ISSN 1517-6428

Impresso Especial
9912298509 DR/SPM
ANAD
CORREIOS

Diabetes Clínica News

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 23 À 27
SETEMBRO
2024

ÍNDICE

01 - WEGOVY PROTEGE CONTRA CASOS MORTAIS DE COVID 02

02 - SEMAGLUTIDA VERSUS PLACEBO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E FRAÇÃO DE EJEÇÃO LEVEMENTE REDUZIDA OU PRESERVADA: UMA ANÁLISE CONJUNTA DOS ENSAIOS RANDOMIZADOS SELECT, FLOW, STEP-HFPEF E STEP-HFPEF DM 04

03 - AGONISTAS DO GLP-1 PODEM OFERECER PROTEÇÃO CONTRA GLAUCOMA NO DIABETES TIPO 2 05

04 - CANETAS DE INSULINA INTELIGENTES E ACESSÓRIOS: UMA REVISÃO DO FUTURO DA TECNOLOGIA PARA DIABETES 07

05 - INSULINA INTELIGENTE 07

Apoios:

ANAD Associação Nacional de Atenção ao Diabetes
SUA SAÚDE É A NOSSA META
IDF Centre of Education

ALAD
ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE DIABETES

FMABC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

FENAD
UNIDOS SEREMOS FORTES
Federação das Associações e Entidades de Diabetes

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

ANBED
ASSOCIAÇÃO NACIONAL BRASILEIRA DE EDUCADORES EM DIABETES

www.anad.org.br

01 - WEGOVY PROTEGE CONTRA CASOS MORTAIS DE COVID

— Benefícios não cardiovasculares observados no estudo SELECT
MedPage Today
30 de agosto de 2024

Os benefícios clínicos da semaglutida (Wegovy) superaram as expectativas no estudo SELECT, dadas as reduções observadas nas mortes por doenças não cardiovasculares e infecciosas.

Entre pessoas com sobrepeso ou obesidade e doença cardiovascular preexistente, a queda em mortes por todas as causas associadas ao uso de semaglutida versus placebo (4,3% vs 5,2%, HR 0,81, IC de 95% 0,71-0,93) foi dividida em uma tendência não significativa em direção a menos morte cardiovascular (2,5% vs 3,0%, HR 0,85, IC de 95% 0,71-1,01), enquanto as mortes não cardiovasculares foram significativamente reduzidas (1,7% vs 2,2%, HR 0,77, IC de 95% 0,62-0,95).

Notavelmente, a menor taxa de mortalidade não cardiovascular foi impulsionada por uma redução nas mortes infecciosas (HR 0,71, IC de 95% 0,51-0,98) — em particular mortes relacionadas à COVID-19 (HR 0,66, IC de 95% 0,44-0,96), disse Benjamin Scirica, MD, MPH, do *Brigham and Women's Hospital* e da *Harvard Medical School* em Boston, no congresso anual da *European Society of Cardiology.*

Não se sabe se os efeitos da perda de peso ou de outra via podem ter desempenhado um papel na redução da mortalidade não cardiovascular pela semaglutida. Os autores sugeriram que "é plausível que o risco reduzido de mortes infecciosas seja causado pela perda de peso, que foi 5 kg maior em pacientes randomizados para semaglutida em comparação ao placebo em 1 ano, o tempo médio para o diagnóstico de COVID-19 após a randomização.»

Em qualquer caso, os resultados atuais apoiam "a hipótese de que pode haver vários mecanismos que levaram à redução da morte CV [cardiovascular] e não CV, alguns dos quais podem não estar relacionados à aterotrombose", escreveram Scirica e colegas sobre sua análise SELECT pré-especificada, publicada simultaneamente no *Journal of the American College of Cardiology.* "O estudo SELECT é o primeiro estudo randomizado a demonstrar que uma terapia específica que atua por meio de múltiplas vias metabólicas potenciais e induz perda de peso significativa também reduz a morte por todas as causas e o faz de forma consistente em diversas populações diferentes", enfatizaram os autores do estudo.

O principal resultado do ensaio SELECT, relatado no outono passado, foi a redução da mortalidade combinada por causas cardiovasculares, infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular cerebral pela semaglutida com mais de 3 anos de acompanhamento.

Isso levou o agonista do receptor GLP-1 a obter a aprovação do FDA para prevenção cardiovascular nesta primavera.

Os pesquisadores do SELECT aproveitaram a oportunidade de conduzir o estudo durante as ondas mais severas da pandemia da COVID-19. Eles coletaram prospectivamente dados de tratamento e resultados da COVID logo após o início da pandemia, "fornecendo assim a oportunidade de avaliar o efeito da COVID-19 em pacientes que estavam em alto risco de complicações relacionadas à COVID-19 e morte, dadas suas comorbidades subjacentes", explicaram os pesquisadores.

Eles descobriram que a semaglutida não preveniu a incidência de COVID-19 no SELECT. No entanto, foi associada a menos eventos adversos sérios relacionados à COVID-19 entre indivíduos infectados (2,6% vs 3,1%, *P* = 0,04).

Uma observação importante no teste foi que a morte não cardiovascular pareceu ser um risco concorrente para a morte cardiovascular. Isso pode explicar a "convergência não antecipada" das curvas de sobrevivência cardiovascular entre os grupos, sugeriu o grupo de Scirica.

"Entre os participantes do ensaio, a COVID-19 foi a terceira principal causa de morte, replicando dados de nível populacional — e isso inclui o tempo de acompanhamento (2019-início de 2020) quando morrer de SARS-CoV-2 ainda não era possível. Entre os participantes do ensaio que relataram COVID-19, a doença foi a única principal causa de morte", observou Jeremy Faust, MD, MS, do *Mass General Brigham* e da *Harvard Medical School* em Boston, que não estava envolvido com o SELECT.

"O presente estudo implica que, em apenas um curto período, a semaglutida foi adequada para reduzir a mortalidade por SARS-CoV-2. Isso é semelhante a uma vacina contra os efeitos indiretos de um patógeno, exceto que aqui, esperaríamos que a eficácia aumentasse ao longo do tempo, em vez de diminuir.

Além disso, o benefício poderia se aplicar a muitas infecções, não apenas ao SARS-CoV-2", observou Faust em um editorial.
O estudo SELECT incluiu mais de 17.000 pacientes com pelo menos 45 anos de idade, com sobrepeso e obesidade e doença cardiovascular estabelecida (ou seja, IM prévio, AVC prévio ou doença arterial periférica sintomática), mas sem Diabetes.

Os participantes foram randomizados para doses semanais de semaglutida de 2,4 mg ou injeções de placebo.
Com cada pessoa acompanhada por 3,3 anos em média, foram registradas 833 mortes (58% delas mortes cardiovasculares e 42% não cardiovasculares).

As causas mais frequentes de morte cardiovascular com semaglutida em relação ao placebo foram morte cardíaca súbita (HR: 0,89; IC 95% 0,68-1,17) e morte indeterminada (HR 0,85; IC 95% 0,63-1,15), nenhuma das comparações alcançando significância estatística.

Os investigadores reconheceram a dificuldade de julgar mortes durante a pandemia, entre outras limitações.

"Esses dados parecem representar o maior período de acompanhamento até o momento entre todos os ensaios randomizados que avaliam os resultados da COVID-19, incluindo os ensaios de vacinas da Moderna e da Pfizer-

BioNTech", afirmou Faust. ■

02 - SEMAGLUTIDA VERSUS PLACEBO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E FRAÇÃO DE EJEÇÃO LEVEMENTE REDUZIDA OU PRESERVADA: UMA ANÁLISE CONJUNTA DOS ENSAIOS RANDOMIZADOS SELECT, FLOW, STEP-HFPEF E STEP-HFPEF DM

The Lancet
07 de setembro de 2024

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção levemente reduzida ou preservada (denominada HFpEF) é o tipo mais comum de insuficiência cardíaca e está associada a um alto risco de hospitalização e morte, especialmente em pacientes com sobrepeso, obesidade ou Diabetes tipo 2. Nos ensaios STEP-HFpEF e STEP-HFpEF DM, a semaglutida melhorou os sintomas relacionados à insuficiência cardíaca e as limitações físicas em participantes com HFpEF. Ainda não foi estabelecido se a semaglutida também reduz os eventos clínicos de insuficiência cardíaca neste grupo.

Métodos

Conduzimos uma análise post-hoc agrupada, em nível de participante, de quatro ensaios randomizados controlados por placebo (SELECT, FLOW, STEP-HFpEF e STEP-HFpEF DM) para examinar os efeitos da semaglutida subcutânea uma vez por semana (2,4 mg em SELECT, STEP-HFpEF e STEP-HFpEF DM; 1,0 mg em FLOW) em eventos de insuficiência cardíaca. Os ensaios STEP-HFpEF e STEP-HFpF DM inscreveram participantes com HFpEF relacionada à obesidade, o ensaio SELECT inscreveu participantes com doença cardiovascular aterosclerótica e sobrepeso ou obesidade, e o ensaio FLOW inscreveu participantes com Diabetes tipo 2 e doença renal crônica.

Portanto, para esta análise, incluímos todos os participantes dos ensaios STEP-HFpEF e aqueles com histórico relatado pelo investigador de HFpEF do SELECT e FLOW. Os principais resultados para esta análise foram o desfecho composto de tempo para morte cardiovascular ou primeiro evento de piora de insuficiência cardíaca (definido como hospitalização ou ida ao atendimento de emergência devido a insuficiência cardíaca), tempo para o primeiro evento de piora de insuficiência cardíaca e tempo para morte cardiovascular. Os desfechos de eficácia e segurança foram analisados com o conjunto de análise completo (ou seja, todos os participantes randomizados para tratamento, de acordo com o princípio da intenção de tratar). Os ensaios SELECT, FLOW, STEP-HFpEF e STEP-HFpEF DM estão registrados em ClinicalTrials.gov, NCT03574597, NCT03819153, NCT04788511 e NCT04916470, respectivamente, e todos estão completos.

Resultados

Nos quatro ensaios, 3743 (16,8%) de 22 282 participantes tinham histórico de HFpEF (1914 randomizados para semaglutida e 1829 atribuídos ao placebo). Neste grupo de participantes com HFpEF, a semaglutida reduziu o risco do desfecho combinado de morte cardiovascular ou eventos de insuficiência cardíaca (103 [5,4%] de 1914 no grupo semaglutida tiveram eventos *vs* 138 [7,5%] de 1829 no grupo placebo; razão de risco [HR] 0,69 [IC 95% 0,53–0,89]; p=0,0045). A semaglutida também reduziu

o risco de agravamento de eventos de insuficiência cardíaca (54 [2,8%] *vs* 86 [4,7%]; HR 0,59 [0,41–0,82]; p=0,0019). Nenhum efeito significativo na morte cardiovascular isoladamente foi observado (59 [3,1%] *vs* 67 [3,7%]; HR 0,82 [0,57–1,16]; p=0,25). Uma proporção menor de pacientes tratados com semaglutida teve eventos adversos graves do que aqueles que foram tratados com placebo (572 [29,9%] *vs* 708 [38,7%]).

Interpretação

Em pacientes com HFpEF, a semaglutida reduziu o risco do desfecho combinado de morte cardiovascular ou agravamento de eventos de insuficiência cardíaca, e agravamento de eventos de insuficiência cardíaca isoladamente, enquanto seu efeito na morte cardiovascular isoladamente não foi significativo. Esses dados apoiam o uso da semaglutida como uma terapia eficaz para reduzir o risco de eventos clínicos de insuficiência cardíaca em pacientes com HFpEF, para os quais poucas opções de tratamento estão disponíveis atualmente. ■

03 - AGONISTAS DO GLP-1 PODEM OFERECER PROTEÇÃO CONTRA GLAUCOMA NO DIABETES TIPO 2

— Reduções significativas no glaucoma, hipertensão ocular, GLP-1 versus metformina
MedPage Today
28 de agosto de 2024

Pacientes com Diabetes tratados com agonistas do receptor GLP-1 (GLP-1RAs) tiveram um risco significativamente menor de desenvolver glaucoma em comparação com a metformina, mostrou um grande estudo de coorte retrospectivo.

Pacientes tratados com um agonista GLP-1RA tiveram um risco relativo 41-50% menor de desenvolver glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) após 1-3 anos de acompanhamento. Uma vantagem protetora semelhante para GLP-1RAs versus metformina foi evidente para hipertensão ocular e início de terapia de primeira linha para GPAA.

As descobertas destacam os benefícios potenciais dos GLP-1RAs além do controle glicêmico, relataram Iqbal Ike K. Ahmed, MD, da Universidade de Utah em Salt Lake City, e coautores em *Oftalmologia*.

"Nossas descobertas revelam que as ações neuroprotetoras dos [GLP-1RAs], incluindo suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, efeitos potencialmente redutores da PIO, podem começar a conferir benefícios dentro dos primeiros 3 anos de terapia", declararam os autores. "Esses insights destacam a importância de incorporar agonistas do receptor GLP-1 no tratamento clínico de pacientes com Diabetes."

Os resultados se somaram a um volume crescente de evidências de que os agonistas do GLP-1RAs — como a semaglutida (Ozempic) e a liraglutida (Victoza) — oferecem proteção contra o glaucoma em pacientes com Diabetes tipo 2.

No início deste ano, pesquisadores dinamarqueses relataram que a terapia de segunda linha com GLP-1RA reduziu o risco de glaucoma em pacientes com Diabetes em 15-20% ao longo de 3 anos, em comparação com outras terapias de segunda linha. Também neste ano,

pesquisadores taiwaneses relataram uma associação significativa entre prescrição de GLP-1RAs e um risco reduzido de glaucoma em pacientes com Diabetes tipo 2. Outro estudo recente mostrou uma redução de 44% no risco de glaucoma para pacientes expostos a um GLP-1RA em comparação a nenhuma exposição.

De uma perspectiva mecanicista, os GLP-1RAs demonstraram efeitos neuroprotetores em estudos clínicos e pré-clínicos de distúrbios neurodegenerativos, Ahmed e coautores observaram em sua discussão. Os agentes demonstraram reduzir a inflamação e o estresse oxidativo, melhorar a sobrevivência e a função neuronal ao ativar vias de sinalização para aumentar a resistência celular e reduzir a morte celular apoptótica, e mitigar respostas inflamatórias na retina.

Para comparar os efeitos dos GLP-1RAs e da metformina no risco de glaucoma, os pesquisadores consultaram o TriNetX rede de pesquisa em saúde. A análise incluiu dados de 120 organizações de saúde em 17 países. A correspondência de pontuação de propensão (PSM) foi usada para equilibrar covariáveis, incluindo dados demográficos, comorbidades e uso de medicamentos. Os resultados primários foram a incidência de GPAA, hipertensão ocular e a necessidade de tratamentos de primeira linha para glaucoma (incluindo betabloqueadores, análogos de prostaglandina, brimonidina, brinzolamida, dorzolamida, netarsudil [Rocklatan, Rhopressa] e trabeculoplastia a laser).

Os resultados foram avaliados após 1, 2 e 3 anos de acompanhamento. Após PSM, a população do estudo compreendeu 61.998 pacientes em 1 ano, 27.414 em 2 anos e 14.100 em 3 anos.

Em comparação com a metformina, o uso de GLP-1RAs foi associado a um risco significativamente reduzido de GPAA em todos os três períodos de acompanhamento:

- 1 ano: Risco relativo (RR) 0,59, IC 95% 0,39-0,88
- 2 anos: RR 0,50, IC 95% 0,32-0,78
- 3 anos: RR 0,59, IC 95% 0,37-0,94

Um padrão semelhante surgiu para a associação entre GLP-1RAs e hipertensão ocular:

- 1 ano: RR 0,44, IC 95% 0,31-0,62
- 2 anos: RR 0,43, IC 95% 0,30-0,62
- 3 anos: RR 0,51, IC 95% 0,34-0,75

O início da terapia de primeira linha para glaucoma também ocorreu significativamente menos frequentemente com GLP-1RAs

- 1 ano: RR 0,63, IC 95% 0,53-0,74
- 2 anos: RR 0,71, IC 95% 0,59-0,85
- 3 anos: RR 0,75, IC 95% 0,62-0,91

Os autores reconheceram diversas limitações da pesquisa: precisão e confiabilidade do modelo PSM, capacidade de um modelo PSM de levar em conta fatores de confusão causados por variáveis não medidas, imprecisões na codificação de dados médicos e desigualdades raciais/étnicas e socioeconômicas nos padrões de prescrição de GLP-1RA. ■

04 - AGONISTAS DO GLP-1 PARA DIABETES ASSOCIADOS A MENORES TAXAS DE HIPERCALEMIA

— A classe foi comparada com inibidores de DPP4
MedPage Today
12 de agosto de 2024

A hipercalemia no Diabetes tipo 2 ocorreu com menos frequência com agonistas do receptor GLP-1 em cuidados de rotina do que com inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), mostrou um grande estudo observacional na Suécia.

Durante um período médio de tratamento de 3,9 meses, os agonistas do GLP-1 foram associados a um risco 39% menor de hipercalemia — um nível de potássio maior que 5,0 mEq/L — em comparação com o uso do inibidor da DPP-4 (HR 0,61, IC de 95% 0,50-0,76), relatou Yang Xu, Pharm, PhD, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade de Pequim, em Pequim, e colegas.

Os agonistas do receptor GLP-1 também foram associados a um risco reduzido de 48% de hipercalemia moderada a grave, definida como um nível de potássio maior que 5,5 mEq/L (HR 0,52, IC 95% 0,28-0,84), escreveram os pesquisadores no JAMA Internal Medicineabre.

O risco absoluto de 12 meses de um primeiro evento de hipercalemia foi de 2,9% no grupo agonista do GLP-1 e de 4,6% no grupo inibidor da DPP-4 (diferença de risco ponderada de -1,7%, IC de 95% -2,4% a -1,1%), observou o grupo de Xu.

"O tratamento com GLP-1RAs [agonistas do receptor] pode permitir um uso mais amplo dos medicamentos cardioprotetores e renoprotetores recomendados pelas diretrizes e contribuir para melhorar os resultados clínicos nessa população", sugeriram os pesquisadores.

Este estudo "fornece evidências observacionais confiáveis que apoiam evidências mecanicistas sobre os efeitos pleiotrópicos dos GLP-1RAs na homeostase do potássio", eles observaram. Os agonistas do receptor GLP-1 aumentam o fluxo de fluido tubular e a carga de sódio entregue ao néfron distal, o que então induz um aumento na excreção urinária de potássio pelo ducto coletor, Xu e colegas explicaram.

Além da redução da hipercalemia, os agonistas do GLP-1 foram associados a uma menor taxa de descontinuação do inibidor do sistema renina-angiotensina (SRA) em comparação com os inibidores da DPP-4 (HR 0,89, IC 95% 0,82-0,97), o que os pesquisadores disseram ser uma descoberta nova.

Dos 21.751 participantes usando inibidores de RAS, 1.381 descontinuaram a terapia. As taxas de incidência de descontinuação foram de 146,2 por 1.000 pessoas-ano entre usuários de agonistas de GLP-1 e 170,2 por 1.000 pessoas-ano para usuários de inibidores de DPP-4.

"Embora a natureza observacional do nosso estudo não nos permita determinar se as taxas mais baixas de hipercalemia explicam causalmente essa descoberta, muitos estudos mostram que a hipercalemia frequentemente leva à redução da dose ou à descontinuação do uso de inibidores de RAS na prática clínica e que essa decisão clínica está

associada a piores resultados clínicos", disseram Xu e coautores.
Os resultados foram consistentes entre subgrupos e várias análises de sensibilidade.

O estudo de coorte focou em 33.280 adultos suecos com Diabetes tipo 2 que iniciaram o tratamento com um agonista do receptor GLP-1 ou um inibidor DPP-4 de 2008 a 2021. Destes, 13.633 foram iniciadores de agonistas do receptor GLP-1 e 19.647 foram iniciadores de inibidores DPP-4. A idade média dos participantes foi de 63,7 anos e 59,7% eram do sexo masculino.

Pacientes que preencheram uma prescrição de agonista de GLP-1 ou inibidor de DPP-4 antes de 2008 foram excluídos. Os agonistas de GLP-1 incluíram exenatida (Byetta, Bydureon), liraglutida (Victoza), lixisenatida (agora descontinuada), dulaglutida (Trulicity) e semaglutida (Ozempic). Os inibidores de DPP-4 incluíram os agentes sitagliptina (Januvia), vildagliptina (não aprovada pela FDA), linagliptina (Tradjenta) e saxagliptina (Onglyza).

Antes de iniciar um desses agentes, os participantes estavam usando metformina (79,3%), sulfonilureias (22,1%), insulina (20,9%) e inibidores de SGLT2 (7,4%). Os usuários de agonistas do GLP-1 tendiam a ser mais jovens (idade média de 60,4 vs 66 anos), tinham HbA1c mais alta (média de 8,2% vs 7,9%), TFGe mais alta (mediana de 92,9 vs 86,5 mL/min/1,73 m^2) e menor razão albumina-creatinina urinária (mediana de 10,8 vs 12,9 mg/g).

Eles também tiveram uma prevalência maior de doença pulmonar obstrutiva crônica (10,5% vs 7,3%), transtornos psiquiátricos (15,1% vs 9,9%), antidepressivos mais frequentemente usados (17,2% vs 13,5%) e inibidores de plaquetas menos frequentemente usados (22,6% vs 30,3%). Usuários de agonistas de GLP-1 tiveram uma frequência maior de visitas ambulatoriais ao diabetologista (33,1% vs 25%) no ano anterior também.
O grupo de Xu disse que algumas limitações eram a falta de dados sobre fatores de confusão como potássio dietético ou o uso de suplementos contendo potássio. O estudo também não tinha poder suficiente para explorar uma interação entre agonistas do receptor GLP-1 com inibidores de SGLT2. ■

05 - NOVOS DADOS LANÇAM LUZ SOBRE A PREDOMINÂNCIA MASCULINA DO DIABETES TIPO 1

Medscape
16 de agosto de 2024

MADRI, Espanha — Uma nova pesquisa esclarece a predominância masculina no Diabetes tipo 1, descobrindo que o risco entre homens e mulheres diverge por volta dos 10 anos de idade.

Dados de mais de 200.000 parentes de primeiro grau de pessoas com Diabetes tipo 1 que foram examinadas para risco de Diabetes tipo 1 no programa TrialNet mostraram que "há uma interação clara com idade e sexo masculino sendo um fator de risco. Aos dez anos de idade, em meninas, parece haver esse ponto de inflexão em que o risco de Diabetes tipo 1 reduz drasticamente", disse o pesquisador principal Richard Oram, MD, do Instituto de Ciências Biomédicas e Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Exeter, Exeter, Reino Unido, ao *Medscape Medical News*.

Houve um declínio acentuado no risco de Diabetes tipo 1 em 5 anos em mulheres que foram rastreadas e positivas para autoanticorpos relacionados ao Diabetes tipo 1 antes dos 10 anos de idade, em comparação com depois dos 10 anos. Em contraste, entre os homens, o risco de progressão permaneceu estável à medida que a idade no rastreio aumentou. As razões para isso não são claras, mas a idade de 10 anos "anda com a puberdade, então levanta a questão se essas são mudanças relacionadas à puberdade", disse Oram.

Este estudo analisa o risco e o início do Diabetes tipo 1 especificamente por idade e gênero. A primeira autora, a estudante de doutorado de Exeter Erin L. Templeman, disse *ao Medscape Medical News* : "Na infância, a prevalência é muito semelhante no Diabetes tipo 1 entre homens e mulheres. É mais tarde que vemos o desvio na expressão." Ela citou um estudo de 2008 como um dos vários que encontraram a diferença de gênero. Mas esse estudo examinou pessoas de 15 a 34 anos e apenas no início do Diabetes tipo 1. "Queríamos explorar isso mais a fundo", disse ela.

Até o momento, poucas pessoas sem parentes de primeiro grau que têm Diabetes tipo 1 estão sendo examinadas, embora agora existam diretrizes para o tratamento daqueles que têm e que apresentam resultado positivo no exame.

No entanto, Oram disse: "Acho que a conclusão seria que os meninos parecem ter mais Diabetes tipo 1 depois dos 10 anos. Se você fizer um estudo de triagem aos 10 anos ou mais tarde, seria de se esperar que mais meninos fossem positivos do que meninas."

Solicitado a comentar, William Hagopian, MD, PhD, Professor Clínico de Medicina, Universidade de Washington, Seattle, disse ao *Medscape Medical News* , "é intrigante que o menor risco em mulheres pareça aparecer perto da idade da menarca, e menarcas mais precoces agora são observadas em algumas populações. No entanto, a última conexão é especulativa e requer mais investigação. Em qualquer caso, descobrir os mecanismos subjacentes às diferenças observadas na progressão da doença em estágio inicial por sexo pode gerar pistas importantes sobre o desenvolvimento inicial da doença e como interrompê-la."

Homens têm Mais Probabilidade de Apresentar Resultado Positivo no Teste e Progredir com Apenas um Autoanticorpo

Entre os 235.765 parentes de pessoas com Diabetes tipo 1 examinados e após ajuste para fatores de confusão, a proporção que teve resultado positivo para pelo menos um autoanticorpo foi de 5,0% em mulheres vs 5,4% em homens, uma diferença significativa ($P < 0,001$). E desses, os homens eram mais propensos a ter resultado positivo para mais de um autoanticorpo, 2,6% vs apenas 1,8% em mulheres ($P < 0,001$).

Entre aqueles positivos para um único autoanticorpo, os homens tinham mais probabilidade de progredir para Diabetes tipo 1 em 5 anos (21% vs 14% em mulheres, $P < 0,001$). No entanto, entre aqueles com pelo menos dois autoanticorpos, o risco de progressão para Diabetes tipo 1 clínico (estágio III) era semelhante. Entre aqueles com Diabetes tipo 1 estágio I (pelo menos dois autoanticorpos, mas normoglicemia), a

progressão ocorreu em 38% de homens e mulheres. E para aqueles com Diabetes tipo 1 estágio II (pelo menos dois autoanticorpos e disglicemia), a progressão para Diabetes tipo 1 ocorreu em 59% dos homens e 57% das mulheres, não significativamente diferente.

"Quando você atinge o estágio I ou II, o sexo masculino não é mais um fator de risco para progressão. O sexo masculino é um fator de risco para ter Diabetes tipo 1, mas não para a velocidade que o trem está indo quando você sai da estação e já tem a doença", comentou Oram.

Hagopian, que também é professor sênior de pediatria na Universidade de Indiana, Indianápolis, disse que a descoberta de diferença de gênero parecendo ser em grande parte devido à progressão da positividade de autoanticorpo de ilhota única para doença clínica é "nova e importante". Ele observou que pessoas que são positivas para um único autoanticorpo têm um risco muito menor de progredir para Diabetes tipo 1, cerca de 15-40%, em comparação com > 90% para aquelas com múltiplos autoanticorpos, "mas o primeiro ainda é alto o suficiente para justificar o acompanhamento. Essas descobertas começam a fornecer uma maneira, talvez junto com o tipo de autoanticorpo de ilhota, histórico familiar, genética e outros fatores, para informar o prognóstico e orientar a intensidade do monitoramento desses indivíduos positivos para autoanticorpo de ilhota única".

Oram destacou que a diferença de sexo no Diabetes tipo 1 não costuma surgir em alguns dos principais estudos epidemiológicos que investigam fatores de risco porque o gênero é ajustado na análise. "Às vezes, procuramos mecanismos realmente inteligentes na doença e não paramos para pensar em algumas observações realmente óbvias, mas um tanto desconcertantes, que estão lá há anos... Isso destaca que nem sempre consideramos o sexo como uma variável em estudos científicos tão bem quanto deveríamos."

Essas descobertas serão apresentadas em 10 de setembro de 2024, na reunião anual da Associação Europeia para o Estudo do Diabetes. ■