativamente menor no grupo OA do que no grupo insulina (média de 9,3 kg versus 10,4 kg,  $P = 0,03$ ).

As taxas de hipoglicemia materna foram maiores no grupo OA (21% vs 11%) e 20% das mulheres no grupo OA necessitaram de terapia com

insulina.

Eventos adversos graves foram semelhantes entre os grupos, mas mais efeitos colaterais foram relatados no grupo OAA do que no grupo insulina (77,9% vs 55,9%,  $P < 0,001$ ). Os efeitos colaterais mais comuns relatados pelos pacientes no grupo OAA foram náuseas e diarreia (quase 40% para cada), enquanto dor de cabeça e fadiga foram os efeitos colaterais mais comuns no grupo da insulina.

Os participantes de ambos os grupos relataram altos níveis de satisfação com o tratamento, com pontuações médias de 5 em uma escala de 0 a 6, disse o Dr. Rademaker. No entanto, os dados apoiaram a hipótese dos investigadores de maior satisfação com a terapia oral. Os pacientes do grupo OAA eram mais propensos a recomendar o seu tratamento a outras pessoas do que os do grupo da insulina, com classificações de 5 vs 4 numa escala de 0-6, e significativamente mais mulheres no grupo OAA disseram que estariam inclinadas a continuar o tratamento atual (5 vs 4,  $P < 0,001$  para ambos).

As limitações do estudo incluíram o design aberto. No entanto, os resultados apoiam o uso de tratamentos orais como uma alternativa não inferior à insulina na prevenção de LGA em mulheres com Diabetes gestacional, disse o Dr. Rademaker.

Dados que apoiam orais como opção eficaz para Diabetes gestacional “O tratamento do Diabetes Gestacional é importante para resultados ideais da gravidez”, disse Catherine Spong, MD, especialista em medicina materno-fetal do Southwestern Medical Center da Universidade do Texas, em Dallas, em uma entrevista.



Embora o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia recomende a insulina como terapia de primeira linha para o Diabetes Gestacional, muitos indivíduos optam pelos OAAs pela facilidade de uma medicação oral em comparação com as injeções, disse ela.

Os autores do presente estudo avaliaram se os OAAs não eram inferiores à insulina isoladamente. “O tamanho dos agentes orais [anti-hiperglicêmicos] sugere que eles podem atravessar a placenta e resultar em hipoglicemia no feto”, disse ela.

Embora a taxa geral de LGA no presente estudo pareça alta, a taxa de LGA geralmente aumenta no Diabetes, acrescentou ela.

Uma conclusão importante foi que, embora os indivíduos que usaram agentes orais fossem mais propensos a recomendar o tratamento e a continuar a terapia, 20% desses pacientes precisavam de terapia com

insulina, disse o Dr. Spong.

Pesquisas adicionais são necessárias para explorar o efeito dos tratamentos para Diabetes gestacional no feto, disse o Dr. Spong em uma entrevista. As questões de investigação incluem se a hipoglicemia é mais comum em mulheres que receberam agentes orais, se os agentes atravessaram a placenta e os efeitos a longo prazo, disse ela. ■