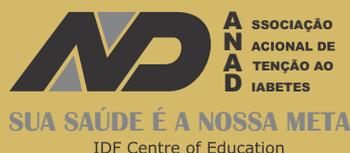




Diabetes Clínica News

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 04 À 08

ÍNDICE

MARÇO
2024

- 01 - DESIGN E DADOS DE LINHA DE BASE DO ESTUDO FLOW, UM ENSAIO DE RESULTADOS RENAIIS COM SEMAGLUTIDA UMA VEZ POR SEMANA EM PESSOAS COM DIABETES TIPO 2 E DOENÇA RENAL CRÔNICA 02
- 02 - NÃO APENAS GLICOSE: O PAPEL DA PERDA DE PESO NO TRATAMENTO DO DM2 02
- 03 - MEDICAMENTO POPULAR PARA DIABETES TAMBÉM PODE REDUZIR O RISCO DE DOENÇA HEPÁTICA GRAVE 05
- 04 - IMPACTO DA REMISSÃO DO DIABETES TIPO 2 NOS RESULTADOS DE SAÚDE A LONGO PRAZO: RESULTADOS DO ESTUDO LOOK AHEAD 07
- 05 - TIRZEPATIDA: UMA 'ESTRELA EM ASCENSÃO' NA PROTEÇÃO RENAL NO DIABETES 08

01 - DESIGN E DADOS DE LINHA DE BASE DO ESTUDO FLOW, UM ENSAIO DE RESULTADOS RENAIIS COM SEMAGLUTIDA UMA VEZ POR SEMANA EM PESSOAS COM DIABETES TIPO 2 E DOENÇA RENAL CRÔNICA

31 de janeiro de 2024

Medscape

Antecedentes:

A doença renal crônica (DRC) é uma complicação comum do Diabetes tipo 2 (DM2). Os agonistas do receptor do GLP-1 (GLP-1RAs) melhoram o controle glicêmico e reduzem o peso corporal em indivíduos com DM2, e também o risco de eventos cardiovasculares (CV) em pessoas com alto risco. Os GLP-1RAs também podem ter efeitos protetores renais. Relatamos o projeto e os dados iniciais do FLOW (NCT03819153), um estudo que investiga os efeitos da semaglutida, um GLP-1RA semanal, nos resultados renais em participantes com DRC e DM2.

Métodos:

FLOW é um estudo randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, multinacional, de fase 3b. Participantes com DM2, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ≥ 50 – ≤ 75 ml/min/1,73 m² e relação albumina:creatinina urinária (UACR) > 300 – < 5000 mg/g ou TFGe ≥ 25 – < 50 ml/min /1,73 m² e UACR > 100 – < 5000 mg/g foram randomizados 1:1 para semaglutida 1,0 mg ou placebo correspondente, com bloqueio do sistema renina-

angiotensina-aldosterona (a menos que não seja tolerado/contraindicado).

O endpoint primário composto é o tempo para a primeira insuficiência renal (TFGe persistente < 15 ml/min/1,73 m² ou início de terapia de substituição renal crônica), redução persistente $\geq 50\%$ na TFGe ou morte por causas renais ou cardiovasculares.

Os participantes inscritos (N = 3.534) tinham idade média basal de 66,6 anos [desvio padrão (DP) 9,0], hemoglobina A 1c de 7,8% (DP 1,3), duração do Diabetes de 17,4 anos (DP 9,3), TFGe de 47,0 ml/min/1,73 m² (DP 15,2) e UACR mediana de 568 mg/g (intervalo 2-11 852). De acordo com a categorização das diretrizes Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 68,2% apresentavam risco muito alto de progressão da DRC. O Estudo FLOW avaliará o efeito da semaglutida nos resultados renais em participantes com DRC e DM2 e deverá ser concluído no final de 2024. ■

02 - NÃO APENAS GLICOSE: O PAPEL DA PERDA DE PESO NO TRATAMENTO DO DM2

31 de janeiro de 2024

Medscape

O National Diabetes Data Group e a Organização Mundial da Saúde introduziram pela primeira vez critérios formais de diagnóstico para Diabetes em 1979-1980.



Posteriormente, estudos transversais mostraram que a doença microvascular (DMV) e a doença cardiovascular (DCV) são mais prevalentes em pacientes com níveis de glicose plasmática em jejum (GPJ) ≥ 140 mg/dL e/ou glicemia pós-carga 2 horas ≥ 200 mg/dL. No entanto, foi somente em 1993 que o The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) forneceu evidências claras de que a redução da glicemia poderia prevenir complicações relacionadas ao Diabetes. O DCCT observou um ponto de inflexão entre A1c 6,5-7,0% (48-53 mmol/mol) e risco de retinopatia, bem como uma redução de 76% na retinopatia, em participantes com Diabetes tipo 1 randomizados para tratamento intensivo. Assim, a meta de A1c de $\leq 7,0\%$ logo se tornou a principal referência de atendimento clínico para a maioria dos pacientes com Diabetes tipo 1 ou tipo 2.

Os critérios diagnósticos evoluíram ao longo dos anos, incluindo limiares mais baixos de glicose plasmática.

Hoje, a meta de A1c de $\leq 7,0\%$ continua sendo a principal referência de atendimento clínico para pacientes com Diabetes tipo 1 ou tipo 2. A A1c é agora amplamente considerada como o teste padrão tanto para o diagnóstico como para a vigilância da Diabetes, e os cuidados continuam a ser altamente centrados na glicose.

Até mesmo a atual declaração de consenso da American Diabetes

Association (ADA) e da European Association for the Study of Diabetes (EASD)

aconselha sobre o uso de medicamentos redutores de glicose versus medicamentos

modificadores da doença para comorbidades de Diabetes tipo 2 (ou seja, doença cardiovascular aterosclerótica [ASCVD], doença renal crônica [DRC] e insuficiência cardíaca [IC]). Na verdade, os inibidores do cotransportador de glicose de sódio 2 (SGLT2) e os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) são

aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para

reduzir a glicemia no Diabetes, mas sua contribuição para a medicina se estende à sua capacidade de modificar o risco e a progressão de DCVA, DRC e ICC. A modificação da doença no Diabetes é um conceito relativamente novo, e é lógico que se as doenças causadas pelo Diabetes podem ser modificadas, então as doenças que causam o Diabetes também podem ser modificadas.

Portanto, pode-se argumentar que a perda de peso é a maior oportunidade para modificar o risco de doença em pacientes com Diabetes tipo 2.

Efeitos Modificadores da Doença com a Perda de Peso

O excesso de peso corporal é considerado um fator de risco



modificável chave para Diabetes tipo 2, com 90% das pessoas com Diabetes classificadas como com sobrepeso ou obesidade. Estudos demonstraram que cerca de 5% de perda de peso pode afetar favoravelmente a concentração plasmática de glicose e A1c, e 10% de perda de peso pode levar à remissão do Diabetes em aproximadamente 50% dos pacientes.

Tal como acontece com os efeitos dos inibidores do SGLT2 e dos agonistas dos receptores do GLP-1, a perda de peso em geral pode ter efeitos modificadores da doença. Uma revisão de banco de dados de 12 estudos mostrou que a perda de peso melhorou os biomarcadores da função renal em pacientes com Diabetes tipo 2, obesidade e doença renal diabética; a melhora foi proporcional ao grau de perda de peso. Resultados semelhantes foram relatados em revisões sistemáticas e meta-análises de pacientes com Diabetes tipo 2, obesidade e retinopatia ou cardiomiopatia após cirurgia bariátrica.

É importante notar que foram identificadas mais de 230 consequências para a saúde associadas à obesidade, além do Diabetes, e a maioria pode ser melhorada com a perda de peso. Além disso, estudos como o US National Health and Nutrition Examination Survey concluíram que a prevenção do aumento de peso melhora a



esperança de vida mais do que a perda de peso, justificando uma intervenção precoce.

Os Standards of Care in Diabetes da ADA recomendam terapia nutricional médica e atividade física para pessoas com Diabetes com o objetivo de perda de peso. Medicamentos antiobesidade podem ser indicados para pacientes com índice de massa corporal (IMC) ≥ 27 e cirurgia metabólica/bariátrica para pacientes com IMC ≥ 30 .

O ensaio Look AHEAD continua a ser o estudo mais ambicioso até à data que visa demonstrar a redução de eventos cardiovasculares em pacientes com Diabetes tipo 2 e obesidade tratados com modificações intensivas no estilo de vida. Embora o ensaio não tenha alcançado o seu resultado primário na análise da intenção de tratar, atingiu o seu objetivo entre os participantes que perderam pelo menos 10% do seu peso corporal no primeiro ano da intervenção. Da mesma forma, estudos mostram que os análogos do receptor GLP-1, liraglutida e semaglutida, aprovados pelo FDA para reduzir os níveis de glicose e para controle crônico de peso em pacientes com e sem Diabetes, apresentam claros benefícios cardiovasculares. Por último, a cirurgia bariátrica emergiu como uma terapia preferida para pacientes com obesidade e Diabetes tipo 2 devido aos seus



profundos efeitos na perda sustentada de peso corporal total, na redução dos níveis de glicose e na redução do risco de infarto do miocárdio.

Uma Perspectiva Diferente para o Gerenciamento de DM2

Como consideramos a perda de peso como o objetivo co-primário do tratamento para pessoas com Diabetes tipo 2, é razoável dizer que o tratamento terá de ser individualizado, tal como acontece com os níveis alvo de A1c. Além disso, o tratamento pode exigir escalonamento ou desescalonamento para atingir as metas, que, como A1c, estarão sujeitas à inércia clínica. Como a taxa de mudança de peso é altamente variável e é improvável que coincida com as mudanças na A1c, as consultas de acompanhamento para perda de peso podem ocorrer em consultas diferentes das do teste de A1c.

Mais importante ainda, a terminologia precisará ser atualizada para refletir o alcance das metas de perda de peso para pacientes cuja A1c se enquadra na faixa de Diabetes subclínica.

Recentemente, um painel de especialistas reunido pela ADA chegou a um consenso para definir a remissão do Diabetes:

A1c < 6,5% em pacientes sem terapia hipoglicemiante por 3 meses.

Ao documentar a remissão do Diabetes, o uso de termos como "sem

evidência de Diabetes" em vez de "remissão do Diabetes" pode ter efeitos negativos não intencionais na cobertura do seguro dos próprios serviços e medicamentos que levaram à remissão em primeiro lugar.

Portanto, será cada vez mais importante ampliar a linguagem e os conceitos atuais no tratamento do Diabetes para distinguir entre pacientes com meta individualizada de A1c < 6,5% e pacientes com A1c na faixa normal e entre pacientes com Diabetes controlado e pacientes com Diabetes em remissão devido para perda de peso que requer manutenção contínua.

Três décadas de ensaios clínicos e experiência clínica demonstraram o valor do controle da glicose para prevenir complicações do Diabetes. A última década mostrou que os inibidores do SGLT2 e os agonistas dos receptores do GLP-1 têm efeitos modificadores da doença, além da redução dos níveis de glicose plasmática. Além disso, cada vez mais evidências sugerem que a perda de peso pode modificar as complicações da doença em pacientes com Diabetes e ter benefícios que vão muito além do controle do Diabetes.

Portanto, talvez seja hora de reformular nossas conversas com os pacientes para tornar a perda de peso e o controle da glicose os objetivos primários do tratamento para o Diabetes tipo 2. ■



03 - MEDICAMENTO POPULAR PARA DIABETES TAMBÉM PODE REDUZIR O RISCO DE DOENÇA HEPÁTICA GRAVE

23 de janeiro de 2024

Medical Xpress

Ozempic e outros agonistas do GLP1 estão associados a um risco reduzido de desenvolvimento de cirrose e câncer hepático em pessoas com Diabetes tipo 2 e doença hepática crônica, de acordo com um estudo nacional do Karolinska Institutet, na Suécia, publicado na revista Gut.



Karolinska Institutet

Risco Reduzido de Danos ao Fígado

Os resultados dos primeiros ensaios clínicos também sugerem que os agonistas do GLP1 podem reduzir o risco de danos no fígado. Portanto, os investigadores do Karolinska Institutet incluíram todos os pacientes na Suécia com doença hepática crônica e Diabetes tipo 2 num estudo baseado em registros. Eles então compararam o risco de danos hepáticos graves naqueles que foram tratados com agonistas do GLP1 e naqueles que não o foram. Os resultados mostram que aqueles que tomaram o medicamento durante um longo período de tempo tiveram um risco menor de desenvolver posteriormente formas mais graves de doença hepática, como cirrose e câncer.

Segundo os investigadores, isto sugere que os agonistas do GLP1

podem ser um tratamento eficaz para evitar doenças hepáticas graves em indivíduos com Diabetes tipo 2 concomitante.

"Estima-se que a doença hepática gordurosa afete até uma em cada cinco pessoas na Suécia, muitas das quais têm Diabetes tipo 2, e cerca de uma em cada vinte desenvolve doença hepática grave", diz o primeiro autor Axel Wester, professor assistente do Departamento de Medicina, Huddinge, Instituto Karolinska. "Nossas descobertas são interessantes porque atualmente não existem medicamentos aprovados para reduzir esse risco".

Muitas das pessoas no estudo pararam de tomar agonistas do GLP1, resultando na falta de efeito protetor.

No entanto, aqueles que continuaram a tomar a medicação durante um período de dez anos tiveram metade da probabilidade de desenvolver doença hepática grave.

Os Resultados Precisam ser Confirmados

"Os resultados precisam ser confirmados em ensaios clínicos, mas serão necessários muitos anos para que esses estudos sejam concluídos", afirma Axel Wester. "Portanto, usamos dados de registro existentes para tentar ter uma idéia sobre o efeito dos medicamentos antes disso".

Uma limitação do estudo foi não ser possível controlar fatores para os

quais não possuíam dados, como exames de sangue para descrever mais detalhadamente a gravidade da doença hepática. No entanto, os investigadores construíram recentemente uma nova base de dados chamada HERALD, onde têm acesso a amostras de sangue de pacientes na região de Estocolmo.

"Como próximo passo, investigaremos o efeito dos agonistas do GLP1 neste banco de dados", disse o último autor do estudo, Hannes Hagström, consultor em hepatologia do Hospital Universitário Karolinska e professor adjunto do Departamento de Medicina de Huddinge, Karolinska Institutet. "Se obtivermos resultados semelhantes, fortaleceremos ainda mais a hipótese de que os agonistas do GLP1 podem ser usados para reduzir o risco de doença hepática grave".



04 - IMPACTO DA REMISSÃO DO DIABETES TIPO 2 NOS RESULTADOS DE SAÚDE A LONGO PRAZO: RESULTADOS DO ESTUDO LOOK AHEAD

18 de janeiro de 2024
Springer Link

Objetivos/Hipótese

Examinamos a associação da obtenção da remissão do Diabetes no contexto de uma intervenção intensiva no estilo de vida de 12 anos com subsequente incidência de doença renal crônica (DRC) e DCV.

Métodos

O estudo Look AHEAD foi um estudo clínico randomizado multicêntrico que comparou o efeito de uma intervenção intensiva no estilo de vida de 12 anos com o apoio ao Diabetes e a educação sobre DCV e outras condições de saúde de longo prazo.

Comparamos a incidência de DCV e DRC entre 4.402 e 4.132 participantes, respectivamente, com base no alcance e na duração da remissão do Diabetes. Os participantes eram 58% do sexo feminino e tinham idade média de 59 anos, tempo de Diabetes de 6 anos e IMC de 35,8 kg/m². Aplicamos uma definição epidemiológica de remissão: não tomar medicamentos para Diabetes e ter HbA_{1c} <48 mmol/mol (6,5%) em um único momento.

Definimos DRC de alto risco ou muito alto risco com base nos critérios Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), e incidência de DCV como qualquer ocorrência de infarto agudo do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral, admissão por angina ou morte por DCV.



Resultados

Os participantes com evidência de qualquer remissão durante o acompanhamento tiveram uma taxa 33% menor de DRC (HR 0,67; IC 95% 0,52; 0,87) e uma taxa 40% menor da medida composta de DCV (HR 0,60;

IC 95% 0,47; 0,79).) em análises multivariadas com ajuste para HbA 1c, PA, níveis lipídicos, histórico de DCV, duração do Diabetes e braço de intervenção, em comparação com participantes sem remissão. A magnitude da redução do risco foi maior para os participantes com evidência de remissão a longo prazo.

Conclusões/Interpretação

Os participantes com Diabetes tipo 2 com evidência de remissão tiveram uma incidência substancialmente menor de DRC e DCV, respectivamente, em comparação com os participantes que não alcançaram a remissão. Esta associação pode ser afetada por melhorias pós-basais no peso, condição física, HbA 1c e colesterol LDL. ■

05 - TIRZEPATIDA: UMA 'ESTRELA EM ASCENSÃO' NA PROTEÇÃO RENAL NO DIABETES

22 de janeiro de 2024

Medscape

Uma meta-análise mostrou que todas as doses de tirzepatida reduziram os níveis de albuminúria sem afetar a função renal em pacientes com Diabetes tipo 2 (DM2).

Metodologia:

Uma meta-análise de oito ensaios clínicos randomizados comparou os efeitos da tirzepatida e do tratamento controle (placebo ou qualquer comparador ativo) nos níveis de albuminúria e na função renal em

pacientes com DM2.

Os dados agrupados incluíram 6.226 pacientes com DM2 que receberam tirzepatida (5, 10 ou 15 mg) e 3.307 participantes no grupo de controle que receberam placebo, semaglutida ou insulina.

O resultado primário foi a diferença na alteração absoluta na relação albumina - creatinina urinária (UACR) em relação ao valor basal entre os grupos tirzepatida e controle.

O objetivo secundário de eficácia foi a alteração comparativa na taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) entre os dois grupos.

Resultados:

No geral, a tirzepatida reduziu a UACR em aproximadamente 27% (diferença média [MD], -26,9%; $P < 0,001$) em comparação com os controles.

A redução na UACR foi consistente em todas as doses de tirzepatida (5 mg: MD, -23,12%; 10 mg: MD, -27,87%; 15 mg: MD, -27,15).

Os benefícios da tirzepatida foram ainda mais pronunciados em pacientes com níveis elevados de albuminúria ($UACR \geq 30$ mg/g) no início do estudo (MD, -41,42%; $P < 0,001$) do que nos controles.

No entanto, o tratamento tirzepatida versus controle não teve um efeito significativo nos níveis de TFGe

($P = 0,46$), o que não indicou nenhum efeito negativo da tirzepatida na função renal.

Na Prática:

"A tirzepatida parece ser uma 'estrela em ascensão' na prevenção e no retardo da doença renal crônica e dos desfechos renais substitutos relacionados em pacientes com DM2", escreveram os autores.

Fonte:

Paschalis Karakasis,
MD, Universidade
Aristóteles de
Thessaloniki, Grécia,
liderou este estudo,
que foi publicado online em 20 de
dezembro de 2023, na revista
Diabetes, Obesity and Metabolism. ■



ARISTOTLE
UNIVERSITY OF
THESSALONIKI