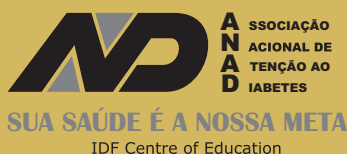




Diabetes Clínica News

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 07 À 11

ÍNDICE

**OUTUBRO
2024**

01 - QUAIS FATORES PREVEEM PERDA DE PESO CLINICAMENTE SIGNIFICATIVA COM AGONISTAS DE GLP-1? 02

02 - TERAPIA HORMONAL REDUZ RESISTÊNCIA À INSULINA EM MULHERES SAUDÁVEIS NA PÓS-MENOPAUSA 03

03 - ADICIONAR TIRZEPATIDE À INSULINA BASAL REDUZ A HBA1C EM DM2 MAL CONTROLADO 04

04 - INSULINA SEMANAL EFSITORA NÃO INFERIOR À DEGLUDEC DIÁRIA EM DIABETES TIPO 1 E TIPO 2 06

05 - MELHORAR O TEPT TAMBÉM PODE MELHORAR OS RESULTADOS DO DIABETES 08

01 - QUAIS FATORES PREVEEM PERDA DE PESO CLINICAMENTE SIGNIFICATIVA COM AGONISTAS DE GLP-1?

— Pesquisador discute resultados de peso para pacientes em uso de semaglutida ou liraglutida

MedPage Today

16 de setembro de 2024

Recentemente, medicamentos agonistas do receptor GLP-1 têm sido prescritos com mais frequência, em parte devido à sua capacidade de produzir perda de peso clinicamente significativa.

E sabemos que temos dados de ensaios clínicos randomizados com eficácia robusta, mas, fora dos dados de ensaios clínicos randomizados, os dados de resultados de peso no mundo real são limitados ao acompanhamento de curto prazo com base em coortes que excluíram pacientes que não foram persistentes com esses medicamentos ou com base em nomes de marcas que foram aprovados apenas para o tratamento de Diabetes tipo 2.

Agora, também documentamos recentemente que alcançar cobertura persistente com esses medicamentos para o tratamento da obesidade pode ser desafiador, mas não sabíamos como isso afetaria nossos resultados de peso a longo prazo.

Tendo tudo isso em mente, elaboramos este estudo para analisar os resultados de peso em longo prazo em pacientes com obesidade que receberam semaglutida ou liraglutida injetáveis, seja para obesidade ou Diabetes tipo 2, e também examinamos alguns dos principais fatores que poderiam prever perda de peso clinicamente significativa em 1 ano.

Fizemos uma análise multivariável onde olhamos para preditores independentes, o que significa que ajustamos para outros

fatores relevantes. E nessa análise multivariável, vimos que há preditores-chave para atingir 10% ou mais de perda de peso, incluindo pacientes que receberam semaglutida versus liraglutida, pacientes que receberam a dosagem mais alta desses medicamentos em comparação com a dosagem mais baixa, aqueles que receberam a medicação para o tratamento da obesidade versus Diabetes tipo 2 e aqueles que foram persistentes com a medicação em comparação com aqueles que não foram.

Além disso, vimos que o sexo feminino estava associado a maiores chances de atingir 10% ou mais de perda de peso, e um índice de massa corporal inicial mais alto estava associado a maiores chances de atingir 10% ou mais de perda de peso em 1 ano.

Sabemos que os pacientes podem ter expectativas muito altas de atingir uma perda de peso considerável com esses medicamentos. O que nossos dados do mundo real mostram, primeiro, é que eles fornecem dados oportunos sobre resultados de longo prazo com esses medicamentos, mas também fornecem algumas expectativas realistas para os pacientes saberem o que esperar. E também, enquanto especialistas na área podem conhecer todos esses fatores, os pacientes que recebem suas informações da imprensa popular podem não estar cientes de que há fatores-chave que podem prever sua probabilidade de atingir 10% ou mais -- ou em outras palavras, clinicamente significativo -- perda de peso. Então isso seria útil em termos de gerenciamento de expectativas. Em termos médicos, isso poderia ajudá-los a orientar suas conversas com os pacientes sobre esses medicamentos e a importância de persistir com os medicamentos para obter perda de peso, o que foi observado em ensaios clínicos randomizados.

E um terceiro ponto que acho importante é que nosso estudo também identifica os desafios de tratar Diabetes e obesidade com esses medicamentos altamente eficazes, já que apenas quatro em cada 10 pacientes em nosso estudo tiveram cobertura persistente com esses medicamentos em 1 ano. Então isso também identifica questões que precisam ser abordadas daqui para frente, porque, como podemos ver, há algum potencial não realizado que poderia ser realizado se houvesse intervenções eficazes para melhorar a persistência com esses medicamentos.

Minha recomendação em termos de pesquisa futura seria tentar entender o que está acontecendo. Quais são as barreiras para os pacientes em termos de lacunas de cobertura e, então, o que poderia ser feito sobre isso? Então, precisamos de mais pesquisas em termos de compreensão dessas questões.

E então, quando tivermos um pouco mais de entendimento disso, poderemos seguir em frente com o design de intervenções e tentar abordar isso. Porque se você quer ter cuidados de alta qualidade e alto valor entregues aos pacientes que precisam desses medicamentos, nossos dados mostram que eles precisam receber esses medicamentos sem interrupções. Esse seria um passo fundamental para seguir em frente. ■

02 - TERAPIA HORMONAL REDUZ RESISTÊNCIA À INSULINA EM MULHERES SAUDÁVEIS NA PÓS-MENOPAUSA

— A meta-análise de 23 ensaios clínicos randomizados mostrou menor HOMA-IR
MedPage Today
14 de setembro de 2024

A terapia hormonal para sintomas da menopausa reduziu a resistência à insulina em mulheres saudáveis na pós-menopausa, mostrou uma revisão sistemática e meta-

análise de 23 ensaios clínicos randomizados.

A resistência à insulina, medida pelo *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR), que usa níveis de glicose e insulina em jejum, foi significativamente reduzida em um grupo de terapia hormonal combinada em comparação com um grupo placebo, com uma diferença nas médias de -0,239 (IC 95% -0,362 a -0,116, $P < 0,001$), relatou Tanya Li, BS, da *Drexel University College of Medicine* na Filadélfia, na reunião anual da Menopause Society.



Quando os tipos de terapia hormonal foram analisados separadamente, tanto o estrogênio sozinho quanto o estrogênio e progestogênio combinados reduziram a resistência à insulina, com uma diferença nas médias de -0,42 ($P < 0,001$) e -0,14 ($P = 0,005$) na medida HOMA-IR, respectivamente.

"No geral, nossas descobertas podem ser usadas em um ambiente clínico ao prescrever terapia hormonal para mulheres saudáveis na pós-menopausa e entender seus possíveis efeitos na resposta à insulina também", disse Li. "Acho que nossas descobertas também podem ajudar a tranquilizar a população mais jovem na pós-menopausa de que a terapia hormonal é realmente segura e eficaz."

A menopausa está associada a um risco aumentado de resistência à insulina, o que por sua vez pode levar a consequências metabólicas, incluindo hiperglicemia, dislipidemia e hipertensão, bem como Diabetes e doenças cardiometabólicas.

Meta-análises anteriores se concentraram nos efeitos glicêmicos da terapia hormonal em mulheres diabéticas na pós-menopausa, disse Li, então ela e seus colegas

escolheram se concentrar em mulheres "saudáveis" na pós-menopausa.

Monica De Paoli, MD, PhD, da Universidade McMaster em Hamilton, Ontário, que não estava envolvida no estudo, disse ao *MedPage Today* que "a ideia aqui é que antes da menopausa, temos estrogênio e progesterona e, com base em suas flutuações, temos nosso ciclo hormonal, então a ideia aqui seria manter esses níveis hormonais até um certo ponto".



De Paoli abordou os esforços recentes para aliviar as preocupações sobre tomar terapias hormonais e aumentar a conscientização clínica sobre seu uso. "Estudos como este mostram que há -- além de tratar os sintomas da menopausa -- benefícios adicionais da terapia hormonal, incluindo a redução da resistência à insulina."

Ainda assim, ela disse que mais pesquisas básicas para estabelecer mecanismos de ação devem ser conduzidas. "Esta é uma área tão pouco estudada e mal compreendida, porque não temos muitos dados até hoje para entender as diferentes composições hormonais", ela observou.

"O clínico deve começar a monitorar as mulheres ao longo de sua vida" para ver como seus indicadores cardiometabólicos mudam durante a perimenopausa e a menopausa, para adaptar as terapias adequadamente, acrescentou De Paoli.

Li explicou que possíveis explicações para a redução da resistência à insulina poderiam ser a capacidade do estrogênio de melhorar a sensibilidade à insulina no músculo e na gordura, ajudando as células a responderem melhor a ela. Ele também pode reduzir a gordura visceral, que está mais intimamente associada à resistência à insulina. Além disso, o estrogênio é um anti-inflamatório e pode reduzir os níveis de ácidos graxos livres circulantes.

Para esta revisão sistemática e meta-análise, os pesquisadores usaram PubMed, Embase e Medline para identificar 23 estudos controlados randomizados elegíveis de 1998 a 2024. Os participantes não podiam ter Diabetes, hipertensão ou doença cardiovascular na linha de base. Os valores de resistência à insulina foram medidos na linha de base e no final do tratamento. No total, 5.553 participantes estavam no grupo de estrogênio isolado, 9.797 estavam no grupo de estrogênio e progestogênio combinados e 13.937 estavam no grupo placebo. A idade média dos pacientes variou de 47 a 75 anos, e a duração do tratamento variou de 8 semanas a 2 anos.

As formulações de estrogênio incluíam estrogênio equino conjugado oral e 17β-estradiol (oral ou transdérmico). As formulações de progestogênio incluíam amplamente acetato de medroxiprogesterona e acetato de noretisterona. ■

03 - ADICIONAR TIRZEPATIDE À INSULINA BASAL REDUZ A HBA1C EM DM2 MAL CONTROLADO

— Os resultados com o agonista do receptor GIP/GLP-1 foram estatisticamente superiores à adição de insulina lispro *MedPage Today*

A adição semanal de tirzepatida (Mounjaro) à insulina basal reduziu a HbA1c em pacientes com Diabetes tipo 2 mal controlado, em comparação com a adição de insulina lispro três vezes ao dia, mostrou o estudo de fase IIIb SURPASS-6.

Em pacientes em um regime de insulina glargina, a alteração média estimada da linha de base na HbA1c na semana 52 foi de -2,1% para aqueles designados para uma das três doses diferentes do agonista duplo do receptor GIP/GLP-1, em comparação com -1,1% para aqueles randomizados para insulina lispro, resultando em níveis médios de HbA1c de 6,7% versus 7,7% ($P < 0,001$),

relatou Juan P. Frías, MD, da *Velocity Clinical Research* em Los Angeles, durante a reunião anual da Associação Europeia para o Estudo do Diabetes (EASD). Esses resultados atenderam aos critérios de não inferioridade e a superioridade estatística foi alcançada, escreveram os autores no JAMA, onde as descobertas também foram publicadas.



Aqueles que adicionaram tirzepatida tiveram uma chance mais de quatro vezes maior de atingir uma HbA1c abaixo de 7% (68% vs 36% no grupo da insulina lispro; OR 4,2, IC de 95% 3,2-5,5) — atingindo um desfecho secundário maior.

Além disso, os pacientes que tomaram tirzepatida tiveram uma perda média de peso de 9 kg (19,9 lb) ao longo de 52 semanas, enquanto aqueles que adicionaram insulina lispro ganharam 3,2 kg (7,1 lb).

"A tirzepatida demonstrou controle glicêmico e de peso corporal clinicamente significativo e superior em comparação à insulina lispro e foi associada a hipoglicemia clinicamente significativamente menor e menor uso de insulina", disse Frías durante sua apresentação.

A FDA aprovou tirzepatide em maio de 2022 como um tratamento de primeira classe para Diabetes tipo 2. Desde então, ele disparou em popularidade por suas capacidades de perda de peso, demonstrando uma perda de peso corporal de até 15,7% (34,4 lb) em um estudo com pacientes com obesidade ou sobrepeso e Diabetes tipo 2.



Este ensaio marca a sexta parcela do programa clínico SURPASS. Anteriormente, o ensaio SURPASS-5 comparou tirzepatide ou placebo mais insulina glargina. Da

mesma forma, todas as três doses de tirzepatide — 5, 10 ou 15 mg — produziram reduções de HbA1c significativamente maiores na semana 40 em comparação ao grupo placebo.

No SURPASS-6, 1.428 participantes foram inscritos em 135 centros em 15 países de 2020 a 2022. A idade média foi de 58,8, 57,7% eram mulheres e a HbA1c média foi de 8,8%.

Para serem incluídos, todos os participantes tinham que apresentar Diabetes tipo 2 inadequadamente controlado com insulina basal uma ou duas vezes ao dia, incluindo insulina NPH, insulina glargina, insulina detemir ou insulina degludec, com uma combinação máxima de dois antidiabéticos orais, incluindo metformina, sulfonilureia ou um inibidor de DPP-4. Os agentes orais, exceto a metformina, foram descontinuados na linha de base.

Pacientes com Diabetes tipo 1, TFGe abaixo de 30 mL/min/1,73 m² ou abaixo de 45 mL/min/1,73 m² aqueles em metformina e retinopatia diabética proliferativa, edema macular diabético ou retinopatia diabética não proliferativa que requeriam tratamento imediato foram excluídos.

"Clinicamente, nos pacientes com retinopatia ativa ou maculopatia, eu teria muito cuidado ao diminuir a A1c... Dito isso, neste estudo, houve realmente muito poucos pacientes que tiveram qualquer piora da retinopatia e ela foi igual entre os dois braços e foi mínima", disse Frías em resposta a uma pergunta sobre o risco de retinopatia com HbA1c rapidamente reduzida.

Após a randomização, 708 pacientes receberam insulina lispro prandial três vezes ao dia e 243, 238 e 236 pacientes receberam injeção de tirzepatida de 5, 10 e 15mg uma vez por semana, respectivamente. Houve uma meta de glicemia de jejum de 100-125 mg/dL durante o ensaio.

Após começar com uma média de 46 UI/dia de insulina glargina na linha de base, os pacientes randomizados para adição de insulina lispro acabaram com uma média diária de 62 UI/dia de lispro e 42 UI/dia de glargina na semana 52. "Então esses pacientes estavam tomando mais de 100 unidades de insulina por dia", observou Frías. Os pacientes que também estavam tomando tirzepatida terminaram o teste com uma média diária de 13 UI/dia. "Embora esse não fosse um dos objetivos do estudo, até 20% dos pacientes em tirzepatida realmente conseguiram sair da insulina basal completamente", ele acrescentou.




Conforme esperado com um agonista do receptor GLP-1, os eventos adversos mais comuns foram sintomas gastrointestinais leves a moderados, incluindo náusea, diarreia e vômito. Em contraste, apenas 1,1% dos pacientes com insulina lispro apresentaram náusea. No entanto, hipoglicemia/hipoglicemia grave foi mais comum no grupo da insulina lispro, ocorrendo a uma taxa de 4,4 eventos por paciente-ano. Em todas as doses de tirzepatide, houve uma taxa de eventos de 0,4 eventos por paciente-ano. ■

04 - INSULINA SEMANAL EFSITORA NÃO INFERIOR À DEGLUDEC DIÁRIA EM DIABETES TIPO 1 E TIPO 2

— Mas o risco mais alto de hipoglicemia grave com efsitora no Diabetes tipo 1 provavelmente impede seu uso
MedPage Today
10 de setembro de 2024

Uma insulina experimental administrada uma vez por semana não foi inferior a uma opção diária para pacientes com Diabetes tipo 2, mas provou ser arriscada para aqueles com Diabetes tipo 1, mostraram os ensaios de fase III QWINT-2 e -5.

Em pacientes com Diabetes tipo 2 não tratados com insulina e inscritos no QWINT-

2, os níveis médios de HbA1c diminuíram de 8,21% no início do estudo para 6,97% na semana 52 com insulina efsitora uma vez por semana, e de 8,24% para 7,05% com insulina degludec uma vez ao dia (diferença estimada de tratamento -0,09 pontos percentuais, IC de 95% -0,22 a 0,04), relatou Carol Wysham, MD, do **MultiCare**  **Rockwood Clinic**  *for Diabetes and Endocrinology* em Spokane, Washington, na reunião anual da European Association for the Study of Diabetes (EASD) em Madri. 

Além disso, o tempo na faixa alvo foi ligeiramente maior com a opção uma vez por semana. O grupo efsitora passou 64,3% do tempo com um nível de glicose entre 70 e 180 mg/dL em comparação com 61,2% do tempo para aqueles no grupo degludec (diferença de tratamento estimada de 3,1 pontos percentuais, IC de 95% 0,1-6,1), de acordo com o estudo que foi publicado simultaneamente no *New England Journal of Medicine*.

Efsitora é uma insulina basal composta por uma proteína de fusão que combina uma nova variante de cadeia única de insulina com um domínio Fc de IgG2 humana projetado para fornecer níveis estáveis de glicose ao longo de 7 dias.

"Tradicionalmente, as insulinas basais são administradas uma vez ao dia -- um esquema de tratamento que pode dificultar a adesão para uma parcela significativa de pessoas que vivem com Diabetes tipo 2", disse Wysham. "Efsitora tem o potencial de abordar a carga do tratamento e melhorar a adesão, tudo isso enquanto reduz a A1C."

Não houve eventos de hipoglicemia grave relatados com insulina efsitora em comparação com seis episódios relatados com degludec. A taxa de hipoglicemia grave ou clinicamente significativa combinada foi

de 0,58 eventos por participante-ano de exposição com efsitora versus 0,45 eventos por participante-ano de exposição com degludec (razão de taxa estimada 1,30, IC de 95% 0,94-1,78).

Atualmente, todos os produtos de insulina basal no mercado são projetados para administração diária. Preocupações com a segurança com uma formulação semanal, particularmente hipoglicemia, têm sido historicamente uma barreira para sua adoção, embora esta seja uma preocupação maior para Diabetes tipo 1.

"Era importante que o efsitora não induzisse um excesso de episódios de hipoglicemia clinicamente significativos, dado o relatório recente do ensaio ONWARDS 6, envolvendo pessoas com Diabetes tipo 1, que outra insulina semanal, a insulina icodec, resultou em taxas desproporcionais de hipoglicemia em comparação com degludec", escreveu Irwin Brodsky, MD, MPH, do MaineHealth Endocrinology and Diabetes Center em Scarborough.



Em maio, um comitê consultivo da FDA votou contra a aprovação do icodec experimental uma vez por semana para pacientes com Diabetes tipo 1 devido aos riscos de hipoglicemia. (O produto ainda está sob revisão para adultos com Diabetes tipo 2.)



O QWINT-5 testou o efsitora em pacientes com Diabetes tipo 1, mostrando não inferioridade à degludec, com níveis médios de HbA1c caindo de 7,88% no início do estudo para 7,41% na semana 26 com efsitora e de 7,94% para 7,36% com degludec (diferença de tratamento estimada de 0,052%, IC de 95% - 0,077 a 0,181,

$P = 0,43$), relatou Richard Bergenstal, MD, da Universidade de Minnesota



em Minneapolis, na EASD e na The Lancet.



No entanto, assim como com icodec, a segurança era uma preocupação. As taxas de hipoglicemia combinada de nível 2 (<54 mg/dL) e nível 3 (grave) foram maiores com efsitora em comparação com degludec: 14,03 versus 11,59 eventos por paciente-ano de exposição ao longo de 52 semanas. Isso foi impulsionado principalmente por um risco maior de hipoglicemia grave (taxa relativa estimada 3,44, IC de 95% 1,64-7,19, $P = 0,0011$).

As taxas foram mais altas durante as primeiras 12 semanas de tratamento. A hipoglicemia noturna não diferiu entre os grupos.

"A administração de insulina efsitora uma vez por semana provavelmente não é uma boa ideia para pessoas com Diabetes tipo 1", comentou Cees Tack, MD, PhD, do Centro Médico da Universidade Radboud, na Holanda, que não estava envolvido no estudo.



Radboud Universiteit

"Pode ter havido excesso de insulina naquelas semanas iniciais de tratamento", disse Bergenstal. "Acho que trabalhamos para otimizar a iniciação... a dose inicial e a titulação porque as pessoas com Diabetes tipo 1 realmente gostaram dessa insulina e querem tomar uma insulina semanal, mas temos que descobrir o ponto ideal."

Davies concordou, observando que os pesquisadores "precisam refletir se acertaram com a dose inicial".

Detalhes do Estudo

No QWINT-2, um total de 928 participantes com Diabetes tipo 2 foram randomizados de junho de 2022 a abril de 2024 em 121 centros em 10 países: 466 para efsitora 500 U/mL e 462 para degludec 100 U/mL. Todos os participantes eram virgens de

insulina. A idade média foi de 57,4, 58,8% eram homens, 50,4% eram brancos e 35,2% eram asiáticos.

Metade estava em uso de agonista do receptor GLP-1 na linha de base. Quando os participantes foram divididos de acordo com o uso de GLP-1, a efsitora ainda era não-inferior a degludec para mudanças nos níveis de HbA1c em 52 semanas:

- Usando um GLP: 8,17% a 6,96% com efsitora versus 8,26% a 7,02% com degludec
 - Não usando um GLP: 8,25% a 6,97% com efsitora versus 8,21% a 7,08% com degludec
- A incidência de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos.

Para o QWINT-5, um total de 692 participantes com Diabetes tipo 1 foram randomizados de agosto de 2022 a maio de 2024 em 82 centros de saúde na Argentina, Japão, Polônia, Eslováquia, Taiwan e EUA: 343 para efsitora 500 U/mL e 349 para degludec 100 U/mL, ambos em combinação com bolus de insulina lispro. A idade média foi de 44 anos, 55% eram homens, 75% eram brancos e 21% eram asiáticos.

Somente para a primeira injeção, os participantes do grupo efsitora receberam uma dose de carga única calculada como sua dose basal diária usual multiplicada por 7 e, então, multiplicada por 3 para atingir níveis eficazes mais rapidamente.

Uma morte não relacionada ao tratamento do estudo ocorreu no grupo degludec, e a incidência geral de eventos adversos emergentes do tratamento foi semelhante entre os grupos de tratamento. ■

05 - MELHORAR O TEPT TAMBÉM PODE MELHORAR OS RESULTADOS DO DIABETES

Resultados observados entre veteranos, particularmente veteranos jovens, com TEPT e Diabetes comórbidos

Healthday
Aug 15, 2024

Não atender mais aos critérios de diagnóstico para transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) está associado a um menor risco de resultados ruins de Diabetes, especialmente entre veteranos mais jovens, de acordo com um estudo publicado on-line em 13 de agosto no *JAMA Network Open*.

Jeffrey F. Scherrer, Ph.D., da Faculdade de Medicina da Universidade de Saint Louis, e colegas examinaram a associação entre o atendimento aos critérios diagnósticos de TEPT e o risco de resultados ruins para Diabetes tipo 2 (DT2) entre 10.002 veteranos.



SAINT LOUIS
UNIVERSITY.

Os pesquisadores descobriram que antes de controlar a confusão com o equilíbrio de entropia, os pacientes que não atendiam mais aos critérios de diagnóstico de TEPT tinham taxas de incidência semelhantes para o início da insulina (22,4 versus 24,4 por 1.000 pessoas-ano), controle glicêmico ruim (137,1 versus 133,7 por 1.000 pessoas-ano), qualquer complicação microvascular (108,4 versus 104,8 por 1.000 pessoas-ano) e mortalidade por todas as causas (11,2 versus 11,0 por 1.000 pessoas-ano) em comparação com pacientes com TEPT persistente. No entanto, ao controlar a confusão, houve um risco menor de complicações microvasculares (razão de risco [HR], 0,92) entre aqueles que não atendiam mais aos critérios de TEPT. Para veteranos mais jovens (idades de 18 a 49 anos), não atender mais aos critérios de TEPT foi associado a um menor risco de

início de insulina (HR, 0,69) e mortalidade por todas as causas (HR, 0,39). Não atender mais aos critérios de TEPT também foi associado a um menor risco de início de insulina entre pacientes sem depressão (HR, 0,73).

"Os resultados deste estudo sugerem que o TEPT é um fator de risco modificável para alguns resultados adversos de DT2 entre pacientes com TEPT e DT2 comórbidos", escrevem os autores. ■