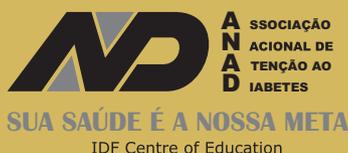




Apoios:



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



# Diabetes Clínica News

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 20 À 24

## ÍNDICE

# NOVEMBRO 2023

- 01 - INSULET CELEBRA A AUTORIZAÇÃO DA FDA PARA O APLICATIVO OMNIPOD 5 PARA IPHONE ..... 02
- 02 - A TIRZEPATIDA TEM ENORME IMPACTO NO PESO, MESMO APÓS PERDA DEVIDO À MUDANÇA NO ESTILO DE VIDA ..... 02
- 03 - TIRZEPATIDA OBTÉM APROVAÇÃO DA FDA PARA PERDA DE PESO. MEDICAMENTO TAMBÉM GANHA NOVO NOME, ZEPBOUND, PARA SUA NOVA INDICAÇÃO ..... 04
- 04- APÓS MUITOS ESTUDOS FALHAREM, NOVA TERAPIA PODE FINALMENTE ENFRENTAR A HIPERTRIGLICERIDEMIA ..... 06
- 05 - INSULINA ASPART ULTRRÁPIDA É SEGURA PARA GESTANTES COM DIABETES A FORMULAÇÃO MAIS RÁPIDA LEVA A MENOS EVENTOS DE HIPOGLICEMIA VERSUS INSULINA ASPART CONVENCIONAL ..... 07
- 06 - ESTEATOSE HEPÁTICA 'NÃO ALCOÓLICA' OU 'COM DISFUNÇÃO METABÓLICA'? IMPLICAÇÕES E SIGNIFICADOS DA MUDANÇA DE NOMENCLATURA ..... 10

## 01 - INSULET CELEBRA A AUTORIZAÇÃO DA FDA PARA O APLICATIVO OMNIPOD 5 PARA IPHONE

23 de outubro de 2023

Fonte: Fierce Biotech

O fabricante de dispositivos para Diabetes Insulet obteve autorização da FDA para a versão para iPhone de um aplicativo que permite aos usuários controlar suas bombas de insulina Omnipod 5 a partir de seus próprios smartphones. Enquanto isso, o aplicativo está disponível para proprietários de Android desde que o lançamento completo da bomba nos EUA, há um ano.



No anúncio da Insulet na segunda-feira sobre a liberação da Apple, Eric Benjamin, diretor de produtos e experiência do cliente da empresa, saudou o lançamento iminente do aplicativo como um “marco significativo em nosso esforço contínuo para fornecer às pessoas soluções para Diabetes que melhorem suas vidas e as ajudem. pense menos sobre Diabetes.

O aplicativo funciona como uma alternativa ao controlador Omnipod 5 – que é fornecido gratuitamente com a primeira prescrição do usuário para a bomba de insulina – permitindo que ele evite carregar um dispositivo extra para gerenciar a bomba.

A partir do aplicativo, os usuários do Omnipod 5 podem realizar a configuração inicial do sistema, configurar novos pods de insulina, ajustar as configurações de administração de insulina e administrar e cancelar doses em bolus de insulina. Eles também podem monitorar o fornecimento automatizado de insulina da sua bomba, que entra em ação quando o dispositivo Omnipod 5 é conectado a um monitor contínuo de glicose, criando um sistema de gerenciamento de Diabetes em circuito fechado.

A versão iOS do aplicativo também possui um novo recurso exclusivo: batizado de Custom Foods, que visa simplificar os cálculos de carboidratos nas refeições, armazenando as contagens de carboidratos dos alimentos favoritos e consumidos com frequência pelos usuários, que podem então ser adicionados diretamente à calculadora SmartBolus do sistema. para facilitar a dosagem nas refeições.

Para começar, o aplicativo para iPhone estará disponível apenas para usuários do Omnipod 5 cujos dispositivos estejam conectados aos CGMs Dexcom G6, com lançamento completo no mercado a partir do próximo ano. Assim que estiver disponível, eles poderão baixá-lo gratuitamente na Apple App Store e começar a conectá-lo ao sistema Omnipod 5 existente.

A Insulet ainda está em processo de adaptação do Omnipod 5 para uso com o mais recente sensor de glicose da Dexcom, o G7. A Insulet afirmou no anúncio desta semana que a autorização a torna a primeira empresa a oferecer um sistema automatizado de administração de insulina tubeless que pode ser totalmente controlado por um smartphone Android ou Apple.

Na verdade, embora as bombas de insulina mais recentes de concorrentes como a Medtronic e a Tandem possam ser ligadas aos seus próprios aplicativos para smartphones, ainda necessitam de tubos para conjuntos de infusão – embora ambas as empresas tenham recentemente adquirido empresas que também fabricam bombas de aplicação tubeless. ■

## 02 - A TIRZEPATIDA TEM ENORME IMPACTO NO PESO, MESMO APÓS PERDA DEVIDO À MUDANÇA NO ESTILO DE VIDA

16 De Outubro de 2023

Fonte: Medpage Today

Pessoas que começaram a tomar um

agonista duplo do receptor GLP-1/GIP depois de perder pelo menos 5% do peso através de intervenção intensiva no estilo de vida perderam 18,4% adicionais com o medicamento, descobriu o estudo de fase III SURMOUNT-3.

Combinado com um aumento médio de 2,5% no grupo placebo após a intervenção de dieta e exercício, os participantes que tomaram tirzepatida (Mounjaro) perderam 20,8% mais peso corporal (IC 95% -23,2 a -18,5) ao longo de 72

semanas, relatou Ariana

Chao, PhD, RN, da Escola de Enfermagem da

Universidade Johns

Hopkins, em Baltimore,

na reunião anual da

ObesityWeek.



JOHNS HOPKINS  
UNIVERSITY



Isto representou uma perda adicional de 21,5 kg (47,4 lb) para os participantes do braço tirzepatida em comparação com um ganho de 3,5 kg (7,7 lb) no placebo.

No total, a intervenção intensiva no estilo de vida de 12 semanas seguida de 72 semanas de tirzepatida levou a uma perda total de 26,6% do peso corporal em comparação com uma perda de 3,8% com a intervenção intensiva no estilo de vida seguida de placebo (diferença estimada de tratamento -22,8%, 95 % CI -24,3 a -21,2).

"O que isto significa essencialmente é que os participantes foram capazes de passar de um estado de obesidade grau II para sobrepeso no final do ensaio com tirzepatida", disse Chao.

Os resultados do estudo de fase III foram publicados simultaneamente na Nature Medicine

Substancialmente mais pacientes em tratamento com tirzepatida também alcançaram reduções de peso corporal de 10% (76,7% vs 8,9%), 15% ou mais

(65,4% vs 4,2%) e 20% ou mais (44,7% vs 2,2%). O IMC caiu em média 7,7 pontos com a tirzepatida versus um aumento de 1,2 pontos com o placebo.

Esta coorte incluiu apenas um subconjunto de participantes (579 de 972) que foram considerados respondedores a uma fase intensiva de intervenção no estilo de vida imediatamente antes da randomização, perdendo 5% ou mais do peso corporal com dieta, exercícios e aconselhamento comportamental. Em média, os participantes perderam 6,9% do peso corporal (7,6 kg ou 16,8 lb) durante este período de run-in.

"Temos que ser muito claros aqui – estas são pessoas que já estão respondendo", disse o co-autor do

estudo, Sriram

Machineni, MD, do

Albert Einstein College of Medicine, na cidade

de Nova York. "Faz sentido adicionar um medicamento depois que eles respondem? Com certeza... Mas se eles falharem, é um bom motivo para medicá-los, porque não há mais nada que possa ajudá-los."



Mas não é necessário envolver um período de run-in de intervenção intensiva no estilo de vida para preparar os pacientes para o sucesso, argumentou o co-autor Robert

Kushner, MD, da

Northwestern

University

Feinberg School

of Medicine, em Chicago.



"Os dados sugerem que sim, você perde mais peso com modificações no estilo de vida, mas não é tão necessário como com a primeira geração de medicamentos", explicou ele. "Espero que isso permita que o atendimento à obesidade seja prestado no nível de atenção primária, sem a necessidade de ter um nutricionista na equipe, frequência de visitas todas as semanas e assim por diante".

Kushner acrescentou que este desenho de estudo específico – incluindo apenas aqueles que responderam à intervenção intensiva no estilo de vida – é provavelmente o motivo pelo qual houve mais perda de peso observada aqui do que no primeiro ensaio do programa clínico SURMOUNT-1. Os participantes que tomaram o injetável de 15 mg experimentaram uma diferença de 17,8% na perda de peso em comparação com o grupo placebo ao longo de 72 semanas. Depois disso, os resultados do SURMOUNT-2 relataram uma diferença de 12,4% na perda de peso corporal com a dose de 15 mg versus placebo em pessoas com obesidade que tinham Diabetes tipo 2.

A farmacêutica Eli Lilly já apresentou resultados do programa clínico SURMOUNT ao FDA na esperança de uma indicação de obesidade, e essa decisão é esperada para o final de 2023. Mais duas parcelas da série de ensaios com foco nos resultados de manutenção de peso em 88 semanas e uma comparação head-to-head com semaglutida 2,4 mg (Wegovy) ainda não foi publicada.



Quanto ao SURMOUNT-3, a maioria dos participantes do estudo era do sexo feminino (62,9%), a idade média era de 46 anos e 86% eram brancos. Todos tinham IMC de pelo menos 30, ou pelo menos 27 associado a uma ou mais comorbidades relacionadas ao peso, além de pelo menos uma tentativa malsucedida de perda de peso por meio de dieta.

Após o período de intervenção no estilo de vida, 287 participantes foram randomizados para tirzepatida. A dose inicial foi de 2,5 mg, sendo aumentada em 2,5 mg a cada 4 semanas até atingir a dose máxima de 10 ou 15 mg.

Durante esta fase de titulação da dose de tirzepatida foi quando os efeitos colaterais gastrointestinais ocorreram com mais

frequência. Como esperado com um agente contendo um agonista do receptor GLP-1, os eventos adversos mais comuns foram gastrointestinais: náusea (39,7% vs 14%), diarreia (31% vs 9,2%) e constipação (23% vs 6,8%). Quase 11% dos participantes tratados com tirzepatida interromperam o tratamento devido a eventos adversos, em comparação com 2,1% dos participantes do grupo placebo.

Benefícios além da redução de peso também foram observados. Um número significativamente maior de participantes que tomaram tirzepatida do que placebo observaram melhorias nos seguintes parâmetros cardio-metabólicos e pontuações de funcionamento físico:

Funcionamento físico do SF-36v2: 3,3 com tirzepatida vs -0,6 com placebo  
Circunferência da cintura: -14,6 vs 0,2 cm  
Pressão arterial sistólica: -5,1 vs 4,1 mm Hg  
Colesterol total: -0,3 vs 5,2 mmol/L  
Triglicerídeos: -25,8 vs 3,0 mmol/L  
Glicose em jejum: -8,8 vs 2,4 mg/dL  
HbA1c: -0,5% vs 0% de alteração com placebo.

É digno de nota que o Diabetes foi um critério de exclusão chave. A tirzepatida já foi aprovada pela FDA para Diabetes tipo 2, com base no programa clínico SURPASS ■

### **03 - TIRZEPATIDA OBTÉM APROVAÇÃO DA FDA PARA PERDA DE PESO. MEDICAMENTO TAMBÉM GANHA NOVO NOME, ZEPBOUND, PARA SUA NOVA INDICAÇÃO**

8 de novembro de 2023

Fonte: Medpage Today

O FDA aprovou a tirzepatida (Zepbound), o mais recente injetável para controle de peso crônico em adultos, anunciou a agência no dia 08 de novembro.

A combinação do peptídeo 1 semelhante ao

glucagon (GLP-1) e do agonista do receptor do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) é indicada para adultos com obesidade ou sobrepeso com pelo menos uma condição relacionada ao peso, juntamente com uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física.

O primeiro composto da Eli Lilly foi aprovado pela primeira vez para Diabetes tipo 2 sob o nome comercial Mounjaro no ano passado e ganhou popularidade por seu uso off-label para perda de peso. O agente atua ativando os receptores dos hormônios GLP-1 e GIP secretados pelo intestino para reduzir o apetite e a ingestão de alimentos.

O medicamento extremamente eficaz rivalizará com o agonista do receptor GLP-1, semaglutida 2,4 mg (Wegovy), que foi aprovado em 2021. O FDA observou que a segurança e eficácia da tirzepatida co-administrada com outros medicamentos para controle de peso não foram estabelecidos.

"A obesidade e o excesso de peso são condições graves que podem estar associadas a algumas das principais causas de morte, como doenças cardíacas, acidente vascular cerebral e Diabetes", disse John Sharretts, MD, diretor da Divisão de Diabetes, Distúrbios Lipídicos e Obesidade no Centro de Avaliação e Pesquisa de Medicamentos da FDA, no comunicado. "À luz das taxas crescentes de obesidade e sobrepeso nos Estados Unidos, a aprovação aborda uma necessidade médica não satisfeita".

Os dados dos ensaios SURMOUNT-1 e -2 apoiaram a aprovação. No SURMOUNT-1, 15 mg do injetável uma vez por semana levaram a uma perda média de 18% de peso corporal em comparação com o placebo em indivíduos com sobrepeso ou obesidade sem Diabetes. Posteriormente, o estudo SURMOUNT-2 relatou que pessoas com sobrepeso ou obesidade e Diabetes tipo 2 que tomaram a mesma dose perderam em

média 12% do peso corporal em comparação com aquelas randomizadas para receber placebo.

De acordo com a bula do medicamento, a dosagem inicial recomendada é de 2,5 mg injetada por via subcutânea uma vez por semana e pode ser aumentada para 5 mg uma vez por semana após 4 semanas. A dosagem pode ser aumentada em incrementos de 2,5 mg após pelo menos 4 semanas com a dose atual. As dosagens de manutenção recomendadas são 5 mg, 10 mg ou 15 mg uma vez por semana.

Como esperado com um agente contendo GLP-1, os efeitos secundários gastrointestinais foram frequentemente notificados durante os ensaios clínicos e ocorreram mais frequentemente durante a fase de titulação. Os efeitos colaterais mais comuns que ocorreram em  $\geq 5\%$  dos pacientes foram náusea, diarreia, vômito, constipação intestinal, desconforto e dor abdominal, reações no local da injeção, fadiga, reações de hipersensibilidade (geralmente febre e erupção cutânea), eructação, perda de cabelo e refluxo gastroesofágico.

A tirzepatida está contraindicada em pessoas com história pessoal ou familiar de carcinoma medular da tireoide ou em pacientes com síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2.

A bula também inclui advertências sobre pancreatite, problemas de vesícula biliar, hipoglicemia, lesão renal aguda, retinopatia diabética em pacientes com Diabetes tipo 2 e comportamento ou pensamento suicida. Pacientes com sintomas de pancreatite ou cálculos biliares devem conversar com seu médico antes de iniciar o tratamento. Os profissionais de saúde devem monitorar pacientes com doença renal, retinopatia diabética e depressão ou comportamentos ou pensamentos suicidas.

Os médicos também devem conversar com seus pacientes que fazem uso insulina ou hipoglicemiantes orais sobre a possível redução da dose desses outros medicamentos para reduzir o risco de hipoglicemia.

De acordo com Eli Lilly, espera-se que a tirzepatida esteja disponível nos EUA até o final do ano em seis doses a um preço de tabela de US\$ 1.059,87, que é aproximadamente 20% menor que a semaglutida 2,4 mg. ■

## 04- APÓS MUITOS ESTUDOS FALHAREM, NOVA TERAPIA PODE FINALMENTE ENFRENTAR A HIPERTRIGLICERIDEMIA

23 de Outubro de 2023

Fonte Healio

### Principais conclusões:

A hipertrigliceridemia é comum e está associada ao risco de doença cardiovascular aterosclerótica.

Novos agentes em desenvolvimento poderão em breve atender à necessidade não atendida das atuais terapias.

Após anos de ensaios clínicos falharem com agentes para reduzir a hipertrigliceridemia grave, as terapias emergentes são promissoras para abordar eficazmente a hipertrigliceridemia e reduzir os riscos cardiovasculares associados.

A hipertrigliceridemia é comum, afeta cerca de um terço da população dos EUA e está associada ao aumento do risco de doença cardiovascular aterosclerótica, mas estudos mostram que, apesar da terapia com estatinas, as taxas de doença cardiovascular aterosclerótica permanecem altas em pacientes com níveis elevados de triglicerídeos, afirmou Michael D. Shapiro, DO, Fred M Parrish, Professor de Cardiologia e Medicina Molecular e diretor do Centro de Prevenção e Doenças

Cardiovasculares da Escola de Medicina da Universidade Wake Forest, durante uma apresentação 18th Annual Cardiometabolic Health Congress, realizado em outubro em Boston. Os triglicerídeos elevados estão associados ao aumento do colesterol remanescente, à diminuição do HDL e ao aumento do LDL; no entanto, grandes ensaios clínicos com terapias para diminuir os triglicerídeos e reduzir o risco residual não tiveram sucesso. Shapiro citou um “cemitério cheio de terapias fracassadas para redução de triglicerídeos”, incluindo niacina, fibratos e uma combinação de ácido eicosapentaenóico e ácido docosahexaenóico (EPA/DHA).

Apesar da ligação bem estabelecida entre níveis elevados de triglicerídeos e doença cardiovascular, os numerosos ensaios clínicos destinados a reduzir os triglicerídeos não tiveram sucesso”, disse Shapiro a Healio. “Este enigma sublinha a complexidade da hipertrigliceridemia como uma condição multifatorial e desafia a sabedoria convencional de uma relação linear entre a redução de triglicerídeos e a mitigação do risco cardiovascular. No entanto, a revelação de terapias emergentes oferece esperança renovada e evidencia a evolução contínua da nossa compreensão neste campo.”

### Gestão do estilo de vida, regimes de medicação

A American Heart Association e o American College of Cardiology definem um nível normal de triglicerídeos como inferior a 150 mg/dL; limítrofe alto de 150 mg/dL a 199 mg/dL; alto como 200 mg/dL a 499 mg/dL e muito alto como 500 mg/dL ou mais. Os médicos devem começar avaliando primeiro os pacientes quanto a uma variedade de diferentes estilos de vida e comorbidades que levam à



hipertrigliceridemia, disse Shapiro, incluindo dieta inadequada, estilo de vida sedentário, obesidade, Diabetes, doença renal crônica e hipotireoidismo.

Somente depois de abordar as questões subjacentes com modificações no estilo de vida a terapia deve ser considerada, disse Shapiro.

Em pacientes com triglicerídeos elevados e alto risco cardiovascular, apesar da terapia com estatinas, os dados do estudo REDUCE-IT mostram que o icosapent etílico (Vascepa, Amarin Pharmaceuticals), um ácido graxo ômega-3 de grau farmacêutico contendo EPA, mas não DHA, foi superior ao placebo reduzindo o risco de eventos isquêmicos. Shapiro disse que tem havido controvérsia contínua sobre os resultados do estudo devido ao uso de um placebo de óleo mineral, cuja análise de biomarcadores demonstrou aumento de biomarcadores inflamatórios, lipídicos e lipoproteicos entre aqueles que o receberam. “A questão é: há realmente benefício com o icosapent etílico, ou há prejuízo com o placebo de óleo mineral, ou está em algum ponto intermediário?” Shapiro disse durante a apresentação. “Infelizmente, não sabemos.”

Olezarsen (Ionis) é um medicamento antisense conjugado com ligante experimental desenvolvido para inibir a produção de apolipoproteína C-III em pacientes com níveis elevados de triglicerídeos, incluindo aqueles com síndrome de quilomicrotemia familiar (FCS).

Os dados mostram que o olezarsen reduziu significativamente a ApoC-III, os triglicéridos e as lipoproteínas aterogênicas em pacientes com hipertrigliceridemia moderada e com alto risco para ou com cardiovascular estabelecida. Em fevereiro, a FDA concedeu a designação fast track para o olezarsen no tratamento da FCS.

Pesquisas em genética humana mostraram

que os genes APOC3 e ANGPTL3 inibem a via da lipoproteína lipase e agora vários agentes estão em desenvolvimento, disse Shapiro. Dois novos agentes de interferência de RNA, um direcionado à ApoC-III e outro direcionado à proteína 3 semelhante à angiopoietina, melhoraram vários parâmetros lipídicos em estudos iniciais com voluntários saudáveis, disse Shapiro. Um agente direcionado a ApoC-III (ARO-APOC3, Arrowhead) foi associado a reduções no APOC3 sérico e melhorias em outros lipídios, enquanto outro agente direcionado a ANGPTL3 (ARO-ANG3, Arrowhead) foi associado a reduções em ANGPTL3 e melhorias em outros lipídios.

Mais pesquisas são necessárias, e Shapiro afirma que é essencial uma exploração mais profunda das predisposições genéticas e dos mecanismos moleculares subjacentes aos níveis elevados de triglicerídeos.

“Há uma necessidade premente de desvendar as complexidades da interação entre triglicerídeos e outros fatores de risco cardiovascular”, disse Shapiro a Healio. “Na frente clínica, o desenvolvimento de novas terapias, eficazes e seguras para redução de triglicerídeos é uma prioridade. Isto inclui ensaios clínicos rigorosos para avaliar os perfis de eficácia e segurança de medicamentos emergentes, bem como explorar modalidades de tratamento inovadoras que vão além das abordagens farmacológicas tradicionais.” ■

## **05 - INSULINA ASPART ULTRARÁPIDA É SEGURA PARA GESTANTES COM DIABETES A FORMULAÇÃO MAIS RÁPIDA LEVA A MENOS EVENTOS DE HIPOGLICEMIA VERSUS INSULINA ASPART CONVENCIONAL**

6 de outubro de 2023

Fonte: Medpagetoday

A insulina aspart de ação mais rápida foi

segura para mulheres grávidas com Diabetes tipo 1 ou 2 e resultou em menos eventos de hipoglicemia, descobriu o estudo randomizado CopenFast.

A pontuação média do desvio padrão (DP) do peso ao nascer do bebê foi de 1,0 no grupo da insulina aspart de ação mais rápida versus 1,2 no grupo da insulina aspart convencional (P = 0,23), relatou Lene Ringholm, PhD, do Centro para Mulheres Grávidas com Diabetes na Universidade de Copenhague, na Dinamarca, durante a Annual Association for the Study of Diabetes.

Além de atingir o objetivo primário, as mulheres que usaram insulina aspart de ação mais rápida tiveram menos probabilidade de ter hipoglicemia leve na 33ª semana de gravidez em comparação com aquelas que usaram insulina aspart convencional (número de eventos semanais leves -0,90, IC 95% -1,71 a -0,09, P=0,030), apontaram os investigadores no *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, onde o estudo foi publicado simultaneamente.

"Nossos resultados mostram que há um benefício, especialmente em relação às mulheres que têm problemas com o desconhecimento da hipoglicemia e um histórico de hipoglicemia grave, porque simplesmente não vemos tanta hipoglicemia grave com a insulina aspart mais rápido", disse Ringholm, acrescentando que as mulheres que estão planejando engravidar devem considerar fazer a mudança. "Normalmente é ideal mudar a medicação antes da gravidez, ainda mais quando se trata de insulina".

Ela sugeriu que os médicos deveriam ter essa discussão com suas pacientes durante o processo de planejamento pré-natal. Em um comentário anexo, Denice Feig, MD, MSc, da Universidade de Toronto, no

Canadá, disse que a inclusão de mulheres com Diabetes tipo 2

"pode ter diluído as descobertas", uma vez que as mulheres com

Diabetes tipo 1 são

mais propensas a ter controle glicêmico deficiente, maior variabilidade glicêmica e maior risco de hipoglicemia e resultados adversos na gravidez.



"Os dados de segurança devem ser tranquilizadores para os médicos que consideram o uso da insulina aspart mais rápida durante a gravidez e somam-se aos vários ensaios realizados até o momento que analisaram outros análogos de insulina na gravidez com resultados tranquilizadores", escreveu Feig.

No presente estudo, apenas um paciente em uso de insulina aspart de ação mais rápida apresentou um episódio hipoglicêmico grave, mas houve 10 eventos no grupo de insulina aspart convencional (diferença estimada de tratamento -0,08, IC 95% -0,16 a -0,01, P = 0,026 ).

No geral, não houve diferenças significativas no número de eventos adversos ou eventos adversos graves entre os grupos. Nenhum dos pacientes apresentou cetoacidose diabética.

Ringholm explicou que o crescimento fetal excessivo é comum em mulheres grávidas com qualquer tipo de Diabetes. No entanto, a hipoglicemia grave é uma grande preocupação durante a gravidez, muitas vezes dificultando o controle glicêmico rigoroso.

"A insulina aspart de ação mais rápida é uma formulação melhorada da aspart convencional", observou ela. Em pacientes não grávidas, foi demonstrado que melhora a HbA1c sem aumentar a hipoglicemia e reduz as excursões de glicose pós-prandial.



Em uma subanálise de mulheres com Diabetes tipo 1 que usaram um monitor contínuo de glicose com varredura intermitente, os níveis médios de glicose foram mais baixos naquelas que usaram insulina aspart mais rápida em todos os momentos da gestação. Os pacientes que receberam insulina mais rápida também passaram mais tempo dentro da faixa alvo (63-140 mg/dL). "As mulheres randomizadas para a insulina aspart mais rápida obtiveram pelo menos 70% do intervalo de tempo no alvo a partir de 22 semanas, enquanto isso não foi obtido até 30 semanas nas mulheres randomizadas para a aspart convencional", disse Ringholm.

O grupo de insulina aspart mais rápida também passou menos tempo acima da faixa alvo. A partir da 24ª semana, esses pacientes passaram menos de 25% do tempo acima da faixa alvo, o que não foi alcançado pelas usuárias de aspart convencional até a semana 32. No entanto, não houve diferenças entre os grupos em relação ao tempo gasto abaixo da faixa-alvo.

Nenhum dos resultados secundários favoreceu qualquer um dos tratamentos. Um desses desfechos foi a HbA1c média às 33 semanas de gestação, que foi de 6,0% e 6,1% para os grupos de insulina aspart de ação mais rápida e convencional, respectivamente.

"Descobrimos que a HbA1c diminuiu desde a randomização até 21 semanas e permaneceu estável depois disso, sem diferenças entre os dois grupos", disse Ringholm. Este também foi o caso da dose total de insulina, que aumentou até cerca da 33ª semana e depois estabilizou. Este padrão foi observado tanto para doses de insulina às refeições quanto para doses de insulina basal em mulheres que usavam múltiplas injeções diárias ou bombas de insulina.

As taxas de recém nascidos grandes para a idade gestacional ainda eram superiores a

40% para ambos os grupos (41% para insulina aspart mais rápida e 46% para insulina aspart convencional), apesar das mulheres alcançarem melhor controle da glicose durante a gravidez, destacou Fidelma Dunne, PhD, do Universidade de Galway, na Irlanda, que moderou a sessão.

"Penso que os nossos dados sugerem que precisamos de ser muito, muito, muito ambiciosos com os nossos objetivos glicêmicos nesta população", respondeu Ringholm. "Obtivemos níveis de HbA1c quase normais, mas ainda assim não atingimos a meta. E só obtivemos o intervalo de tempo na meta em nossas gestantes com Diabetes tipo 1 depois de 20 semanas, então acho que precisamos trabalhar ainda mais para conseguir que essas paciente atinjam maior tempo no alvo no início da gravidez porque parece haver muita coisa acontecendo, especialmente nas primeiras semanas de gravidez."

Os resultados também foram semelhantes entre os grupos três meses após o parto – o último ponto de verificação do estudo.

Este estudo aberto foi realizado no Rigshospitalet em Copenhague, de novembro de 2019 a maio de 2022, e randomizou 203

mulheres grávidas (idade média de 32 anos) 1:1 para os dois grupos entre as semanas 8 e 13 de gestação; 72% tinham Diabetes tipo 1 e 28% tinham Diabetes tipo 2. A maioria estava em uso de múltiplas injeções diárias no início do estudo, com uma dose média diária de insulina de 37 UI. ■



OLLSCOIL NA  
GAILLIMBE  
UNIVERSITY  
OF GALWAY



## 06 - ESTEATOSE HEPÁTICA 'NÃO ALCOÓLICA' OU 'COM DISFUNÇÃO METABÓLICA'? IMPLICAÇÕES E SIGNIFICADOS DA MUDANÇA DE NOMENCLATURA

24 de outubro de 2023

Fonte: Medscape

Dr. Kevin Fernando

Até recentemente, minha abordagem para tratar a esteatose hepática sem relação com o consumo de bebidas alcoólicas (também conhecida como “esteatose hepática não alcoólica”) era oferecer algumas breves orientações sobre o controle do peso corporal e registrar a conclusão do resultado no prontuário médico. No entanto, estou cada vez mais consciente da gravidade deste diagnóstico e da necessidade de identificar pacientes de alto risco, intervindo adequadamente para evitar consequências debilitantes. Esse despertar para a questão ocorreu na Alemanha durante a minha participação nas várias sessões Annual Association for the Study of Diabetes (EASD).

A esteatose hepática não alcoólica geralmente é diagnosticada no atendimento primário; muitas vezes a doença é identificada incidentalmente durante ultrassonografias realizadas por outros motivos, como possível doença da vesícula biliar. Em 2019, estimou-se que 38% dos adultos e cerca de 10% das crianças e adolescentes no mundo tinham a doença. Além disso, esse quadro tem alta prevalência entre pacientes com Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), afetando 67% desses indivíduos em nível mundial.

Nos países ocidentais, a esteatose hepática não alcoólica (especificamente o estágio inflamatório progressivo da esteatose hepática não alcoólica) é agora a doença hepática mais prevalente, e a indicação de pacientes para a fila do transplante hepático cresce rapidamente.

Recentemente, a esteatose hepática não alcoólica foi renomeada por consenso internacional visando aumentar a conscientização acerca da doença e melhorar a identificação dos pacientes. A mudança também visa reduzir o estigma associado ao diagnóstico. O novo nome reflete a natureza heterogênea da doença, visto que este é um diagnóstico de exclusão: esteatose sem história de consumo de bebidas alcoólicas acima de um determinado limiar e sem outras causas secundárias conhecidas de esteatose, incluindo as etiologias por iatrogenia, como amiodarona, tamoxifeno e metotrexato.

A doença é agora chamada de esteatose hepática com disfunção metabólica (MASLD, do inglês metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease). Essa denominação engloba os pacientes com esteatose hepática que apresentam pelo menos um destes cinco fatores de risco cardiometabólicos:

- Índice de massa corporal  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (23 kg/m<sup>2</sup> na Ásia), cintura  $> 94$  cm para os homens ou  $> 80$  cm para mulheres, ou ajustado pela etnia
- Glicemia de jejum  $\geq 5,6$  (100 mg/dL), glicemia após ingestão de glicose  $\geq 140$  mmol/L ( $\geq 140$  mg/dL), hemoglobina glicada  $\geq 5,7$  (39 mg/dL), Diabetes tipo 2 ou em tratamento de Diabetes tipo 2
- Pressão arterial  $\geq 130 \times 85$  mmHg ou tratamento específico com anti-hipertensivos
- Triglicerídeos plasmáticos  $\geq 1,70$  mmol/L (150 mg/dL) ou tratamento com hipolipemiantes
- HDL do colesterol plasmático  $\leq 1,0$  mmol/L (40 mg/dL) nos homens e  $\leq 1,3$  mmol/L (50 mg/dL) nas mulheres, ou tratamento hipolipemiante.

Em essência, a esteatose hepática com disfunção metabólica é uma doença metabólica fortemente influenciada por fatores do estilo de vida e representa uma manifestação hepática da síndrome metabólica).

Além disso, há uma relação bidirecional entre a esteatose hepática com disfunção metabólica e o Diabetes tipo 2: a primeira está associada a um risco 2,2 vezes maior de Diabetes tipo 2, que é parcialmente impulsionado pelo aumento da produção hepática de glicose e pela resistência à insulina. Essa associação tem implicações significativas na prática clínica no que diz respeito ao rastreamento de ambas as doenças.

É aconselhável rastrear todos os pacientes com esteatose (descoberta incidentalmente ou não) para identificar as características da síndrome metabólica, independentemente das provas de função hepática. Por outro lado, devemos considerar rastrear a esteatose hepática com disfunção metabólica nos pacientes com obesidade ou síndrome metabólica.

O quadro, conhecido anteriormente como hepatite com esteatose sem consumo de bebidas alcoólicas, agora é referido como disfunção metabólica com hepatite e esteatose. Essa nova nomenclatura mantém a ideia de que a hepatite com esteatose é uma entidade diferente e não altera a definição histológica atual. Infelizmente, há uma alta prevalência de disfunção metabólica com hepatite e esteatose e fibrose avançada em pacientes com Diabetes tipo 2 e esteatose hepática com disfunção metabólica, com prevalência global de aproximadamente 40%. A disfunção metabólica com hepatite e esteatose está associada a um aumento no risco de progressão para fibrose avançada, carcinoma hepatocelular (CHC) e outros desfechos hepáticos adversos.

A nova nomenclatura permitirá uma melhor caracterização de todos os fatores que contribuem para a esteatose hepática e sua gravidade. Isso facilitará a escolha da conduta adequada em todas as etiologias e fornecerá orientações para a concepção de estudos futuros.

Em todo o mundo, as diretrizes médicas estão mudando para recomendar a triagem da fibrose avançada nos pacientes com Diabetes tipo 2.

A orientação conjunta da ASL-EASD-EASO foi publicada em 2016 e preconizou o rastreamento da esteatose hepática sem relação com o consumo de bebidas alcoólicas nos pacientes com Diabetes tipo 2, independentemente dos níveis das enzimas hepáticas, devido ao elevado risco de progressão da doença. Contudo, essa orientação não é específica sobre quais biomarcadores ou escalas de pontuação de fibrose usar neste contexto.

Por outro lado, a recém-atualizada orientação da American Diabetes Association



Standards of Care in Diabetes – 2023 recomenda especificamente a estratificação de risco de fibrose avançada pelo sistema de pontuação Fibrose-4 (FIB-4 não invasivo). O FIB-4 é calculado no laboratório com base na idade, aminotransferase aspartato, aminotransferase alanina e contagem de plaquetas. Ele também classifica a gravidade da doença. O FIB-4 foi considerado a estratégia mais econômica para o rastreamento inicial dos pacientes com pré-Diabetes e fatores de risco cardiometabólicos ou Diabetes tipo 2.

Se a pontuação do FIB-4 for indeterminada ou alta, recomenda-se a realização de exames não invasivos de segunda linha, como técnicas de elastografia transitória (p. ex., FibroScan) ou o exame de sangue

para fibrose hepática. Se o exame de segunda linha sugerir baixo risco de fibrose avançada, então a estratificação de risco pode ser repetida em dois a três anos. Se o paciente tiver alto risco de fibrose avançada, então recomenda-se o encaminhamento para a hepatologia.

Em relação à conduta em caso de esteatose hepática com disfunção metabólica, é fundamental incentivar e facilitar o máximo possível a perda ponderal. A perda de 3% a 5% do peso diminui a esteatose hepática; a perda de 5% a 7% ou mais pode levar à resolução da disfunção metabólica associada à esteatose hepática; e a perda de 10% ou mais melhora a fibrose hepática.

Além disso, é necessário o controle ativo de qualquer característica coexistente de síndrome metabólica e, idealmente, a abstinência do consumo de bebidas alcoólicas. A avaliação do risco cardiovascular deve considerar o tratamento hipolipemiante, inclusive para os pacientes com provas de função hepática alteradas desde o início. Pode-se iniciar o tratamento com estatinas se as provas de função hepática estiverem três vezes inferiores ao limite superior da normalidade. Importante observar também que evidências recentes sugerem que o uso de estatinas está associado à redução do risco de câncer hepático.

Há evidências de que o consumo de café promove a saúde hepática e diminui o risco de fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular nas hepatopatias crônicas, como a esteatose hepática com disfunção metabólica. No entanto, não há recomendações específicas quanto à quantidade de café a ser consumida, mas uma ingestão moderada de três a cinco xícaras por dia pode ser benéfica.

Atualmente, não existem tratamentos farmacológicos aprovados para a esteatose hepática com disfunção metabólica ou a

disfunção metabólica com hepatite e esteatose. Contudo, estão surgindo evidências convincentes sobre o uso de pioglitazona; inibidores de co-transportador 2 de sódio-glicose; agonistas do receptor do GLP-1; agonista duplo dos receptores GLP-1/GIP tirzepatida; e o triplo GLP-1/GIP/("triplo-G") retatrutida.

Renomear a doença hepática gordurosa não alcoólica como esteatose hepática com disfunção metabólica reflete uma mudança de paradigma na forma como compreendemos e controlamos esta doença.

Sem dúvida, isso terá implicações importantes no volume de trabalho dos médicos do atendimento primário, no que diz respeito ao rastreamento e ao tratamento dos fatores de risco metabólicos. No entanto, como a esteatose hepática com disfunção metabólica é, na maioria das vezes, uma doença silenciosa até alcançar estágios avançados, é importante identificar os pacientes com alto risco de fibrose hepática avançada e intervir adequadamente para evitar as consequências debilitantes, que podem incluir cirrose, carcinoma hepatocelular e aumento da mortalidade. ■