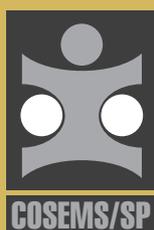
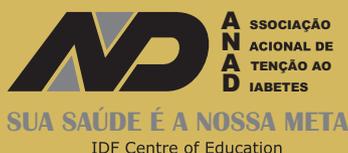




Diabetes Clínica News

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 23 À 27

ÍNDICE

**O
U
T
U
B
R
O

2023**

01 - PERDA DE PESO COM TIRZEPATIDA SE MANTÉM POR PELO MENOS 1 ANO 02

02 - A OBESIDADE METABOLICAMENTE SAUDÁVEL EXISTE? 04

03 - TRIAGEM UNIVERSAL: UMA VIRADA DE JOGO NA DETECÇÃO PRECOCE E NO TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 1 06

04 - MARCADORES GENÉTICOS PODEM AJUDAR A IDENTIFICAR PESSOAS EM RISCO DE DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA 07

05 - UM LIMIAR MAIS BAIXO DE HBA1C PODE LEVAR A UM DIAGNÓSTICO MAIS PRECOCE E AO TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2 EM MULHERES COM MENOS DE 50 ANOS 09

06 - PERDA DE GORDURA ABDOMINAL PODE SER A CHAVE PARA REVERTER O PRÉ-DIABETES 11

01 - PERDA DE PESO COM TIRZEPATIDA SE MANTÉM POR PELO MENOS 1 ANO

October 06, 2023

CONFERENCE NEWS EASD 2023



A tirzepatida “twincretina” (Mounjaro) continuou a produzir “perda de peso altamente significativa” quando o medicamento foi continuado num ensaio de follow-up de 1 ano, e aqueles que interromperam o medicamento recuperaram algum peso, mas não todo.

No estudo SURMOUNT-4 da Eli Lilly com 783 adultos com obesidade ou sobrepeso, mas sem Diabetes, que tomaram o medicamento por 36 semanas, aqueles randomizados para continuar tomando o medicamento por mais 52 semanas tiveram uma perda média de peso de 26,0%, enquanto aqueles randomizados para descontinuar o medicamento e mudar para placebo recuperaram algum peso, mas ainda mantiveram uma perda de peso de 9,5% em relação ao valor basal em 88 semanas. Não houve efeitos adversos inesperados.

"A perda de peso que vimos no ensaio SURMOUNT-4 foi, como esperado, muito, muito boa. É realmente incrível onde estamos agora no tratamento da obesidade em comparação com onde estávamos há 5 ou 10 anos atrás. Nós estamos no meio de uma revolução no tratamento de doenças cardiometabólicas", disse o investigador do estudo Louis J. Aronne, MD, durante sua apresentação dos dados na *Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes* (EASD). Aronne é diretor do *Comprehensive Weight Control Center*, Divisão de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Weill Cornell Medicine, Nova York, NY. Lilly anunciou os resultados principais do SURMOUNT-4 e de



**Weill Cornell
Medicine**

outro ensaio de perda de peso SURMOUNT-3 em julho de 2023. Os resultados detalhados deste último serão apresentados na *Obesity Week*, que foi realizada de 14 a 17 de outubro em Dallas, Texas. Os resultados de dois outros ensaios, SURMOUNT-1 e SURMOUNT-2, foram relatados anteriormente.

A *Food and Drug Administration* dos EUA aprovou a tirzepatida para o tratamento da Diabetes tipo 2 em maio de 2022 e espera-se que anuncie uma decisão no final de 2023 para a utilização do medicamento para tratar a perda de peso em pessoas com ou sem Diabetes.



Na EASD, o comentador independente Jens Juul Holst, do Departamento de Ciências Biomédicas da Universidade de Copenhagen, na Dinamarca, disse que o SURMOUNT-4 "é um resultado fantástico. É uma enorme perda de peso, e é absolutamente verdade que estamos a nos aproximar de resultados equivalentes à cirurgia bariátrica".



No entanto, Holst questionou se a adição de um agonista do polipeptídeo insulino-trópico dependente de glicose (GIP) ao agonista do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) na tirzepatida realmente acrescenta muito em comparação com agonistas do receptor GLP-1 de agonista isolado, como a semaglutida. Ele observou que a aparente maior perda de peso com o agente agonista duplo pode ser devida a diferenças de dosagem e que o mesmo resultado poderia ser alcançado com doses equivalentes de semaglutida em pessoas com obesidade, mas não com Diabetes. E, acrescentou, o perfil de efeitos colaterais é semelhante.

Ele também questionou se o SURMOUNT-4 era realmente um ensaio de “manutenção”, em comparação com pelo menos 2 anos em

ensaios com liraglutida e mais de 20 anos agora com cirurgia bariátrica. Holst disse: "O verdadeiro problema é que as questões importantes na terapia com GLP-1 não são respondidas neste ensaio. O que você faz depois de interromper o ensaio? É quando realmente estamos falando sobre manutenção. Você deve reduzir a dose? Mudar para outro complexo? Mandar as pessoas para casa e dizer adeus? Isso vai ser muito, muito importante."

Além disso, "Será que as pessoas vão parar de tomar a droga e, se o fizerem, por quê? Essa é uma pergunta sem resposta no momento... Isso é algo sobre o qual não falamos... As pessoas param de comer porque perderam o apetite. Eles perderam o prazer de comer. Eles perderam o prazer e a recompensa de ter uma bela refeição. Quanto tempo você aguenta isso? Essa é uma questão real. "

Apesar dos ótimos resultados, observou Aronne, houve recuperação de peso entre as pessoas que interromperam o medicamento, mas "curiosamente, elas não retornaram ao valor basal. A inclinação continua a aumentar e, com tempo suficiente, provavelmente voltariam ao valor basal eventualmente, mas ainda assim não tinha chegado lá às 52 semanas."

Comparado com um peso médio de 107,3 kg (236 lb) no início do estudo, o peso médio dos participantes foi de 85,2 kg (187,8 lb) após 36 semanas. Aqueles que descontinuaram a tirzepatida recuperaram o peso para uma média de 97,0 kg (213,8 lb), enquanto aqueles que continuaram a tomar o medicamento caíram para uma média de 79,1 kg (174,4 lb).

Entre os participantes que continuaram com a tirzepatida, 95% alcançaram pelo menos 5% de perda de peso, em comparação com 69% no grupo placebo. Além disso, 72,6% versus 11,6% dos que receberam tirzepatida versus placebo, respectivamente, alcança-

ram pelo menos 20% de perda de peso e 56,6% versus 4,0% alcançaram pelo menos 25% de perda de peso.

"O que vemos aqui é uma perda de peso equivalente à obtida com a gastrectomia vertical, o procedimento bariátrico mais comumente realizado. Este tem sido o objetivo de muitas pessoas na área do tratamento médico da obesidade, alcançar a mesma magnitude de perda de peso que alcançado por nossos colegas cirúrgicos. Isso sugere que estamos chegando lá", disse Aronne.

Os resultados cardiometabólicos seguiram padrões semelhantes. Houve uma perda geral da circunferência da cintura de 17,8 cm em 36 semanas. Às 52 semanas, a redução em relação ao valor basal foi de mais 22,5 cm no grupo que continuou a tirzepatida versus uma reversão para 9,3 cm abaixo do valor basal no grupo placebo. Esse resultado foi "uma boa melhora em ambos os grupos e melhor do que eu esperava após interromper a medicação por 1 ano. Se você fizer as contas, uma queda de 9,3 cm é cerca de três a quatro presilhas de cinto, também um resultado muito bom", disse Aronne.

Mudanças significativas na pressão arterial sistólica e diastólica, A1c, glicemia de jejum, insulina de jejum e lipídios foram semelhantes aos ensaios SURMOUNT anteriores às 36 semanas e mostraram padrões semelhantes aos da perda de peso às 52 semanas, com regressão no grupo de descontinuação, mas manutenção de algum benefício e melhoria contínua no grupo que continuou com a tirzepatida.

A A1c, por exemplo, caiu em média 0,5 ponto percentual em 36 semanas e, em 52 semanas, as reduções foram de 0,2 versus 0,6 ponto percentual nos grupos de placebo e de continuação de tirzepatida, respectivamente. "Esta é uma descoberta muito interessante quando se pensa na possibilidade de prevenção do Diabetes. Tenho certeza de

que este será o assunto de novos estudos”, comentou Aronne.

Os eventos adversos foram comuns, tal como aconteceu com os ensaios anteriores com tirzepatida e os da classe das incretinas em geral. Durante as 36 semanas de *run-in* com aumento da dose do medicamento, 68,2% dos participantes experimentaram eventos relacionados ao medicamento.

Entretanto, apenas 7,0% descontinuaram o medicamento devido a eventos adversos. Durante o período randomizado de 52 semanas, eventos emergentes do tratamento relacionados ao medicamento do estudo foram relatados por 26,3% daqueles que continuaram com a tirzepatida versus 10,4% que receberam placebo. No entanto, os eventos adversos graves não diferiram entre os grupos. Tal como no passado, a maioria dos acontecimentos adversos foram gastrointestinais e foram caracterizados como leves a moderados.

Durante o período randomizado de 52 semanas, diarreia (10,7% vs 4,8%), náusea (8,1% vs 2,7%) e vômitos (5,7% vs 1,2%) foram mais comuns no grupo que continuou a tirzepatida.

As enzimas pancreáticas aumentaram com a tirzepatida, mas permaneceram dentro da faixa normal. Durante o período de *run-in*, não houve diferença entre os grupos no relato de colelitíase, uma complicação conhecida da perda de peso, mas esta condição foi mais comum no grupo placebo após o período de acompanhamento. As enzimas hepáticas diminuíram com a tirzepatida durante o período de introdução e aumentaram às 52 semanas, mas permaneceram dentro da faixa normal em ambos os grupos de estudo.

A frequência cardíaca atingiu o pico durante o aumento da dose e diminuiu durante o resto do período do estudo, com diferenças de +3,3 batimentos/min com tirzepatida

versus -2,1 com placebo na semana 88, “consistente com observações anteriores com terapias de obesidade injetáveis baseadas em incretinas, ” Aronne observou.

Com relação a essa descoberta, Holst comentou: “O aumento da frequência cardíaca foi conforme o esperado ou maior? Foi um aumento bastante pronunciado. Poderia haver um efeito cardiovascular do GIP? Existem efeitos do GIP no coração. Isso é algo que iremos temos que olhar muito mais de perto no futuro”. ■

02 - A OBESIDADE METABOLICAMENTE SAUDÁVEL EXISTE?

CONFERENCE REPORT EASD 2023
11 de outubro de 2023



A adiposidade resultante da obesidade desempenha um papel fundamental

univadis[®] from Medscape

no Diabetes e em outras doenças cardiometabólicas. “A obesidade é o principal fator para a fisiopatologia do Diabetes. Não é um problema cosmético. É um assassino que pode reduzir a esperança de vida devido a inúmeras comorbidades”, disse Matthias Blüher, da Universität Leipzig, Alemanha, na *Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes* (EASD) deste ano, em Hamburgo.



Obesidade Metabolicamente Saudável: Fato ou Ficção?

Embora tenha sido demonstrado que a perda de peso reduz a probabilidade de comorbidades relacionadas à obesidade, permanece a questão de saber se todas as pessoas com obesidade correm o mesmo risco e se a perda de peso pode ajudar a reverter os danos causados pelo excesso de gordura.

“Estamos cientes de que algumas pessoas com obesidade estão protegidas contra doenças cardiovasculares e metabólicas, com algumas coortes mostrando que 15% a 20% das pessoas com obesidade não apresentam complicações metabólicas”, disse Blüher.

Mas é difícil definir o que significa ser metabolicamente saudável e obeso. Blüher afirmou que “há pessoas que parecem estar protegidas contra distúrbios cardiometabólicos, mas isso depende de certos fatores como idade, etnia e como definimos a obesidade metabolicamente saudável”. No entanto, isso não quer dizer que estes indivíduos não corram risco de consequências cardiometabólicas e que a perda de peso ainda possa melhorar significativamente a sua qualidade de vida.

De acordo com os resultados do estudo Bio-ShaRE-EU, Blüher explicou que, numa coorte de 163.517 pessoas na Europa, entre as quais 17% eram obesas, “a prevalência da obesidade metabolicamente saudável foi cerca de 2%-19% nos homens e 7% -28% em mulheres.”

Apesar de possuírem estabilidade metabólica, pessoas com obesidade metabolicamente saudável permanecem em risco aumentado de complicações cardiovasculares em comparação com indivíduos saudáveis. Um estudo apresentado por Blüher mostrou que pessoas metabolicamente saudáveis e obesas apresentavam maior risco de eventos cardiovasculares em comparação com pessoas não obesas e metabolicamente saudáveis. “Sabemos que evidências indiretas sugerem que uma perda significativa de peso pode levar a uma melhor sobrevivência”, disse Blüher.

Mas foi só em agosto deste ano que evidências diretas mostraram que a perda de peso reduziu os desfechos cardiovasculares. O ensaio SELECT demonstrou que os pacientes que receberam injeções de 2,4 mg de

semuglutide uma vez por semana perderam, em média, 16% do seu peso e tiveram uma redução de 20% nos principais eventos cardiovasculares adversos.

A Distribuição de Gordura é Importante?

Blüher explicou que a gordura muitas vezes é distribuída de forma desigual e nem sempre contribui para a gordura visceral e subcutânea, que é tradicionalmente associada ao DM2. “Em última análise, depende do tamanho, da localização e dos adipócitos associados ao tecido adiposo”, disse ele.

“Algumas pessoas armazenam gordura em ‘depósitos seguros’, como no tecido adiposo das pernas. Indivíduos que têm menos gordura visceral têm atividade insulínica mais saudável.” Para reforçar ainda mais este ponto, Mikael Rydén, da Suécia, disse:

“O tecido adiposo pode ser encontrado em diferentes depósitos no corpo. Quando falamos de tecido adiposo, muitas vezes falamos da região abdominal porque é metabolicamente ativa e um bom parâmetro para medir o risco metabólico.”

Confirmando esta hipótese, Rob Taylor, da Universidade de Newcastle, no Reino Unido, e colegas examinaram os efeitos da perda de peso em pessoas com DM2 nos estudos



ReTUNE e DiRECT. Os participantes dos estudos ReTUNE, todos diagnosticados com DM2 nos últimos 6 anos, foram examinados antes e depois de até três ciclos de perda de peso de 5%, cada um compreendendo uma dieta de baixa energia de 2 a 4 semanas seguida de 4-6 semanas de manutenção de peso. Os exames também foram feitos aos 12 meses.

70% dos participantes experimentaram remissão do DM2 após a intervenção.

Posteriormente, as ressonâncias magnéticas

demonstraram que o grupo que apresentou remissão teve uma redução acompanhada da gordura hepática mais de um ano após a perda de peso controlada. Eles também tiveram níveis reduzidos de triglicerídeos após um ano.

Resultados semelhantes foram observados no estudo DiRECT, no qual pessoas com DM2 e IMC de 27-45 kg/m² foram submetidas à retirada de medicamentos antidiabéticos e anti-hipertensivos, dieta com fórmula de restrição calórica, reintrodução alimentar escalonada e suporte estruturado para perda de peso a longo prazo. manutenção de perdas. A remissão do Diabetes foi alcançada em 46% dos participantes do grupo de intervenção. Eles também mostraram evidências de redução dos níveis de gordura hepática, glicemia de jejum e triglicerídeos plasmáticos, além de melhora na resposta à insulina.

Como resultado destas descobertas, Taylor redefine o DM2 como “o estado de excesso de gordura no fígado e no pâncreas, independentemente do IMC”, ecoando a visão de Blüher e Rydén sobre a fisiopatologia dos tecidos adiposos em áreas metabolicamente ativas do corpo. Abordando a obesidade na prática

No entanto, não existe uma definição universalmente aceita de obesidade metabolicamente saudável. A maioria dos estudos refere-se a ela como obesidade com menos de dois componentes da síndrome metabólica (pressão arterial elevada, glicemia de jejum elevada, diminuição dos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade e hipertrigliceridemia).

Embora esses marcadores metabólicos possam oscilar dentro de faixas saudáveis, Blüher adverte contra a interpretação errônea disso como um atestado completo de saúde metabólica. “As pessoas sempre me perguntam: é possível salvar vidas com o tratamento da obesidade? Ao que eu digo: a

resposta não é tão fácil.” Pessoas com obesidade metabolicamente saudável ainda apresentam maior risco de doença coronariana. “Os médicos devem recomendar a perda de peso a todas as pessoas com obesidade, pois isso atrasará o aparecimento de distúrbios cardiometabólicos, independentemente de quão saudável o indivíduo possa ser do ponto de vista metabólico”, disse Blüher ao Univadis.com. “No entanto, defende-se uma abordagem estratificada ao tratamento, onde as terapias restritivas ou invasivas são priorizadas para indivíduos que não são metabolicamente saudáveis”. ■

03 - TRIAGEM UNIVERSAL: UMA VIRADA DE JOGO NA DETECÇÃO PRECOCE E NO TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 1

3 de outubro de 2023

Os dados mais recentes sobre o rastreio universal da Diabetes tipo 1 (DT1) foram revistos numa sessão da *Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes* (EASD) em Hamburgo, Alemanha (2 a 6 de outubro). A palestra foi proferida pela Dra. Emily K. Sims, Professora Associada de Pediatria, Centro de Diabetes e Doenças Metabólicas,  INDIANA UNIVERSITY Escola de Medicina da Universidade de Indiana, Indianápolis, IN, EUA.



Pesquisas realizadas por vários grupos estabeleceram que indivíduos com múltiplos [auto-anticorpos](#) de ilhotas têm um risco de quase 100% de desenvolver DM1 ao longo da vida (Ziegler et al. *JAMA* . 19 de junho de 2013;309(23):2473-9). Vários grupos, incluindo Ezio Bonifacio e colegas do TEDDY Consortium ([Diabetes Care](#) 2021) e Ghalwash e colegas do Type 1 Diabetes Intelligence Study Group ([The Lancet Diabetes & Endocrinology](#) 2022), demonstraram que o rastreio de auto-anticorpos de ilhotas em duas idades – 2 e aos 5-7 anos - preveria a maioria dos casos de Diabetes tipo 1 que se

desenvolveriam aos 15 anos.

Sims destacou que, embora os programas de rastreio anteriormente se concentrassem mais frequentemente em pessoas com familiares com DM1 (que podem ter um risco até 15 vezes maior de desenvolver DM1), a maioria das pessoas que desenvolvem DM1 (85-90%) não tem história familiar da doença. "Nosso conhecimento sobre o Diabetes tipo 1 evoluiu do pensamento de que se trata de uma doença que se desenvolve repentinamente para o conhecimento de que é algo que se desenvolve gradualmente após o aparecimento de múltiplos auto-anticorpos de ilhotas. Através da triagem de crianças e adultos para identificar indivíduos com estágios iniciais pré-sintomáticos da doença, podemos prever com mais precisão quando eles precisarão de insulina pela primeira vez e prevenir episódios de CAD com risco de vida que, de outra forma, ocorreriam frequentemente no diagnóstico", explica ela.

Saber quem tem probabilidade de desenvolver DM1 ajudará a prevenir casos de cetoacidose diabética (CAD). Esses episódios podem ser perigosos e até fatais. Os sintomas da CAD podem ser o primeiro sinal de DM1 em pessoas que ainda não foram diagnosticadas.

Vários programas de investigação estão em curso em todo o mundo para estabelecer as melhores formas de implementar o rastreio universal, incluindo programas na Alemanha, nos EUA, em Israel, no Reino Unido e na Austrália. Acaba de ser financiado um novo programa (Edent1fi) que incluirá vários novos países europeus, incluindo o Reino Unido, Alemanha, Polónia, Portugal, Itália e República Checa. "Todos estes são programas de investigação. Os próximos passos antes do rastreio universal da Diabetes tipo 1 se tornar uma política geral exigirão aprovação de diretrizes de rastreio e monitorização pelas sociedades aplicáveis", explica o Dr. Sims. Isto também será ajudado por um acesso mais amplo a terapias modificadoras da doença para impactar a progressão e a necessidade de iniciar insulina.

Ela explica que esses programas de pesquisa trabalham, em muitos casos, com médicos de atenção primária para obter exames de sangue para auto-anticorpos - enquanto alguns deles trabalham por meio de triagem neonatal.

Sims diz: "Os custos do rastreio, as melhores formas de aumentá-lo e como associá-lo ao acesso a terapias modificadoras da doença, como o anticorpo monoclonal anti-CD3 que foi recentemente aprovado pela FDA nos EUA para retardar o DM1 em estágio 3 em indivíduos que atendem aos critérios para doença em estágio 2 (múltiplos auto-anticorpos de ilhotas e alterações na glicemia) ainda precisam ser estabelecidos. Outras considerações importantes no futuro incluem alcançar populações tradicionalmente pouco estudadas e abordagens mais personalizadas para pacientes individuais."

À medida que a questão de quando poderemos ver o rastreio universal para DM1 foi lançada, o Dr. Sims conclui: "Acho que começaremos a ver um endosso crescente da sociedade às diretrizes de rastreio e monitorização durante os próximos cinco anos e que, à medida que isso ocorrer, os países começarão a incorporar o rastreio nos cuidados de rotina para crianças pequenas no consultório do clínico geral – por exemplo, quando as crianças são chamadas para vacinações de rotina." A triagem para adultos, que também podem desenvolver DM1, é menos estudada. Embora as abordagens ideais ainda não tenham sido elucidadas, esta população provavelmente também se beneficiará da identificação da doença em estágio inicial e das vantagens da educação, monitoramento e acesso à terapia.

"Dado que sabemos que os indivíduos sem histórico familiar têm maior probabilidade de apresentar DM1 e que, uma vez atingidos os critérios para doença em estágio inicial, correm um risco semelhante ao dos indivíduos com histórico familiar, a triagem universal da população em geral é fundamental para permitir que o maior número de indivíduos se beneficie do acesso à educação, monitoriza-

ção e terapias modificadoras da doença. ■

04 - MARCADORES GENÉTICOS PODEM AJUDAR A IDENTIFICAR PESSOAS EM RISCO DE DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA

27 de setembro de 2023

Surpreendentes 30% dos americanos têm atualmente doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica, ou MASLD, (*Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) anteriormente conhecida como [doença hepática gordurosa](#) não alcoólica, ou NAFLD.

Com o tempo, o MASLD pode causar cirrose, insuficiência hepática e até câncer de fígado. A doença também está associada e pode ser causada por fatores que contribuem para a obesidade, Diabetes, dislipidemia e doenças cardíacas.

Muitas pessoas não estão cientes de que a MASLD também pode ser um sinal de outra condição, como Diabetes ou doença cardiovascular”.

“Se um indivíduo acabará por desenvolver MASLD e, se o fizer, não se sabe se desenvolverá uma doença hepática mais avançada ou outra doença metabólica. Além disso, a MASLD e estas outras doenças metabólicas têm múltiplas causas com tratamentos múltiplos, ineficazes e/ou repletos de muitos efeitos colaterais”.

É por isso que Speliotes e uma equipe de especialistas procuraram identificar as causas genéticas humanas da MASLD.

“Queríamos prever melhor os indivíduos com maior risco de desenvolver a doença, bem como fornecer orientações para novas terapêuticas”, disse ela.

Suas descobertas foram publicadas recentemente na *Nature Genetics*.

Speliotes, que é a autora sênior do estudo, e sua equipe combinaram dados de quatro

coortes multiétnicas: a *Genetic of Liver Consortium* (GOLD) Genética da Doença Hepática Relacionada à Obesidade, ou GOLD, com esteatose hepática medida por CT; Participantes do UK Biobank com esteatose hepática definida por casos de diagnóstico de ressonância magnética definidos por código de MASLD da Classificação Internacional de Doenças, ou CID; o banco de dados eMERGE, que se baseia em registros médicos eletrônicos para definir casos e controles de MASLD; e FinnGen, que inclui casos de MASLD com código de diagnóstico definido pelo CID.

O estudo envolveu 66.814 indivíduos com esteatose hepática definida por exames de imagem e 3.584 casos (contra 621.081 controles) de MASLD definidos por códigos de diagnóstico.

Foi importante para nós examinarmos os dados de muitos indivíduos, pois agora tínhamos o poder de diminuir o ruído e, em última análise, observar associações genéticas novas e significativas”.

“Também foi importante para nós usarmos uma nova modelagem de redes neurais para quantificar a gordura do fígado em mais de 40.000 ressonâncias magnéticas no Biobank do Reino Unido”, disse Yanhua Chen, Ph.D., programador de aplicativos e analista sênior da Michigan Medicine e primeiro autor do estudo.



“Isso nos proporcionou medições de alta precisão em muitas ressonâncias magnéticas onde anteriormente não tínhamos essas medidas. Isso aumentou nosso poder de encontrar resultados reproduzíveis.”

A equipe identificou 17 alterações genéticas que contribuem para a MASLD e, ao examinar *como* essas alterações afetaram múltiplas características humanas, os pesquisadores conseguiram identificar sete subgrupos da doença.

De acordo com Speliotes, estes marcadores genéticos podem agora ser utilizados como biomarcadores para identificar subtipos de

doenças e ligá-los a tecidos, genes e vias que podem ser alvo de tratamento.

"Tratamentos eficazes na MASLD são extremamente necessários e esperamos que nossas descobertas ajudem a orientar o desenvolvimento e o direcionamento do tratamento certo, para o paciente certo, no momento certo", disse Xiaomeng Du, MS, da Michigan Medicine, coautor do estudo.

"Além disso, os marcadores genéticos combinados entre si podem identificar 10%, 5% e 1% da população com risco duas, três e quatro vezes maior de desenvolver doenças hepáticas avançadas, como cirrose e carcinoma hepatocelular".

Speliotes acrescentou que isso é útil porque os indivíduos de alto risco são examinados de forma diferente na hepatologia quando se trata de identificar e tratar o câncer de fígado precocemente, "quando ainda é curável".

A equipe identificou variações nos processos hepáticos de lipídios, colesterol, esteróides, álcool e ácido monocarboxílico como possivelmente interrompidos na MASLD.

Mais especificamente, eles identificaram sete subgrupos que afetam o armazenamento e a liberação de lipídios pelos hepatócitos, a reciclagem de lipídios para o fígado, o armazenamento e o uso periférico de lipídios no tecido adiposo, a sinalização da insulina, a absorção intestinal e o uso de glicose (para produzir gordura no fígado, quebrar ácidos graxos e/ou promulgar a conversão de triglicerídeos e fosfolipídios.)

"Nossa pesquisa aumenta muito a nossa compreensão das causas heterogêneas da MASLD", disse Speliotes.

Ela também disse que espera que as descobertas da equipe levem a um melhor atendimento aos pacientes com MASLD, identificando indivíduos de alto risco antes que a doença se desenvolva.

"Se a doença se desenvolver, obter o tratamento certo no momento certo maximiza a eficácia dos tratamentos disponíveis, com muito menos efeitos secundários debilitan-

tes". ■

Fonte:

[Medicina de Michigan - Universidade de Michigan](#)

Referência do diário:

Chen, Y., *et al.* (2023). A meta-análise de associação genômica identifica 17 loci associados à [doença hepática gordurosa não alcoólica](#). [Genética da Natureza](#). doi.org/10.1038/s41588-023-01497-6

05 - UM LIMIAR MAIS BAIXO DE HBA1C PODE LEVAR A UM DIAGNÓSTICO MAIS PRECOCE E AO TRATAMENTO DO DIABETES TIPO 2 EM MULHERES COM MENOS DE 50 ANOS

3 de outubro de 2023

Nova pesquisa apresentada na *Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes* (EASD) em



Hamburgo, Alemanha (2 a 6 de outubro) e publicada na revista *Diabetes Therapy* sugere que o limiar de diagnóstico para Diabetes tipo 2 (DM2) deve ser reduzido em mulheres com menos de 50 anos, uma vez que a perda natural de sangue através da menstruação pode estar a afetar a gestão da glicemia. O

estudo é realizado **Salford Royal NHS** pelo Dr. Adrian **NHS Foundation Trust** Heald, do Salford Royal Hospital, Reino Unido, e colegas.

A análise dos resultados da auditoria nacional à Diabetes mostrou que as mulheres mais jovens com Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) parecem ter uma taxa de mortalidade mais elevada do que os homens. Os mecanismos subjacentes permanecem obscuros. No entanto, sabe-se que as mulheres são, em média, diagnosticadas com DM2 numa idade mais avançada do que os homens. Neste novo estudo, os autores investigaram se um fator que contribui para este diagnóstico tardio pode ser uma diferença entre os sexos nos níveis de hemoglobina glicada devido à substituição de hemoglobina associada à perda de sangue menstrual.

O mecanismo por trás disso pode ser uma sobrevivência mais curta dos eritrócitos, o que resulta em uma exposição mais curta da hemoglobina à glicose em comparação com indivíduos que não menstruam. Dado que o diagnóstico de DM2 também se baseia na HbA1c, a utilização do mesmo intervalo de referência independentemente da idade e do sexo, quando um ponto ligeiramente inferior para DM2 para mulheres na pré-menopausa pode ser apropriado, poderia potencialmente levar ao subdiagnóstico de DM2 em mulheres e oportunidades perdidas de intervenção.

Os autores examinaram os testes de HbA1c em sete laboratórios do Reino Unido (representando 5% da população do Reino Unido).

Eles conduziram uma análise exploratória em duas coortes: a coorte 1 veio de um laboratório testado entre 2012 e 2019 (146.907 participantes). Eles avaliaram as diferenças de sexo e idade da HbA1c em indivíduos que realizaram apenas um único teste, que não tinham sido diagnosticados com Diabetes e tinham um resultado de HbA1c igual ou inferior a 48 mmol/mol. O processo foi replicado nos resultados da coorte 2 de seis laboratórios com indivíduos testados entre 2019 e 2021 (total de pessoas incluídas 938.678). O possível impacto nacional foi estimado extrapolando resultados com base nos dados populacionais do Office of National Statistics (ONS) da Inglaterra e na Natio-

nal Diabetes Audit publicada sobre a prevalência de DM2 e o excesso de mortalidade relacionado.



Aos 50 anos, os níveis médios de HbA1c nas mulheres apresentam um atraso de aproximadamente 5 anos em comparação com os homens. Os dados também mostram que as mulheres com menos de 50 anos tinham uma distribuição de HbA1c inferior à dos homens numa média de 1,6 mmol/mol (4,7% da média global), enquanto a diferença na distribuição de HbA1c para indivíduos com 50 anos de idade e acima foi menos

pronunciado. Análises adicionais mostraram que, com HbA1c de 48 mmol/mol, 50% menos mulheres poderiam ser diagnosticadas com DM2 do que homens com idade inferior a 50 anos, enquanto apenas 20% menos mulheres poderiam ser diagnosticadas com DM2 do que homens com idade igual ou superior a 50 anos. Estas conclusões foram consistentes com as da coorte 2.

Com base nestas observações, os autores estimaram os efeitos da redução do limiar para diagnóstico de Diabetes de HbA1c (48 mmol/mol) em 4,2% para 46 mmol/mol para mulheres com menos de 50 anos. Mulheres não diagnosticadas na Inglaterra seriam reclassificadas como diagnosticadas com DM2 (17% a mais do que as atuais 208.000 mulheres registradas com DM2 com menos de 50 anos). As mudanças no estilo de vida e o tratamento da Diabetes seriam então iniciados para estas mulheres, permitindo melhorias nos resultados de saúde, tanto a curto como a longo prazo.

Os autores também destacam que se sabe que as diferenças de sexo e gênero nos fatores de risco cardiovasculares adversos estão presentes antes do desenvolvimento do DM2. Uma vez diagnosticada, a prevalência de doença cardiovascular aterosclerótica é duas vezes maior em pacientes com Diabetes mellitus em comparação com aqueles sem Diabetes mellitus. Para as mulheres, o Diabetes mellitus é um fator de risco mais forte para doenças cardiovasculares do que para os homens: as mulheres com Diabetes entre os 35 e os 59 anos têm o maior risco relativo de morte cardiovascular em todos os grupos etários e sexuais.

Além disso, há disparidade no manejo dos fatores de risco cardiovascular entre homens e mulheres, inclusive em grupos de alto risco, como mulheres com DM2. As mulheres têm menos probabilidade do que os homens de receber tratamento e intervenções de redução do risco cardiovascular recomendadas pelas diretrizes internacionais sobre Diabetes. Além disso, a concordância

com medicação ou prescrição para tratamento de fatores de risco cardiovascular é menor em mulheres do que em homens com DM2, com menos uso de estatinas, aspirina e beta-bloqueadores. Os autores afirmam que, tomados em conjunto, estes fatores significam que "o diagnóstico precoce do Diabetes tipo 2 e o início do tratamento preventivo têm o potencial de melhorar o perfil de risco cardiovascular ao longo da vida e facilitar uma maior qualidade de vida e esperança de vida nas mulheres. Os nossos resultados fornecem evidências de que o limiar de HbA1c para este grupo deve ser reavaliado." ■

Fonte:

[Diabetologia](#)

Referência do diário:

Holland, D., *et al*. (2023). O ponto de corte atual para hemoglobina glicada (HbA1c) é correto para o diagnóstico de Diabetes mellitus em mulheres na pré-menopausa? Evidências para informar a discussão. *Terapia para Diabetes*. doi.org/10.1007/s13300-023-01482-6.

06 - PERDA DE GORDURA ABDOMINAL PODE SER A CHAVE PARA REVERTER O PRÉ-DIABETES

27 de setembro de 2023

O Pré-Diabetes é uma condição que precede o Diabetes tipo 2 e aumenta o risco de doenças cardiovasculares, doenças renais e oftalmológicas e vários tipos de câncer.

Atualmente, não existe terapia medicamentosa aprovada para Pré-Diabetes. Cientistas do Centro Alemão de Pesquisa sobre Diabetes (DZD) mostram agora como e por quais mecanismos o pré-Diabetes pode entrar em remissão, ou seja, em um estado em que os níveis de glicemia voltam ao normal. O estudo multicêntrico do DZD também mostra que a remissão do pré-Diabetes protege contra o Diabetes tipo 2 e está associada a uma melhor função renal e vascular a longo prazo. Curiosamente, os mecanismos subjacentes são diferentes daqueles da remissão



DZD

German Center for
Diabetes Research

do Diabetes tipo 2, relatam os pesquisadores no *The Lancet Diabetes & Endocrinology*.

[Pessoas com Diabetes tipo 2](#) apresentam risco aumentado de doença cardiovascular, doença renal e acidente vascular cerebral, além de maior risco de mortalidade. O Diabetes tipo 2 era considerado irreversível até alguns anos atrás. Sabemos agora que o Diabetes tipo 2 pode entrar em remissão num número significativo de indivíduos através de uma perda de peso substancial.

No entanto, esta remissão raramente dura, pois a maioria das pessoas normalmente desenvolve Diabetes tipo 2 novamente dentro de alguns anos.

Nosso objetivo era explorar a viabilidade de começar mais cedo e implementar medidas preventivas já numa fase que precede o Diabetes tipo 2, nomeadamente a pré-Diabetes, com o objetivo de revertê-la”.

Isto pode ser crucial para pacientes com pré-Diabetes, pois apresentam risco aumentado de desenvolver Diabetes tipo 2, bem como complicações cardíacas, renais e oftalmológicas, entre outras.

Mas o que faz com que o Pré-Diabetes entre em remissão? Cientistas do Instituto de Pesquisa sobre Diabetes e Doenças Metabólicas (IDM) de Helmholtz Munique e do Departamento de Diabetologia, Endocrinologia e Nefrologia do Hospital Universitário de Tübingen conduziram uma análise post-hoc em participantes com Pré-Diabetes do *PreDiabetes Lifestyle Intervention Study* (PLIS) para investigar esta questão.

Neste estudo multicêntrico randomizado e controlado conduzido pelo DZD, 1.105 indivíduos com Pré-Diabetes foram submetidos a uma intervenção no estilo de vida envolvendo uma dieta saudável e aumento da atividade física durante um ano. Os pesquisadores avaliaram então os 298 participantes que alcançaram uma perda de



Frauenklinik
Universitätsklinikum
Tübingen

peso mínima de cinco por cento como resultado da intervenção. Os respondedores foram os participantes cujos níveis de glicemia em jejum, glicemia de 2 horas e HbA1c normalizaram em doze meses, indicando que haviam entrado em remissão. Os não respondedores foram indivíduos que não alcançaram a remissão apesar de terem perdido peso e ainda apresentavam Pré-Diabetes.

Contrariamente às suposições iniciais dos investigadores, não foi a perda de peso que distinguiu aqueles que entraram em remissão daqueles que não o fizeram, uma vez que não houve diferença na perda relativa de peso entre os que responderam e os que não responderam. No entanto, os indivíduos que alcançaram a remissão demonstraram uma melhoria notável na sensibilidade à insulina em comparação com os que não responderam. Em essência, eles foram capazes de aumentar a sua sensibilidade à insulina, significativamente mais do que aqueles que não responderam. No entanto, a quantidade de insulina secretada permaneceu inalterada em ambos os grupos. Esta diferença é crítica em comparação com a remissão do Diabetes tipo 2, que depende principalmente do aumento da secreção de insulina.

Reduzir a massa gorda abdominal pode ajudar a reverter o Pré-Diabetes. Para determinar a causa do aumento da sensibilidade à insulina nos respondedores, os investigadores realizaram uma análise comparativa dos dois grupos. Os que responderam perderam mais gordura abdominal em comparação com os que não responderam, apesar de terem perdido a mesma quantidade de peso corporal. Seu impacto na sensibilidade à insulina é parcialmente atribuído a uma resposta inflamatória no tecido adiposo.

Na verdade, os participantes que entraram em remissão também tinham menos proteínas inflamatórias no sangue. “Uma vez que os respondentes mostraram uma redução na gordura abdominal em particular, será

importante no futuro identificar os fatores que promovem a perda deste depósito de gordura”, diz Arvid Sandforth, um dos dois autores principais. Surpreendentemente, não houve diferenças entre os dois grupos na redução da gordura hepática, que também é um importante fator de risco para o [desenvolvimento de Diabetes](#).

Os participantes que alcançaram a remissão mostraram uma redução de 73% no risco de desenvolver Diabetes tipo 2, mesmo dois anos após o fim da intervenção no estilo de vida. Eles também mostraram marcadores reduzidos de danos renais e melhor estado dos vasos sanguíneos.

Atualmente, o tratamento do Pré-Diabetes consiste na redução de peso e na melhoria do estilo de vida para retardar o aparecimento do Diabetes tipo 2 – mas sem metas baseadas na glicose para orientar o processo de tratamento. A nova análise do DZD preenche esta lacuna: “Com base nos novos dados, a remissão deve ser o novo alvo terapêutico em pessoas com pré-Diabetes. Isto tem o potencial de mudar a prática de tratamento e minimizar a taxa de complicações para os nossos pacientes”, afirma o co-autor. Prof. Dr. Reiner Jumpertz-von Schwartzberg.

De acordo com o estudo, pode-se considerar que a remissão do Pré-Diabetes ocorreu quando a glicemia de jejum cai abaixo de 100 mg/dl (5,6 mmol/l), a glicemia de 2 horas abaixo de 140 mg/dl (7,8 mmol/l) e a HbA1c abaixo 5,7%. A probabilidade de remissão aumenta quando o peso corporal é reduzido e a circunferência da cintura diminui em pelo menos cerca de 4 cm nas mulheres e cerca de 7 cm nos homens. Os pesquisadores afirmam que esses critérios agora podem ser usados como biomarcadores. ■

Fonte:

[Deutsches Zentrum fuer Diabetesforschung DZD](#)

Referência do diário:

Sandforth, A., *et al.* (2023) Mecanismos de remissão induzida pela perda de peso em pessoas com pré-Diabetes: uma análise post-hoc do PreDiabetes Lifestyle Intervention Study (PLIS), randomizado, controlado e multicêntrico. *The Lancet Diabetes e Endocrinologia*. [doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00235-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00235-8).