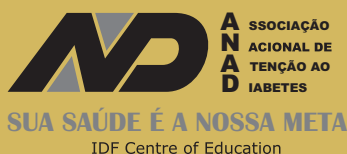




# Diabetes Clínica News

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 30 À 04/10

## ÍNDICE

SETEMBRO  
2024

01 - INSULINA EFSITORA VERSUS DEGLUDEC EM DIABETES TIPO 2 SEM TRATAMENTO PRÉVIO COM INSULINA .. 02

02 - UMA NOVA INSULINA SEMANAL — SUA EFICÁCIA E SEGURANÇA ..... 04

03 - TIRZEPATIDE PARA ESTEATO-HEPATITE ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA COM FIBROSE HEPÁTICA ..... 04

04 - UM ENSAIO RANDOMIZADO DE FASE 2 DE SURVODUTIDA EM MASH E FIBROSE ..... 05

05 - MEDICAMENTOS GLP-1 EM MASLD ASSOCIADOS A MENOR RISCO DE CIRROSE E MORTE ..... 06

## 01 - INSULINA EFSITORA VERSUS DEGLUDEC EM DIABETES TIPO 2 SEM TRATAMENTO PRÉVIO COM INSULINA

New England Journal of Medicine  
10 de setembro de 2024

A insulina efsitora alfa (efsitora) é uma nova insulina basal projetada para administração uma vez por semana. Os dados sobre segurança e eficácia foram limitados a pequenos ensaios de fase 1 ou fase 2.

### Métodos

Conduzimos um estudo de 52 semanas, fase 3, de desenho paralelo, aberto, de tratamento para alvo, envolvendo adultos com Diabetes tipo 2 que não tinham recebido insulina anteriormente. Os participantes foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber efsitora ou degludec. O desfecho primário foi a mudança no nível de hemoglobina glicada da linha de base até a semana 52; levantamos a hipótese de que efsitora seria não inferior a degludec (margem de não inferioridade, 0,4 pontos percentuais). Os desfechos secundários e de segurança incluíram a mudança no nível de hemoglobina glicada em subgrupos de participantes usando e não usando agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), a porcentagem de tempo em que a glicemia permaneceu na faixa-alvo de 70 a 180 mg/dL nas semanas 48 a 52 e episódios hipoglicêmicos.

### Resultados

Um total de 928 participantes foram submetidos à randomização (466 para o grupo efsitora e 462 para o grupo degludec). O nível médio de hemoglobina glicada diminuiu de 8,21% na linha de base para 6,97% na semana 52 com efsitora (mudança média dos mínimos quadrados, -1,26 pontos percentuais) e de 8,24% para 7,05% com degludec (mudança média dos mínimos quadrados, -1,17 pontos percentuais)

(diferença estimada de tratamento, -0,09 pontos percentuais; intervalo de confiança [IC] de 95%, -0,22 a 0,04), achados que mostraram não inferioridade. Efsitora foi não-inferior a degludec com relação à mudança no nível de hemoglobina glicada em participantes usando e não usando agonistas do receptor GLP-1. A porcentagem de tempo de glicemia dentro da faixa-alvo foi de 64,3% com efsitora e 61,2% com degludec (diferença estimada de tratamento, 3,1 pontos percentuais; IC de 95%, 0,1 a 6,1). A taxa de hipoglicemia clinicamente significativa ou grave combinada foi de 0,58 eventos por participante-ano de exposição com efsitora e 0,45 eventos por participante-ano de exposição com degludec (razão de taxa estimada, 1,30; IC de 95%, 0,94 a 1,78). Nenhuma hipoglicemia grave foi relatada com efsitora; seis episódios foram relatados com degludec. A incidência de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos.

### Conclusões

Em adultos com Diabetes tipo 2 que não receberam insulina anteriormente, efsitora uma vez por semana foi não-inferior a degludec uma vez ao dia na redução dos níveis de hemoglobina glicada. (Financiado pela Eli Lilly; número QWINT-2 ClinicalTrials.gov, NCT05362058.) ■



## 02 - UMA NOVA INSULINA SEMANAL — SUA EFICÁCIA E SEGURANÇA

New England Journal of Medicine  
10 de setembro de 2024

O Diabetes tipo 2 é um distúrbio comum, porém complexo, no qual o hormônio-chave para armazenamento de nutrientes, a insulina, é ineficaz e insuficiente na maioria dos pacientes afetados, resultando em altos níveis circulantes de glicose. A maioria dos indivíduos com Diabetes tipo 2 já perdeu ao redor de 80% de sua capacidade de secretar

insulina no momento em que os sintomas surgem, e o comprometimento da secreção de insulina progride ao longo do tempo. Os padrões de tratamento para o tratamento inicial do Diabetes tipo 2 enfatizam o uso de modificação do estilo de vida com medicamentos sensibilizadores de insulina que promovem a perda de peso. À medida que a secreção de insulina continua a diminuir, a maioria das pessoas com Diabetes tipo 2 acabará usando pelo menos uma injeção diária de insulina de ação prolongada dentro de vários anos após o diagnóstico. No entanto, múltiplas barreiras afetam a adoção de injeções diárias de insulina pelos pacientes — medo de agulhas e o fardo de múltiplas injeções, preocupação com hipoglicemia e ganho de peso por exemplo. Os médicos sentem tensão entre o desejo de prevenir as complicações da hiperglicemia e o desejo de minimizar o fardo do tratamento.

O ensaio QWINT-2, cujos resultados agora são relatados no *Journal* por Wysham et al., fornece evidências de que a administração semanal de insulina efsitora alfa (efsitora) é não-inferior à insulina degludec diária para redução do nível de hemoglobina glicada em 52 semanas. (QWINT refere-se à terapia com insulina semanal [QW].) Efsitora é uma nova insulina basal feita de cadeias de insulina ligadas a um fragmento Fc de um anticorpo humano. O medicamento não é facilmente eliminado da circulação por meio de mecanismos usuais de degradação da insulina, o que confere sua longa duração de ação.

No estudo, 928 adultos ( $\geq 18$  anos de idade) com Diabetes tipo 2 que não tinham recebido insulina anteriormente e que tinham recebido tratamento estável com um a três agentes hipoglicemiantes não insulínicos por pelo menos 3 meses foram aleatoriamente designados em uma proporção de 1:1 para receber efsitora (466 participantes) ou degludec (462 participantes). Efsitora foi iniciado com uma dose de run-in que

encurtou o tempo para a concentração em estado estacionário. O desfecho primário foi a não inferioridade de efsitora em relação a degludec com relação à mudança no nível de hemoglobina glicada da linha de base até a semana 52. A mudança no nível de hemoglobina glicada foi de -1,26 pontos percentuais com efsitora e -1,17 pontos percentuais com degludec. A diferença estimada de tratamento foi de -0,09 pontos percentuais (intervalo de confiança [IC] de 95%, -0,22 a 0,04), mostrando não inferioridade. Resultados semelhantes foram observados para análises secundárias pré-especificadas de subgrupos de participantes usando e não usando agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon.

Nas semanas 48 a 52, a porcentagem de tempo em que o nível de glicemia permaneceu na faixa-alvo (70 a 180 mg por decilitro [3,9 a 10,0 mmol por litro]) foi de 64,3% com efsitora e 61,2% com degludec (diferença estimada de tratamento, 3,1 pontos percentuais; IC de 95%, 0,1 a 6,1). As taxas gerais de eventos de hipoglicemia combinada clinicamente significativa (nível 2) ou grave (nível 3) foram semelhantes nos grupos efsitora e degludec (0,58 e 0,45 eventos por participante-ano de exposição, respectivamente; razão de taxa estimada, 1,30 [IC de 95%, 0,94 a 1,78]). Não foram observadas diferenças substanciais entre os grupos na taxa de hipoglicemia noturna combinada de nível 2 ou 3 ou na porcentagem de tempo em que o nível de glicose ficou abaixo da faixa-alvo (54 a 69 mg por decilitro [3,0 a 3,8 mmol por litro] ou  $< 54$  mg por decilitro).

Efsitora e degludec levaram a uma redução semelhante no nível de hemoglobina glicada no presente estudo envolvendo pacientes com Diabetes tipo 2; no entanto, o design de tratamento para alvo significou que reduções semelhantes no nível de glicose em jejum provavelmente ocorreriam. Portanto, era razoável esperar que o design produzisse uma redução semelhante no nível de

hemoglobina glicada. Embora as diferenças relacionadas ao tratamento em eventos adversos, como hipoglicemia, não tenham sido pré-especificadas como o endpoint primário, o design de tratamento para alvo foi útil para destacá-las. Era importante que efsitora não induzisse um excesso de episódios de hipoglicemia clinicamente significativos, dado o relatório recente do estudo ONWARDS 6 envolvendo pessoas com Diabetes tipo 1 de que outra insulina uma vez por semana, icodec, resultou em taxas desproporcionais de hipoglicemia em comparação com degludec, levando o painel consultivo da Food and Drug Administration a determinar que o benefício não superou o risco. Aguardamos os resultados do estudo de fase 3 QWINT-5, concluído em maio de 2024, do efsitora em pacientes com Diabetes tipo 1.



Se os dados de segurança para efsitora permanecerem favoráveis após a série QWINT de ensaios de fase 3 ser concluída, seria fundamental examinar o uso de efsitora por pessoas com Diabetes que têm deficiências que impedem sua capacidade de administrar insulina basal diária. O fardo e a complexidade de administrar injeções de insulina são particularmente graves para pessoas com deficiências de destreza, visão ou funções mentais executivas, como memória, planejamento e resolução de problemas. Frequentemente, pessoas com tais deficiências são incapazes de injetar insulina em tempo hábil e requerem a ajuda de cuidadores que podem não estar disponíveis para injeções diárias. Um estudo não randomizado de injeções diárias em comparação com injeções três vezes por semana com insulina degludec, atribuído com base na disponibilidade dos cuidadores, mostrou eficácia e segurança semelhantes dos dois regimes. Por inferência, espero que a introdução de insulinas como efsitora com uma duração de ação ainda maior do que degludec possa ser eficaz quando as visitas

do cuidador devem ser pouco frequentes. ■

### 03 - TIRZEPATIDE PARA ESTEATO-HEPATITE ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA COM FIBROSE HEPÁTICA

New England Journal of Medicine

Esteatohepatite associada à disfunção metabólica (MASH) é uma doença hepática progressiva associada a complicações relacionadas ao fígado e morte. A eficácia e a segurança do tirzepatide, um agonista do polipeptídeo insulínico dependente de glicose e receptores do peptídeo semelhante ao glucagon-1, em pacientes com MASH e fibrose moderada ou grave não são claras.

#### Métodos

Conduzimos um ensaio de fase 2, de determinação de dose, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo envolvendo participantes com MASH confirmado por biópsia e fibrose em estágio F2 ou F3 (moderado ou grave). Os participantes foram randomizados para receber tirzepatide subcutâneo uma vez por semana (5 mg, 10 mg ou 15 mg) ou placebo por 52 semanas. O desfecho primário foi a resolução do MASH sem piora da fibrose em 52 semanas. Um desfecho secundário maior foi uma melhora (diminuição) de pelo menos um estágio de fibrose sem piora do MASH.

#### Resultados

Entre 190 participantes que foram submetidos à randomização, 157 tiveram resultados de biópsia hepática na semana 52 que puderam ser avaliados, com valores ausentes imputados sob a suposição de que seguiriam o padrão de resultados no grupo placebo. A porcentagem de participantes que atenderam aos critérios para resolução de MASH sem piora da fibrose foi de 10% no grupo placebo, 44% no grupo tirzepatida de 5 mg (diferença vs. placebo, 34 pontos percentuais; intervalo de confiança [IC] de 95%, 17 a 50), 56% no grupo tirzepatida de 10 mg (diferença, 46 pontos percentuais; IC

de 95%, 29 a 62) e 62% no grupo tirzepatida de 15 mg (diferença, 53 pontos percentuais; IC de 95%, 37 a 69) ( $P < 0,001$  para todas as três comparações). A porcentagem de participantes que tiveram uma melhora de pelo menos um estágio de fibrose sem piora do MASH foi de 30% no grupo placebo, 55% no grupo tirzepatida de 5 mg (diferença vs. placebo, 25 pontos percentuais; IC de 95%, 5 a 46), 51% no grupo tirzepatida de 10 mg (diferença, 22 pontos percentuais; IC de 95%, 1 a 42) e 51% no grupo tirzepatida de 15 mg (diferença, 21 pontos percentuais; IC de 95%, 1 a 42). Os eventos adversos mais comuns nos grupos tirzepatida foram eventos gastrointestinais, e a maioria foi de gravidade leve ou moderada.

### Conclusões

Neste ensaio de fase 2 envolvendo participantes com MASH e fibrose moderada ou grave, o tratamento com tirzepatida por 52 semanas foi mais eficaz do que o placebo em relação à resolução de MASH sem piora da fibrose. Ensaio maiores e mais longos são necessários para avaliar melhor a eficácia e a segurança do tirzepatida para o tratamento de MASH. ■

## 04 - UM ENSAIO RANDOMIZADO DE FASE 2 DE SURVODUTIDA EM MASH E FIBROSE

New England Journal of Medicine

O agonismo duplo do receptor de glucagon e do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) pode ser mais eficaz do que o agonismo do receptor de GLP-1 sozinho para tratar esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH). A eficácia e a segurança da survodutida (um agonista duplo do GIP e GLP-1) em pessoas com MASH e fibrose hepática não são claras.

### Métodos

Neste ensaio de fase 2 de 48 semanas, foram randomizados adultos com MASH confirmado por biópsia e estágio de fibrose

F1 a F3 em uma proporção de 1:1:1:1 para receber injeções subcutâneas uma vez por semana de survodutida em uma dose de 2,4, 4,8 ou 6,0 mg ou placebo. O ensaio teve duas fases: uma fase de escalonamento rápido de dose de 24 semanas, seguida por uma fase de manutenção de 24 semanas. O desfecho primário foi a melhora histológica (redução) em MASH sem piora da fibrose. Os desfechos secundários incluíram uma diminuição no conteúdo de gordura do fígado em pelo menos 30% e melhora avaliada por biópsia (redução) na fibrose em pelo menos um estágio.

### Resultados

Um total de 293 participantes receberam pelo menos uma dose de survodutida ou placebo. Melhoria no MASH sem piora da fibrose ocorreu em 47% dos participantes no grupo de survodutida 2,4 mg, 62% daqueles no grupo de 4,8 mg e 43% daqueles no grupo de 6,0 mg, em comparação com 14% daqueles no grupo placebo ( $P < 0,001$  para a curva dose-resposta quadrática como modelo de melhor ajuste). Uma diminuição no conteúdo de gordura hepática em pelo menos 30% ocorreu em 63% dos participantes no grupo de survodutida 2,4 mg, 67% daqueles no grupo de 4,8 mg, 57% daqueles no grupo de 6,0 mg e 14% daqueles no grupo placebo; melhora na fibrose em pelo menos um estágio ocorreu em 34%, 36%, 34% e 22%, respectivamente. Eventos adversos que foram mais frequentes com survodutida do que com placebo incluíram náusea (66% vs. 23%), diarreia (49% vs. 23%) e vômito (41% vs. 4%); eventos adversos sérios ocorreram em 8% com survodutida e 7% com placebo.

### Conclusões

Survodutida foi superior ao placebo em relação à melhora no MASH sem piora da fibrose, garantindo investigação adicional em ensaios de fase 3. ■

## 05 - MEDICAMENTOS GLP-1 EM MASLD ASSOCIADOS A MENOR RISCO DE CIRROSE E MORTE

— Benefício Limitado Observado Em Pacientes Com Cirrose Estabelecida, No Entanto

MedPage Today

16 de setembro de 2024

O uso de agonista do receptor GLP-1 foi associado a um risco reduzido de progressão para cirrose e complicações relacionadas em pacientes com Diabetes e doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD), de acordo com uma análise de dados do *Veterans Affairs*.

Em um estudo de coorte pareado com mais de 30.000 pacientes, o uso de um agonista do GLP-1 foi associado a um risco 14% menor de cirrose em comparação com inibidores da DPP-4 (9,98 vs 11,10 eventos por 1.000 pessoas-ano; HR 0,86, IC de 95% 0,75-0,98), disseram pesquisadores liderados por Fasiha Kanwal, MD, do *Baylor College of Medicine* em Houston.



Os pacientes que receberam prescrição de agonistas do GLP-1 também tiveram um risco 22% menor de complicações de cirrose (1,89 vs 2,55 eventos por 1.000 pessoas-ano; HR 0,78, IC de 95% 0,59-1,04) e um risco 11% menor de mortalidade por todas as causas (21,77 vs 24,43 eventos por 1.000 pessoas-ano; HR 0,89, IC de 95% 0,81-0,98), segundo as descobertas publicadas no *JAMA Internal Medicine*

"Essa atividade quimiopreventiva se tornou aparente de 18 a 24 meses após o início do tratamento e aumentou ao longo do tempo", escreveu a equipe de Kanwal. "Em contraste, houve benefício limitado em pacientes com cirrose estabelecida." Em uma análise pareada de pacientes com cirrose na linha de base, o estudo não

encontrou associações entre o uso de agonista de GLP-1 e qualquer resultado.

"Esses dados destacam as potenciais consequências do atraso no tratamento — seja por falta de acesso ou por escolha do paciente ou do profissional de saúde — no risco subsequente de complicações de cirrose", disseram Kanwal e colegas.

Os autores do estudo analisaram dados de 16.058 pacientes no banco de dados nacional da *Veterans Health*

*Administration* com Diabetes e MASLD que iniciaram um agonista do receptor GLP-1 de 2006 a 2022, incluindo 14.606 sem cirrose no início do estudo (média de 60 anos; 89% homens) e 1.452 com cirrose no início do estudo (média de 67 anos; 94% homens).



**Veterans Health Administration**

Cada usuário de agonista de GLP-1 foi pareado a um paciente que iniciou um inibidor de DPP-4 durante o mesmo mês. Os pesquisadores calcularam propensity scores usando um modelo de regressão logística e incluíram fatores como idade, sexo, raça e etnia, renda e uso de álcool e tabaco.

Mais da metade dos pacientes (55%) trocou de um agonista de GLP-1 para outro durante o acompanhamento. No geral, 6,6% dos pacientes receberam exenatida (Byetta), 27,7% dulaglutida (Trulicity), 35,7% liraglutida (Victoza) e 75,6% semaglutida (Ozempic) durante o período do estudo.

O desfecho primário foi um novo diagnóstico de cirrose. Os desfechos secundários foram complicações de cirrose, incluindo descompensação, câncer hepatocelular (HCC), transplante de fígado ou um composto dessas complicações, bem como mortalidade por todas as causas. O número de casos de HCC — 12 entre aqueles que tomavam agonistas de GLP-1 e 13 entre aqueles que tomavam inibidores de DPP-4

— foi muito pequeno para uma avaliação precisa do risco, disseram Kanwal e colegas. "Também encontramos uma associação mais forte entre o uso de semaglutida e os resultados do que com outros agonistas do GLP-1", eles acrescentaram, "sugerindo que as associações protetoras podem se tornar mais pronunciadas à medida que agonistas do GLP-1 mais eficazes ou agonistas duplos/triplos se tornam disponíveis".

Os inibidores de DPP-4 foram o controle escolhido porque são um medicamento de segunda a terceira linha, como os agonistas de GLP-1, mas com um mecanismo de ação diferente e pouco ou nenhum efeito conhecido sobre MASLD, explicaram os autores do estudo. No entanto, os inibidores de DPP-4 têm um pequeno efeito sobre os níveis de GLP, eles acrescentaram, tornando possível que tenham alguns efeitos protetores sobre a progressão de MASLD -- e tornando os resultados atuais potencialmente conservadores.

Outra limitação: MASLD foi definido como pelo menos duas medições de níveis elevados de alanina aminotransferase, então havia um potencial para classificação incorreta. Além disso, os achados podem não ser generalizáveis para pacientes com MASLD que têm enzimas hepáticas persistentemente normais, explicaram Kanwal e colegas.

Por fim, o estudo incluiu principalmente pacientes do sexo masculino, "mas tivemos mais de 3.000 pacientes do sexo feminino sem cirrose no grupo, e as associações foram semelhantes em ambos os sexos", disseram os autores. ■