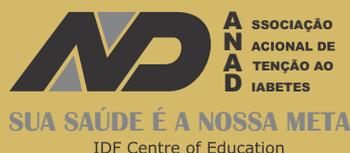




# Diabetes Clínica News

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

**MARÇO**  
2024

## ÍNDICE

01 - DENOSUMABE PROTETOR CONTRA DIABETES? .....	02
02 - PERDA RÁPIDA DE PESO É RISCO DE RETINOPATIA DIABÉTICA?.....	04
03 - RIGIDEZ HEPÁTICA E FIBROSE LIGADA AO DM2 NO MASLD .....	06
04 - EMPAGLIFLOZINA VERSUS INIBIDORES DPP-4: AUMENTO DO RISCO DE CAD, REDUÇÃO DO RISCO DE LESÕES RENAIIS .....	07
05 - PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA PODEM SE BENEFICIAR DO AUMENTO DA INGESTÃO DE NIACINA NA DIETA .....	08

## 01 - DENOSUMABE PROTETOR CONTRA DIABETES?

— Estudo encontrou menor incidência de Diabetes com medicamento para osteoporose em pacientes que permaneceram em tratamento  
MedPage Today  
13 de fevereiro de 2024

O tratamento continuado com o medicamento para osteoporose denosumab (Prolia) foi associado a um menor risco de desenvolver Diabetes num estudo de coorte em Taiwan.

Numa análise correspondente ao escore de propensão, a adesão ao denosumabe para osteoporose foi associada a um risco 16% menor de Diabetes incidente em comparação com a interrupção após a primeira dose (HR 0,84, IC 95% 0,78-0,90), Edward Chia-Cheng Lai, PhD, da Universidade Nacional Cheng Kung em Taiwan, e colegas relataram no JAMA Network.



A estratificação por idade, no entanto, mostrou que os resultados foram inteiramente conduzidos por pacientes com 65 anos ou mais:

- Idade igual ou superior a 65 anos: HR 0,80 (IC 95% 0,75-0,85)
- Menores de 65 anos: HR 1,02 (IC 95% 0,83-1,27)

As descobertas, que tiveram um

acompanhamento médio de pouco menos de 2 anos, sugerem um potencial benefício duplo com o denosumabe nesta população, disse Lai ao MedPage Today, combinando o papel estabelecido do agente na prevenção de fraturas ósseas com a proteção potencial contra o Diabetes. “Isto é particularmente significativo dada a crescente prevalência da osteoporose e do Diabetes na população idosa”, disse Lai. “Nosso estudo sugere que, ao escolher a medicação anti-osteoporose, os médicos também podem considerar o benefício potencial de reduzir o risco de Diabetes. Isto pode ser especialmente relevante para pacientes com alto risco de Diabetes ou aqueles com condições metabólicas preexistentes”.

Embora promissoras, as descobertas não foram totalmente surpreendentes, acrescentou. “Dadas as evidências pré-clínicas que sugerem que a inibição da sinalização do ativador do receptor do fator nuclear  $\kappa$ B ligante (RANKL) pode melhorar a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose, levantamos a hipótese de que o denosumabe poderia ter um impacto positivo na homeostase da glicose”, explicou Lai. “É gratificante ver os dados clínicos alinhados com as expectativas pré-clínicas, reforçando o potencial dos tratamentos para a osteoporose terem benefícios metabólicos mais amplos”.

“Esperamos que os médicos

reconheçam a importância de considerar as implicações mais amplas dos tratamentos anti-osteoporose para a saúde”, disse Lai.

Denosumabe foi primeiro aprovado em 2010 para mulheres na pós-menopausa com osteoporose com alto risco de fratura óssea. O inibidor RANKL mais tarde obteve uma série de outras indicações, incluindo osteoporose em homens, osteoporose induzida por glicocorticóides em ambos os sexos, perda óssea em homens recebendo terapia de privação androgênica para câncer de próstata e perda óssea em mulheres recebendo terapia com inibidor de aromatase para câncer de mama. Mas seguindo um alerta de segurança da FDA de novembro de 2022, a agência recentemente adicionou um aviso em bula sobre o risco de hipocalcemia grave em pacientes com doença renal crônica avançada.



O denosumabe também foi aprovado sob o nome comercial Xgeva para reduzir o risco de eventos ósseos em certos pacientes com câncer.

Um total de 68.510 pacientes foram incluídos no estudo de coorte nacional, correspondente ao escore de propensão. Os dados dos pacientes vieram do Banco de Dados Nacional de Pesquisa de Seguros de Saúde de Taiwan sobre adultos que receberam denosumabe para osteoporose de 2012 a 2019. A

maioria eram mulheres (84,3%) e a idade média era de 78 anos. O grupo de tratamento incluiu 34.255 pacientes que receberam a segunda dose de acordo com o esquema de administração previsto, 180 dias após a dose inicial, e o grupo de comparação incluiu 34.255 pacientes que não receberam uma segunda dose.

Metade dos pacientes em cada grupo tinha história de fratura vertebral, 15% tinha história de fratura de quadril e 5% tinha história de fratura de punho ou úmero.

O Diabetes incidente foi definido como necessidade de medicamento antidiabético. Durante uma média de 1,9 anos de acompanhamento, um total de 2.016 adultos tratados com denosumabe desenvolveram Diabetes versus 3.220 daqueles que interromperam o tratamento (taxas de incidência de 35,9 versus 43,6 por 1.000 pessoas-ano, respectivamente).

O menor risco de Diabetes associado ao denosumabe foi consistente entre os sexos e observado independentemente do status de comorbidade: com ou sem dislipidemia, com ou sem hipertensão, com ou sem doença cardíaca isquêmica e com ou sem insuficiência renal.

Outros fatores como estilo de vida, uso de substâncias, estado de pré-Diabetes, peso e resultados

laboratoriais não estavam disponíveis para os pacientes. ■

## 02 - PERDA RÁPIDA DE PESO É RISCO DE RETINOPATIA DIABÉTICA?

MedPage Today

12 de fevereiro de 2024

Embora a rápida perda de peso com cirurgia bariátrica ou medicamentos possa piorar temporariamente a retinopatia diabética à medida que os níveis de glicemia são rapidamente corrigidos, o baixo risco geral provavelmente não supera os benefícios da perda de peso, de acordo com uma revisão.

No geral, os estudos são conflitantes e as evidências são insuficientes, concluíram Basil K. Williams Jr., MD, da Universidade de Miami, e colegas na revista *Current Opinion in Ophthalmology*.



Por exemplo, em um Estudo randomizado de 1998, a retinopatia diabética piorou aos 6 meses em 3,5% (25 de 711) dos pacientes tratados com terapia intensiva com insulina, em comparação com 1,2% (nove de 728) daqueles em terapia com insulina convencional (OR 2,98, P = 0,006). No entanto, no acompanhamento de 4 anos, a retinopatia não foi pior do que no início do estudo em nenhum dos grupos.

Mas em um Estudo multicêntrico de caso-controle de 2020, 3.145 pacientes com Diabetes tipo 2 não encontraram nenhuma ligação entre o uso de agonistas do GLP-1 – uma categoria que inclui semaglutida (Ozempic ou Wegovy para perda de peso) – e o agravamento da retinopatia diabética (P = 0,47).

“Os objetivos do tratamento da retinopatia diabética são controlar a glicemia, a pressão arterial e o peso. Esta é de longe a coisa mais importante a fazer a longo prazo, portanto, qualquer abordagem adequada para o paciente será o tratamento ideal”, disse Williams ao MedPage Today. “No entanto, é muito importante conversar antecipadamente com o paciente para que ele saiba que isso pode piorar temporariamente a retinopatia. Mas, a longo prazo, será benéfico para ele.”

De acordo com a revisão, estima-se que 9,6 milhões de pessoas nos EUA tenham retinopatia diabética, incluindo cerca de um quarto dos pacientes com Diabetes mellitus.

Os médicos há muito suspeitam que a rápida melhoria da glicemia pode piorar a saúde oftalmológica. Em 1998, o estudo sobre terapia com insulina observou que “houve muitos relatos de uma piora, imprevista e aparentemente paradoxal, da retinopatia diabética após uma rápida melhora no controle da glicemia”.

Para a nova revisão, os pesquisadores queriam compreender melhor o efeito da rápida perda de peso e da melhora da HbA1c à luz da nova geração de agonistas do GLP-1, disse Williams. Algumas pesquisas mostraram que “quando você controla o Diabetes muito rapidamente, pode ocorrer uma piora transitória da retinopatia diabética que melhora com o tempo”, disse ele.

O mecanismo parecia estar relacionado a alterações na pressão osmótica nos vasos do sistema vascular, disse ele. À medida que o controle da glicemia melhora, “o gradiente de pressão entre o interior e o exterior dos vasos é diferente. Agora há mais proteínas fora dos vasos, e isso puxa mais fluido para fora dos vasos.

Essa mudança se estabiliza com o tempo, disse ele. A revisão sugeriu que uma queda repentina de 2% ou mais na HbA1c poderia impactar a progressão da retinopatia por 6 a 12 meses. “E então melhoraria a partir daí”, observou Williams.

Seguindo em frente, Williams previu que a nova geração de medicamentos para perda de peso “será realmente valiosa e diminuirá as implicações a longo prazo da retinopatia diabética na nossa população. Mas temos que considerar que há uma pequena porcentagem de pessoas que terão alguma piora transitória. Navegar por esses pequenos aspectos negativos com o

maior benefício geral em mente é algo com que teremos que lidar cada vez mais.”

Por enquanto, os autores da revisão recomendaram que os pacientes fossem submetidos a um exame de retina inicial antes do controle glicêmico intensivo ou rápida diminuição do peso, seguido de monitoramento contínuo.

Os autores da revisão examinaram estudos sobre controle rígido da insulina, cirurgia bariátrica e agonistas do GLP-1. Eles destacaram uma revisão sistemática e meta-análise de 2022 que descobriu que quatro grandes ensaios clínicos randomizados associaram os agonistas do GLP-1 ao rápido agravamento da retinopatia diabética, mas também aos benefícios cardiovasculares.

Também, um estudo de 2016 com semaglutida associou o medicamento a um risco maior de complicações da retinopatia (HR 1,76, IC 95% 1,11-2,78, P = 0,02), embora o número de pacientes afetados tenha sido pequeno (3% [50 de 1.648] com semaglutida vs 1,8% [146 de 1.649] com placebo.

A revisão não incluiu um estudo de coorte apresentado no ano passado na reunião anual da *American Society of Retina Specialists*. Ehsan Rahimi, MD, da



Universidade de Stanford, na Califórnia, relatou que o tratamento com agonistas do GLP-1 quase dobrou a probabilidade de progressão da retinopatia diabética não proliferativa para proliferativa após 3 anos (RR 1,585, IC 95% 1,337-1,881,  $P < 0,0001$ ). Os medicamentos também foram associados a taxas significativamente mais altas de progressão para edema macular diabético.



“Atendemos esses pacientes em nossas clínicas o tempo todo”, disse Rahimi na conferência de 2023. “Eles tomam esses medicamentos e sua HbA1c cai muito rapidamente.

Acredita-se que essa redução rápida desempenhe algum papel. Mas se você olhar a literatura científica básica, sugere-se que há efeitos diretos desses medicamentos na retina. Dito isto, também foi sugerido que pode haver um efeito protetor na retina. Estamos recebendo muitos sinais confusos.” ■

### 03 - RIGIDEZ HEPÁTICA E FIBROSE LIGADA AO DM2 NO MASLD

07 de fevereiro de 2024  
Medscape

A rigidez hepática e a fibrose grave, medidas pelo FibroScan, estão independentemente ligadas ao Diabetes tipo 2 (DM2) em pacientes com doença hepática esteatótica

associada à disfunção metabólica (MASLD), sugere um novo estudo.

#### Metodologia:

- Os investigadores analisaram dados de testes clínicos e laboratoriais, FibroScan e ultrassonografia hepática de 154 pacientes (idade média, 51 anos; 59,7% homens; 42,9% com DM2) com MASLD na China de 2016 a 2021.
- Um pesquisador foi designado para focar especificamente na presença e gravidade da fibrose e esteatose hepática usando FibroScan e outras medidas.
- Dados sobre complicações vasculares e status de DM2 foram coletados para todos os pacientes.
- A Hemoglobina A1C, modelo de avaliação da homeostase para resistência a insulina índice, gama-glutamil transferase, índices de fibrose e valores de medição de rigidez hepática foram todos maiores no grupo com MASLD e DM2 do que naqueles sem DM2.
- Pacientes com MASLD e DM2 apresentaram níveis séricos de ácido úrico mais baixos do que aqueles com MASLD isoladamente ( $324,32 \pm 90,94$  mol/L vs  $382,69 \pm 98,84$  mol/L).
- Pacientes com fibrose grave (79,3%) no grupo MASLD tiveram maior frequência de DM2 do que aqueles com fibrose leve (45,7%) ou

sem fibrose (27,8%).

· Medição da rigidez hepática e síndrome metabólica (SM) foram fatores de risco independentes para DM2 incidente entre pacientes com MASLD (odds ratio, 1,466 e 0,273, respectivamente).

### **Na Prática:**

“Pacientes com MASLD, especialmente aqueles que têm indicações clínicas de SM, devem fazer avaliação para fibrose hepática”, escreveram os autores. A medição da rigidez hepática “pode ser usada para monitorar dinamicamente o grau de fibrose em relação à resistência à insulina e ao surgimento de DM2 durante o acompanhamento”.

**Fonte:** Shihai Xia, do Centro Médico Característico da Força Policial Armada Popular Chinesa, República Popular da China, e colegas conduziram o estudo, que foi publicado on-line em 22 de janeiro de 2024, na revista *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. ■

### **04 - EMPAGLIFLOZINA VERSUS INIBIDORES DPP-4: AUMENTO DO RISCO DE CAD, REDUÇÃO DO RISCO DE LESÕES RENAIAS**

5 de fevereiro de 2024

Consultor de Endocrinologia

O uso do inibidor de SGLT2 empagliflozina versus inibidores de dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) está

associado ao aumento dos riscos de cetoacidose diabética (CAD) e infecções genitais e à diminuição dos riscos de lesão hepática aguda (LPA), lesão renal aguda (LRA), doença renal crônica (DRC). e complicações graves de infecção do trato urinário (ITU), de acordo com novos resultados de estudo publicados na *Diabetes Obesity and Metabolism*.

Apesar de sua eficácia, a empagliflozina apresenta potenciais efeitos adversos, como LPA, LRA, DRC e aumento da suscetibilidade a infecções genitais e ITUs.

Para comparar os riscos de complicações entre pacientes com Diabetes tipo 2 que tomam empagliflozina versus inibidores de DPP-4, os pesquisadores conduziram um estudo observacional de coorte de novos usuários, de base populacional, usando informações de pacientes de bancos de dados de saúde dos EUA, Reino Unido e Dinamarca. Os participantes eram adultos com Diabetes tipo 2 que iniciaram o tratamento com empagliflozina ou um inibidor de DPP-4 durante pelo menos 12 meses.

Os desfechos primários foram casos de CAD, LPA entre pacientes sem condições predisponentes, LRA, complicações graves de ITUs e infecções genitais. Os desfechos secundários foram LPA entre pacientes com e sem condições predisponentes, DRC e complicações graves de infecção genital.

O estudo incluiu um total de 76.174 participantes que usaram empagliflozina e 257.406 participantes que usaram inibidores de DPP-4. Em comparação com os usuários de inibidores DPP-4, os usuários de empagliflozina tinham uma média de idade mais baixa, maior prevalência de obesidade, níveis mais elevados de hemoglobina glicada (HbA1c) pré-tratamento e uma taxa mais elevada de mau controle glicêmico.

Os iniciadores da empagliflozina versus inibidores de DPP-4 tiveram uma taxa de incidência mais alta de CAD em todas as fontes de dados (razão da taxa de incidência [TIR], 2,19; IC 95%, 1,74-2,76).

Em comparação com os utilizadores de inibidores DPP-4, os utilizadores de empagliflozina apresentaram riscos mais baixos de:

- LPA sem condições predisponentes (TIR, 0,77; IC 95%, 0,50-1,19);
- LPA com e sem condições predisponentes (TIR, 0,70; IC 95%, 0,56-0,88);
- LRA (TIR, 0,54; IC 95%, 0,41-0,73);
- DRC (TIR, 0,53; IC 95%, 0,43-0,65);
- Complicações de ITU (TIR, 0,51; IC 95%, 0,37-0,72).

As infecções genitais foram mais

frequentes entre os iniciadores da empagliflozina em comparação com os iniciadores do inibidor de DPP-4.

Embora essas infecções tenham sido mais frequentes entre mulheres do que entre homens, o risco de infecções genitais foi maior entre usuários de empagliflozina do sexo masculino (IRR, 4,04; IC de 95%, 3,46-4,71) e usuárias de empagliflozina do sexo feminino (IRR, 3,24; IC de 95%, 2,81). -3,74) em comparação com usuários de inibidor DPP-4.

As limitações do estudo incluem potencial confusão, risco de exposição e classificação incorreta de resultados e escassez de dados para determinados resultados.

“Essas associações são consistentes com estudos anteriores e efeitos de classe conhecidos dos inibidores do co-transportador 2 de sódio-glicose, incluindo efeitos renoprotetores e efeitos benéficos nos níveis de alanina aminotransferase”, concluíram os pesquisadores. ■

### **05 - PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA PODEM SE BENEFICIAR DO AUMENTO DA INGESTÃO DE NIACINA NA DIETA**

6 de fevereiro de 2024

News Medical Life Science

Num recente estudo de coorte prospectivo em grande escala publicado no *JAMA Network Open*,

pesquisadores avaliaram se a maior ingestão de niacina na dieta reduz o risco de mortalidade por todas as causas, mortalidade relacionada a doenças cardíacas e cerebrovasculares em adultos com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) nos Estados Unidos (EUA).

O fardo da DHGNA está aumentando em todo o mundo, com a prevalência estimada da doença atingindo 32,4% a nível mundial e 47,8% nos EUA. A mortalidade por DHGNA duplicou nas últimas três décadas em todo o mundo.

As evidências existentes indicam que as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte entre pacientes com DHGNA.

No entanto, nenhum estudo prospectivo avaliou a associação entre nutrição, especificamente, ingestão de niacina e risco de mortalidade em pacientes com DHGNA.

Um estudo anterior em animais mostrou que a suplementação de niacina aumentou os níveis de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) para ajudar a recuperação do fígado gorduroso, e um estudo com seres humanos mostrou como melhorou o desempenho muscular.

A niacina, ou vitamina B3, é um precursor da síntese de NAD e nicotinamida adenina dinucleotídeo

fosfato (NADP), duas coenzimas de piridina que desempenham papéis essenciais em diversas reações metabólicas, de metabolismo energético e redox.

Estudos pré-clínicos também demonstraram que a niacina inibe ou reverte a inflamação e a esteatose hepática para prevenir a fibrose. No presente estudo, os pesquisadores usaram dados de adultos norte-americanos com idade  $\geq 20$  anos que participaram de oito ciclos da *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), de 2003 a 2018.

Eles categorizaram todos os indivíduos em três grupos com idades  $\leq 39$ , 40-59 e  $\geq 60$ .

Os pacientes autorreferiram dados sobre hipertensão, dislipidemia e Diabetes. Outras co-variáveis do estudo foram raça/etnia, escolaridade, renda, índice de massa corporal (IMC), uso de suplementos dietéticos, atividade física e tabagismo.

A equipe apurou a mortalidade vinculando os dados do NHANES aos registros do *National Death Index* até 31 de dezembro de 2019.

Da mesma forma, eles mediram a ingestão de niacina na dieta usando um *Automated Multiple-Pass Method* (AMPM) padronizado, que envolveu duas entrevistas de recordatório alimentar de 24 horas, uma realizada

pessoalmente e outra por telefone, para coletar dados sobre os tipos e quantidades de alimentos consumidos. por cada participante.

Eles calcularam a ingestão diária de niacina com base na média dos dois recordatórios de dieta dos participantes.

A análise estatística neste estudo incorporou frequências não ponderadas e porcentagens ponderadas para variáveis categóricas, enquanto utilizaram medianas e AIQs para variáveis contínuas.

Os pesquisadores usaram os modelos ponderados de riscos proporcionais de Cox para avaliar as relações entre a ingestão de niacina na dieta e a mortalidade por todas as causas e por DCV, apresentando resultados como taxas de risco (HR) e intervalos de confiança (IC) de 95%.

Além disso, eles usaram análise spline cúbica restrita para investigar as associações não lineares entre a ingestão dietética de niacina e a mortalidade, estratificando-as ainda mais para avaliar as interações com vários fatores.

## Resultados

Ao todo, 80.312 indivíduos participaram do NHANES de 2003 a 2018, das quais 6.540 tinham *Fatty Liver Index* (FLI)  $\geq 30$ ; no entanto, destes, apenas 4.315 tinham DHGNA confirmada e a maioria eram homens.

As características iniciais dos participantes do estudo variaram com base na ingestão de niacina na dieta; por exemplo, aqueles com maior ingestão de niacina na dieta eram mais jovens e muitas vezes do sexo masculino.

Os autores observaram uma associação de maior ingestão dietética de niacina ( $\geq 26,7$  mg/d) com um risco 30% menor de todas as causas e um risco ~50% menor de mortalidade relacionada a DCV entre pacientes com DHGNA.

Esta última associação tornou-se insignificante após ajuste para variáveis potencialmente confundidoras além de idade e sexo. Além disso, faltava evidência de uma associação não linear entre a ingestão dietética de niacina e estes dois tipos de mortalidade.

Nas análises de subgrupos, a associação de maior ingestão de niacina com risco de mortalidade foi robusta apenas para pacientes com DHGNA sem Diabetes em comparação com o grupo de referência.

Os subgrupos com e sem Diabetes tiveram HRs de 0,82 e 0,58 para mortalidade por todas as causas em comparação com o grupo de referência, respectivamente,  $P = 0,04$  para interação.

No subgrupo de adultos com ingestão de vitamina B6  $< 1,7$  mg, o HR de

mortalidade por todas as causas foi de 0,26, indicando que podem beneficiar mais da ingestão de niacina através da dieta.

Notavelmente, a vitamina B6 é essencial para a biossíntese da niacina e seu metabolismo. Uma dose diária de niacina de no mínimo 20 mg também atende ao requisito para a síntese de NAD+, cuja desregulação está associada a DCV, obesidade e doenças neurodegenerativas.

As análises estratificadas e de sensibilidade demonstraram ainda mais a robustez destes resultados.

### **Conclusões**

No geral, os resultados do presente estudo conduzido entre pacientes com DHGNA sugerem uma associação entre maior ingestão dietética de niacina e menor mortalidade por todas as causas. No entanto, não houve associação inversa entre a ingestão dietética de niacina e o risco de mortalidade por DCV.

Estudos futuros devem investigar a correlação dose-resposta da ingestão dietética de niacina com a mortalidade para determinar suas dosagens ideais para pacientes com DHGNA. ■