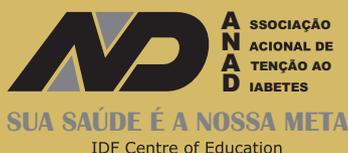




Diabetes Clínica News

Apoios:



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



REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 25 À 29

ÍNDICE

DEZEMBRO

2023

01 - MEDICAMENTO PARA ARTRITE REUMATÓIDE PODE FREAR O 02

02 - METFORMINA PARA DIABETES NA GRAVIDEZ: TALVEZ NÃO, AFIRMA O ESTUDO 04

03 - EFEITO DA DAPAGLIFLOZINA VERSUS PLACEBO NOS SINTOMAS E NA DISTÂNCIA DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: OS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DETERMINE 06

04 - IMPACTO DA DOENÇA RENAL PRIMÁRIA NOS EFEITOS DA EMPAGLIFLOZINA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA: ANÁLISES SECUNDÁRIAS DO ESTUDO EMPA-KIDNEY O EMPA-KIDNEY 07

05 - BARICITINIBE E FUNÇÃO DE CÉLULAS B EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 1 DE INÍCIO RECENTE, 12

01 - MEDICAMENTO PARA ARTRITE REUMATÓIDE PODE FREAR O DIABETES TIPO 1

07 de Dezembro de 2023

HealthDay

Principais conclusões

- Um medicamento usado para combater a artrite reumatóide pode ajudar a conter o Diabetes tipo 1 em seus estágios iniciais.
- O baricitinibe pareceu limitar a destruição das células beta pancreáticas, que causam a doença.
- As pessoas que tomaram o medicamento conseguiram manter melhor os níveis de açúcar no sangue enquanto tomavam doses mais baixas de insulina injetada.
- Um medicamento há muito usado para conter a artrite reumatóide pode ser um inimigo potente contra outro distúrbio imunológico, o Diabetes tipo.
- Pesquisadores australianos relatam que [o baricitinibe](#) (Olumiant) parece ajudar os pacientes recém-diagnosticados com Diabetes tipo 1 a manter sua capacidade natural de produzir insulina, retardando a progressão da doença.
- O Diabetes tipo 1 compreende cerca de 5% de todos os casos de Diabetes. Ocorre quando o sistema imunológico do corpo ataca erroneamente as células beta pancreáticas, que produzem insulina.
- Sem insulina suficiente, as pessoas com Diabetes tipo 1 normalmente necessitam de hormônio injetado para viver.
- “Até agora, as pessoas com Diabetes tipo 1 dependiam de insulina administrada por injeção ou bomba de infusão”, explicou o autor principal do estudo.
- No entanto, “nosso estudo mostrou que, se iniciado suficientemente cedo após o diagnóstico e enquanto os participantes permaneceram sob a medicação [oral], a produção de insulina foi mantida”, disse Kay, professor do Instituto de Pesquisa Médica (SVI) de São Vicente em Melbourne.
- “As pessoas com Diabetes tipo 1 no estudo que receberam o medicamento necessitaram de significativamente menos insulina para o tratamento”, disse ele.
- O estudo, publicado em 6 de dezembro no *New England Journal of Medicine*, é o primeiro ensaio em humanos focado no baricitinibe para Diabetes tipo 1.
- A droga funciona bloqueando uma enzima ligada à regulação e inflamação do sistema imunológico. Parece reduzir a resposta imune descontrolada responsável pela destruição das células beta pancreáticas.



- Como Kay explicou, administrar o medicamento aos pacientes no início da progressão da doença é crucial.
- “Quando o Diabetes tipo 1 é diagnosticado pela primeira vez, ainda há um número substancial de células produtoras de insulina presentes”, explicou ele em um comunicado à imprensa do SVI. “Queríamos ver se poderíamos proteger uma maior destruição dessas células pelo sistema imunológico.”
- O ensaio foi pequeno – apenas 91 pessoas recém-diagnosticadas com Diabetes tipo 1. Os participantes tinham idades entre 10 e 30 anos e todos foram diagnosticados 100 dias antes de ingressar no estudo.
- O grupo de Kay acompanhou os níveis de açúcar no sangue e a produção de insulina ao longo de um ano. Os pacientes foram randomizados para um de dois grupos: 60 receberam baricitinibe, enquanto os outros 31 receberam uma pílula placebo “fictícia”. Nem os pacientes nem os pesquisadores sabiam quais pacientes estavam tomando o medicamento ou placebo.
- Os participantes continuaram a receber a terapia habitual com insulina durante todo o ensaio.
- No entanto, “as pessoas com Diabetes tipo 1 no estudo que receberam o medicamento

necessitaram de significativamente menos insulina para o tratamento”, observou Kay. No entanto, nenhum dos participantes conseguiu abandonar completamente a terapia com insulina.

- Em termos de controle de açúcar no sangue (glicose), os pesquisadores disseram que “o baricitinibe melhorou as medidas [de açúcar no sangue] avaliadas com o uso de monitoramento contínuo da glicose”
- Os testes também mostraram que “o tratamento com baricitinibe preservou a capacidade das células beta [pancreáticas] de secretar insulina”, sugerindo uma progressão mais lenta da doença, segundo os pesquisadores.
- Em relação a quaisquer efeitos colaterais do medicamento, “a frequência e a gravidade dos eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos de estudo, e nenhum evento adverso grave foi atribuído ao baricitinibe ou ao placebo”, disse o grupo de Kay.
- O estudo foi financiado pela JDRF (anteriormente Juvenile Diabetes Research Foundation).
- Mais estudos podem ser necessários, mas “estamos muito otimistas de que este tratamento



estará clinicamente disponível”, disse a coautora do estudo, [Helen Thomas](#), também da SVI.

- "Esta seria uma grande mudança na forma como o Diabetes tipo 1 é tratado, e acreditamos que se mostra promissor como uma melhoria fundamental na capacidade de controlar o Diabetes tipo 1", disse Thomas.

Mais Informações

Saiba mais sobre Diabetes tipo 1 no [JDRF](#).

FONTE: Instituto de Pesquisa Médica de São Vicente, comunicado à imprensa.

02 - METFORMINA PARA DIABETES NA GRAVIDEZ: TALVEZ NÃO, AFIRMA O ESTUDO

— Novo ensaio complica resultados de estudos anteriores

MedPage Today
12 de dezembro de 2023

A adição de metformina ao tratamento com insulina para mulheres grávidas com Diabetes tipo 2 preexistente ou Diabetes gestacional não reduziu os resultados adversos neonatais compostos, de acordo com o estudo randomizado MOMPOD.

O resultado composto - abrangendo morte perinatal, nascimento prematuro, grande ou pequeno para a idade gestacional e hiperbilirrubinemia que requer fototerapia - ocorreu em taxas semelhantes nos grupos de

metformina e placebo (71% vs 74%, OR ajustado 0,86, IC 95% 0,63 - 1.19).

No entanto, a metformina foi associada a menos bebês grandes para a idade gestacional (26% vs 36%, OR 0,63, IC 95% 0,46-0,86), relatou Kim Boggess, MD, da Universidade da Carolina do Norte em Chapel Hill, e coautores no



THE UNIVERSITY
of NORTH CAROLINA
at CHAPEL HILL

[JAMA](#) [Abre em uma nova guia ou janela.](#)

A diferença no peso ao nascer foi de cerca de 180g, mas esta redução não se traduziu em menos partos operatórios no grupo da metformina, observou Boggess numa entrevista ao *MedPage Today*.

"No caso de pacientes com Diabetes tipo 2, sabíamos que, com base em evidências estabelecidas, o controle glicêmico é fundamental para melhorar... os resultados maternos e infantis", disse Boggess. "Mas não sabíamos realmente a melhor maneira de conseguir o controle glicêmico materno".

As diretrizes recomendam a insulina como farmacoterapia de primeira linha para Diabetes tipo 2 preexistente e a metformina para pacientes que não podem usar insulina ou se recusam a fazê-lo.

As descobertas do MOMPOD contrariam as do [ensaio MiTy](#) [anterior](#) [Abre em uma nova guia ou janela,](#)

realizado no Canadá e na Austrália, que descobriu que a metformina melhorou o controle glicêmico materno e resultou em menor ganho de peso materno, menos adiposidade neonatal, menos partos cesáreos e mais neonatos pequenos para a idade gestacional.

[Em um editorial](#) acompanhante [abre em uma nova guia ou janela](#), a

pesquisadora do MiTy, Denice Feig, MD, da Universidade de Toronto, reuniu as

descobertas: "Os resultados do MOMPOD



sugerem que, embora ainda seja útil na redução de nascimentos de bebês grandes para a idade gestacional e na melhoria do controle glicêmico, outros benefícios da metformina o uso em pessoas com Diabetes tipo 2 durante a gravidez pode ser diminuído em algumas populações".

A hemoglobina A1c no terceiro trimestre foi de 5,97% com metformina versus 6,22% com placebo, mas a diferença foi de significância limítrofe (razão da média geométrica 0,96, IC 95% 0,93-1,00) e foi medida em apenas 39% dos participantes do estudo.

Feig e Boggess observaram que as diferenças entre os resultados dos ensaios deveriam ser investigadas mais detalhadamente. Boggess disse que sua equipe está trabalhando na combinação dos dados dos ensaios MiTy e MOMPOD para uma meta-

análise de paciente individual. Eles também esperam ver se há efeitos positivos ou negativos para os bebês na infância.

[MOMPOD abre em uma nova guia ou](#)

[janela](#) foi um ensaio clínico randomizado duplo-cego em 17 locais. De junho de 2017 a novembro de 2021, os participantes foram inscritos no estudo, com pausa de abril a setembro de 2020 por causa da pandemia. Todas as visitas finais foram concluídas em maio de 2022.

A coorte incluiu adultos com idades entre 18 e 45 anos que tiveram uma gravidez única de 10 a 22 semanas e 6 dias de gestação no início do estudo; todos tinham Diabetes tipo 2 preexistente que necessitava de insulina ou tiveram Diabetes diagnosticado na 23ª semana de gestação. Os 794 participantes foram randomizados 1:1 para receber insulina mais 1.000 mg de metformina ou insulina mais placebo.

Os participantes identificaram a sua herança como 52% hispânica, 29% negra, 14% branca e 3% asiática. A média de idade foi de 32,9 anos. A maioria tinha Diabetes tipo 2 preexistente (78%) e o restante foi diagnosticado no início da gravidez (21%).

Nascimento prematuro, hipoglicemia neonatal e parto de bebê grande para a idade gestacional foram os desfechos primários mais comuns em

ambos os grupos. Entre os eventos adversos, ambos os grupos apresentaram náuseas e vômitos em taxas semelhantes, mas o grupo da metformina relatou maiores ocorrências de diarreia (28 vs 12%, $P < 0,01$).

O estudo foi interrompido em 75% das inscrições planejadas devido à futilidade, que, em combinação com a pausa relacionada com a pandemia, limitou a mensurabilidade do impacto da metformina em resultados menos comuns. Os autores também observaram que os resultados foram semelhantes nas análises de subgrupos de IMC, mas aqueles com IMC obesos estavam super-representados no grupo da metformina. A baixa adesão pode ter sido subnotificada, uma vez que foi medida por auto-relato.■

03 - EFEITO DA DAPAGLIFLOZINA VERSUS PLACEBO NOS SINTOMAS E NA DISTÂNCIA DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: OS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS DETERMINE

Abstrato

FUNDO:

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 reduzem o risco de agravamento da insuficiência cardíaca (IC) e morte cardiovascular em pacientes com IC, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. É

importante determinar se as terapias para IC melhoram os sintomas e a capacidade funcional.

MÉTODOS:

Os ensaios multicêntricos, duplo-cegos, controlados por placebo, DETERMINE (efeito da dapagliflozina na capacidade de exercício usando um teste de caminhada de 6 minutos em pacientes com insuficiência cardíaca) avaliaram a eficácia do inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2 dapagliflozina na pontuação total de sintomas (TSS) e Escala de Limitação Física (PLS) do Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) e distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) em 313 pacientes com IC com fração de ejeção reduzida (DETERMINE-Reduced) e em 504 pacientes com IC com fração de ejeção preservada (DETERMINE-Preserved) com sintomas de classe II ou III da New York Heart Association e níveis elevados de peptídeo natriurético. Os desfechos primários foram alterações no KCCQTSS, KCCQ-PLS e 6MWD após 16 semanas de tratamento.



THE HEART OF
NEW YORK CITY

RESULTADOS:

Entre os 313 pacientes randomizados com IC com fração de ejeção reduzida, a diferença mediana corrigida por placebo no KCCQ-TSS em relação ao valor basal às 16

semanas foi de 4,23 (IC 95%, 0,96; 8,22; P = 0,022) a favor da dapagliflozina. A diferença mediana corrigida Publicado originalmente em 7 de dezembro de 2023 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065061> Circulação. 2023;0 voltar 14/12/2023, 10:12 Efeito da dapagliflozina versus placebo nos sintomas e na distância de caminhada de 6 minutos em pacientes com insuficiê...

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065061> 2/6 pelo placebo no KCCQ-PLS foi de 4,2 (IC 95%, 0,00, 8,3; P = 0,058). A diferença mediana corrigida por placebo na DTC6 em relação ao valor basal às 16 semanas foi de 3,2 metros (IC 95%, -6,5, 13,0; P = 0,69).

Nos 504 pacientes com IC com fração de ejeção preservada, a diferença mediana de 16 semanas corrigida por placebo no KCCQ-TSS e KCCQ-PLS foi de 3,2 (IC 95%, 0,4, 6,0; P = 0,079) e 3,1 (-0,1, 5,4). ; P = 0,23), respectivamente. A diferença mediana de 16 semanas na DTC6 foi de 1,6 metros (IC 95%, -5,9; 9,0; P = 0,67).

Em uma análise exploratória post hoc de ambos os ensaios combinados (DETERMINE-Pooled), a diferença mediana corrigida por placebo em relação ao valor basal às 16 semanas foi de 3,7 (1,5, 5,9; P = 0,005) para KCCQ-TSS, 4,0 (0,3, 4,9; P = 0,036) para KCCQ-PLS e 2,5 metros (-3,5, 8,4; P = 0,50) para DTC6.

Conclusões: A dapagliflozina melhorou o KCCQ-TSS em pacientes com IC com fração de ejeção reduzida, mas não melhorou o KCCQ-PLS ou a DTC6. A dapagliflozina não melhorou esses resultados em pacientes com IC com fração de ejeção preservada. Numa análise post hoc incluindo todos os pacientes em todo o espectro da fração de ejeção, houve um efeito benéfico da dapagliflozina no KCCQ-TSS e no KCCQ-PLS, mas não no 6MWD.■

04 - IMPACTO DA DOENÇA RENAL PRIMÁRIA NOS EFEITOS DA EMPAGLIFLOZINA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA: ANÁLISES SECUNDÁRIAS DO ESTUDO EMPA-KIDNEY O EMPA-KIDNEY

Fonte: The Lancet Grupo Colaborativo*

Resumo Introdução:

O estudo EMPA-KIDNEY mostrou que a empagliflozina reduziu o risco do desfecho composto primário de progressão da doença renal ou morte cardiovascular em pacientes com doença renal crônica, principalmente por meio da lentificação da progressão. Nosso objetivo foi avaliar como os efeitos da empagliflozina podem diferir de acordo com a doença renal primária em toda a sua ampla população. Métodos EMPA-KIDNEY, um ensaio clínico randomizado, controlado, de fase 3, foi conduzido em 241 centros em oito

países (Canadá, China, Alemanha, Itália, Japão, Malásia, Reino Unido e EUA). Os pacientes eram elegíveis se sua taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) fosse de 20 a menos de 45 mL/min por 1.73 m², ou 45 a menos de 90 mL/min por 1.73 m² com uma relação albumina/creatinina urinária (uACR) de 200 mg/g ou mais na triagem. Eles foram aleatoriamente designados (1:1) para 10 mg de empagliflozina oral uma vez ao dia ou placebo correspondente. Os efeitos na progressão da doença renal (definida como um declínio sustentado de ≥40% da TFGe a partir da randomização, doença renal em estágio terminal, uma TFGe sustentada abaixo de 10 mL/min por 1.73 m² ou morte por insuficiência renal) foram avaliados usando modelos de Cox pré-especificados, e as análises de inclinação da TFGe usaram modelos de parâmetros compartilhados. As comparações de subgrupos foram realizadas por meio da inclusão de termos de interação relevantes nos modelos. EMPA-KIDNEY está registrada no ClinicalTrials.gov, NCT03594110.

Descobertas Entre 15 de maio de 2019 e 16 de abril de 2021, 6609 participantes foram designados aleatoriamente e acompanhados por uma mediana de 2.0 anos (IQR 1.5–2.4). Subgrupos pré-especificados por doença renal primária incluíram 2057 (31.1%) participantes com doença renal diabética, 1669 (25.3%) com doença

glomerular, 1445 (21.9%) com doença hipertensiva ou renovascular e 1438 (21.8%) com outras causas ou desconhecidas. A progressão da doença renal ocorreu em 384 (11.6%) de 3304 doentes no grupo da empagliflozina e em 504 (15.2%) dos 3305 doentes do grupo placebo (hazard ratio 0.71 [IC 95% 0.62–0.81]), sem evidência de que o tamanho relativo do efeito variasse significativamente de acordo com a doença renal primária (heterogeneidade=0.62). A diferença entre os grupos nas inclinações crônicas da TFGe (ou seja, de 2 meses até o seguimento final) foi de 1.37 mL/min por 1.73 m² por ano (IC 95% 1.16–1.59), representando uma redução de 50% (42–58) na taxa de declínio crônico da TFGe. Esse efeito relativo da empagliflozina na inclinação da TFGe crônica foi semelhante em análises por diferentes doenças renais primárias, incluindo explorações por tipo de doença glomerular e Diabetes (valores de p para heterogeneidade todos >0.1). Interpretação Em uma ampla gama de pacientes com doença renal crônica em risco de progressão, incluindo uma ampla gama de causas não diabéticas de doença renal crônica, a empagliflozina reduziu o risco de progressão da doença renal. Os tamanhos relativos dos efeitos foram amplamente semelhantes, independentemente da causa da doença renal primária, sugerindo que os inibidores de SGLT2 devem fazer parte de um padrão de cuidados para

minimizar o risco de insuficiência renal na doença renal crônica

Discussão Nessas análises subsidiárias do estudo EMPA-RIM, que incluiu um grande número de pacientes com causas não diabéticas de doença renal crônica em risco de progressão, a empagliflozina reduziu o risco de progressão da doença renal, com efeitos de tamanho amplamente semelhantes em pacientes com diferentes doenças renais primárias. As análises da taxa de variação anual da TFGe em uma escala relativa permitiram explorar mais detalhadamente se os efeitos do tratamento variam. Tais análises sugeriram que a empagliflozina retardou o declínio da TFGe, independentemente desses diagnósticos. A empagliflozina também foi geralmente segura e bem tolerada na população estudada. O impacto da doença renal no efeito da inibição do SGLT2 na progressão da doença renal observado no EMPA-KIDNEY é semelhante ao observado em outros grandes estudos controlados por placebo de inibidores de SGLT2 envolvendo pacientes com doença renal crônica.^{3–5} Uma metanálise anterior mostrou que, quando padronizada para a mesma definição de progressão da doença renal, os tamanhos relativos dos efeitos são notavelmente semelhantes para uma determinada causa primária de doença renal.⁵ As análises apresentadas acrescentam substancialmente aos dados anteriores do DAPA-CKD12 ao incluir informações sobre as inclinações da

TFGe (com ênfase nova nos efeitos relativos), desfechos cardiovasculares, hospitalização, pressão arterial, albuminúria e segurança em mais do que o dobro do número de pacientes com doença glomerular e cerca de três vezes mais participantes com nefropatia por IgA (com cerca de metade dos participantes com doença glomerular com relato de raça asiática). As análises também incluem um grande número de pacientes com outras causas não diabéticas de doença renal crônica, e particularmente doença hipertensiva ou renovascular, e expandem significativamente as informações disponíveis entre pacientes com doença renal crônica com rUACR inferior a 200 mg/g, que anteriormente era limitada a dados do estudo SCORE15 e análises de ensaios de insuficiência cardíaca.^{16–18} Os efeitos relativos consistentes observados da empagliflozina na progressão da doença renal em todo o mundo Uma ampla gama de diferentes diagnósticos primários de rim apoia o conceito de vias finais comuns de progressão da doença renal crônica.

Os inibidores de SGLT2 restauram ou aumentam o feedback tubuloglomerular aumentando o tônus arteriolar aferente e melhoram a hemodinâmica glomerular desregulada.⁷ Clinicamente, isso se manifesta como uma queda aguda na TFGe após o início de um inibidor de SGLT2 (que é reversível na descontinuação),^{6,16} seguida por

uma subsequente desaceleração na perda de TFGe em longo prazo.¹⁹ Hipotetiza-se que o aumento da pressão intraglomerular e a consequente hiperfiltração glomerular sejam comuns a muitas formas de rim crônico doença,⁸ inclusive quando há baixo número de néfrons.^{8,19–22} Os resultados apresentados também podem indicar outras vias comuns conduzidas pela fisiopatologia nos túbulos renais. Os inibidores de SGLT2 diminuem a carga de trabalho tubular e o consumo de oxigênio via diminuição da reabsorção de glicose e sódio, aumentando a capacidade de fornecimento de oxigênio aos túbulos renais. Isso poderia explicar os efeitos maiores dos inibidores de SGLT2 na progressão da doença renal do que seria previsto a partir dos efeitos mais modestos sobre a albuminúria. Esse mecanismo também pode explicar os efeitos benéficos sobre a lesão renal aguda observados em metanálises.^{5,23–27} Embora não tenha havido efeito significativo da empagliflozina sobre o risco de lesão renal aguda apenas no estudo EMPA-KIDNEY isolado, a estimativa pontual foi inteiramente consistente com a redução de 23% no risco em metanálises de cerca de 90.000 participantes em 13 grandes estudos com inibidores de SGLT2.⁵ Esses e outros mecanismos propostos contribuem para a proteção renal a longo prazo pelos inibidores de SGLT2 serão explorados em futuras análises randomizadas usando amostras de sangue e urina armazenadas e ensaios multiômicos

do estudo, além de um subestudo de ressonância magnética renal. Essas explorações são importantes porque, apesar das reduções moderadas a grandes no risco com inibidores de SGLT2, o risco residual permanece e identificar e testar novas intervenções que podem retardar com segurança a progressão da doença renal crônica continua sendo uma prioridade de pesquisa. As análises de desfechos cardiovasculares foram limitadas por um número de eventos abaixo do esperado, talvez devido ao recrutamento de populações de baixo risco ou a tendências seculares de menor risco cardiovascular.²⁸ Essa também foi uma característica do estudo DAPA-DRC, deixando alguma incerteza sobre os efeitos cardiovasculares dos inibidores de SGLT2 em pacientes com doença renal crônica sem Diabetes. A diferença global entre os grupos na pressão arterial sistólica na EMPA-KIDNEY de -2.6 mm Hg (IC 95% -3.3 a -1.9) foi semelhante à diferença CREDENCE de -3.3 mm Hg (-3.9 a -2.7)⁴ e à diferença DAPA-DRC de -2.9 mm Hg (-3.6 a -2.3),^{29,30} mas notadamente na EMPA-KIDNEY observamos que pode ter havido efeitos maiores sobre a pressão arterial sistólica em pacientes diabéticos doença renal do que naqueles com outros diagnósticos primários. No entanto, os benefícios cardiovasculares comprovados dos inibidores de SGLT2 em populações de pacientes com insuficiência cardíaca (nas quais cerca de metade dos participantes havia diminuído a

TFGe) não variaram pela presença ou ausência de Diabetes.⁵ A empagliflozina foi geralmente bem tolerada e reduziu o risco de hospitalização por qualquer causa. O risco de cetoacidose foi baixo e principalmente entre os pacientes com Diabetes em uso de insulina no início do estudo. As amputações de membros inferiores ocorreram principalmente entre os participantes com doença renal diabética. Os efeitos sobre a hipercalcemia grave não foram significativamente diferentes entre os grupos de tratamento, mas a estimativa pontual foi totalmente alinhada com a redução relativa de 17% no risco de hipercalcemia de uma metanálise anterior.³¹ Os resultados dessas análises dos EMPA-RIM, DAPA-CKD e outros grandes estudos sugerem que o uso generalizado de inibidores de SGLT2 deve reduzir substancialmente a carga global futura de insuficiência renal devido a causas primárias de rim diabéticas e não diabéticas doença. A consistência dos achados dessas e de outras análises⁷ permite diretrizes simples de prática clínica para pacientes com doença renal crônica.^{32,33} Esses resultados são particularmente importantes para pacientes com doença renal crônica sem Diabetes que foram menos bem estudados nos estudos completos com inibidores do SRA^{34–36} e receptores mineralocorticoides³⁷, e para os quais efeitos colaterais graves dos inibidores de SGLT2 parecem ser incomuns.⁵ Os inibidores de SGLT2

devem se tornar parte de um padrão de tratamento para muitos pacientes com doença renal crônica. O EMPA-KIDNEY foi projetado para garantir que os achados fossem amplamente generalizáveis.^{2,6,8} Ele também fornece a maior quantidade de dados randomizados sobre o uso da inibição do SGLT2 atualmente disponível para pacientes com doença renal crônica em risco de progressão. Um ponto forte das análises apresentadas são as explorações usando uma variedade de abordagens estatisticamente sensíveis (ou seja, análises de inclinação da TFGe) que usaram novas abordagens analíticas desenvolvidas para uma publicação complementar para avaliar os efeitos do tratamento em uma escala relativa.⁷ Essa abordagem permitiu comparações de subgrupos mais confiáveis, já que análises baseadas em efeitos absolutos confundem quaisquer diferenças entre subgrupos no risco absoluto basal mais quaisquer diferenças no efeito relativo do tratamento do estudo.⁷ Limitações para a isabilidade geral dos achados relatados é a exclusão de pacientes com doença renal policística ou transplante renal. Os dados entre as pessoas com um transplante renal estarão disponíveis quando os resultados do estudo do ciclo de vida renal (NCT05374291) forem relatados. Embora houvesse um número particularmente grande de participantes com nefropatia por IgA, havia números relativamente menores com outras causas específicas de doença glomerular, e

apenas 68 participantes com Diabetes tipo 1. Esse poder limitado para avaliar os efeitos do tratamento sobre a gama de desfechos diretamente nesses tipos de pacientes menos bem estudados. A outra limitação importante é a duração mediana relativamente curta do seguimento. Os participantes EMPA-KIDNEY que consentiram entraram em uma fase de acompanhamento pós-ensaio na qual os participantes serão observados para o desfecho primário por pelo menos mais 2 anos após a conclusão do tratamento com seu medicamento de estudo alocado aleatoriamente.

Em resumo, em uma ampla população de pacientes com doença renal crônica em risco de progressão, a empagliflozina reduziu com segurança o risco de progressão da doença renal e declínio da TFGe com efeitos relativos de tamanho amplamente semelhante em pacientes agrupados por diferentes tipos de doença renal primária.■

05 - BARICITINIBE E FUNÇÃO DE CÉLULAS B EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 1 DE INÍCIO RECENTE

Fonte: The New England Journal of Medicine

Fundamentos:

Os inibidores da janus quinase (JAK), incluindo o baricitinibe, bloqueiam a sinalização de citocinas e são tratamentos modificadores de doença eficazes para várias doenças autoimunes. Não está claro se o

baricitinibe preserva a função das células β no Diabetes tipo 1.

Métodos:

Neste ensaio clínico de fase 2, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, designamos pacientes com Diabetes tipo 1 diagnosticados nos últimos 100 dias para receber baricitinibe (4 mg uma vez por dia) ou placebo pareado por via oral por 48 semanas. O desfecho primário foi o nível médio de peptídeo C, determinado a partir da área sob a curva concentração-tempo, durante um teste de tolerância a refeições mistas de 2 horas na semana 48. Os desfechos secundários incluíram a mudança em relação ao valor basal no nível glicado de hemoglobina, a dose diária de insulina e as medidas de controle glicêmico avaliadas com o uso de monitoramento contínuo da glicose.

Resultados:

Um total de 91 pacientes recebeu baricitinibe (60 pacientes) ou placebo (31 pacientes).

A mediana do nível médio de peptídeo C estimulado por refeição mista na semana 48 foi de 0,65 nmol por litro por minuto (intervalo interquartil, 0,31 a 0,82) no grupo baricitinibe e 0,43 nmol por litro por minuto (intervalo interquartil, 0,13 a 0,63) no grupo placebo ($P=0,001$). A dose média diária de insulina em 48 semanas foi de 0,41 U por quilograma de peso corporal por dia (intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,35 a 0,48) no grupo baricitinibe e de 0,52 U por

quilograma por dia (IC 95%, 0,44 a 0,60) no grupo placebo. Os níveis de hemoglobina glicada foram semelhantes nos dois grupos experimentais. Entretanto, o coeficiente médio de variação do nível glicêmico em 48 semanas, medido pela monitorização contínua da glicose, foi de 29,6% (IC 95%, 27,8 a 31,3) no grupo baricitinibe e de 33,8% (IC 95%, 31,5 a 36,2) no grupo placebo. A frequência e a gravidade dos eventos adversos foram semelhantes nos dois grupos de estudo, e nenhum evento adverso grave foi atribuído ao baricitinibe ou placebo.

Conclusões:

Em pacientes com Diabetes tipo 1 de início recente, o tratamento diário com baricitinibe durante 48 semanas pareceu preservar a função das células β , estimada pelo nível médio de peptídeo C estimulado com refeição mista. (Financiado pela JDRF International e outros; Número do Registro de Ensaio Clínicos da Austrália Nova Zelândia BANDIT, ACTRN12620000239965.)■