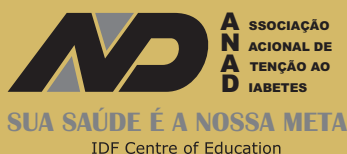


Diabetes Clínica News

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 25 À 29

ÍNDICE

SETEMBRO
2023

1 - DESVENDANDO OS SEGREDOS DA GORDURA MARROM 02

2 - SEMAGLUTIDA NO DIABETES TIPO 1 DE INÍCIO RECENTE 04

3 - AGONISTA ORAL DIÁRIO DO RECEPTOR GLP-1 ORFORGLIPRON PARA ADULTOS COM OBESIDADE ... 05

4 - TAXAS DE MORTALIDADE APÓS O PRIMEIRO INFARTO DO MIOCÁRDIO DIMINUEM NO DIABETES TIPO 2, MAS NÃO NO DIABETES TIPO 1 08

5 - INFLEXIBILIDADE METABÓLICA: MAIS DO QUE 'ENTRADA DE ENERGIA, SAÍDA DE ENERGIA' 06



1 - DESVENDANDO OS SEGREDOS DA GORDURA MARROM

Liam Davenport

8 de setembro de 2023

A gordura marrom, também conhecida como tecido adiposo termogênico, parece atuar como um “sumidouro de nutrientes”, consumindo glicose e lactato, entre outros metabólitos, afirmam pesquisadores norte-americanos em um estudo realizado com camundongos. Os achados sugerem um possível papel desse tecido especial no tratamento da obesidade, e até mesmo do câncer.

A pesquisa, publicada no periódico Nature Metabolism, foi liderada pelo Dr. David A. Guertin, Ph.D., afiliado ao Programa de Medicina Molecular da UMass Chan Medical School, nos Estados Unidos.



Para saber mais sobre o estudo, suas implicações clínicas e se os resultados são aplicáveis em humanos, o Medscape conversou com o Dr. David e pediu que ele explicasse alguns dos conceitos por trás da pesquisa.

O que é a termogênese adaptativa e por que ela é importante na regulação da temperatura corporal?

A termogênese adaptativa é um processo fisiológico que ocorre em um tipo especial de adipócito, denominado adipócito marrom, no qual os lipídios armazenados no compartimento intracelular e os nutrientes retirados da circulação sanguínea são catabolizados para a geração de calor.

O calor gerado por esses adipócitos termogênicos é fundamental para aquecer o sangue e manter a temperatura corporal estável em ambientes frios, o que é especialmente importante em bebês e pequenos mamíferos, os quais são mais sensíveis a baixas temperaturas.

Esse processo é estimulado pelo sistema nervoso simpático, especialmente em resposta à sensação de frio, mas também pode ser

ativado por outros estressores.

Embora a termogênese adaptativa também seja chamada de “termogênese sem tremores”, diferenciando esse processo da produção de calor que ocorre por meio de tremores musculares, as duas formas de geração de calor podem trabalhar em conjunto para manter a temperatura corporal em níveis adequados.

Por que esse mecanismo é considerado um possível alvo terapêutico no tratamento da obesidade?

Os seres humanos adultos têm adipócitos marrons em locais corporais específicos, constituindo o chamado tecido adiposo marrom ou, mais simplesmente, a “gordura marrom”.

Curiosamente, dados clínicos mostram que, quanto maior o teor de gordura marrom, maiores são as chances de proteção contra distúrbios cardiometabólicos associados à obesidade.

Uma vez que a obesidade resulta de um desequilíbrio entre a ingestão calórica e o gasto energético, um possível modelo teórico sugere que os adipócitos marrons poderiam reequilibrar essa balança gastando o excesso de energia (calorias) sob forma de calor, em vez de armazená-lo.

Esse modelo tem sido chamado de “sumidouro de nutrientes”, e a capacidade de ativar esse processo de forma terapêutica é vista como uma estratégia antiobesidade muito atrativa.

Por que é importante entender quais metabólitos circulantes são utilizados pelo tecido adiposo marrom para a realização da termogênese?

Ainda não sabemos exatamente por que a gordura marrom é tão benéfica para a saúde humana e, por isso, existem motivos consideráveis para compreender o seu metabolismo e entender como ela trabalha em conjunto com outros tecidos.

Por exemplo, antes do nosso estudo, não havia uma avaliação quantitativa detalhada de qual a quantidade e quais nutrientes circulantes eram

utilizados pela gordura marrom, ou quais nutrientes específicos a gordura marrom "prefere" usar para a produção de calor — como lipídios, glicose, aminoácidos etc. Conhecer essas informações nos ajuda a identificar estratégias mais precisas para "ativar" o tecido adiposo marrom.

Além disso, em alguns casos, os metabólitos circulantes também têm funções de sinalização celular semelhantes às dos hormônios, que estimulam processos fisiológicos como a termogênese adaptativa. Tecidos altamente metabólicos também devolvem metabólitos à corrente sanguínea, os quais podem enviar sinais ao cérebro e a outros tecidos.

Ainda não temos muitas informações sobre como a gordura marrom pode participar desses processos, por isso nosso estudo também teve como objetivo encontrar esses metabólitos especiais com capacidade de sinalização celular.

Resultados do estudo mostraram que a glicose e o lactato predominam como fontes de combustível para o tecido adiposo marrom. Qual o significado desses achados?

Os principais combustíveis utilizados pela gordura marrom são um assunto debatido há muito tempo.

Nosso estudo sugere que o tecido adiposo marrom em camundongos tem preferência principalmente pela glicose e pelo lactato — que é um metabólito da glicose. Em primeiro lugar, isso nos mostra que os adipócitos termogênicos podem ser especialmente úteis no tratamento da hiperglicemia, ou até mesmo de tumores, ao reduzir a quantidade de glicose circulante.

Além disso, esse achado indica que precisamos nos concentrar mais em entender por que a gordura marrom precisa de tanta glicose. Outros estudos já sugeriram que talvez a glicose não seja usada apenas como combustível para a geração de calor, mas que ela também possa ter outras funções importantes para manter os adipócitos marrons ativos e saudáveis.

Precisamos determinar essas informações para que as estratégias terapêuticas direcionadas aos adipócitos marrons possam ser otimizadas e isso aumente as chances de sucesso.

Vale ressaltar que o nosso estudo foi conduzido em camundongos que tinham livre acesso à alimentação. Se os animais estivessem em jejum, eles utilizariam mais lipídios circulantes para complementar a falta de glicose disponível. No entanto, consideramos que uma quantidade basal de glicose ainda era necessária.

Quais poderiam ser as implicações clínicas dos seus resultados, se replicados em humanos?

Os achados sugerem que a glicose seja um recurso importante e imprescindível para os adipócitos termogênicos e, além disso, que ela seja mais do que apenas uma fonte de carbono.

Entender essas outras funções da glicose pode nos dar informações sobre mecanismos capazes de estimular essas células ou ajudar a explicar por que indivíduos com sobrepeso ou obesidade e que são resistentes à insulina têm uma gordura marrom menos ativa, considerando que a insulina estimula a captação de glicose.

Além da glicose, se algum desses outros metabólitos produzidos ou liberados pela gordura marrom tiver funções sinalizadoras benéficas, talvez seja possível simular esses efeitos por meio de fármacos.

Com que facilidade você acredita que seus achados poderiam ser aplicados em pacientes humanos?

Fundamentalmente, os mecanismos celulares básicos responsáveis pela termogênese adaptativa são provavelmente os mesmos em camundongos e humanos, mas a sinalização relacionada ao sistema nervoso simpático é um pouco diferente.

É por isso que é importante analisar detalhadamente o metabolismo da gordura marrom em modelos com camundongos para

encontrar vias fundamentais para os mecanismos básicos da termogênese adaptativa tanto em camundongos como em humanos, o que poderia evidenciar oportunidades terapêuticas únicas.

Outro grande desafio na comparação entre humanos e camundongos é que os humanos normalmente mantêm o ambiente aquecido, de modo que a sua gordura marrom não é tão ativa.

Os camundongos, por outro lado, frequentemente passam a vida inteira em instalações mantidas em temperatura ambiente, em torno de 22 °C. Embora essa temperatura seja confortável para os humanos que trabalham com esses animais, esse mesmo valor é considerado frio para um camundongo pequeno e, portanto, sua gordura marrom está constantemente ativa.

Podemos mudar o ambiente do camundongo para alterar a atividade da gordura marrom no seu organismo, mas isso não pode ser feito com seres humanos, o que dificulta estudos comparativos.

Ainda assim, estudos demonstraram que indivíduos que vivem em climas frios geralmente têm mais gordura marrom e, inversamente, os camundongos criados em ambientes mais quentes têm gordura marrom bastante semelhante à gordura marrom humana.

Quais as próximas pesquisas que você já tem planejadas ou deseja realizar nessa área?

Essa é a parte mais divertida do nosso trabalho, e tenho a sorte de ter uma equipe incrível trabalhando com dedicação para solucionar essas questões.

Uma delas é descobrir por que a glicose é tão importante para essas células fascinantes, e isso deve nos manter ocupados durante alguns anos. Também precisamos modificar as condições alimentares usadas nos estudos para determinar se o corpo prioriza o uso de glicose para a termogênese adaptativa mesmo quando ela não está disponível de forma

abundante.

Outro objetivo é testar se algum dos outros metabólitos que identificamos tem funções bioativas. Também descobrimos um papel único para o metabolismo da glutamina na gordura marrom, através do consumo de aminoácidos. Entretanto, esse processo ainda não foi totalmente elucidado.

Por fim, queremos entender como e por que a gordura marrom protege outros órgãos de doenças metabólicas, e tudo isso é apenas o começo. ■

2 - SEMAGLUTIDA NO DIABETES TIPO 1 DE INÍCIO RECENTE

A maioria dos pacientes com Diabetes Tipo 1 de início recente apresenta reserva substancial de células beta intactas. Assim, analisamos a eficácia da semaglutida, um agonista do GLP-1, em pacientes com diagnóstico recente de Diabetes Tipo 1.

De 2020 a 2022, em nosso centro, incluímos 10 pacientes com idades entre 21 e 39 anos que iniciaram o tratamento com semaglutida dentro de 3 meses após o diagnóstico de Diabetes tipo 1 em uma análise retrospectiva dos resultados metabólicos em 1 ano. No momento do diagnóstico, 4 dos 10 pacientes apresentavam cetoacidose diabética, enquanto os demais apresentavam poliúria, polidipsia e perda de peso. Nove pacientes apresentavam anticorpos contra a descarboxilase do ácido glutâmico e um apresentava autoanticorpos contra o antígeno 2 das ilhotas. No momento do diagnóstico, o nível médio (\pm DP) de hemoglobina glicada era de $11,7 \pm 2,1\%$ e o nível de peptídeo C em jejum era de $0,65 \pm 0,33$ ng. por mililitro. Todos os pacientes estavam recebendo insulina basal e prandial padrão.

A semaglutida foi iniciada na dose semanal de 0,125 mg para monitorar os efeitos colaterais e evitar hipoglicemia. Posteriormente, a dose de insulina prandial foi ajustada para baixo, enquanto a dose de semaglutida foi ajustada até um máximo de 0,5 mg semanalmente. A

dose basal de insulina foi reduzida de acordo com dados da monitorização contínua da glicemia. A ingestão de carboidratos foi restrita em todos os pacientes.

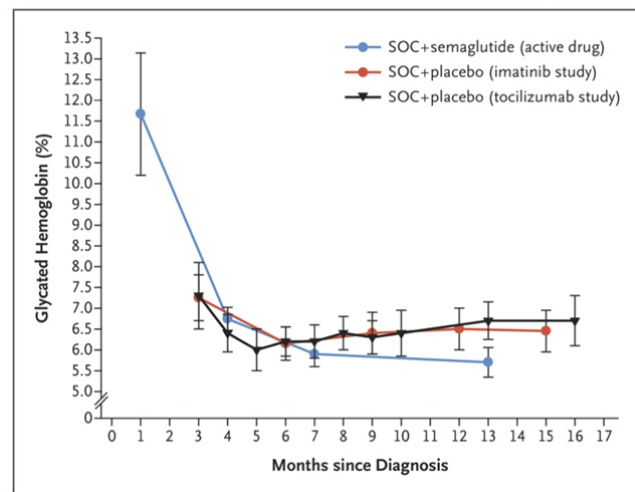
A insulina prandial foi eliminada em todos os pacientes em 3 meses, e a insulina basal foi eliminada em 7 pacientes em 6 meses. Essas doses foram mantidas até o final do período de acompanhamento de 12 meses. O nível médio de hemoglobina glicada caiu para $5,9 \pm 0,3\%$ aos 6 meses e para $5,7 \pm 0,4\%$ aos 12 meses. O nível de peptídeo C em jejum aumentou em todos os pacientes para uma média de $1,05 \pm 0,40$ ng por mililitro, e o tempo dentro do alvo foi de $89 \pm 3\%$ de acordo com o monitoramento contínuo da glicose. Foi registrada hipoglicemia leve durante o período em que a dose de semaglutida foi aumentada. Após a estabilização da dose, não foram relatados episódios de hipoglicemia, nem relatos de cetoacidose diabética ou outros efeitos colaterais graves.

Como não tínhamos nossos próprios dados de controle nesta análise retrospectiva, revisamos dados de pacientes que estavam recebendo terapia com insulina em grupos controle em quatro estudos envolvendo pacientes com Diabetes Tipo 1 de início recente (Tabela S1). Esses pacientes apresentaram melhora inicial nos níveis de hemoglobina glicada durante os primeiros 6 meses. A partir daí, todos apresentaram aumento do nível de hemoglobina glicada, achado condizente com o fim do chamado “período de lua de mel” no tratamento do Diabetes Tipo 1 de início recente (Figura 1). É possível que diferenças entre as populações possam ter afetado tais resultados.

Figura 1. Níveis de hemoglobina glicada em pacientes com Diabetes Tipo 1 recentemente diagnosticado.

São mostrados os níveis de hemoglobina glicada após o início do tratamento com semaglutida em 10 pacientes adultos que receberam recentemente um diagnóstico de Diabetes Tipo 1 em um único centro, em comparação com dados históricos de grupos controle de adultos em dois ensaios com estimativas pontuais disponíveis e faixas de

variabilidade de artigos referenciados. Os pacientes nos grupos controle estavam recebendo terapia padrão, que consistia em educação sobre Diabetes Tipo 1, tratamento com insulina com ou sem monitoramento contínuo da glicose e placebo. Todos os pacientes do grupo semaglutida estavam recebendo terapia padrão com insulina basal e prandial antes de iniciar a semaglutida.



Ao todo, nossas observações preliminares apoiam a necessidade de ensaios clínicos prospectivos e randomizados com um número maior de pacientes para investigar mais detalhadamente essa abordagem. Nesta pequena série de casos descobrimos que o início da semaglutida logo após o diagnóstico de Diabetes Tipo 1 foi associado à eliminação da insulina prandial em todos os 10 pacientes e da insulina basal na maioria dos pacientes juntamente com o aumento dos níveis de peptídeo C e melhor controle glicêmico durante o ano de observação. ■

3 - AGONISTA ORAL DIÁRIO DO RECEPTOR GLP-1 ORFORGLIPRON PARA ADULTOS COM OBESIDADE

7 de Setembro de 2023

A obesidade é um importante fator de risco para muitas das principais causas de doenças e morte em todo o mundo. São necessários dados sobre a eficácia e segurança do agonista do receptor não peptídico do GLP-1 Orforglipron como terapia oral uma vez ao dia para redução de peso em adultos com

obesidade.

Métodos

Neste estudo de fase 2, randomizado e duplo-cego, incluímos adultos com obesidade ou com sobrepeso e pelo menos uma condição coexistente relacionada ao peso e sem Diabetes. Os participantes foram randomizados para receber orforglipron em uma de quatro doses (12, 24, 36 ou 45 mg) ou placebo uma vez ao dia durante 36 semanas. A alteração percentual em relação ao valor basal no peso corporal foi avaliada na semana 26 (desfecho primário) e na semana 36 (desfecho secundário).

Resultados

Um total de 272 participantes foram submetidos à randomização. No início do estudo, o peso corporal médio era de 108,7 kg e o índice de massa corporal médio era de 37,9. Na semana 26, a alteração média do peso corporal em relação ao valor basal variou de -8,6% a -12,6% nas coortes de dose de orforglipron e de -2,0% no grupo placebo. Na semana 36, a alteração média variou de -9,4% a -14,7% com orforglipron e foi de -2,3% com placebo. Uma redução de peso de pelo menos 10% na semana 36 ocorreu em 46 a 75% dos participantes que receberam orforglipron, em comparação com 9% que receberam placebo. O uso de orforglipron levou à melhora de todas as medidas cardiometabólicas pré-especificadas e relacionadas ao peso. Os eventos adversos mais comuns relatados com orforglipron foram eventos gastrointestinais, que foram leves a moderados, ocorreram principalmente durante o aumento da dose e levaram à descontinuação do orforglipron em 10 a 17% dos participantes em todas as coortes de dose. O perfil de segurança do orforglipron foi consistente com o da classe de agonistas do receptor GLP-1.

Discussão

Neste estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo com orforglipron, os participantes de todas as coortes de dose (12, 24, 36 e 45 mg) tiveram

uma diminuição maior em relação ao valor basal no peso corporal do que aqueles no grupo placebo, tanto às 26 semanas (desfecho primário) como às 36 semanas (desfecho secundário). As reduções no IMC e na circunferência da cintura também foram maiores com orforglipron do que com placebo. O orforglipron foi associado à eficácia na redução de peso e à segurança semelhante à dos agonistas do receptor GLP-1 injetáveis que já foram aprovados para controle de peso.

Dadas as opções de tratamento atualmente disponíveis para controle de peso, existe uma necessidade não atendida de uma terapia oral à base de incretinas com eficácia semelhante à dos agonistas do receptor GLP-1 injetáveis. Tal terapia tem o potencial de aumentar a aceitação do tratamento, a adesão ao tratamento, a facilidade de uso e o uso persistente.

Liraglutida (3,0 mg uma vez ao dia) e semaglutida (2,4 mg uma vez por semana) são os únicos agonistas do receptor GLP-1 aprovados para controle de peso; ambos são injetáveis à base de peptídeos. Os ensaios de fase 3 com liraglutida (estudo SCALE) e semaglutida (estudo STEP 1) mostraram redução de peso significativa às 56 semanas e 68 semanas, respectivamente, com uma redução média de 9,2% com liraglutida e 16,9% com semaglutida. Este ensaio de fase 2 com orforglipron mostrou redução de peso variando de 8,6% a 12,6% em 26 semanas e variando de 9,4% a 14,7% em 36 semanas.

A semaglutida (3, 7 ou 14 mg uma vez ao dia) com o intensificador de permeação salcaprozato de sódio (SNAC) é o único agonista oral do receptor GLP-1 disponível e foi aprovado para o tratamento do Diabetes Tipo 2, mas não para controle de peso. Para absorção suficiente, este medicamento deve ser tomado pelo menos 30 minutos antes da primeira ingestão de alimentos, bebidas ou outros medicamentos orais do dia e com no máximo 30 ml de água pura. No ensaio PIONEER 1, o uso da dose mais elevada de semaglutida oral (14 mg) levou a uma redução de peso de 2,3 kg após 26 semanas entre pacientes com Diabetes Tipo 2.

Doses mais altas de semaglutida oral (25 e 50 mg) estão na fase 3 de desenvolvimento para o tratamento de Diabetes Tipo 2 e obesidade. Um recente comunicado de imprensa relatou que o uso de semaglutida oral levou a perda de peso semelhante à observada com semaglutida injetável entre pacientes com obesidade (no ensaio STEP 1), com eventos adversos gastrointestinais semelhantes aos observados com os agonistas do receptor GLP-1 injetáveis; no entanto, as doses mais elevadas ainda requerem restrições rigorosas de alimentos e água e um intensificador de absorção. O danuglipron, um agonista oral do receptor GLP-1 de moléculas pequenas, também está em desenvolvimento e foi associado a poucos eventos adversos em ensaios de fase 1 e fase 2 envolvendo pacientes com Diabetes Tipo 2.

Para o orforglipron, o mecanismo de ativação do receptor GLP-1 pode contribuir para a eficácia do medicamento. A ação do orforglipron no receptor GLP-1 produz sinalização de AMPc semelhante à produzida pelo GLP-1 nativo, mas leva à baixa ativação da via da β -arrestina, que regula a internalização do receptor. Este efeito de sinalização tendenciosa também é uma característica da ação da tirzepatida no receptor GLP-1, e a tirzepatida demonstrou potente redução da glicose e eficácia na redução de peso nos ensaios SURPASS e SURMOUNT.

Neste ensaio, o orforglipron produziu redução de peso em todas as doses avaliadas. Uma redução de peso de pelo menos 10% em 26 semanas ocorreu em até 71% dos participantes que receberam orforglipron. Apesar do período experimental relativamente curto, a perda de peso observada neste estudo foi semelhante à observada com agonistas do receptor GLP-1 injetáveis que foram aprovados para controle de peso. Além disso, a perda de peso ainda não tinha estabilizado às 36 semanas, o que sugere a possibilidade de perda de peso adicional com tratamento mais prolongado. A magnitude da perda de peso observada neste estudo atende à meta atualmente recomendada para redução de peso que se espera resulte em melhora em muitas

condições coexistentes associadas à obesidade. Mais estudos são necessários para estabelecer se os benefícios à saúde observados com os agonistas do receptor de GLP-1 injetáveis são compartilhados pelo orforglipron.

O perfil de segurança do orforglipron foi consistente com o da classe de agonistas do receptor GLP-1 nos estudos de fase 2. Os eventos adversos mais comuns relatados com orforglipron foram eventos gastrointestinais leves a moderados. A coorte de dose de 24 mg teve a maior incidência de eventos gastrointestinais, possivelmente devido à dose inicial mais elevada (3 mg por 2 semanas) seguida pelo rápido aumento da dose (semanalmente) até que a dose de manutenção fosse atingida. Nesta coorte de dose, a incidência de náuseas e vômitos foi superior nas primeiras 2 semanas e depois diminuiu.

Embora os eventos gastrointestinais tenham ocorrido com uma incidência superior à desejada, permitiram-nos encontrar as doses mais eficazes. O padrão de eventos gastrointestinais foi informativo, assim como a incidência (para náuseas, 37 a 58% com orforglipron e 10% com placebo; para vômitos, 14 a 32% com orforglipron e 6% com placebo). Estes resultados sugerem que doses iniciais mais baixas e um aumento mais lento da dose são indicados para reduzir eventos gastrointestinais e atingir a dose alvo; este é o conceito usado para agonistas do receptor GLP-1 injetáveis. No entanto, mesmo as doses de manutenção mais baixas avaliadas de orforglipron tiveram benefícios clinicamente relevantes no que diz respeito à redução de peso. Estão previstos ajustes na dose inicial e no esquema de escalonamento da dose no programa de fase 3 para a possível redução de eventos gastrointestinais.

Semelhante a outros agonistas do receptor GLP-1, o orforglipron produziu melhorias na pressão arterial e nos níveis de lipídios circulantes. Quando anormais, estes níveis são factores de risco cardiovascular, pelo que tais melhorias podem levar a benefícios cardiovasculares, que foram observados com a

classe de agonistas do receptor GLP-1. Se esses efeitos de classe são compartilhados pelo orforglipron ainda precisa ser investigado. O orforglipron foi associado a aumentos de pulso que foram consistentes, em magnitude e evolução temporal, com aqueles observados com outros agonistas dos receptores GLP-1. Os aumentos da pulsação resultaram no escrutínio dos agentes da classe, mas vários ensaios destes agentes que avaliaram os resultados cardiovasculares mostraram um benefício líquido global, o que mitiga as preocupações relativas aos efeitos a longo prazo destes aumentos da pulsação.

As limitações deste ensaio estão relacionadas com as características do desenho de um ensaio de fase 2, nomeadamente as relativamente poucos indivíduos em cada grupo de ensaio e a população homogênea, que foi inscrita em apenas três países e incluiu uma elevada percentagem de mulheres e participantes brancos. Esses recursos podem limitar a generalização. Os eventos gastrointestinais ocorreram com uma incidência superior à desejada devido à necessidade de exploração de regimes alternativos de aumento da dose. Os pontos fortes deste estudo incluem o desenho randomizado, duplo-cego e controlado por placebo; a exploração da faixa de dose; e os bons níveis de adesão e retenção de participantes.

O orforglipron oral diário foi associado à redução de peso e benefícios relacionados que parecem ser semelhantes aos resultados de eficácia observados com agonistas do receptor GLP-1 injetáveis que já foram aprovados para controle de peso. ■

4 - TAXAS DE MORTALIDADE APÓS O PRIMEIRO INFARTO DO MIOCÁRDIO DIMINUEM NO DIABETES TIPO 2, MAS NÃO NO DIABETES TIPO 1

13 de Setembro de 2023

Principais conclusões:

- As taxas de mortalidade por todas as causas e cardiovasculares após um infarto do

miocárdio incidente diminuíram de 2006 a 2020 para adultos com Diabetes Tipo 2.

- Adultos com Diabetes Tipo 1 não tiveram alterações nas taxas de mortalidade após o primeiro IM.
- As taxas de mortalidade por todas as causas e cardiovasculares permaneceram estáveis entre 2006 e 2020 para pessoas com Diabetes Tipo 1 que tiveram um infarto do miocárdio pela primeira vez, apesar das taxas de mortalidade terem diminuído para Diabetes Tipo 2, de acordo com dois apresentadores.

Nos dados que serão apresentados na reunião anual da European Association for the Study of Diabetes, as taxas de mortalidade por todas



as causas e mortes cardiovasculares e eventos adversos graves após um primeiro infarto do miocárdio diminuíram anualmente para indivíduos sem Diabetes e para aquelas com Diabetes Tipo 2 de 2006 a 2020. No entanto, os adultos com Diabetes Tipo 1 não tiveram alterações na mortalidade ou no risco de eventos cardiovasculares adversos importantes após um primeiro infarto do miocárdio durante o mesmo período.

“Como este é um estudo observacional, não podemos dizer nada sobre a causalidade”, disse Thomas Nyström, MD, professor do departamento de ciência clínica e educação do Karolinska Institutet em Estocolmo, a Healio. “No entanto, a falta de uma tendência de declínio significativo da mortalidade em pessoas com Diabetes Tipo 1 após terem um primeiro infarto do miocárdio é importante, e os diabetologistas e cardiologistas devem prestar atenção a isso.”



Os pesquisadores obtiveram dados de registros nacionais de saúde de 243.170 pessoas sem Diabetes (idade média, 73 anos; 38,1% mulheres), 48.321 pessoas com Diabetes

Tipo 2 (idade média, 75 anos; 38,1% mulheres) e 2.527 com Diabetes Tipo 1 (idade média, 62 anos; 43,6% mulheres) que tiveram um infarto do miocárdio pela primeira vez em 2006- 2020. Os pesquisadores coletaram dados de mortalidade por todas as causas, morte cardiovascular e eventos cardiovasculares adversos importantes, que foram um composto de acidente vascular cerebral não fatal, infarto do miocárdio não fatal, morte cardiovascular e hospitalização por insuficiência cardíaca. O período máximo de acompanhamento para cada adulto foi de 1.095 dias. Os HRs foram estimados em blocos de 3 anos e continuamente a partir da data em que cada pessoa entrou no estudo.

A proporção de IM classificada como elevação do segmento ST foi de 29% em adultos com Diabetes Tipo 1, 30% naqueles com Diabetes Tipo 2 e 39% em adultos sem Diabetes. Após ajuste para múltiplas variáveis, os adultos sem Diabetes tiveram uma diminuição anual na mortalidade por todas as causas após IM de 1,9%. Adultos com Diabetes Tipo 2 também tiveram um declínio na mortalidade por todas as causas de 1,3% ao ano. Nenhuma mudança na mortalidade por todas as causas após IM foi observada para aqueles com Diabetes Tipo 1.

As taxas de morte CV após o primeiro infarto do miocárdio diminuíram 2% anualmente para pessoas sem Diabetes e 1,6% para aquelas com Diabetes Tipo 2, sem alteração significativa observada entre adultos com Diabetes Tipo 1.

As principais taxas de eventos cardiovasculares adversos diminuíram anualmente em 2,3% para pessoas sem Diabetes e em 1,9% para adultos com Diabetes Tipo 2, em comparação com nenhuma alteração no grupo de Diabetes Tipo 1.

“São necessários mais estudos que investiguem, por exemplo, novos biomarcadores para o risco de mortalidade cardiovascular em pessoas com Diabetes Tipo 1”, disse Nyström. “Além disso, os estudos que investigam a base das doenças cardiovasculares em pessoas com Diabetes Tipo 1 em comparação com indivíduos com

Diabetes Tipo 2 e sem Diabetes são necessários.” ■

5 - INFLEXIBILIDADE METABÓLICA: MAIS DO QUE 'ENTRADA DE ENERGIA, SAÍDA DE ENERGIA'

30 de Agosto de 2023

Ao quebrar o jejum, se for consumida uma refeição que contenha carboidratos, a glicose plasmática aumenta e a insulina é liberada para promover a utilização da glicose. Esta mudança na disponibilidade de substrato de jejum para alimentação deve levar à oxidação dos carboidratos disponíveis. Quando tais condições são simuladas experimentalmente, vários estudos revelaram uma resposta embotada aos carboidratos disponíveis como uma marca fisiopatológica da obesidade e do Diabetes Tipo 2. Este fenótipo aberrante é um componente chave da saúde metabólica.

Inflexibilidade Metabólica e Saúde

O equilíbrio energético e a sua relação com o controlo do peso – ingestão e gasto de calorias – são os principais componentes da equação “energia que entra, energia que sai”, mas existem certos aspectos do metabolismo relacionados com a forma como a energia é utilizada. Embora não contribuam diretamente para o equilíbrio energético, são componentes essenciais da saúde metabólica. Um desses componentes é a flexibilidade metabólica.

A flexibilidade metabólica representa a capacidade do corpo de se ajustar às mudanças na disponibilidade de substratos energéticos. Isto é particularmente evidente na transição dos estados de jejum para estados alimentados. Na condição de jejum, a falta de combustíveis dietéticos deve levar à oxidação das gorduras armazenadas.

A resposta ao estado alimentado depende do combustível primário consumido durante a refeição, sendo um estado “flexível” definido como uma mudança para a oxidação do combustível predominante na refeição (carboidratos versus gordura). A flexibilidade

metabólica é uma construção fisiológica complexa que ocorre nos níveis celular, tecidual e de todo o corpo e é modulada por uma rede complexa de fatores biológicos e comportamentais.

Esta adaptação fisiológica às demandas de combustível é aberrante em doenças metabólicas, como obesidade e Diabetes Tipo 2, e é denominada inflexibilidade metabólica. A inflexibilidade metabólica está frequentemente associada à resistência à insulina envolvendo músculo esquelético, fígado e tecido adiposo através de mecanismos relacionados à função mitocondrial e ao acúmulo de lipídios.

Embora haja algum debate sobre se a inflexibilidade metabólica por si só, depois de contabilizada a captação deficiente de glicose celular, é um mecanismo causal na resistência à insulina, está claro que a incapacidade de responder adequadamente às demandas de combustível é uma característica fisiopatológica que contribui para o status insulino-resistente comum na obesidade e Diabetes Tipo 2.

Medindo a inflexibilidade metabólica

Dada a importância da flexibilidade metabólica, como ela é medida? Existem duas abordagens principais: clamps euglicêmicos hiperinsulinêmicos – atualmente considerados o padrão ouro – e calorimetria indireta de sala inteira. Ambos os métodos centram-se em desafios de substrato para avaliar a transição do estado de jejum para o estado alimentado (substrato único, como um teste oral de tolerância à glicose ou refeições mistas).

Com clamps euglicêmicos hiperinsulinêmicos, a insulina plasmática é infundida para atingir um estado de hiperinsulinemia determinado a priori, seguida pela infusão de uma quantidade variável de glicose para manter a euglicemia. A avaliação da relação de troca respiratória medida por calorimetria indireta (taxa de troca respiratória [RER], a relação entre a produção de dióxido de carbono e o consumo de oxigênio) fornece informações sobre quão bem um indivíduo muda da oxidação de gordura no estado de jejum para a oxidação de glicose no

estado hiperinsulinêmico.

Com a calorimetria indireta de sala inteira, a abordagem tradicional avalia a mudança no RER de condições de jejum para condições estimuladas com alimentação, semelhante à calorimetria indireta realizada durante pinças. Mas o desafio da refeição é mais fisiológico do que a infusão de glicose durante um clamp, e a precisão dos calorímetros de sala inteira para avaliar o RER leva a uma avaliação mais confiável da oxidação do substrato.

Abordagens mais contemporâneas avaliaram a cinética do RER desde o estado de jejum até o estado de alimentação em vários momentos do dia, usando calorimetria indireta de 24 horas de sala inteira para revelar a dinâmica abrangente da flexibilidade metabólica. Atualmente, não existem diagnósticos clinicamente acessíveis confiáveis para a inflexibilidade metabólica, embora existam produtos e programas comerciais que pretendem testar e tratar a flexibilidade metabólica.

Estratégias para corrigir a inflexibilidade metabólica

O que pode ser feito clinicamente para melhorar a flexibilidade metabólica em pacientes que provavelmente serão inflexíveis, como aqueles com obesidade ou Diabetes Tipo 2? As mesmas intervenções no estilo de vida que melhoram a sensibilidade à insulina também melhoram a utilização de combustível e, portanto, a flexibilidade metabólica. Isso inclui exercícios e restrição calórica (contínua ou intermitente).

Além disso, estão sob investigação ativa abordagens farmacêuticas potenciais para melhorar a flexibilidade metabólica, visando pontos-chave no metabolismo, como proteína quinase ativada por AMP (AMPK), sirtuínas, alvo de rapamicina em mamíferos (mTOR) e receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs).

Ver o metabolismo energético como um paradigma linear de entrada/saída de energia exclui a jornada que a energia percorre dentro do corpo à medida que é usada. Embora a

eficiência e adequação desta jornada possam não afetar diretamente o peso corporal, é uma consideração importante para a saúde metabólica. A inflexibilidade metabólica é um componente da utilização de energia que pode ter um impacto na saúde dos seus pacientes e pode ser abordada dentro dos paradigmas de cuidados habituais para controlar o peso e a sensibilidade à insulina. ■