

Do diabetes à demência: um efeito cascata



Além do controle da glicemia, médicos recomendam o rastreamento das funções cognitivas entre os pacientes, especialmente os idosos

Autores de estudo chinês desvendam conexão entre excesso de açúcar no sangue e morte de neurônios. Pesquisadores veem risco de declínio cognitivo 2,8 vezes maior em pessoas com diabetes 2 que naquelas sem mudanças glicêmicas

» PALOMA OLIVETO

Uma das doenças crônicas que mais crescem no mundo, com projeções de que 1,3 bilhão de pessoas convivam com o problema até 2050, o diabetes 2 está associado a uma complicação ainda pouco compreendida: o declínio cognitivo. Agora, um estudo publicado na revista *Science Signaling* por pesquisadores do Hospital Universitário de Guilin, na China, desvenda os mecanismos biológicos que conectam o excesso de açúcar no sangue à morte de neurônios, abrindo caminho para novas abordagens preventivas e de tratamento para os pacientes.

Segundo os autores, há evidências de que, entre pessoas com diabetes 2, o risco de declínio cognitivo seja até 2,8 maior, comparado a indivíduos sem as alterações glicêmicas. Além disso, entre idosos que sofrem com a doença, a probabilidade de desenvolver comprometimento cerebral é 20% mais elevada. Apesar desse conhecimento, os processos celulares por trás dessa associação permaneciam desconhecidos.

Para desvendá-los, a equipe de Jingxi Xu usou uma abordagem diversificada, acompanhando pacientes e estudando, em animais, a cadeia de eventos iniciada na hiperglicemia crônica — característica central do diabetes 2 — e que culmina na morte dos neurônios. No primeiro caso, os pesquisadores examinaram dados de um estudo com 2.066 pacientes idosos com a doença metabólica. Após 4,8 anos, a equipe descobriu que níveis sanguíneos elevados de lactato, um composto derivado da glicose, estavam relacionados a um risco maior de comprometimento cognitivo leve, estágio que antecede a demência. Em laboratório, os cientistas examinaram a ação do lactato em tecidos cerebrais. Eles constataram que o aumento da substância induz a morte programada das células do hipocampo. Além disso, em camundongos, a elevação do composto foi suficiente para comprometer habilidades de aprendizado e memória, reforçando a associação encontrada.

CÂNCER DE PÂNCREAS

Pacientes têm maior sobrevida com droga experimental

Um medicamento experimental desenvolvido na Universidade de Northwestern, nos Estados Unidos, reduziu em 38% a mortalidade em um ano de pacientes com câncer de pâncreas, um dos mais letais e difíceis de tratar. Em um estudo de fase 2 com 233 pessoas atingidas pela doença do tipo metastático, os cientistas constataram a sobrevida elevada entre os usuários da substância que fizeram quimioterapia, em comparação aos indivíduos que receberam apenas essa última.

“Embora esses resultados precisem ser confirmados em ensaios clínicos de fase 3, observar um benefício de sobrevida em um câncer tão difícil de tratar é encorajador”, disse Devalingam Mahalingam, professor de medicina na divisão de Hematologia e Oncologia da Faculdade de Medicina Feinberg, na Universidade Northwestern. “Dado o mecanismo inovador desse medicamento, essas descobertas aumentam a possibilidade de que ele possa ter uma aplicação mais ampla em outros tipos de tumores”, acrescentou. O estudo foi publicado na revista *Nature Medicine*.

Box título

Modelos experimentais

Os autores do estudo mostram que, com o excesso de glicose, ocorre uma alteração química em uma proteína dentro dos neurônios chamada Creb3, que passa a estimular a produção excessiva de lactato. Esse acúmulo está associado a disfunção e morte dessas células, especialmente em áreas ligadas à memória. Clinicamente, acompanhando mais de 2 mil pacientes com diabetes tipo 2 por quase cinco anos, eles observaram que quem tinha os níveis mais altos de lactato no sangue teve risco quatro a cinco vezes

Arquivo pessoal



maior de desenvolver comprometimento cognitivo ao longo do tempo. Isso sugere que o lactato pode ajudar a identificar pacientes de maior risco.

Mas ainda com cautela: não é um marcador para uso isolado na prática. Hoje, ele é mais um indicador de risco e um avanço na compreensão do problema do que uma ferramenta diagnóstica. Os resultados são interessantes porque o estudo conseguiu bloquear essa via dentro dos neurônios e reduzir tanto a morte celular quanto a perda de memória em animais. Mas o principal desafio é que isso ainda foi feito só em modelos experimentais. Levar esse tipo de abordagem para humanos é complexo, porque o cérebro é mais diverso e a doença não depende de um único mecanismo.

Bruna Proença, neurologista do Hospital Novê de Julho, em São Paulo

O comprometimento cognitivo em diabéticos idosos está gravemente subdiagnosticado na prática clínica da maioria dos centros de saúde do nosso país”

Maria Helane Gurgel, endocrinologista e diretora de análises clínicas da Dasa

Sequência

Ao detalhar os mecanismos, os cientistas descobriram como o excesso de glicose desencadeia a sequência de eventos. Em um quadro de hiperglicemia crônica, as células passam a utilizar mais intensamente a glicólise, um processo metabólico que resulta na produção de lactato. Esse aumento altera o funcionamento das mitocôndrias, estruturas responsáveis pela geração de energia, levando à disfunção celular e à morte neuronal.

operar em um estado metabolicamente ineficiente, mais dependente de glicólise e menos de fosforilação oxidativa (eficiência energética/mitocondrial).”

Segundo os autores do estudo, um dos principais avanços da pesquisa foi identificar o papel de uma proteína específica, chamada Creb3, no processo. Em ambientes com alta concentração de glicose, ela sofre uma modificação química que aumenta sua estabilidade e atividade. Como consequência, o conjunto de aminoácidos estimula a produção de

uma enzima — a lactato desidrogenase A (LDHA) — responsável por intensificar a geração de lactato.

Esse mecanismo cria um ciclo prejudicial: quanto maior o nível de glicose no sangue, mais ativação da via Creb3/LDHA, maior a produção de lactato e, consequentemente, dano neuronal acentuado. “Trata-se de uma via molecular crítica que conecta diretamente o metabolismo alterado do diabetes à neurodegeneração”, escreveram, no artigo.

Implicações

A equipe de Jingxi Xu argumenta que a descoberta tem implicações importantes para a prática médica. O lactato, tradicionalmente pouco valorizado no acompanhamento de pacientes diabéticos fora de contextos agudos, pode se tornar um marcador relevante para avaliar risco de declínio cognitivo. A identificação precoce de pacientes mais vulneráveis permitiria intervenções mais direcionadas, defendem.

“O comprometimento cognitivo em diabéticos idosos está gravemente

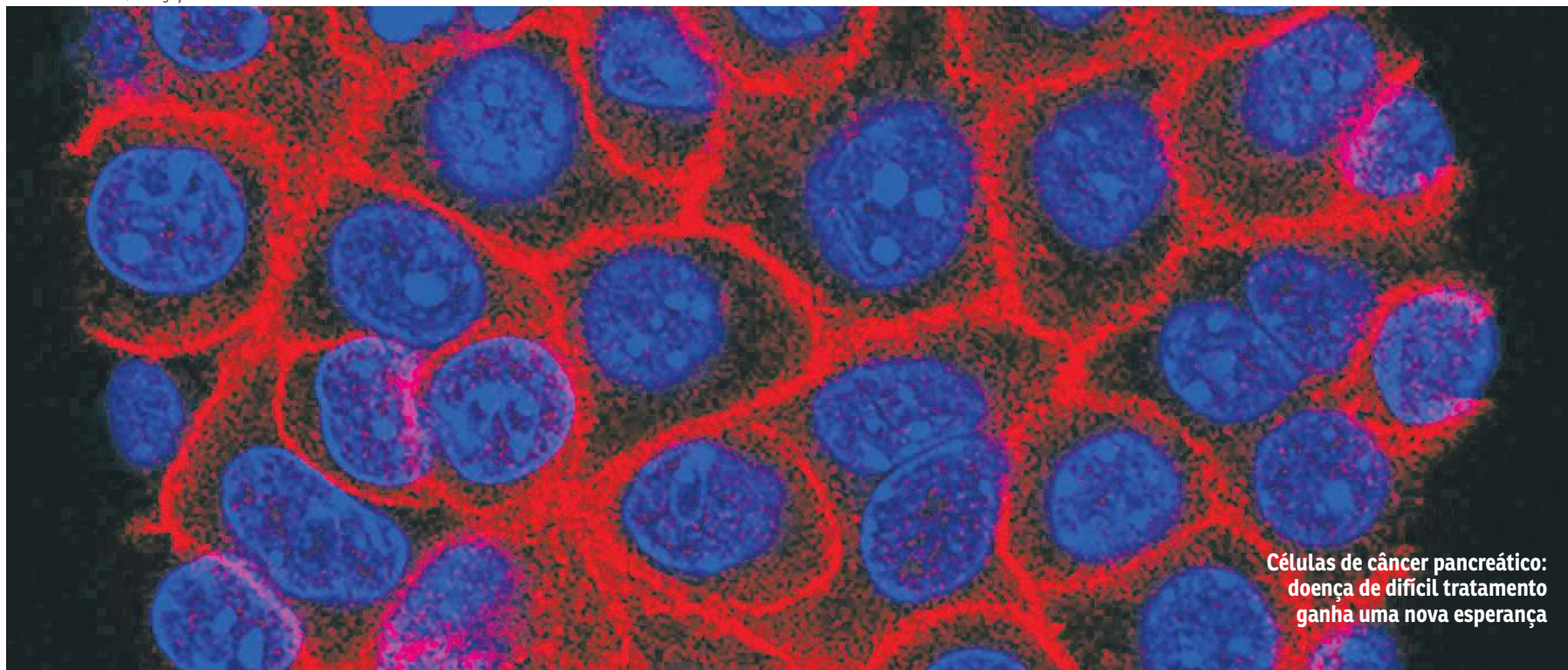
subdiagnosticado na prática clínica da maioria dos centros de saúde do nosso país”, aponta Maria Helane Gurgel, endocrinologista e diretora de análises clínicas da Dasa. Segundo ela, menos de 20% das consultas de rotina do paciente com diabetes incluem rastreamento cognitivo anual, focando na avaliação centrada na glicemia. “Boas práticas no acompanhamento desses pacientes incluem avaliação cognitiva, monitoramento regular do perfil de exames cardiometabólicos, adoção de atividade física regular, sono e alimentação saudável, e por fim estímulo ao cultivo de boas relações de amizade e com seus familiares, pilares da longevidade”, acredita.

Além da identificação precoce, o estudo também aponta a possibilidade futura de intervenção direta na via molecular identificada. Os cientistas desenvolveram um pequeno peptídeo capaz de bloquear a modificação da proteína Creb3, responsável por desencadear o aumento de lactato.

Em testes com animais, o composto reduziu a produção de lactato, diminuiu a morte de neurônios e melhorou o desempenho em tarefas de memória. Embora ainda distante da aplicação clínica, a estratégia sugere a possibilidade de interromper — ou ao menos atenuar — o processo de dano cerebral associado ao diabetes.

“O estudo marca o início de um caminho realista para novas terapias”, acredita Ana Paula Rocha, endocrinologista do Hospital Anchieta, em Brasília, ressaltando que a aplicação clínica depende de muitas outras pesquisas. “O trabalho não ficou só na associação, ele mostrou, em neurônios e em modelos animais, que a via Creb3/Ldha/lactato parece participar diretamente do dano cognitivo relacionado ao diabetes”, diz. “Mais do que isso, os autores desenvolveram um peptídeo experimental que bloqueou essa via e melhorou os desfechos cognitivos em camundongos.” A médica destaca, porém, que não há dados de segurança, dose e eficácia entre humanos, e que os resultados são, ainda, iniciais.

Wikimedia Commons/Divulgação



Células de câncer pancreático: doença de difícil tratamento ganha uma nova esperança

Combinação

Conduzido em 60 centros médicos de seis países da Europa e da América do Norte, o estudo dividiu os pacientes entre o tratamento padrão — apenas quimioterapia — ou essa mesma substância combinada com o elraglusib. Pessoas do segundo grupo viveram, em média, 10,1 meses,

em comparação com 7,2 meses para aqueles que receberam apenas quimioterapia.

Segundo os pesquisadores, embora a diferença de três meses possa parecer modesta, ela se deve, em parte, ao fato de o estudo ter incluído pacientes cujo câncer progrediu rápido demais para se beneficiarem do tratamento. Entre aqueles com resultados positivos, o impacto foi notável, diz o artigo. O

número de indivíduos que receberam elraglusib e que estavam vivos após um ano foi o dobro (44% vs. 22%). Cerca de 13% também sobreviveu a 24 meses de tratamento, sendo que todos os submetidos apenas à quimioterapia morreram nesse período.

O elraglusib foi desenvolvido há quase 15 anos nos laboratórios da Universidade Northwestern. Ele tem como alvo

uma proteína conhecida como GSK-3 beta, que desempenha um papel no crescimento tumoral e na supressão do sistema imunológico. Diferentemente da quimioterapia tradicional, que visa matar as células cancerígenas, a substância age no microambiente tumoral, enfraquecendo as células doentes graças à reativação do sistema imunológico.