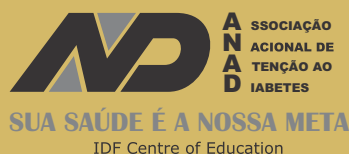


# Diabetes Clínica News

Apoios:



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



REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 11 À 15

ÍNDICE

**D  
E  
Z  
E  
M  
B  
R  
O**  
**2023**

- 01 - EFEITO DO AGONISTA ORAL DO RECEPTOR DE GLP-1 NÃO PEPTÍDICO ORFORGLIPRON (LY3502970) EM PARTICIPANTES COM OBESIDADE OU SOBREPESO – UM ESTUDO DE FASE 2 ..... 02
- 02 - EFICÁCIA E SEGURANÇA DA COADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA DE SEMAGLUTIDA E CAGRILINTIDA EM DIABETES TIPO 2 . 04
- 03 - DIABETES MELLITUS TIPO 2: BENEFÍCIOS REAIS DOS NOVOS ANTIDIABÉTICOS ORAIS ..... 10
- 04 - GÊMEOS COM DIFERENÇA SIGNIFICATIVA DE IMC: VALIOSOS INSIGHTS SOBRE A ETIOLOGIA E A FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE ..... 06
- 05 - ICODEC: INSULINA SEMANAL NA BUSCA DO MELHOR TRATAMENTO DO DIABETES .. 07
- 06 - ICODEC: PODEREMOS USAR INSULINA SEMANAL NO DIABETES TIPO 1? ..... 08

## 01 - EFEITO DO AGONISTA ORAL DO RECEPTOR DE GLP-1 NÃO PEPTÍDICO ORFORGLIPRON (LY3502970) EM PARTICIPANTES COM OBESIDADE OU SOBREPESO – UM ESTUDO DE FASE 2

Dr. Sean Wharton

ADA 2023 - Apresentação Oral

Fonte: Medfyle Conference

### O Que Já Sabemos Sobre Esse Tema?

- Orforglipron é um novo agonista do receptor de GLP-1 não peptídeo de uso diário (GLP-1RA) em desenvolvimento para obesidade e Diabetes tipo 2 em adultos.

- A longa meia-vida do orforglipron (25-68 horas) permite a dosagem oral uma vez ao dia, sem restrições hídricas e alimentares, e possui perfil farmacodinâmico e de segurança semelhante ao dos agonistas do GLP-1 injetáveis.

### Como Esse Estudo Foi Conduzido?

- Este ensaio clínico de fase 2, randomizado, duplo-cego incluiu 272 adultos com obesidade ou com sobrepeso e pelo menos mais uma condição coexistente relacionada ao peso e sem Diabetes .

- Os participantes foram randomizados para receber orforglipron em uma das quatro doses (12, 24, 36 ou 45 mg) ou placebo uma vez ao dia por 36 semanas.

- A variação percentual do peso corporal em relação ao valor basal foi avaliada na semana 26 (desfecho primário) e na semana 36 (desfecho secundário).

### O Que Este Estudo Acrescenta?

- Na semana 26, a alteração média do peso corporal em relação ao valor basal variou de -8,6% a -12,6% nas coortes de dose de orforglipron e de -2,0% no grupo placebo.

- Na semana 36, a variação média variou de -9,4% a -14,7% com orforglipron e de -2,3% com placebo.

- Uma redução de peso de pelo menos 10%

até a semana 36 ocorreu em 46 a 75% dos participantes que receberam orforgliprona, em comparação com 9% que receberam placebo.

- O uso de orforglipron levou à melhoria em todas as medidas cardiometabólicas e relacionadas ao peso pré-especificadas.

- Os eventos adversos mais frequentes notificados com orforglipron foram gastrointestinais leves a moderados e ocorreram principalmente durante o aumento da dose e levaram à descontinuação do orforglipron em 10 a 17% dos participantes em todas as coortes de doses.

- O perfil de segurança do orforglipron foi consistente com o da classe dos agonistas do receptor do GLP-1.

### Como Esse Estudo Impacta a Prática Clínica?

- A orforgliprona oral diária, um agonista do receptor GLP-1 não peptídico, foi associada à redução de peso.

- Os eventos adversos relatados com orforglipron foram semelhantes aos com os agonistas do GLP-1 injetáveis.

### Comentário do Especialista:

**Michael A. Nauck, MD, PhD**

Sou um internista interessado na terapia do Diabetes, como cientista, estou muito interessado no progresso em melhores medicamentos para tratar o Diabetes tipo 2 e a obesidade. O orforglipron foi avaliado em um estudo clínico de fase 2 abordando a capacidade dessa pequena molécula não-peptídica agonista do receptor de GLP-1 em reduzir o peso corporal em indivíduos com obesidade e sobrepeso.

Este estudo de fase 2 teve duração de 36 semanas. Orforglipron é a pequena molécula não-peptídica que é mais prontamente absorvida do que qualquer peptídeo seria do trato gastrointestinal e não precisa de qual-

quer adição de um potencializador de absorção. A meia-vida deste composto é relatada em 29 a 49 horas, por isso este é claramente um candidato para uma dose uma vez por dia.

A biodisponibilidade é de 30 a 40% após a ingestão oral. Neste ensaio em particular, quatro doses diferentes foram usadas: 12, 24, 36 e 45 miligramas, mas esta não foi a dose inicial. O estudo foi iniciado com uma dose mais baixa e depois lentamente aumentada para a dose final porque, outros ensaios com outros compostos semelhantes, nos ensinaram que isso é necessário para evitar efeitos colaterais. A dose inicial foi de 2 ou 3 miligramas e alguns dos esquemas de titulação ascendente foram mais rápidos; outros eram mais lentos.

84% dos pacientes obesos com sobrepeso completaram as 36 semanas do estudo e 76% permaneceram com a droga até o final do estudo. Após 30 semanas, a perda de peso com uma dose maior foi de 14,7% do peso corporal basal observado na linha de base. Isso corresponde a 15,4kg, e essa quantidade de perda de peso significa que 48% da população do estudo na dose mais alta teve uma redução no peso corporal em 15% ou mais. 15%, de acordo com outros estudos, é um limiar muito crítico porque permitirá reduzir muitas das anormalidades metabólicas associadas à obesidade. Em pacientes com Diabetes, é quando você pode observar a remissão do Diabetes, por exemplo.

Esse efeito foi acompanhado por uma notável redução da pressão arterial sistólica em até 10,5 milímetros de mercúrio. Os fatores de risco cardiovascular como lipídios, LDL, VLDL, triglicérides foram acentuadamente reduzidos durante o tratamento com orforgliprona, fato não observado com placebo.

Houve eventos adversos gastrointestinais no início do estudo, o que significa náuseas,

vômitos, diarreia. Esta também é uma observação típica conhecida de estudos anteriores com agentes semelhantes na exposição inicial à droga. Quando você aumenta a droga durante a fase inicial do estudo, é quando ocorrem náuseas e vômitos, muito semelhantes a essas experiências anteriores. Houve um aumento na frequência cardíaca entre 3,2 e 7,4 batimentos por minuto, o que não foi observado com placebo.

Este é o primeiro composto não-peptídico de pequena molécula oral pertencente à classe dos agonistas do receptor de GLP-1; o nome é orforglipron, e com base nos resultados deste ensaio de fase 2, a empresa produtora de orforglipron, Lilly, decidiu progredir o estudo para a fase 3.■

## 02 - EFICÁCIA E SEGURANÇA DA COADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA DE SEMAGLUTIDA E CAGRILINTIDA EM DIABETES TIPO 2

Fonte :Medfyle Conference

### Pontos-chave

- Em comparação com a cagrilintida isolada, a semaglutida e a cagrilintida coadministradas (cagrisema) foram associadas a uma redução significativamente maior da HbA1c em pacientes com Diabetes tipo 2.
- Reduções significativamente maiores no peso corporal foram observadas com cagrisema vs. cagrilintida e semaglutida administrados isoladamente.
- O cagrisema tem um bom perfil de segurança consistente com as classes de fármacos agonistas do receptor GLP-1 e análogos da amilina.

### O Que Já Sabemos Sobre Esse Tema?

- Metas de glicemia, redução do risco cardiovascular e perda de peso devem ser consideradas no manejo do Diabetes tipo 2.
- A combinação de semaglutida (agonista do

receptor de GLP-1) e cagrilintida (análogo da amilina de longa ação) pode melhorar o peso e o controle glicêmico em pacientes com Diabetes tipo 2.

- Este ensaio de Fase IIa comparou os efeitos da semaglutida e cagrilintida coadministradas com semaglutida ou cagrilintida isoladamente em indivíduos com Diabetes tipo 2 e inadequadamente controlados com metformina com ou sem um inibidor de SGLT2.

### Como Esse Estudo Foi Conduzido?

- No total, 92 participantes foram randomizados para receber cagrisema 2,4 uma vez por semana sc mg (n=31; injeções separadas de 2,4 mg de semaglutida e 2,4 mg de cagrilintida), 2,4 mg de semaglutida e placebo uma vez por semana (n=31), ou uma vez por semana 2,4 mg de cagrilintida e placebo uma vez por semana (n=30).

- A duração do tratamento foi de 32 semanas (fase de titulação de dose de 16 semanas e fase de manutenção de 16 semanas)
- O desfecho primário foi a alteração da HbA1c.

### O Que Este Estudo Acrescenta?

- A variação média da HbA1c em relação ao valor basal em 32 semanas foi de -2,2% com cagrisema, -1,8% com semaglutida e -0,9% com cagrilintida.

- A variação percentual média do peso corporal foi de -15,6% com cagrisema, -5,1% com semaglutida e -8,1% com cagrilintida.

- Alterações favoráveis foram observadas nos lipídios e na proteína C reativa de alta sensibilidade nos três grupos de tratamento.

- A variação média da pressão arterial sistólica foi de -13 mmHg com cagrisema, +1 mmHg com semaglutida e -3 mmHg com cagrilintida.

- Não houve episódios clinicamente significa-

tivos de hipoglicemia.

- Os eventos adversos gastrointestinais foram todos leves ou moderados em gravidade e a maioria ocorreu durante o aumento da dose.

### Como Esse Estudo Impacta a Prática Clínica?

- Redução significativamente maior na HbA1c foi observada para cagrisema vs. cagrilintida, mas não para cagrisema vs. semaglutida.

- Reduções significativamente maiores no peso corporal foram observadas com cagrisema vs. cagrilintida e semaglutida isoladamente.

- O perfil de segurança foi consistente com as classes de fármacos agonista do receptor de GLP-1 e análogo de amilina.

- Estes dados apoiam o desenvolvimento de estudos de Fase III com cagrisema em indivíduos com Diabetes tipo 2.

- Esta é uma nova associação de agonistas de receptores combinados em uma única injeção.

### Comentários do Especialista:

Dr. Timothy Garvey, MACE

Houve muitos artigos interessantes apresentados na reunião da *American Association* deste ano, e certamente um deles foi este ensaio de fase 2 avaliando a eficácia e segurança desta combinação de semaglutida 2,4 mg com cagrilintida 2,4 mg. Cagrilintida sendo um agonista de amilina de longa ação, e semaglutida sendo um agonista do receptor de GLP-1.

Já tínhamos visto publicado um artigo de fase 1 em pacientes apenas com obesidade, olhando para pouco mais de um curto espaço de tempo, até 20 semanas, uma perda de peso de 17,1%. Este estudo envolveu Diabetes tipo 2, e é importante perceber que

sempre que o Diabetes está presente com obesidade, esses pacientes perdem menos peso com qualquer intervenção em comparação com apenas pacientes com obesidade sem Diabetes.

Estávamos realmente ansiosos por esses dados. Este foi um estudo de fase 2, cerca de 30 pacientes foram randomizados para esta combinação cagrilintida-semaglutida. Outro braço era apenas a semaglutida, e outro braço era apenas a cagrilintida.

O desfecho primário foi o controle glicêmico da hemoglobina A1C. Os resultados foram espetaculares, uma grande queda na hemoglobina A1C de cerca de 8,5% para uma diminuição de cerca de 2,2% a combinação.

O tempo no alvo durante a monitorização contínua da glicose dobrou de cerca de 45% para 89%. 89% atingiram a meta de hemoglobina A1C de 7% ou menos, e 75% atingiram a meta de 6,5% ou menos. O controle do Diabetes foi tremendo, mesmo após apenas 32 semanas, que é o tempo que o estudo durou.

Da mesma forma, a perda de peso, que era um resultado secundário, também foi espetacular. Uma diminuição de 15,5% do peso corporal até o final do estudo em 32 semanas. 54% dos pacientes perderam 15% ou mais do peso corporal.

Isso nos coloca em uma faixa de 15% ou mais, e isso qualifica o que eu chamo de medicação para obesidade de segunda geração. Uma vez que você obtém 15% de perda de peso, você não só obtém os tremendos benefícios para a redução da hemoglobina A1C que vimos, mas você também pode tratar e prevenir a ampla gama de complicações relacionadas à obesidade que também acometem esses pacientes. É importante perceber que esses pacientes têm duas doenças, Diabetes e obesidade, e ambas justificam uma terapia eficaz.

Além disso, nas reuniões da ADA, vimos os resultados do estudo



SURMOUNT-2, que foi sobre e obesidade. Esses pacientes também perderam cerca de 15% do peso corporal. Ambas as combinações cagrilintida-semaglutida serão aprovadas para obesidade além de Diabetes. Os estudos de fase 3 estão em andamento.

Estamos realmente entrando em uma nova era, tratando 85% dos pacientes com Diabetes que também têm obesidade. Temos potencialmente dois medicamentos aqui que não seriam apenas os melhores medicamentos para o Diabetes, com a possível exceção da insulina, mas os melhores medicamentos para a obesidade.

Esse grau de controle glicêmico e essa diminuição da hemoglobina A1C foi alcançados sem nenhuma hipoglicemia grave, na verdade, sem qualquer hipoglicemia de nível dois também. Conseguir esse nível de controle glicêmico sem hipoglicemia é algo que realmente não observamos anteriormente.■

### 03 - DIABETES MELLITUS TIPO 2: BENEFÍCIOS REAIS DOS NOVOS ANTIDIABÉTICOS ORAIS

23 de novembro de 2023

Fonte: Medscape

A doença cardiovascular é a principal causa de morte entre pessoas com Diabetes tipo 2. Embora o prognóstico dos pacientes tenha melhorado com o uso da metformina e a abordagem dos fatores de risco cardiovascular, os novos antidiabéticos orais, como os cotransportadores (da bomba) de sódio-glicose 2 ou gliflozinas e os agonistas do receptor do GLP-1, oferecem novas estratégias de tratamento. Três estudos controlados e metanálises recentes demonstraram a possibilidade de um efeito cardioprotetor e nefroprotetor, mesmo em pacientes sem Diabetes, especialmente no que diz respeito às gliflozinas.

## Uma Coorte Com Mais De Dois Milhões De Pacientes Com Diabetes Tipo 2

Na vida real, longe das condições ideais dos ensaios clínicos randomizados, será que a combinação dos inibidores da gliflozina com os agonistas dos receptores GLP-1 pode ser ainda mais eficaz?

Essa questão foi respondida por [um grande estudo de coorte retrospectivo](#) que recrutou inicialmente 2,2 milhões de pacientes com Diabetes tipo 2 em tratamento com [insulina](#).

O estudo ocorreu em 85 centros especializados distribuídos por três países (Dinamarca, Reino Unido e Estados Unidos).

Estas coortes foram divididas em três grupos com base no tratamento recebido, fosse monoterapia ou esquema de associação: inibidores da gliflozina (n = 143.600), agonistas dos receptores do GLP-1 (n = 186.841) e inibidores da gliflozina + agonistas dos receptores GLP-1 (n = 108.5040).

Houve também um grupo controle que não recebeu nenhum desses fármacos.

A correspondência da pontuação de propensão levou em consideração as seguintes variáveis relevantes: idade, sexo, [cardiopatía isquêmica](#), hipertensão arterial sistêmica, [doença renal crônica](#), [insuficiência cardíaca](#) e [hemoglobina glicada](#). Os dados foram analisados utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox, com acompanhamento de cinco anos.

## Benefícios Da Vida Real São Ainda Melhores Quando Combinados

A comparação entre os grupos sugere que os antidiabéticos orais são eficazes ao levar em conta três grandes eventos:

1. Morte por todas as causas — inibidores da gliflozina (razão de risco = 0,49; intervalo de confiança, IC, de 95% de 0,48 a 0,50); agonistas dos receptores do GLP-1 (razão de risco = 0,47; IC 95% de 0,46 a 0,48);

inibidores da gliflozina + agonistas dos receptores do GLP-1 (razão de risco = 0,25, IC 95% de 0,24 a 0,26).

2. Prevalência de internações — razão de risco respectiva: 0,73 (0,73 a 0,72); 0,74 (0,69 a 0,68); 0,69 (0,60 a 0,61).

3. Infarto agudo do miocárdio — razão de risco respectiva: 0,75 (0,72 a 0,78); 0,70 (0,68 a 0,73); 0,63 (0,60 a 0,66).

Uma subanálise complementar também revelou uma redução mais significativa da morte por todas as causas com a exposição à combinação de dois antidiabéticos versus somente gliflozina (razão de risco = 0,53 [0,50 a 0,55]) e o agonista do receptor do GLP-1 em monoterapia (razão de risco 0,56 [0,54-0,59]).

Este estudo de coorte retrospectivo do mundo real tem um tamanho de amostra considerável, abrangendo mais de 400.000 pacientes com Diabetes tipo 2 tratados com novos antidiabéticos orais e um número equivalente de pacientes no grupo controle. Os resultados sugerem que os inibidores da gliflozina e os agonistas do receptor do GLP-1 têm um efeito significativo na taxa de mortalidade geral, no risco de infarto agudo do miocárdio e no número de internações hospitalares.

Apesar de ser um estudo retrospectivo, seus resultados estão alinhados com os dados dos mais recentes e conclusivos ensaios clínicos randomizados que sugerem um efeito cardioprotetor e nefroprotetor, pelo menos para os inibidores da gliflozina.■

## 04 - GÊMEOS COM DIFERENÇA SIGNIFICATIVA DE IMC: VALIOSOS INSIGHTS SOBRE A ETIOLOGIA E A FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE

4 de dezembro de 2023

Fonte: Medscape

Um estudo inédito avaliando gêmeos que apresentam diferenças significativas no

índice de massa corporal (IMC) revela que, na maioria dos casos, o gêmeo com IMC mais elevado se desvia da sua predisposição genética, de acordo com um escore de risco poligênico para o IMC.

Embora estudos anteriores tenham avaliado casos interessantes de diferenças de peso entre gêmeos, o estudo, publicado no periódico *Obesity*, é o primeiro a analisar se gêmeos com maior ou menor peso se desviaram da sua predisposição genética.

### Metodologia

O estudo analisou 3.227 pares de gêmeos do mesmo sexo participantes da Older Finnish Twin Cohort, composta por gêmeos nascidos na Finlândia antes de 1958 e que estavam vivos em 1974;

Os gêmeos, dos quais 34% eram monozigóticos, foram avaliados com aproximadamente 30 anos em 1975 e reavaliados em 1981, 1990 e 2011;

Usando um escore de risco poligênico desenvolvido a partir de quase um milhão de polimorfismos de nucleotídeo único identificados em estudos de associação genômica ampla, os IMCs dos participantes em 1975 foram classificados como dentro ( $\pm 2,0$ ), abaixo ( $< 2,0$ ) ou acima ( $> + 2,0$ ) do seu IMC geneticamente previsto;

As características individuais e o IMC foram relatados pelos próprios pacientes por meio de questionários e medidas de peso e altura.

### Conclusões

Dentre os pares de gêmeos, aqueles com o IMC mais elevado desviaram-se com mais frequência do IMC geneticamente previsto (aproximadamente dois terços) em comparação com os gêmeos de peso mais baixo, os quais apresentaram um desvio do IMC previsto em aproximadamente um terço dos casos;

De forma geral, entre 1975 e 2011, conforme

os gêmeos envelheciam dos 30 até os 60 anos, a maioria deles "subia" para o próximo nível de IMC: aqueles que estavam abaixo do IMC previsto em 1975 apresentaram índices normais em 2011; os que eram normais em 1975 estavam com sobrepeso em 2011 e os gêmeos que estavam com sobrepeso tornaram-se obesos após 36 anos de acompanhamento;

O aumento médio global do IMC durante todos os períodos de acompanhamento foi de 4,5 kg/m<sup>2</sup>;

Os achados oferecem pistas sobre a suscetibilidade ou resistência ao ganho de peso, "fornecendo novos insights valiosos sobre a etiologia e fisiopatologia da obesidade", relataram os autores. Implicações práticas.

"Ao classificar o IMC de um indivíduo como abaixo, dentro ou acima da sua predisposição genética, podemos investigar cada pessoa que foi suscetível ou resistente ao ganho de peso, o que poderia fornecer novos insights valiosos sobre a etiologia e fisiopatologia da obesidade", explicaram os autores no estudo publicado. "Essa nova abordagem pode nos permitir descobrir os fatores protetores e prejudiciais que precedem o ganho de peso, oferecendo informações valiosas sobre como as pessoas podem manter um peso saudável", disse em um comunicado à imprensa o primeiro autor Dr. Bram J. Berntzen, Ph.D., vinculado ao Instituto de Medicina Molecular, parte da Universidade de Helsinque, na Finlândia.



### Limitações

Uma das limitações do estudo é que o escore de risco poligênico não é um preditor independente perfeito, pois sempre depende dos genes de cada indivíduo e do ambiente no qual ele está inserido. Portanto, ele não pode explicar totalmente o IMC.

Além disso, o próprio IMC não é um determi-

nante perfeito para a obesidade. ■

## 05 - ICODEC: INSULINA SEMANAL NA BUSCA DO MELHOR TRATAMENTO DO DIABETES.

Fonte: Endocrinopapers  
por [Luciano Albuquerque](#)

O uso de insulina ainda é encarado com temor por grande parte dos portadores de Diabetes. A ideia de múltiplas injeções diárias, associado ao risco de hipoglicemia, coloca muita resistência ao início da insulino-terapia, muitas vezes atrasando o adequado controle glicêmico dos pacientes. A evolução dos dispositivos e dos análogos de insulina vêm trazendo alternativas interessantes na busca do melhor tratamento. Em anúncio recente, a empresa Novo Nordisk referiu ter alcançado os objetivos primários dos estudos ONWARDS 1 e 6, com a insulina Icodec, um análogo de uso semanal.

No estudo ONWARDS 1, a insulina Icodec uma vez por semana foi comparada à insulina Glargina diária, em 984 portadores de Diabetes tipo 2, sem uso prévio de insulina. A partir de uma HbA1c inicial de 8,5%, a insulina Icodec alcançou uma redução não inferior na HbA1c (-1,55% vs -1,35%). O objetivo de melhor tempo no alvo (time in range – TIR) também foi alcançado. Não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de hipoglicemia grave.

No estudo ONWARDS 6, a insulina Icodec uma vez por semana foi comparada à insulina Degludeca diária, ambas em combinação com três injeções diárias de análogo ultrarápido nas refeições (esquema basal-bolus), em 582 portadores de Diabetes tipo 1. A partir de uma HbA1c inicial de 7,6%, a insulina Icodec alcançou uma redução não inferior na HbA1c (-0,47% vs -0,51%). Nesse estudo, a taxa de hipoglicemia grave foi significativamente maior com a Icodec (19,93 vs 10,37 eventos por paciente-ano).

O ONWARDS 2 já teve seus resultados anunciados previamente. O estudo envolveu

526 portadores de Diabetes e comparou Icodec com insulina Degludeca na troca de insulina basal. A partir de uma HbA1c inicial de 8,13%, a insulina Icodec teve redução não inferior na HbA1c (0,93% vs 0,71%). Não houve diferença estatística nas taxas estimadas de hipoglicemia.

Os achados do programa ONWARDS até o momento sugerem que a insulina Icodec tem o potencial de facilitar o controle glicêmico em pacientes insulino-requerentes, reduzindo o número de injeções por ano de 365 para 52. Além disso, os dados sugerem melhora na média glicêmica diária, com menores medidas nos períodos pós prandiais e maior tempo no alvo. No contexto do Diabetes tipo 2, as taxas de hipoglicemia foram baixas. No Diabetes tipo 1, no contexto do esquema basal-bolus, ocorreram mais eventos hipoglicêmicos, o que pode estar associado a maior complexidade desse cenário. Estudos posteriores podem demonstrar benefício em um prazo mais prolongado, principalmente considerando a provável maior aderência relacionada a comodidade posológica. ■

## 06 - ICODEC: PODEREMOS USAR INSULINA SEMANAL NO DIABETES TIPO 1?

Fonte: Endocrinopapers

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é caracterizado pela destruição auto-imune das células beta pancreáticas, sendo responsável por 5% a 10% de todos os casos de Diabetes.

Múltiplas injeções diárias de insulina ainda são a rotina de tratamento mais utilizado no DM1 em todo o mundo. No esquema basal bolus, as insulinas basais atualmente disponíveis são administradas uma ou duas vezes ao dia, enquanto insulinas de ação rápida são administradas próximo às refeições e como doses de correção diante de valores glicêmicos elevados. Nesse contexto, a omissão de doses é um problema frequente. Um estudo incluindo participantes com DM1,



utilizando uma caneta de insulina conectada a internet, capaz de sinalizar sua utilização, demonstrou uma frequência de 22% de omissão de pelo menos uma dose de insulina basal em um período de 14 dias. A perda de doses afeta o controle glicêmico, favorecendo maior variabilidade glicêmica, podendo ser associada a maior risco de cetoacidose diabética. Desse modo, o desenvolvimento de análogos de insulina de ação semanal vem cercado de expectativas para médicos e pacientes que convivem com o DM1.

A insulina icodec é um análogo de insulina de utilização semanal em fase final de desenvolvimento clínico. As alterações na sequência de três aminoácidos e a inclusão de uma cadeia de ácido graxo aumenta a afinidade da ligação da molécula à albumina, prolongando a meia-vida para 196 h (aproximadamente 7 dias) e atingindo níveis estáveis após 3 a 4 semanas. A eficácia e segurança da icodec vêm sendo avaliadas no programa ONWARDS.

Em artigo publicado no The Lancet, foram apresentados os resultados do ONWARDS 6, um ensaio multicêntrico, randomizado, comparando o uso da icodec semanal versus degludeca diária, ambas em combinação com insulina aspart às refeições.

Participaram 582 pessoas com Diabetes tipo 1. O estudo atingiu o seu objetivo primário, mostrando não inferioridade da icodec na redução da HbA1c em 26 semanas. Na semana 52, a redução média estimada da HbA1c foi menor com icodec (  $-0,37$  vs  $-0,54\%$ ;  $p=0,021$ ). Durante o estudo principal e o período de extensão, as taxas combinadas de hipoglicemia clinicamente significativa (glicemia  $< 54$  mg/dL) e grave (que requer assistência para recuperação) foram mais altas com icodec em comparação com degludec (RR 1,80;  $p<0,0001$ ).

Algumas considerações devem ser ressaltadas. Em números absolutos, os episódios de hipoglicemia grave foram infreqüentes, com

taxas inferiores às dos estudos anteriores utilizando degludeca em pacientes com DM1. Uma titulação de dose mais intensiva da icodec em comparação com os estudos anteriores em pacientes com DM2 também podem ter contribuído para uma maior frequência de hipoglicemia nesse grupo. Mesmo com essas ponderações, o resultado gera justificadas desconfianças.

Com a ampliação do programa ONWARDS, já é possível apontar grupos de pacientes que provavelmente terão maior benefício. Nos pacientes com Diabetes Tipo 2, a combinação da icodec com a GLP-1 em dose única combinada semanal já é aguardada com ansiedade, considerando o potencial para combinar melhor controle glicêmico com benefícios cardiovasculares e controle de peso. Já no Diabetes Tipo 1, pacientes com baixa adesão aparecem como grupo preferencial. Nesse cenário, uma concentração relativamente constante de insulina basal pode reduzir a frequência de cetoacidose diabética e prevenir hospitalizações relacionadas.

Trabalhos futuros são necessários para melhor definição sobre como iniciar e titular de forma ideal a insulina semanal, gerenciar a insulina prandial concomitante, além dos ajustes em função da frequência e intensidade de exercício físico, além das intercorrências como adoecimento e cirurgias. Embora persistam questões clínicas importantes, a redução do número de injeções de insulina basal de 365 para 52 por ano continua sendo uma inovação substancial no tratamento de pacientes insulino-requerentes. ■