

Entrevista Dr. Patrick Catalano

Miriely de Faria Silva¹; Lorraine de Almeida Porto¹; Thamires Aparecida Santos¹;
Hesley Machado Silva¹

¹Centro Universitário de Formiga (UNIFOR/MG)



Patrick Catalano é professor e vice-presidente de Pesquisa em Obstetrícia e Ginecologia na Faculdade de Medicina da Universidade Tufts e especialista em Medicina Materno-Fetal no Centro Médico da Universidade Tufts. Sua pesquisa está focada no metabolismo materno em mulheres cuja gravidez é complicada por diabetes e obesidade. Além disso, ele está estudando os efeitos em curto e longo prazo sobre as mães e seus filhos. Ele tem tido financiamento contínuo do Eunice Kennedy Shriver National Institutes of Child Health and Human Development durante os últimos 30 anos. Título(s): Vice-presidente de Pesquisa em Obstetrícia e Ginecologia; Investigador Principal,

Instituto de Pesquisa Madre Infantil; Professor, Escola de Medicina da Universidade Tufts, Escola Friedman de Nutrição, Ciência e Política; Professor, Instituto Clínico e Translacional (CTSI). Departamento: Instituto de Pesquisa Materna Infantil. Áreas de Enfoque Clínico: Metabolismo materno em mulheres cuja gravidez é complicada por diabetes e obesidade, os efeitos em curto e longo prazo sobre as mães e seus filhos. Áreas de Foco de Pesquisa: Seu programa de pesquisa está focado em uma Intervenção de Estilo de Vida em Preparação para a Gravidez (LIPP).

1. Inicialmente, gostaríamos que você nos explicasse brevemente o problema da Diabetes Mellitus Gestacional. Como pode ser evitada?

Dr. Patrick: A diabetes gestacional mellitus (GDM) pode ser melhor prevenida melhorando a saúde metabólica do indivíduo antes de uma gravidez planejada. As diretrizes gerais para isso é uma nutrição saudável, especificamente, evitar açúcares simples, gorduras saturadas, e excesso de calorias. O segundo componente é ter um estilo de vida saudável e ativo que inclui o aumento da atividade física, dependendo das restrições do indivíduo. Por último, se um indivíduo tiver excesso de peso ou obesidade, está demonstrado que a melhoria do peso em 5-7% melhora a saúde metabólica, para além das medidas de estilo de vida de alimentação saudável e exercício físico.

2. Agora, aproveitando os conhecimentos específicos relativos às suas pesquisa e publicações, no artigo "Trying to understand gestational diabetes"¹, você afirma "que a disfunção metabólica em mulheres obesas e em risco de diabetes gestacional não começou no terceiro trimestre, quando o diagnóstico clínico de diabetes gestacional geralmente é feito, mas a fisiopatologia é iniciada no

primeiro trimestre". Quais as implicações dessa afirmação? É possível termos um diagnóstico anterior ao terceiro trimestre? Quais seriam as vantagens em relação à fisiopatologia e suas possíveis consequências?

Dr. Patrick: Classicamente, a definição de diabetes gestacional é feita entre as 24 e 28 semanas de gestação. Muitos investigadores, ao longo dos últimos anos, tentaram aplicar os critérios da diabetes gestacional às 24-28 semanas de gestação no início da gravidez, mas os resultados são inconclusivos. Embora as anomalias metabólicas que levam ao desenvolvimento da diabetes gestacional, tais como a diminuição da sensibilidade à insulina e da função pancreática das células b e inflamação, estejam presentes antes da concepção e piorem com o avanço da gestação, os critérios para fazer o diagnóstico da diabetes gestacional no início da gravidez ainda não foram bem definidos. Muitos indivíduos foram examinados analisando a HbA1c ou outros fatores com resultados mistos. Há um estudo apoiado pelo NIH que tenta determinar quais são os critérios para a diabetes gestacional no início da gravidez, e isso está disponível em clinicaltrials.gov. O estudo intitula-se GO MOMS.

3. Os estudantes e pesquisadores que querem entender a Diabetes Mellitus Gestacional devem entender da biologia básica, como demonstrado no artigo que você é coautor “Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes”². Dê-nos uma breve explicação dessa relação entre a biologia celular e esse problema. Também nos dê pistas sobre quais lacunas ainda precisamos entender sobre essa relação, para inspirar futuros pesquisadores.

Dr. Patrick: Este artigo, que está no link, a seguir, descreve os defeitos celulares do músculo esquelético que levam ao aumento da resistência insulínica em indivíduos que estão grávidas e em indivíduos com diabetes gestacional. O defeito na resistência à insulina no músculo esquelético é um defeito pós-receptor.

<https://diabetes.diabetesjournals.org/content/48/9/1807> e https://www.researchgate.net/publication/12818751_Friedman_JE_Ishizuka_T_Shao_J_Huston_L_Highman_T_Catalano_P_Impaired_glucose_transport_and_insulin_receptor_tyrosine_phosphorylation_in_skeletal_muscle_from_obese_women_with_gestational_diabetes_Diabetes.

4. A Diabetes Mellitus Gestacional traz consequências para o feto e a mãe em curto e em longo prazo, como você apresenta no artigo: Gestational Diabetes and Insulin Resistance: Role in Short- and Long-Term Implications for Mother and Fetus³. Sintetize para nós que consequências são essas? E quais os caminhos as pesquisas estão apontando para evitar esses males?

Dr. Patrick: O problema subjacente à diabetes gestacional relaciona-se com problemas associados a diminuição da sensibilidade insulínica, perfil inflamatório, risco de perturbações hipertensivas, defeitos de coagulação, risco de tromboembolismo venoso e aumento do perfil lipídico. Para o feto, a diabetes gestacional resulta num aumento da resistência materna insulínica que permite uma disponibilidade excessiva de nutrientes no feto, não só para a glicose, mas também para as moieties lipídicas. O aumento da adiposidade fetal aumenta o risco de obesidade infantil, bem como de obesidade adulta. Com base no Estudo de Acompanhamento HAPO, a obesidade materna aumenta, principalmente, o risco de obesidade infantil. A disfunção metabólica materna relacionada com o desenvolvimento da diabetes gestacional aumenta então o risco de disfunção metabólica na

descendência. Essas questões não são exclusivamente distintas; existe uma sobreposição entre as duas. A melhor maneira de evitar esses problemas está relacionada com a resposta à pergunta nº 1.

5. Ainda se referindo ao artigo da pergunta anterior: Gestational Diabetes and Insulin Resistance: Role in Short- and Long-Term Implications for Mother and Fetus, você e os outros coautores apontam um aumento da incidência da Diabetes Mellitus Gestacional. Quais as prováveis razões? Por que migrantes de regiões menos desenvolvidas têm apresentado números diferencialmente altos?

Dr. Patrick: O aumento da epidemia de obesidade em todas as regiões do mundo aumenta o risco de problemas relacionados com a resistência à insulina e inflamação, marcas do desenvolvimento da diabetes gestacional. Também pode haver predisposição genética, por exemplo, a hipótese do gene parcimonioso, em que o desenvolvimento da resistência à insulina pode ser um mecanismo adaptativo em tempos de fome, em que a mudança no ambiente com acesso imediato a alimentos processados pode aumentar o risco de desenvolvimento de

obesidade e disfunção metabólica. Nos Estados Unidos, o exemplo da população indiana Pima no Arizona exemplifica esse problema.

6. No seu artigo "Gestational diabetes mellitus⁴", publicado em uma das revistas científicas mais importantes do mundo, você e os coautores apontam que a diabetes gestacional é muito frequente, mas é muito comum não haver diagnóstico da hiperglicemia. Qual a dificuldade em descobrir a diabetes gestacional? O que faz dela ser tão difícil de ser identificada?

Dr. Patrick: A razão para tal é que, atualmente, o diagnóstico da diabetes gestacional é feito utilizando o teste de tolerância à glicose de 75 ou 100 gramas, utilizando os critérios da OMS ou do IADPSG. A utilização de HbA1c em gravidezes médias ou tardias não é um marcador sensível ou específico para o diagnóstico da diabetes gestacional. Assim, é difícil para muitas populações chegarem, em jejum, a fim de ter um teste formal de tolerância à glicose utilizando um dos critérios aqui mencionados.

7. A combinação de obesidade materna e diabetes gestacional se revela grave para

a saúde da gestante e do feto, como demonstrado no seu artigo “The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study”⁵. Explique-nos por que essa combinação é tão nociva.

Dr. Patrick: A razão para isso é que é possível ter resistência à insulina e um defeito das células b, e não ser obeso. Pelo contrário, é possível ter excesso de peso ou obesidade, mas não ter provas de resistência à insulina ou um defeito de células b. Muitas pessoas designam esta última como o indivíduo obeso saudável do ponto de vista metabólico. No entanto, a combinação de ambos aumenta o risco de disfunção metabólica, incluindo hiperlipidemia e inflamação. Embora individualmente os problemas sejam um risco para o paciente, a combinação de ambos aumenta o risco devido não só à sobreposição da disfunção metabólica, mas também aos componentes adversos individuais de cada um deles, tornando a combinação maior do que a soma dos fatores individuais.

8. No seu artigo Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in útero⁶, você fala sobre os riscos de o bebê nascer obeso e desenvolver resistência à insulina por causa da Diabetes gestacional. Fale-nos sobre esses riscos e o que você tem

encontrado nas suas pesquisas para evitar essas consequências.

Dr. Patrick: O que observamos na nossa investigação é que a incidência de mulheres com diabetes gestacional e/ou obesidade é que os bebês que aumentaram de peso especificamente foram classificados para aumentar a adiposidade. Ao examinar as estimativas da resistência à insulina (HOMA-IR) do sangue do cordão umbilical em mulheres cuja gravidez é complicada pela obesidade, os bebês têm maior resistência à insulina no momento do nascimento, o que acreditamos que aumenta o risco de disfunção metabólica em vida posterior. O estudo de acompanhamento HAPO mostrou que os descendentes das mulheres que tiveram diabetes gestacional na gravidez, que não foi tratada por se tratar de um estudo observacional, aos 8-11 anos de idade têm provas de um aumento da resistência à insulina e uma tendência para o aumento da disfunção das células b, independentemente do IMC da criança na adolescência.

9. Na sua vasta experiência na pesquisa na obstetrícia e em todos os temas relacionados, como a diabetes gestacional, dê-nos dicas das áreas ou temas que você considera “quentes” para

o futuro da investigação no campo da saúde da gestante e do feto, pensando em futuros pesquisadores da área da saúde.

Dr. Patrick: Embora o tratamento da diabetes gestacional seja certamente uma área de interesse de investigação, atualmente estamos limitados ao uso de insulina e à consideração do uso de agentes orais como a metformina e/ou o glicoburido. Enquanto muitas organizações preferem o uso de insulina porque não atravessa a placenta, os efeitos em longo prazo dos agentes orais continuam a ser debatidos. A minha opinião pessoal sobre essa questão é que, em vez de nos concentrarmos no tratamento, devemos concentrar-nos na prevenção. Remeto-vos para um estudo que está em curso no nosso laboratório chamado Intervenções de Estilo de Vida em Preparação para a Gravidez ou LIPP, do qual anexeï uma cópia na minha resposta a essas perguntas.

10. Encontramos muitas publicações científicas suas em revistas de alto nível, e muitos desses textos com vários coautores. Gostaria que você nos desse também dicas relativas à produção acadêmica de alta qualidade e como estabelecer parcerias produtivas, pensando nos jovens estudantes que

estão interessados em seguir uma carreira acadêmica profícua.

Dr. Patrick: É preciso estar num ambiente acadêmico, onde haja mentores capazes de fornecer orientação e visão aos jovens investigadores. Para a minha própria carreira, veja-se a referência 1 a tentar compreender a diabetes gestacional e a Medicina Diabética em 2014. Vê-se que estes mentores não precisam de estar no seu próprio campo de interesse específico. Para mim, o meu mentor foi um obstetra cujo interesse particular era a concepção de estudos longitudinais. A experiência de outros mentores estava relacionada com a avaliação de várias técnicas, por exemplo, o Dr. Sims introduziu-me no uso de um procedimento de pinça hiperinsulinémico-euglicêmica. Outros exemplos são o Dr. Boyd Metzger, que foi muito útil em relação à questão dos grandes estudos de observação e pessoas como o Dr. Emilio Herrera foram muito importantes em relação à avaliação do metabolismo lipídico no desenvolvimento da diabetes gestacional. Por último, penso que o estabelecimento de colaboradores nas ciências básicas é um componente importante para a investigação translacional. Embora, teoricamente, se pudesse tentar dominar essas duas áreas, para mim colegas que são cientistas de

base como o Dr. Gernot Desoye e a Dra. Sylvie Hauguel-de Mouzon. O resultado é ter bons mentores, ter uma formação diversificada com diferentes pontos de vista e a capacidade de se manter concentrado na sua área, mas não ao ponto de se tornar um reducionista e de colocar todas as suas hipóteses numa área específica. Também é preciso estar aberto ao que se está a passar na literatura. Pela minha parte, não desenvolvi uma especialização em genética ou epigenética, e mesmo para os investigadores estabelecidos existem sempre áreas sobre as quais se poderia aprender mais, a fim de aprofundar a sua investigação.