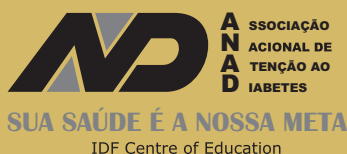




Diabetes Clínica News

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 18 À 22

ÍNDICE

DEZEMBRO

2023

- 01 - O QUE SABER SOBRE O USO DE AGENTES NÃO INSULÍNICOS NO DIABETES TIPO 1 02
- 02 - A TERAPIA COM TESTOSTERONA PODE REDUZIR A HBA1C EM HOMENS COM DIABETES TIPO 2 E HIPOGONADISMO 04
- 03 - A INTERRUPÇÃO DA TIRZEPATIDA LEVOU AO GANHO DE PESO, MOSTRA O ENSAIO 06
- 04 - BENEFÍCIOS RENAIIS DA FINERENONA NA DRC COM DIABETES ASSOCIADOS PRINCIPALMENTE À REDUÇÃO DA ALBUMINÚRIA 08

01 - O QUE SABER SOBRE O USO DE AGENTES NÃO INSULÍNICOS NO DIABETES TIPO 1

Healio

07 de Dezembro de 2023

Susan Weiner, MS, RDN, CDCES, FADCES, conversa com Joshua J. Neumiller, PharmD, CDCES, FADCES, FASCP,

Sobre as nuances do uso de inibidores de SGLT2 e agonistas do receptor de GLP-1 no Diabetes tipo 1 e terapia para retardar o início do Diabetes tipo 1.

Weiner: Indivíduos com Diabetes tipo 2 podem se beneficiar muito com o uso de inibidores de SGLT2 e agonistas do receptor de GLP-1, isoladamente ou em associação à insulina. Pessoas com Diabetes tipo 1 podem se beneficiar com esses agentes?

Neumiller: Tanto os inibidores de SGLT2 quanto os agonistas do receptor de GLP-1 foram estudados em indivíduos com Diabetes tipo 1 como complemento à terapia de base com insulina para melhorar a glicemia e proporcionar economia de insulina, diminuir seus efeitos colaterais e ajudar na perda de peso.

Estudos com inibidores de SGLT2 em pessoas com Diabetes tipo 1 relataram reduções modestas na HbA1c (0,2% a 0,4%), perda de peso modesta (2-3 kg) e a capacidade de reduzir as doses de base de bolus e

insulina basal em aproximadamente 10%. Da mesma forma, estudos com agonistas do receptor GLP-1 como complemento à insulina de base demonstraram reduções modestas na HbA1c (0,2% a 0,4%), em diminuir as doses de insulina e perda de peso média de cerca de 5 kg.

É importante notar que os maiores estudos de agonistas do receptor GLP-1 em pessoas com Diabetes tipo 1 foram realizados com liraglutida (Victoza, Novo Nordisk), portanto, maiores reduções de HbA1c e perda de peso seriam prováveis com o uso de agentes de maior potência, como semaglutida (Ozempic e Rybelsus, Novo Nordisk) e tirzepatida (Mounjaro, Eli Lilly).

Embora os primeiros estudos sobre inibidores do SGLT2 e agonistas do receptor GLP-1 no Diabetes tipo 1 tenham se concentrado principalmente nos resultados glicêmicos, de peso e de segurança, há um interesse renovado no uso desses agentes em pessoas com Diabetes tipo 1 para potenciais benefícios cardiovasculares e renais.

Weiner: O FDA não aprovou nenhum desses agentes para uso no Diabetes tipo 1, mas alguns prescritores os utilizam *off-label*.

Quais são os riscos do uso desses medicamentos para pacientes com Diabetes tipo 1?

Neumiller: Existem alguns riscos

importantes que os médicos e as pacientes com Diabetes tipo 1 devem compreender ao usar um inibidor de SGLT2 ou um agonista do receptor de GLP-1 off-label. No caso dos inibidores do SGLT2, uma consideração importante de segurança é o risco de desenvolvimento de cetoacidose diabética. A CAD associada ao inibidor de SGLT2 pode apresentar-se exclusivamente como CAD euglicêmica, onde o indivíduo não apresenta hiperglicemia grave, como é normalmente esperado na CAD. O risco de CAD com o uso de inibidores de SGLT2 é um dos principais motivos pelos quais esta classe de medicamentos ainda não foi aprovada para uso no Diabetes tipo 1 nos Estados Unidos. Outras considerações importantes de segurança com inibidores de SGLT2 incluem o risco de hipoglicemia quando usados como complemento à insulina de base e o risco de infecções micóticas genitais.

No caso dos agonistas dos receptores GLP-1, as pessoas com Diabetes tipo 1 podem experimentar muitos dos mesmos eventos adversos observados em pessoas com Diabetes tipo 2, como efeitos gastrointestinais e reações no local da injeção. A adição de agonistas do receptor GLP-1 à insulina de base também pode aumentar em risco de hipoglicemia, necessitando assim de uma titulação cuidadosa da insulina, conforme informado pelos padrões de glicemia e HbA 1c atuais da pessoa.

Weiner: Você pode fornecer algumas dicas ou informações sobre o uso seguro de inibidores de SGLT2 e agonistas do receptor de GLP-1 no Diabetes tipo 1?

Neumiller: Para inibidores de SGLT2, é importante educar as pessoas com Diabetes tipo 1 sobre situações e fatores que podem aumentar o risco de sofrer CAD, como doença aguda, exercício extenuante, ingestão excessiva de álcool, falta de doses de insulina, reduções drásticas na ingestão de carboidratos e falha na bomba de insulina.

O teste de cetonas é recomendado com quaisquer sintomas sugestivos de CAD, mesmo na ausência de hiperglicemia grave. Vários protocolos de tratamento foram sugeridos para pessoas com Diabetes tipo 1 que usam inibidores de SGLT2 quando apresentam teste positivo para cetonas. O STICH é um desses protocolos: parar o inibidor de SGLT2, injetar insulina em bolus, consumir 30g de carboidratos e hidratar-se.

Recomenda-se que as pessoas continuem a verificar novamente as cetonas a cada 3 a 4 horas e procurem atendimento médico de emergência se a cetose não resolver ou se ocorrerem sintomas evidentes de CAD – como dor abdominal, náusea, vômito, dispneia.

Tanto para os inibidores do SGLT2 quanto para os agonistas do receptor do GLP-1, é importante considerar a

redução da titulação do regime de insulina de base para evitar a hipoglicemia. Embora os inibidores do SGLT2 e os agonistas dos receptores do GLP-1 apresentem um baixo risco de hipoglicemia quando usados como monoterapia no Diabetes tipo 2, seus efeitos aditivos de redução da glicose podem precipitar a hipoglicemia quando usados em combinação com insulina. Recomenda-se o ajuste individualizado do regime de base de insulina com base no perfil glicêmico, nos padrões e na resposta clínica do paciente..

Weiner: O Teplizumabe (Sanofi) foi aprovado no ano passado retardar o início do Diabetes tipo 1 em certas pessoas. O que você pode nos dizer sobre seu uso?

Neumiller: Teplizumab é o primeiro agente aprovado pela FDA para retardar o aparecimento de Diabetes tipo 1 em indivíduos em risco. Especificamente, o teplizumabe é um anticorpo anti-CD3 que interfere na destruição autoimune das células beta pancreáticas para ajudar a retardar o Diabetes tipo 1.



O medicamento é indicado especificamente para uso por pessoas com 8 anos ou mais com Diabetes tipo 1 em estágio 2. O Diabetes tipo 1 em estágio 2 é caracterizado por glicose anormal (glicemia de jejum prejudicada e/ou tolerância à glicose prejudicada) e pela presença de pelo menos dois

autoanticorpos positivos para ilhotas pancreáticas. Num ensaio clínico importante que apoiou a aprovação do teplizumab, os participantes que tomaram o medicamento tiveram um tempo médio de diagnóstico de Diabetes tipo 1 de 48 meses, em comparação com uma média de 24 meses naqueles randomizados para receber placebo. Teplizumabe é administrado por infusão intravenosa diariamente durante 14 dias. Cada tratamento diário é infundido durante um mínimo de 30 minutos. Os pacientes que recebem a infusão podem apresentar efeitos colaterais relacionados à infusão, por isso o fabricante recomenda pré-medicação (pelo menos nas primeiras cinco infusões) com um AINE ou paracetamol, um anti-histamínico e/ou um antiemético. Como o teplizumab é um agente imunossupressor, não deve ser utilizado em pessoas com infecções ativas e recomenda-se que as pessoas recebam todas as vacinas adequadas à idade antes de iniciar o tratamento.

Referências:

Garg SK, et al. *Diabetes Technol Ther.* 2018;doi:10.1089/dia.2018.0246.

Herold K, et al. *N Engl J Med.* 2020;doi:10.1056/NEJMx190033.

Holt RIG, et al. *Diabetologia.* 2021;doi:10.1007/s00125-021-05568-3.

Tzield [bula]. Red Bank, NJ: Provenção Bio; 2022. Disponível em: products.sanofi.us/tzield/tzield.pdf.■

02 - A TERAPIA COM TESTOSTERONA PODE REDUZIR A HBA1C EM HOMENS COM DIABETES TIPO 2 E HIPOGONADISMO

Healio

04 de outubro de 2023

Principais conclusões:

Homens com Diabetes tipo 2 e hipogonadismo que receberam terapia com testosterona tiveram reduções na HbA1c aos 3 meses, 1 ano e 2 anos.

Mais dados são necessários para avaliar os efeitos cardiometabólicos da terapia com testosterona.

A terapia com testosterona pode reduzir a HbA1c em homens com Diabetes tipo 2 e hipogonadismo, de acordo com um apresentador da reunião anual da *European Association for the Study of Diabetes*.



Em uma análise de dados reais de uma auditoria clínica em andamento, homens que receberam [terapia com testosterona](#) tiveram uma diminuição na HbA1c em 3, 12 e 24 meses em comparação com a linha de base. “Até agora, este estudo confirma que a reposição de testosterona beneficia a HbA1c ao longo do tempo”, disse a Healio **T. Hugh Jones, MD**, médico consultor e endocrinologista do Barnsley Hospital,



professor honorário de andrologia da Universidade de Sheffield e consultor honorário endocrinologista do Royal Hallamshire Hospital em Sheffield, Reino Unido,. “Esta auditoria apoia o uso de reposição de testosterona em [homens com hipogonadismo e Diabetes tipo 2](#). É evidente que mais dados virão com a duração do acompanhamento e mais pacientes na auditoria.”



Os dados apresentados por Jones e colegas foram uma análise inicial de uma auditoria que está sendo conduzida pela

Association of British Clinical



Diabetologists em vários centros para avaliar os efeitos clínicos e o monitoramento da terapia com testosterona em homens com Diabetes tipo 2 e hipogonadismo.

Dados prospectivos e retrospectivos da prática clínica normal foram fornecidos por 34 centros em oito países. A HbA1c foi avaliada no início do estudo e aos 3, 12 e 24 meses.

Dos participantes do estudo, 193 estavam recebendo metformina, 99 estavam recebendo insulina, cinco estavam recebendo um agonista do receptor GLP-1 e um estava recebendo um inibidor do SGLT1.

Houve 80 coortes pareadas de homens avaliados aos 3 meses. Neste grupo, a HbA1c diminuiu de

8,7% no início do estudo para 8,2% aos 3 meses ($P < 0,001$). Entre 121 coortes pareadas avaliadas aos 12 meses, a HbA1c caiu de 8,7% no início do estudo para 7,8% no acompanhamento ($P < 0,001$). De 104 coortes pareadas avaliadas aos 24 meses, a HbA1c diminuiu de 8,7% no início do estudo para 7,3% aos 24 meses ($P < 0,001$).

“A testosterona tem ações diferentes no metabolismo da glicose e da gordura”, disse Jones. “Algumas ações são evidentes ao longo de algumas semanas, mas o efeito na redução da massa gorda e no aumento da massa muscular pode continuar por vários meses e anos. Estudos de registro relataram esse efeito.”

Jones disse que os dados da auditoria são importantes para analisar os efeitos da terapia com testosterona no Diabetes tipo 2, já que é improvável que ensaios clínicos randomizados de longo prazo sejam realizados devido à sua duração e custo. Ele disse que as evidências sobre os efeitos da terapia com testosterona se tornarão mais fortes à medida que mais centros aderirem à auditoria e mais dados forem disponibilizados.

“É importante reconhecer que estes são dados iniciais”, disse Jones. “Gostaríamos de divulgar a auditoria para incentivar novos médicos de qualquer especialidade que trate a deficiência de testosterona no

Diabetes tipo 2.” ■

03 - A INTERRUPÇÃO DA TIRZEPATIDA LEVOU AO GANHO DE PESO, MOSTRA O ENSAIO

MedPage Today

13 de dezembro de 2023

- Mas o tratamento sustentado manteve a perda de peso

Depois de descontinuar a tirzepatida injetável para controle de peso (Zepbound), a maioria dos pacientes teve dificuldade em manter o peso durante a fase III do estudo

[SURMOUNT-4](#)

Os participantes que tomaram uma dose máxima tolerada de tirzepatida (10 ou 15 mg) durante 36 semanas perderam uma média de 20,9% do seu peso corporal. Mas quando este grupo foi dividido e acompanhado por mais um ano, aqueles que mudaram para o placebo recuperaram 14% do seu peso corporal na semana 36, enquanto aqueles que continuaram o tratamento perderam outros 5,5% (diferença -19,4%, IC 95% - 21,2% a - 17,7%, $P < 0,001$), segundo Louis Aronne, MD, da Weill Cornell Medicine em Nova York, e colegas. No final do estudo de 88 semanas, a perda média de peso para aqueles que tomaram tirzepatida durante todo o período foi de 25,3% versus 9,9% para aqueles que mudaram para placebo durante um ano, relatou o grupo no [JAMA](#).



**Weill Cornell
Medicine**

Depois de começar com um peso corporal médio de 236,6 libras (107,3 kg), o grupo que manteve a tirzepatida terminou com um peso de 176,6 libras (80,1 kg) contra 213,8 libras (97 kg) para aqueles que interromperam o uso por um ano.

Cerca de 90% dos participantes que tomaram tirzepatida durante todas as 88 semanas mantiveram pelo menos 80% da perda de peso, enquanto apenas 16,6% daqueles que mudaram para o placebo fizeram o mesmo.

"A interrupção do tratamento levará à recuperação do peso, assim como ocorrerá se o tratamento para qualquer doença metabólica crônica for interrompido" Aronne contou ao *MedPage Today*. "Os pacientes recuperaram cerca de metade do peso que haviam perdido durante um ano com placebo – uma recuperação mais gradual do que acho que a maioria das pessoas esperaria."

Aronne não ficou particularmente surpreso com essas descobertas, afirmando: "A obesidade é uma doença crônica que requer tratamento crônico como Diabetes, hipertensão e hiperlipidemia. Se você interromper o tratamento para essas patologias, espera-se que apresente piora. O mesmo se aplica à obesidade." "As evidências mostram que as partes do cérebro que regulam o peso tornam-se resistentes aos principais hormônios que regulam o peso, e é por isso que é tão difícil perder peso.

Esses medicamentos imitam o efeito de hormônios como GLP-1 e GIP.

Quando você remove o efeito, o peso volta ao ponto inicial, como aconteceria com sua pressão arterial, colesterol ou glicemia se você interrompesse o tratamentos, " ele explicou.

Embora ainda não esteja claro se os pacientes precisam continuar tomando esses medicamentos anti-obesidade para sempre, Aronne disse que ainda não se sabe se algo como uma dose mais baixa, um programa comportamental mais intensivo ou outra estratégia poderia ajudar na manutenção da perda de peso.

O popular agonista do receptor GLP-1/GIP, tirzepatida, foi [aprovado para controle de peso crônico](#) em adultos no mês passado com base no programa clínico SURMOUNT, mas foi [aprovado para Diabetes tipo 2](#) sob o nome de Mounjaro em maio de 2022.

A [primeira](#) parte da série SURMOUNT descobriu que 15 mg do injetável uma vez por semana levaram a um aumento médio de 18% na perda de peso corporal em comparação com o placebo em pessoas com sobrepeso (IMC \geq 27) ou obesidade (IMC \geq 30) sem Diabetes. O [segundo](#) estudo descobriu que pessoas com sobrepeso ou obesidade e Diabetes tipo 2 que tomaram a mesma dose perderam em média 12% mais do peso corporal em comparação com

aquelas randomizadas para receber placebo. Resultados de [SURMOUNT-3](#), apresentado na reunião ObesityWeek deste ano, descobriu que usuários que perderam inicialmente 5% do peso por meio de intervenções intensivas no estilo de vida perderam 20,8% do peso corporal em 72 semanas.



Como visto em todas as outras estudos do programa clínico, os participantes do SURMOUNT-4 experimentaram eventos gastrointestinais (GI) com mais frequência (náuseas 35,5%, diarreia 21,1%, constipação 20,7% e vômitos 16,3%), mas foram em sua maioria leves a moderados. Um total de 7% dos pacientes que usaram tirzepatida interromperam o tratamento devido a eventos adversos, principalmente gastrointestinais. É digno de nota que os ajustes de dose não foram permitidos após a randomização, o que pode não refletir a experiência do mundo real. Além disso, "aqueles que toleraram o tratamento inicial com 10 mg ou 15 mg de tirzepatida podem representar um subgrupo da população em geral", apontaram os pesquisadores. Na marca de 36 semanas, a tirzepatida foi associada a melhorias significativas em vários parâmetros cardiometabólicos: IMC, HbA1c, glicemia de jejum, insulina, níveis lipídicos e pressão arterial sistólica e diastólica. Mas depois de mudar para o placebo durante um ano, a maioria dessas melhorias foi

revertida.

Todos os 783 participantes do estudo também receberam aconselhamento sobre estilo de vida por um profissional de saúde e foram incentivados a seguir uma dieta com déficit de 500 kcal/dia e pelo menos 150 minutos de atividade física por semana. Um total de 952 foram avaliados e 783 inscritos no período de *lead-in* de 36 semanas, mas 113 foram descontinuados durante esse período, principalmente devido a eventos adversos. Para a inscrição, os adultos tinham que ter um IMC de 30+ ou 27+ com complicações relacionadas ao peso, excluindo Diabetes.■

04 - BENEFÍCIOS RENAIIS DA FINERENONA NA DRC COM DIABETES ASSOCIADOS PRINCIPALMENTE À REDUÇÃO DA ALBUMINÚRIA

11 de dezembro de 2023

Fonte: Renal & Urology News

[Natasha Persaud](#)

A redução precoce da albuminúria é responsável por grande parte da diminuição relacionada à finerenona no risco de progressão da doença renal crônica (DRC) e redução modesta no risco de eventos cardiovasculares em pacientes com Diabetes tipo 2 e DRC, relatam os investigadores.

“Para pacientes tratados com finerenona, a incidência cumulativa de resultados renais compostos foi

menor entre aqueles com uma redução de 30% ou mais na relação entre albumina urinária e creatinina (UACR) em comparação com aqueles com uma redução inferior a 30%. A incidência cumulativa dos desfechos cardiovasculares compostos também foi menor entre aqueles com finerenona, com redução de 30% ou mais na UACR em comparação com aqueles com redução inferior a 30%; no entanto, a magnitude da diferença foi menor”, relatou Rajiv Agarwal, MD, MS, do Centro Médico Richard L.

Roudebush VA e da Universidade  INDIANA UNIVERSITY de Indiana em Indianápolis, em nome de sua equipe.

O resultado renal composto incluiu insuficiência renal, uma diminuição sustentada de 57% ou mais na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) em relação ao valor basal ou morte por doença renal. O desfecho cardiovascular composto incluiu morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca.

Pacientes com uma UACR basal de 300 mg/g ou mais parecem obter os maiores benefícios renais com a redução da UACR, relatou a equipe do Dr. Ararwal no *Annals of Internal Medicine*. Os participantes que receberam placebo que tiveram uma redução de 30% ou mais na UACR

Annals
of Internal Medicine®

experimentaram uma redução mínima no risco do desfecho cardiovascular composto.

As descobertas são de uma análise de mediação post hoc dos ensaios FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD.

Nestes ensaios, os investigadores randomizaram 12.512 pacientes com DRC e Diabetes tipo 2 que tinham uma UACR média basal de 514 mg/g para receber finerenona (um antagonista não esteróide do receptor mineralocorticoide) ou placebo. Aos 4 meses, ocorreu uma redução de 30% ou mais na UACR em uma proporção maior no grupo da finerenona do que no grupo placebo: 53,2% vs 27,0%.

A redução da UACR ao longo de 4 meses analisada como uma variável contínua mediou 84% e 37% do efeito do tratamento com finerenona nos rins e [desfechos cardiovasculares](#) ao longo de 4 anos, respectivamente, relataram o Dr. Agarwal e colegas.

Uma redução de 30% ou mais na UACR (vs menos) mediou 64% e 26% dos resultados renais e cardiovasculares, respectivamente.

Os investigadores sugeriram que os efeitos de mediação mais modestos da redução da UACR no resultado cardiovascular composto sugerem que a finerenona possivelmente tem efeitos de volume, hemodinâmicos ou vasculares que influenciam patologias relevantes, como inflamação e fibrose.

“Esperamos que esses dados motivem o [aumento da triagem](#) e do monitoramento da UACR entre pacientes com DRC e Diabetes tipo 2”.

Ainda precisa ser esclarecido se reduções de 30% ou mais na UACR melhoram os resultados após o tratamento com outros medicamentos com diferentes mecanismos de ação.

Um estudo separado da coorte agrupada publicado em *Kidney Medicine* descobriu que a finerenona beneficia pacientes negros e não negros de forma semelhante.

Referências

Agarwal R, Tu W, Farjat AE, et al; Investigadores FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD. [Impacto da redução da albuminúria induzida pela finerenona nos resultados da doença renal crônica no Diabetes tipo 2: uma análise de mediação](#). *Ann Intern Med*. Publicado on-line em 5 de dezembro de 2023. doi:10.7326/M23-1023

Flack JM, Agarwal R, Anker SD, et al; Investigadores FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD. [Finerenona em pacientes negros com Diabetes tipo 2 e DRC: uma análise post hoc dos estudos agrupados FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD](#). *Rim Med*. 28 de setembro de 2023;5(12):100730. doi:10.1016/j.xkme.2023.100730■