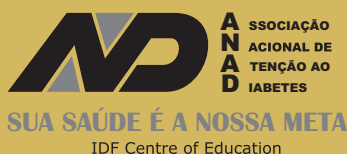


# Diabetes Clínica News

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 26 À 30

## ÍNDICE

# AGOSTO 2024

**01 - COMPREENDENDO O AUMENTO SÚBITO DA INCIDÊNCIA DO DIABETES TIPO 2 EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ..... 02**

**02 - UMA REVISÃO PRÁTICA SOBRE OS MEDICAMENTOS ANTI OBESIDADE ..... 07**

**03 - DIABETES PODE GERAR FALSOS-POSITIVOS EM TESTES DE BAFÔMETRO ..... 08**

**04 - INCIDÊNCIA DE DIABETES TIPO 2 DE INÍCIO RECENTE EM ADULTOS OBESOS TRATADOS COM TIRZEPATIDA OU SEMAGLUTIDA: EVIDÊNCIAS DO MUNDO REAL DE UM ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO INTERNACIONAL ..... 10**

**05 - CIENTISTAS ACLAMAM INSULINA 'INTELIGENTE' QUE RESPONDE ÀS MUDANÇAS NOS NÍVEIS DE AÇÚCAR NO SANGUE EM TEMPO REAL ..... 11**

## 01 - COMPREENDENDO O AUMENTO SÚBITO DA INCIDÊNCIA DO DIABETES TIPO 2 EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Medscape

21 de agosto de 2024

O surgimento do Diabetes tipo 2 em crianças e adolescentes vem intrigando os médicos desde que começaram a surgir os primeiros casos. A Dra. Fida Bacha se lembra de trabalhar, no começo dos anos 2000, como residente de endocrinologia pediátrica na cidade de Pittsburgh, nos Estados Unidos, quando pacientes jovens com sobrepeso e obesidade começaram a chegar ao ambulatório, alguns deles descrevendo polidipsia, poliúria e outros sintomas do que até então era chamado de Diabetes de início na idade adulta.

"Percebemos que estávamos lidando com uma patologia que antes costumava ocorrer apenas em adultos, mas que naquele momento estava se tornando uma doença da infância", disse a Dra.

Fida, que atualmente trabalha no *Texas Children's Hospital*, nos EUA.



Passados mais de 20 anos, médicos e pesquisadores continuam tentando desvendar o que leva ao surgimento e à disseminação do Diabetes em crianças e adolescentes, especialmente em comunidades marginalizadas, como hispânicos e latinos.

A crescente prevalência de obesidade entre os jovens é claramente um fator contribuinte, mas os pesquisadores também estão avaliando a potencial influência de outros fatores ambientais e do estilo de vida — desde a exposição a estresse crônico e poluição atmosférica até a alimentação rica em açúcar. Além de fatores fisiológicos, como o local de acúmulo do excesso de gordura, jovens de níveis socioeconômicos

mais baixos podem ser vulneráveis devido a aspectos da vida cotidiana que estão além do seu controle, como o acesso mais limitado a alimentos saudáveis e poucas oportunidades de se exercitar com segurança em bairros menos poluídos.

À medida que os pesquisadores tentam compreender a interação entre fatores genéticos, metabólicos e ambientais em populações hispânicas e outros grupos, o objetivo é responder à pergunta crucial: por que alguns adolescentes aparentemente em risco evoluem com Diabetes e outros não? Em longo prazo, os desafios e riscos à saúde são significativos. Quando o Diabetes tipo 2 surgiu pela primeira vez em pacientes jovens, os médicos inicialmente pensaram que a sua progressão seria semelhante à dos adultos e, portanto, poderia ser tratada adequadamente. No entanto, essa hipótese não se provou verdadeira, disse a Dra.

Barbara Linder, endocrinologista pediátrica e consultora sênior de pesquisa sobre Diabetes infantil ligada ao *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*

(NIDDK), nos EUA. Por



National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases

exemplo,

pesquisadores descobriram que a metformina, um antidiabético oral comumente prescrito para adultos, não funciona tão bem em crianças e adolescentes.

"Sabemos que a doença é bastante agressiva em jovens e o tratamento é muito difícil", disse a Dra. Barbara. "Portanto, é fundamental criar abordagens eficazes focadas na prevenção. Para fazer isso, obviamente precisamos ser capazes de identificar efetivamente quais crianças e adolescentes apresentam maior risco." Mesmo com tratamento, os pacientes jovens evoluem com outras doenças relacionadas ao Diabetes mais rapidamente do que os adultos, segundo um estudo que acompanhou 500 jovens, mais de um terço

deles de origem hispânica. Sessenta por cento desses pacientes apresentaram pelo menos uma complicação em até 15 anos após o diagnóstico, quando estavam com cerca de 20 anos.

"Isso é muito preocupante", disse a Dra. Luisa Rodriguez, endocrinologista pediátrica que estuda Diabetes tipo 2 e obesidade em crianças no *University of Texas Health Science Center*, nos EUA. Ela ressaltou que, para cada 10 adolescentes com Diabetes, "seis deles apresentarão uma comorbidade significativa em até 10 anos, com grande impacto em sua expectativa e qualidade de vida".



### Resistência à Insulina

No Diabetes tipo 2, o organismo tem dificuldade de usar a insulina de forma eficaz. Esse hormônio vital, produzido pelas células beta do pâncreas, ajuda a glicose presente na circulação a entrar em células musculares, adiposas e hepáticas, nas quais é usada como fonte de energia. No entanto, em algumas situações essas células perdem gradualmente a capacidade de responder à insulina, forçando as células beta a secretar quantidades cada vez maiores do hormônio. Se as células betas não conseguem manter a secreção de insulina, os níveis glicêmicos começam a aumentar, levando ao diagnóstico de pré-Diabetes e, eventualmente, de Diabetes.

No passado, o Diabetes tipo 2 surgia tipicamente em adultos. Porém, nos últimos anos, os casos em pacientes com 10 a 19 anos vêm aumentando rapidamente nos EUA. Desde 2002/2003, a incidência dobrou, de 9,0 a cada 100 mil jovens para 17,9 a cada 100 mil em 2017/2018, especialmente em asiáticos, descendentes de habitantes das ilhas do Pacífico, negros e hispânicos. Se esse crescimento persistir, o número de casos de Diabetes tipo 2 em jovens nos EUA deverá disparar de 28 mil em 2017 para 220

mil até 2060.

Vários fatores têm sido associados à resistência insulínica na infância ou adolescência, como obesidade, sedentarismo e genética, de acordo com uma revisão das causas do Diabetes tipo 2 em jovens publicada na edição de 2022 do periódico *Annual Review of Medicine*. A doença tende a ser hereditária, independentemente de raça ou etnia, o que sugere que os genes são importantes. Entre pacientes hispânicos nos EUA, os adultos de ascendência mexicana ou porto-riquenha são os mais propensos a serem diagnosticados com Diabetes, seguidos pelos centro-americanos e sul-americanos.



A obesidade também é um fator contribuinte para o problema. Pouco mais de 25% dos jovens hispânicos são obesos, uma porcentagem maior do que a de qualquer outro grupo étnico-racial nos EUA. Além disso, as crianças têm mais chances de ter Diabetes tipo 2 se a mãe tiver história de Diabetes *mellitus* ou Diabetes gestacional. Uma hipótese é que a exposição fetal ao Diabetes materno no ambiente intrauterino pode provocar alterações metabólicas após o nascimento.

A puberdade também tem muita influência, sendo a maioria dos casos diagnosticada após o seu início. Durante esse período, os jovens apresentam resistência temporária à insulina, principalmente devido ao aumento dos níveis hormonais, disse a Dra. Barbara. A maioria dos jovens compensa essa resistência transitória secretando mais insulina, disse ela. Entretanto, por razões ainda pouco compreendidas, uma subpopulação de adolescentes não produz essa insulina extra. "Quando esses adolescentes enfrentam o estresse [fisiológico] da puberdade, eles não conseguem aumentar a secreção de insulina o suficiente para compensar [a resistência

insulínica]", disse a Dra. Barbara. "É por isso, provavelmente, que eles evoluem com Diabetes tipo 2."

Uma análise que avaliou as tendências do Diabetes tipo 2 de 2002 a 2018 identificou um pico de incidência da doença aos 16 anos em meninos e meninas estadunidenses. A única exceção foram os jovens negros, nos quais os diagnósticos atingiram o pico aos 13 anos, e até antes em meninas negras, o que pode estar relacionado à menarca mais precoce.

As diretrizes da *American Diabetes Association (ADA)*



recomendam que os médicos façam o rastreamento de crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade para detectar a doença a partir dos 10 anos de idade ou após o início da puberdade (o que ocorrer primeiro), caso tenham um ou mais fatores de risco. Os principais são: história familiar de Diabetes, sinais de resistência à insulina ou pertencimento a determinados grupos raciais/étnicos, como hispânicos ou latinos.

Durante as consultas de rotina, os médicos podem procurar pela acantose *nigricans*, uma alteração cutânea associada à resistência insulínica, disse a Dra. Paulina Cruz Bravo, médica e pesquisadora na área de Diabetes ligada à *Washington University School of Medicine*, nos EUA. Essa alteração de pele tende a surgir na região do pescoço ou em áreas de dobras, como axilas, cotovelos e joelhos, disse ela. "A camada superior da pele fica mais espessa e a aparência das lesões é descrita como um aspecto aveludado e mais escuro em comparação à pele de outras partes do corpo."



A distribuição corporal do excesso de peso também é importante nos adolescentes, pois a resistência à insulina tem sido associada a

um tipo de gordura chamada visceral, disse a Dra. Alaina Vidmar, endocrinologista pediátrica afiliada ao *Children's Hospital Los Angeles*, nos EUA. Ao contrário da gordura subcutânea (o tipo mais comum de tecido adiposo), a gordura visceral envolve o fígado e outros órgãos vitais, aumentando o risco de Diabetes tipo 2, esteatose hepática e outras doenças.



"O fígado precisa processar a glicose para que o organismo possa utilizar adequadamente a insulina", disse a Dra. Alaina. "Se ele estiver repleto de gordura, esse processo é prejudicado." A esteatose hepática, que tem sido associada tanto à obesidade quanto ao Diabetes tipo 2, é mais comum em adultos hispânicos, seguidos por brancos e negros, de acordo com uma metanálise que avaliou 34 estudos.

Exames de imagem seriam a maneira ideal de identificar a extensão e a localização da gordura visceral em adolescentes, disse a Dra. Alaina. No entanto, considerando que a realização desses exames de forma rotineira seria muito cara, os médicos podem usar a medida da circunferência da cintura, que serve como "um ótimo marcador indireto", disse ela.

Ainda assim, a obesidade representa apenas uma parte do perfil de risco associado ao Diabetes tipo 2, refletindo as complexidades envolvidas na compreensão da fisiopatologia da doença em crianças e adolescentes. Cerca de 25% dos jovens com Diabetes tipo 2 não são obesos, de acordo com uma metanálise publicada em 2022 no periódico *JAMA Network Open*. Os jovens asiáticos são os menos propensos a estarem acima do peso, sendo que cerca de um terço deles não preenche os critérios para obesidade.

Além disso, embora a obesidade e a resistência à insulina aumentem o risco de Diabetes, esses fatores por si só não

predizem se um adolescente será diagnosticado com a doença, segundo os autores da revisão publicada no periódico *Annual Review of Medicine*. Em vez disso, eles ressaltam o papel da disfunção das células beta.



Em um estudo que avaliou 699 jovens com Diabetes tipo 2, a metformina (um antidiabético tradicional) controlou os níveis de glicemia em apenas cerca de metade dos participantes. (O medicamento foi menos eficaz em jovens negros, por razões que não estão claras, segundo os pesquisadores.) Outra análise dessa mesma população identificou um declínio de 20% a 35% na função das células beta a cada ano em jovens diabéticos, em comparação com estudos anteriores que mostraram um declínio anual de cerca de 7% a 11% em adultos com Diabetes.

"O que vemos nos jovens é que a função das células beta decai muito rapidamente", disse a Dra. Barbara, acrescentando que o declínio funcional das células beta tende a se correlacionar com a ausência de resposta à metformina.

Não se sabe se grupos raciais ou étnicos específicos são mais vulneráveis à perda da função dessas células, disse a Dra. Barbara, que espera que um novo estudo de grande porte realizado pelo NIDDK, a ser publicado em breve, identifique possíveis diferenças fisiológicas e de outras naturezas entre populações.

O estudo, chamado "*Discovery of Risk Factors for Type 2 Diabetes in Youth Consortium*", tem como objetivo avaliar 3.600 adolescentes de ambos os sexos com sobrepeso ou obesidade, sendo 36% deles hispânicos. A Dra. Fida e outros pesquisadores envolvidos no projeto planejam acompanhar esses jovens até a puberdade, observando marcadores

genéticos e fisiológicos, como a resistência à insulina e a função das células beta. O objetivo deles é acompanhar os pacientes que evoluirão com Diabetes tipo 2 e determinar quais fatores precipitam a doença.

Além disso, os pesquisadores irão avaliar a saúde mental, o estilo de vida e os determinantes sociais da saúde dos participantes, disse a Dra. Barbara. Para isso, as famílias serão convidadas a compartilhar detalhes sobre alimentação, atividade física e sono, bem como informações sobre insegurança alimentar, exposição ao racismo e outros estressores. "O estresse leva à secreção de alguns hormônios que antagonizam a insulina, criando ainda mais resistência insulínica", disse a Dra. Barbara. "Além disso, o estresse também está associado à inflamação crônica, afetando a capacidade do organismo de responder normalmente [aos estímulos]."

Avaliando mais detalhadamente os fatores de risco em crianças hispânicas Pesquisadores que avaliaram jovens hispânicos com perfil de risco, e também seus familiares, começaram a trazer mais informações sobre as influências ambientais e outras relacionadas à vida diária que podem aumentar as chances de obesidade ou Diabetes. O Dr. Michael Goran, médico e pesquisador na área de obesidade infantil vinculado ao *Children's Hospital Los Angeles*, liderou um projeto de pesquisa denominado "*Study of Latino Adolescents at Risk*" (SOLAR), que acompanhou 328 jovens hispânicos/latinos considerados de alto risco para Diabetes infantil com base no índice de massa corporal (IMC) e na história familiar da doença. Os participantes, recrutados em dois momentos entre 2000 e 2015, responderam a questionários de saúde e passaram por consultas anuais, sendo



submetidos a exames de imagem e outras avaliações.

Uma análise descobriu que jovens hispânicos que viviam em bairros com níveis mais altos de poluição atmosférica tinham mais chances de apresentar um prejuízo significativo na função das células beta.

"Não esperávamos esse achado nem sabemos o mecanismo por trás disso", disse o Dr. Michael, coautor de uma revisão detalhada sobre a resistência à insulina na população pediátrica publicada na edição de 2005 do periódico *Annual Review of Nutrition*.



Nos últimos anos, o médico voltou a sua atenção para o estudo da nutrição logo após o nascimento, com foco em fórmulas infantis que contêm xarope de milho. Essas fórmulas têm mais chances de causar picos glicêmicos do que as fórmulas à base de lactose, disse ele. "Se esses bebês estiverem apresentando picos de glicemia ao ingerir o xarope de milho", ele disse, "é possível perceber como isso pode ser problemático para o controle dos níveis glicêmicos em longo prazo".

Em um estudo, o Dr. Michael e seus colaboradores analisaram tendências de obesidade em 15.246 crianças que receberam fórmulas por meio do *Special Supplemental Nutrition Program for Women, Infants, and Children* (WIC). Bebês que receberam qualquer fórmula contendo xarope de milho tiveram 10% mais chances de serem obesos aos dois anos de idade do que bebês que não consumiram esse tipo de alimento. Quase 90% dos participantes do estudo eram hispânicos.

Em outra pesquisa, a epidemiologista Dra. Carmen Isasi, ligada ao *Albert Einstein College of Medicine*, nos EUA, ajudou a liderar o "*Study of Latinos (SOL) Youth*", que



investigou até que ponto as condições familiares de uma criança contribuem para a obesidade e as alterações metabólicas que podem aumentar o risco de Diabetes na infância e adolescência. Ela e sua equipe descobriram que o estresse crônico é uma realidade frequente nessas crianças. Dados mostraram que 75% dos pais e cuidadores relataram estresse e 29% detalharam três ou mais fatores estressantes relacionados a saúde, trabalho e relacionamentos. Quanto maior o número de estressores parentais, maior a chance de a criança ser obesa.

A Dra. Carmen também analisou a relação entre insegurança alimentar e saúde metabólica. Jovens hispânicos criados em lares com altos níveis de insegurança alimentar apresentaram perfis metabólicos significativamente piores, com hiperglicemia e hipertrigliceridemia. Segundo ela, famílias que enfrentam insegurança alimentar provavelmente têm uma alimentação de menor qualidade e economizam em proteínas mais caras e alimentos frescos.

Prevenir o Diabetes tem se mostrado um desafio. Um artigo de revisão que analisou iniciativas relacionadas à alimentação e ao estilo de vida voltadas para jovens hispânicos encontrou poucos estudos até o momento mostrando melhoras no IMC ou nos níveis de glicemia.

Adolescentes com menor *status* socioeconômico também podem acabar assumindo responsabilidades prejudiciais aos esforços para se manterem saudáveis, disse a Dra. Erica Soltero, Ph.D., cientista comportamental ligada ao *Baylor College of Medicine*, nos EUA, que trabalha com



jovens hispânicos. Por exemplo, adolescentes mais velhos podem ter dificuldade de frequentar uma aula de exercícios físicos se tiverem de trabalhar depois da escola ou se precisarem buscar os irmãos mais novos e

preparar o jantar. A tecnologia, disse a Dra. Erica, pode ser uma maneira mais eficaz de alcançar adolescentes hispânicos com rotinas cheias. A pesquisadora coordena um estudo-piloto que fornecerá orientações de estilo de vida baseadas em mensagens de texto para adolescentes hispânicos com obesidade.

As opções de medicamentos aprovados continuam limitadas para crianças e adolescentes. Se a metformina não funciona, a alternativa é a insulina. Nesse caso, os pais podem resistir ao tratamento injetável devido às dificuldades associadas, disse a Dra. Erica. A pesquisadora está envolvida em um estudo em andamento de jovens com Diabetes tipo 2 para analisar a eficácia da semaglutida oral, um dos mais novos antidiabéticos que também está associado a perda de peso importante. A Dra. Erica estima que os resultados dessa pesquisa estarão disponíveis até 2026.

O novo trabalho vinculado ao NIDDK não irá avaliar tratamentos medicamentosos, por ser um estudo observacional. Todavia, os pesquisadores envolvidos estão esperançosos de que as descobertas relacionadas ao estudo poderão levar a melhores abordagens de prevenção e tratamento.

"Se um paciente tem predisposição à disfunção de células beta, deveríamos ser muito mais agressivos no tratamento de sobrepeso/obesidade para que essa função seja preservada por mais tempo?", questionou a Dra. Fida, acrescentando que, por exemplo, os médicos poderiam decidir iniciar o tratamento mais cedo.

Pesquisadores como a Dra. Erica não se deixam intimidar pelas dificuldades envolvidas na reformulação de hábitos relacionados ao estilo de vida. A pesquisadora, que já trabalhou para aumentar a prática de exercícios físicos e promover mudanças na alimentação entre

adolescentes hispânicos com sobrepeso e obesidade, diz que esses jovens geralmente têm muita motivação, devido aos danos que a doença causa em suas próprias famílias.

"Muitas vezes, eles têm contato com um parente que está em hemodiálise e talvez já tenha tido um dedo amputado", disse a Dra. Erica. Em alguns casos, eles dizem: "Não quero ter que me picar todo dia como meu tio", ou então: "Não quero tomar remédios pelo resto da vida como a minha avó". ■

## 02 - UMA REVISÃO PRÁTICA SOBRE OS MEDICAMENTOS ANTI-OBESIDADE

Medscape

20 de agosto de 2024

A obesidade é um problema crescente, atingindo aproximadamente uma em cada cinco mulheres e um em cada sete homens. Está associada ao aumento da morbidade e da ocorrência de Diabetes tipo 2, hipertensão arterial e dislipidemia, elevando o risco cardio e cerebrovascular. Intervenções no estilo de vida, como a adoção de dieta saudável e a prática de atividade física, são fundamentais no combate ao quadro. Contudo, vários fatores dificultam a adesão a essas recomendações. Por isso, os medicamentos antiobesidade foram ganhando espaço, pois modificam os processos biológicos que influenciam o apetite e podem melhorar significativamente os quadros desencadeados pela doença. Uma revisão esclarece aspectos práticos relevantes sobre esses medicamentos.

### Classificação Dos Medicamentos Antiobesidade

Os medicamentos antiobesidade podem ser classificados de acordo com seus mecanismos de ação.

- Ação intragastrointestinal — orlistat: modifica a absorção do trato digestivo. Pode causar efeitos adversos gastrointestinais, como manchas fecais oleosas e urgência

para evacuar, em mais de 25% dos pacientes.

- Ação central — fentermina/topiramato e naltrexona/bupropiona: regulam o apetite estimulado no cérebro. Estão associados à constipação em aproximadamente 20% dos pacientes, embora a incidência de outros efeitos adversos (como parestesia, náusea) varie conforme o medicamento. A fentermina é recomendada apenas para pacientes sem doença cardiovascular, porém os temidos eventos cardiovasculares adversos não foram frequentes em estudos com duração de seis meses ou mais.

- Hormônios estimulados por nutrientes — liraglutida, semaglutida e tirzepatida: os agonistas GLP-1 (peptídeo 1 semelhante ao glucagon) imitam as ações dos hormônios enteropancreáticos que modificam a regulação central do apetite e fornecem vários benefícios cardiometabólicos adicionais à perda de peso. Os efeitos adversos desses medicamentos incluem náusea (28%–44%), diarreia (21%–30%) e constipação (11%–24%). São associados a benefícios cardiometabólicos, cardiovasculares e renais, principalmente em diabéticos.

### Potência Dos Medicamentos Antiobesidade

A potência dos medicamentos para obesidade em adultos foi estudada em meta-análises. Abaixo, a perda de peso associada a cada medicamento *versus* placebo:

- Orlistat: 3,1% maior (52 ensaios clínicos randomizados [ECRs]; 16.964 participantes).
- Combinação fentermina-topiramato: 8,0% maior (5 ECRs; 3.407 participantes).
- Naltrexona-bupropiona: 4,1% maior (6 ECRs; 9.949 participantes).
- Liraglutida: 4,7% maior (18 ECRs; 6.321 participantes).

- Semaglutida: 11,4% maior (5 ECRs; 4421 participantes).

- Tirzepatida (15 mg): 12,4% maior (6 ECRs; 1.972 participantes).

### Implicações

Os medicamentos antiobesidade são uma terapia adjuvante eficaz para complementar mudanças no estilo de vida, contribuindo com a perda de peso e melhores resultados de saúde. No entanto, devem ser usados com cautela em idosos com baixa massa corporal magra devido ao envelhecimento. O treinamento resistido pode minimizar a perda de massa corporal magra e aumentar a força funcional e a mobilidade.

No mundo real, a adesão a esses medicamentos é baixa, e o ganho de peso é comum após a descontinuação. Por isso, é importante orientar os pacientes sobre a duração, a continuação com a menor dose eficaz, o uso de terapia intermitente e a interrupção da medicação com monitoramento rigoroso do peso.

Sem dúvida, progredimos no combate à obesidade, particularmente com a chegada dos agonistas GLP-1. Lembro de pacientes tomando metformina, topiramato e metilfenidato; pior ainda, começando a “fumar para emagrecer”. Apesar dos avanços, vejo exageros e distorções no uso dos medicamentos.

Vale lembrar a enorme demanda pelos agonistas GLP-1, bem como o surgimento de medicamentos orais, como semaglutida e orfogliprone. Outras opções vêm por aí. Tive pacientes jovens, não obesos, que usaram esses fármacos por vaidade e foram internados por efeitos gastrointestinais graves. Um deles “esqueceu” de relatar o uso do medicamento. Frequentemente, senhoras idosas pedem a prescrição, a qual recuso.



Devemos conhecer as limitações desses medicamentos e evitar seu uso desnecessário. Afinal, em última análise, eles são “apenas” uma terapia adjuvante para a obesidade. ■

### **03 - DIABETES PODE GERAR FALSOS-POSITIVOS EM TESTES DE BAFÔMETRO**

Dr<sup>a</sup>. Anne L. Peters  
1 de agosto de 2024

Gostaria de contar as histórias de dois pacientes com Diabetes que apresentaram resultados falsos-positivos em testes de detecção de álcool.

O primeiro caso é de um paciente acompanhado por mim que tinha um diagnóstico de Diabetes tipo 1. Em um acidente automobilístico, deu início a um engavetamento que envolveu outros dois veículos. Como os carros estavam bastante danificados, a polícia foi acionada.

No local, foi submetido ao teste do bafômetro, no qual foi reprovado e acusado de dirigir embriagado. Na mesma hora, a mulher que estava no carro do meio saiu do veículo e disse que sentia uma dor na região cervical, o que fez com que a infração de dirigir alcoolizado fosse somada a uma lesão corporal, levando o paciente a ser acusado de um crime sério. Devido às circunstâncias, foi preso.

No local do acidente e na prisão, o paciente disse aos policiais que tinha Diabetes tipo 1. Isso é muito importante, porque a doença pode causar um resultado falso-positivo no teste do bafômetro. Especialmente nesse caso, ele não havia comido nada o dia todo. Estava recebendo a dose basal de insulina através da bomba, mas não havia administrado nenhuma dose adicional. Na verdade, ele estava bastante cetótico.

Quando foi preso, seu celular foi apreendido (portanto ele não conseguia mais verificar a

glicemia). Ele perdeu acesso ao controle do sistema da bomba de insulina, ou seja, não tinha como administrar as doses liberadas. Felizmente, o sistema da bomba se manteve durante um dia e meio fornecendo apenas a dose basal. Na prisão, os médicos só lhe deram insulina após três dias.

Esse é um caso de um paciente com Diabetes tipo 1, e o protocolo de insulina nesses indivíduos está relacionado a altos níveis de glicemia e à administração de quantidades variáveis de insulina. Os profissionais do sistema prisional não estavam adequadamente preparados para atender um paciente com Diabetes tipo 1 em uso de um sistema automatizado de administração de insulina.

Eu e os pais do paciente nos esforçamos muito para que os médicos da prisão finalmente lhe dessem insulina glargina (de longa duração). Esse episódio me fez perceber diversas questões. A primeira é que o teste do bafômetro pode apresentar resultados falsos-positivos em pessoas com Diabetes tipo 1, se elas estiverem cetóticas. Portanto, pacientes com essa doença devem solicitar um exame de sangue para dosar os níveis de álcool caso exista a suspeita de um falso-positivo.

Em segundo lugar, precisamos descobrir uma maneira de ajudar os pacientes com Diabetes tipo 1 que estão presos, pois, se eles não tiverem acesso a um *smartphone*, não conseguirão usar seus dispositivos de administração de insulina. Precisamos garantir que esses dispositivos tenham receptores funcionantes, especialmente os monitores contínuos de glicose, pois esse é o padrão de tratamento para esses pacientes — e isso deve se manter se estiverem encarcerados.

O segundo caso é bem mais curto e foi descrito em uma carta publicada no periódico *New England Journal of Medicine*, que trouxe a história um homem que estava

em liberdade condicional e foi submetido a exames de urina para confirmar que ele não estava consumindo álcool. Esse paciente havia começado a usar a empagliflozina, o que, curiosamente, fez com que seu exame de urina apresentasse um resultado falso-positivo.

Por quê? Bem, acredita-se que isso tenha ocorrido devido à fermentação do açúcar pelas bactérias presentes na urina do paciente, pois os funcionários responsáveis por processar a amostra não o fizeram corretamente e mantiveram o frasco em temperatura ambiente durante um longo período antes da realização do exame. As amostras de urina devem ser mantidas refrigeradas para evitar que isso aconteça. Esses são dois casos de indivíduos que apresentaram testes falsos-positivos porque tinham Diabetes. Acredito ser importante termos em mente que isso pode acontecer e que precisamos ajudar nossos pacientes a lidar com essas situações. ■

## 04 - INCIDÊNCIA DE DIABETES TIPO 2 DE INÍCIO RECENTE EM ADULTOS OBESOS TRATADOS COM TIRZEPATIDA OU SEMAGLUTIDA: EVIDÊNCIAS DO MUNDO REAL DE UM ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVO INTERNACIONAL

The Lancet Summit  
15 de agosto de 2024

### Resumo

Tirzepatide, um novo agonista duplo do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), demonstrou maior magnitude de perda de peso em comparação com a semaglutida em um ensaio clínico de fase 3. No entanto, o efeito da tirzepatide na incidência de Diabetes tipo 2 (DT2) em indivíduos com sobrepeso e obesidade, e o efeito nos principais resultados cardiovasculares adversos em

indivíduos com DT2 preexistente, permanece desconhecido.

### Métodos

Realizamos um estudo de coorte retrospectivo de registros médicos eletrônicos anonimizados usando a rede TriNetX (TriNetX LLC, Cambridge, MA, EUA), um banco de dados federado global. Os dados usados neste estudo foram coletados em 5 de junho de 2024. Duas coortes de indivíduos foram geradas: 1) sem DT2 preexistente e, 2) com DT2. Adotamos um novo design de usuário comparador ativo em novas iniciações de terapia com tirzepatida ou semaglutida. A análise começou a partir do evento índice, que foi definido como indivíduos em terapia respectiva por apenas 6 meses. A análise dos resultados foi conduzida sem medicamentos, em indivíduos sem histórico preexistente da doença de interesse. Os indivíduos foram acompanhados por 12 meses após o evento índice. O resultado primário para a coorte 1 foi a incidência de DT2, e para a coorte 2 foi composto: mortalidade por todas as causas, infarto cerebral, síndrome coronariana aguda e insuficiência cardíaca. Os desfechos secundários para a coorte 1 foram mudança na HbA1c e peso corporal e para a coorte 2: incidência de complicações micro e macrovasculares, ideação e/ou tentativa de suicídio e mortalidade por todas as causas. Fizemos a correspondência de pontuação de propensão (1:1) para potenciais fatores de confusão: dados demográficos basais, circunstâncias socioeconômicas, HbA1c, peso, comorbidades relevantes e agentes antiobesidade, hipoglicemiantes e cardioprotetores.

### Resultados

A população do estudo sem DT2 consistiu em 13.846 indivíduos, divididos igualmente entre usuários de tirzepatide e semaglutida. A tirzepatide foi associada tanto a menor risco de DT2 incidente (HR 0,73, IC 95% 0,58–0,92,  $p < 0,001$ ) quanto a maior perda

de peso (-7,7 kg, [IC 95% -6,8, -8,5 kg],  $p < 0,001$ ), em comparação à semaglutida (-4,8 kg, [IC 95% -3,9, -5,6 kg],  $p < 0,001$ ). Em indivíduos com DT2 preexistente ( $n = 8446$ ), a tirzepatida foi associada a menor risco de desfecho composto (HR 0,54, IC 95% 0,38–0,76,  $p < 0,001$ ), infarto cerebral (HR 0,45, IC 95% 0,24–0,84,  $p = 0,010$ ) e mortalidade por todas as causas (HR 0,33, IC 95% 0,15–0,73,  $p = 0,004$ ) em comparação à semaglutida.

### Interpretação

Tirzepatide está associado a risco significativamente reduzido de desenvolver T2D e eventos cardiovasculares adversos importantes em indivíduos vivendo com obesidade e T2D, respectivamente. Ensaios clínicos randomizados e controlados investigando a utilidade de agonistas incretina duplos na prevenção primária de T2D e doença cardiovascular em populações de alto risco são agora necessários. ■

## 05 - CIENTISTAS ACLAMAM INSULINA 'INTELIGENTE' QUE RESPONDE ÀS MUDANÇAS NOS NÍVEIS DE AÇÚCAR NO SANGUE EM TEMPO REAL

The Guardian

11 Agosto 2024

Exclusivo: Pessoas com Diabetes tipo 1 podem no futuro precisar aplicar insulina apenas uma vez por semana, dizem especialistas

Cientistas desenvolveram uma insulina “santo graal” que responde às mudanças nos níveis de açúcar no sangue em tempo real e pode revolucionar o tratamento de milhões de pessoas com Diabetes tipo 1 em todo o mundo.

Atualmente, os pacientes precisam administrar a si mesmos insulina sintética até 10 vezes por dia para sobreviver. A flutuação constante entre níveis altos e

baixos de açúcar no sangue pode resultar em problemas de saúde física de curto e longo prazo, e a luta para manter os níveis estáveis também pode afetar sua saúde mental.

Cientistas encontraram uma solução que, segundo especialistas, chega tão perto de uma cura para o Diabetes tipo 1 quanto qualquer terapia medicamentosa poderia: insulina inteligente que fica dormente no corpo e só entra em ação quando necessário. Pesquisadores nos EUA, Austrália e China projetaram com sucesso novas insulinas que imitam a resposta natural do corpo às mudanças nos níveis de açúcar no sangue e respondem instantaneamente em tempo real.

As insulinas padrão estabilizam os níveis de açúcar no sangue quando entram no corpo, mas, uma vez que tenham feito seu trabalho, elas normalmente não podem ajudar com futuras flutuações. Isso significa que os pacientes frequentemente precisam injetar mais insulina novamente em apenas algumas horas.

As novas insulinas responsivas à glicose (GRIs) só se tornam ativas quando há uma certa quantidade de açúcar no sangue para evitar a hiperglicemia (glicemia alta). Elas se tornam inativas novamente quando os níveis caem abaixo de um certo ponto, evitando a hipoglicemia (glicemia baixa). No futuro, os pacientes podem precisar de insulina apenas uma vez por semana, acreditam os especialistas.

Cientistas por trás das insulinas inteligentes receberam milhões de libras em subsídios para acelerar seu desenvolvimento. O financiamento vem do Type 1 Diabetes Grand Challenge, uma parceria entre a Diabetes UK, a JDRF e a Steve Morgan Foundation. Ela está investindo £ 50 milhões em pesquisas de



ponta para ajudar a encontrar novos tratamentos para Diabetes tipo 1.

O Dr. Tim Heise, vice-presidente do painel consultivo científico de novas insulinas para o Type 1 Diabetes Grand Challenge, disse que a insulina inteligente pode anunciar uma nova era na guerra contra o Diabetes. “Mesmo com as insulinas modernas disponíveis atualmente, as pessoas que vivem com Diabetes tipo 1 têm que se esforçar muito para controlar seu Diabetes todos os dias para encontrar um bom equilíbrio entre o controle glicêmico aceitável, por um lado, e evitar a hipoglicemia, por outro.

“As insulinas sensíveis à glicose – as chamadas inteligentes – são consideradas o Santo Graal da insulina, pois chegariam tão perto de uma cura para o Diabetes tipo 1 quanto qualquer terapia medicamentosa.”

Quase £ 3 milhões foram concedidos a seis projetos de pesquisa que desenvolveram diferentes tipos de insulinas inteligentes. Eles incluem equipes da Universidade de Stanford nos EUA, da Universidade de Monash na Austrália e da Universidade de Zhejiang na China. O objetivo é acelerar o desenvolvimento e lançar testes o mais rápido possível.

Cada projeto visa ajustar a insulina inteligente para agir mais rápido e precisamente, aliviando parte ou todo o enorme fardo de gerenciar o Diabetes tipo 1 e reduzindo o risco de complicações de longo prazo. Quatro dos projetos são focados exclusivamente em testar GRIs.

Um quinto desenvolveu uma nova insulina ultrarrápida e de ação curta. Mesmo com as insulinas mais rápidas que estão disponíveis

agora, ainda há um atraso entre o medicamento ser administrado e o ponto em que ele começa a agir na glicose no sangue. Isso pode resultar no aumento da glicose no sangue para níveis inseguros antes que a insulina possa agir para diminuí-la.

Insulinas mais rápidas também são necessárias para melhorar a função das bombas de insulina e da tecnologia de circuito fechado híbrido, um sistema que depende da insulina armazenada respondendo em tempo real às mudanças nos níveis de glicose no sangue.

O sexto projeto é focado em uma proteína que combina insulina com outro hormônio, o glucagon. Diferentemente da insulina, que ajuda a remover a glicose do sangue, o glucagon estimula o fígado a liberar mais glicose quando os níveis no sangue estão baixos. Ter ambos os hormônios incluídos em uma formulação podem manter os níveis de glicose no sangue estáveis, trabalhando para prevenir níveis altos e baixos de glicose no sangue.

“Os seis novos projetos de pesquisa financiados abordam as principais deficiências na terapia com insulina”, disse Heise. “Portanto, esses projetos de pesquisa, se bem-sucedidos, podem fazer nada menos do que anunciar uma nova era na terapia com insulina.”

Rachel Connor, diretora de parcerias de pesquisa da JDRF UK, disse: “Embora a insulina tenha salvado vidas por mais de 100 anos, e pesquisas anteriores tenham promovido mudanças importantes para pessoas com Diabetes tipo 1, ela ainda não é boa o suficiente — controlar os níveis de glicose com insulina é realmente difícil, e é hora de a ciência encontrar maneiras de aliviar esse fardo.

“Ao imaginar um mundo onde as insulinas podem responder às mudanças nos níveis de glicose em tempo real, esperamos que esses seis projetos ajudem a criar essa nova



Stanford  
University



MONASH  
University



realidade, aliviando as pessoas com Diabetes tipo 1 das demandas implacáveis que viver com essa condição impõe a elas hoje.”

A Dra. Elizabeth Robertson, diretora de pesquisa da Diabetes UK, disse



que os projetos tinham o potencial de revolucionar o tratamento do Diabetes tipo 1. “Ao apoiar esses projetos de pesquisa inovadores, pretendemos desenvolver novas insulinas que imitem mais de perto as respostas naturais do corpo às mudanças nos níveis de açúcar no sangue.

“Isso poderia reduzir significativamente os desafios diários de gerenciar o Diabetes tipo 1 e melhorar tanto a saúde física quanto a mental daqueles que vivem com a condição. Estamos esperançosos de que esta pesquisa levará a avanços transformadores no tratamento do Diabetes tipo 1.” ■