ISSN 1517-6428

Impresso Especial
9912298509 DR/SPM
ANAD
CORREIOS

Diabetes Clínica News

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 02 À 07

FEVEREIRO 2025

ÍNDICE

01 - NOVO NORDISK CONCLUI COM SUCESSO O ENSAIO DE FASE 1B/2A COM AMICRETINA SUBCUTÂNEA EM PESSOAS COM SOBREPESO OU OBESIDADE 02

02 - RISCOS E BENEFÍCIOS DOS AGENTES GLP-1 SÃO MAIS AMPLOS DO QUE SE PENSAVA ANTERIORMENTE 03

03 - SAMSUNG REVELA MONITORAMENTO INOVADOR DE GLICOSE NO SANGUE PARA SUPERAR O APPLE WATCH 05

04 - QUARENTA E QUATRO ANOS DO ESTUDO PROSPECTIVO SOBRE DIABETES NO REINO UNIDO: EFEITO LEGADO E ALÉM 06

05 - EMBORA SUPERIORES A OUTRAS TERAPIAS DE INSULINA, OS SISTEMAS HÍBRIDOS DE CIRCUITO FECHADO DIFEREM EM EFICÁCIA 10

Apoios:

ANAD Associação Nacional de Atenção ao Diabetes
SUA SAÚDE É A NOSSA META

International Diabetes Federation
Centre of Excellence in Diabetes Care

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

01 - NOVO NORDISK CONCLUI COM SUCESSO O ENSAIO DE FASE 1B/2A COM AMICRETINA SUBCUTÂNEA EM PESSOAS COM SOBREPESO OU OBESIDADE

Bagsvaerd, Dinamarca, 24 De Janeiro De 2025 – A Novo Nordisk anunciou hoje os principais resultados de um ensaio clínico de fase 1b/2a com amicretina, um agonista unimolecular do receptor de GLP-1 e amilina destinado à administração subcutânea uma vez por semana.

O ensaio investigou a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e prova de conceito após administrações subcutâneas de amycretina uma vez por semana em 125 pessoas com sobrepeso ou obesidade. O ensaio foi um ensaio combinado de dose única ascendente, dose múltipla ascendente e dose-resposta investigando três doses de manutenção diferentes com uma duração total do tratamento de até 36 semanas.

O desfecho primário foram eventos adversos emergentes do tratamento. O perfil de segurança da amicretina foi consistente com terapias baseadas em incretina. Os eventos adversos mais comuns com amicretina foram gastrointestinais e a grande maioria foi de gravidade leve a moderada.

Ao avaliar os efeitos do tratamento se todas as pessoas aderiram ao tratamento [1] a partir de um peso corporal médio basal de 92,7 kg, as pessoas tratadas com amycretina atingiram uma perda de peso corporal estimada de 9,7% em 1,25 mg (20 semanas), 16,2% em 5 mg (28 semanas) e 22,0% em 20 mg (36 semanas). As pessoas tratadas com placebo experimentaram um ganho de peso corporal estimado de 1,9%, 2,3% e 2,0%, respectivamente.

“Estamos muito encorajados pelos resultados da fase subcutânea 1b/2a para a amicretina em pessoas vivendo com sobrepeso ou obesidade”, disse Martin Lange, vice-presidente executivo de Desenvolvimento da Novo Nordisk. “Os resultados vistos no teste apoiam o potencial de redução de peso deste novo agonista unimolecular do receptor de GLP-1 e amilina, a amicretina, que vimos anteriormente com a formulação oral.”

Com base nos resultados, a Novo Nordisk está agora planejando o desenvolvimento clínico adicional da amicretina em adultos com sobrepeso ou obesidade.

Sobre A Amycretina

A amycretina é um agonista unimolecular de GLP-1 e receptor de amilina de longa ação em desenvolvimento pela Novo Nordisk, para fornecer um tratamento eficaz e conveniente para adultos com sobrepeso ou obesidade e como um tratamento para adultos com Diabetes tipo 2. A amycretina é desenvolvida para administração oral e subcutânea.

Sobre O Estudo De Fase 1b/2a Com Amicretina Subcutânea

O estudo foi um estudo randomizado, controlado por placebo e duplo-cego que avaliou a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e prova de conceito após administração subcutânea de amicretina em pessoas com sobrepeso ou obesidade. O estudo foi conduzido em 5 partes: Uma dose única ascendente (Parte A) para determinação da farmacocinética e dose inicial para a primeira coorte de doses múltiplas na qual a segurança e tolerabilidade foram exploradas usando escalonamento de dose até 36 semanas de duração total do tratamento (Parte B). Por fim, na parte de prova de conceito, a perda de peso corporal foi explorada por até 36 semanas de dosagem, aumentando para níveis de dose de 1,25 mg, 5 mg e 20 mg, respectivamente, dosados por 12 semanas.

02 - RISCOS

E BENEFÍCIOS DOS AGENTES GLP-1 SÃO MAIS AMPLOS DO QUE SE PENSAVA ANTERIORMENTE

— Pesquisadores do VA encontraram riscos menores para 42 resultados diversos e riscos maiores para outros 19

Um estudo observacional de 175 resultados de saúde usando dados do Departamento de Assuntos de Veteranos (VA) para quase 2 milhões de indivíduos revelou novos insights sobre possíveis riscos e benefícios dos agonistas do receptor GLP-1.

Ao longo de uma mediana de 3,68 anos, adultos com Diabetes tipo 2 que adicionaram um agente GLP-1 ao seu plano de tratamento tiveram riscos significativamente reduzidos para 42 resultados diversos, riscos aumentados para 19 resultados e nenhuma associação com 114 resultados em comparação com o tratamento usual, relataram Ziyad Al-Aly, MD, da Universidade de Washington em St. Louis, e colegas.

artigo de e-mail

Um estudo observacional de 175 resultados de saúde usando dados do Departamento de Assuntos de Veteranos (VA) para quase 2 milhões de indivíduos revelou novos insights sobre possíveis riscos e benefícios dos agonistas do receptor GLP-1.
Ao longo de uma mediana de 3,68 anos, adultos com Diabetes tipo 2 que adicionaram um agente GLP-1 ao seu plano de tratamento tiveram riscos significativamente reduzidos para 42 resultados diversos, riscos aumentados para 19 resultados e nenhuma associação com 114 resultados em comparação com o tratamento usual, relataram Ziyad Al-Aly, MD, da Universidade de Washington em St. Louis, e colegas.
"Os resultados podem ser úteis para informar o atendimento clínico, melhorar a farmacovigilância e orientar o desenvolvimento de pesquisas clínicas e mecanicistas para avaliar os amplos efeitos pleiotrópicos dos agonistas do receptor GLP-1", escreveram os pesquisadores.
Os agentes GLP-1 "têm uma rede intrincada de vários efeitos", disse Al-Aly em uma coletiva de imprensa. Por exemplo, a análise mostrou que o uso de agonistas GLP-1 foi associado a uma redução de risco de 5% em transtornos neurocognitivos, impulsionado por uma redução de 8% no risco de demência e 12% menor no risco de doença de Alzheimer.
"É fraco, mas não é nulo", disse Al-Aly sobre a relação com o Alzheimer, acrescentando que essa descoberta "ainda é bem-vinda", dado o número limitado de tratamentos para a doença.
Também houve reduções em outros resultados relacionados ao sistema nervoso, incluindo:

- Transtornos por uso de álcool: HR 0,89 (IC 95% 0,86-0,92)
- Transtornos por uso de cannabis: HR 0,88 (IC 95% 0,83-0,93)
- Transtornos por uso de estimulantes: HR 0,84 (IC 95% 0,78-0,91)
- Transtornos por uso de opioides: HR 0,87 (IC 95% 0,82-0,92)
- Ideação suicida, tentativa ou automutilação intencional: HR 0,90 (IC 95% 0,86-0,94)
- Bulimia: HR 0,81 (IC 95% 0,77-0,84)
- Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos: HR 0,82 (IC 95% 0,76-0,89)
- Convulsões: HR 0,90 (IC 95% 0,85-0,95)
- Riscos de infecções graves, incluindo um risco reduzido de 12% para infecções bacterianas, foram menores em pacientes tomando medicamentos GLP-1. Os pesquisadores também encontraram riscos reduzidos para septicemia, pneumonia, pneumonite, pneumonite por aspiração,

complicações respiratórias pós-procedimento, derrame pleural, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e insuficiência respiratória.

· Com reduções de risco de 8% para coagulopatia e distúrbios de coagulação para 18% para hipertensão pulmonar, os medicamentos GLP-1 também foram associados a uma redução de risco para outras condições, incluindo embolia pulmonar aguda, trombose venosa profunda, flebite crônica e sequelas pós-trombóticas.

· Como esperado, o uso de agonistas do GLP-1 também foi associado a um risco reduzido de infarto do miocárdio em 9%, parada cardíaca em 22%, insuficiência cardíaca incidente em 11%, acidente vascular cerebral isquêmico em 7% e acidente vascular cerebral hemorrágico em 14%.

· Os agonistas do GLP-1 também foram vinculados a um risco reduzido de 12% para lesão renal aguda e a um risco 3% menor para doença renal crônica. Outras reduções de risco com o uso de medicamentos GLP-1 se estenderam à anemia, dor muscular, insuficiência hepática, doença inflamatória intestinal e câncer de fígado.

· Al-Aly disse que a ampla gama de reduções de risco provavelmente foi impulsionada por dois mecanismos principais de ação — o primeiro sendo uma redução na obesidade, "a mãe de todos os males", disse ele. "Ao tratar a obesidade de forma eficaz usando agonistas do receptor GLP-1, você vê efeitos benéficos que estão além da redução no IMC.»

· Os agentes GLP-1 também podem suprimir áreas do cérebro envolvidas no controle de impulsos e na sinalização de recompensa, explicando alguns dos benefícios psiquiátricos. Eles têm propriedades anti-inflamatórias e um efeito estabilizador na função endotelial, o que pode estar impulsionando benefícios cardiovasculares, ele acrescentou.

· Os resultados benéficos associados a esses agentes podem variar de acordo com a dosagem e a formulação, disse Al-Aly. "Este campo é muito, muito ativo e há muita coisa em andamento. Sejam agonistas duplos [como tirzepatide] ou mesmo agonistas triplos poderia ter um efeito mais potente ainda está para ser visto.»

· Pessoas sem Diabetes e obesidade provavelmente não experimentariam muitos desses benefícios, ele observou. Os agentes também vêm com efeitos colaterais significativos, ele apontou.

· Muitos riscos estavam relacionados ao trato gastrointestinal, incluindo dor abdominal, náusea e vômito, doença do refluxo gastroesofágico, gastrite, gastroenterite não infecciosa, gastroparesia, diverticulose e diverticulite.

· Outros riscos incluíram hipotensão, síncope, distúrbios do sono, dores de cabeça, artrite, artralgia, tendinite e sinovite, nefrite intersticial e nefrolitíase. Uma análise de alvo de distúrbios pancreáticos também encontrou um risco 2,46 vezes maior de pancreatite aguda induzida por medicamentos.

· Os dados para a análise vieram de registros eletrônicos de saúde do VA, que incluíram 215.970 novos usuários de medicamentos GLP-1 com Diabetes tipo 2 e 1.203.097 pacientes que receberam tratamento usual para Diabetes com agentes anti-hiperglicêmicos não GLP-1 de outubro de 2017 a dezembro de 2023. Os pesquisadores não examinaram os efeitos dentro da classe comparando diferentes agentes GLP-1.

· As descobertas foram baseadas em veteranos militares mais velhos e

predominantemente brancos, e podem não se aplicar a outras populações.

03 - SAMSUNG REVELA ▪ MONITORAMENTO INOVADOR DE GLICOSE NO SANGUE PARA SUPERAR O APPLE WATCH

O monitoramento da saúde é uma parte essencial da tecnologia, desde o brilhante Oura Ring até os muitos recursos de saúde e condicionamento físico do Apple Watch. Agora, a Samsung anunciou que está trabalhando em um recurso que muitos viram como o Santo Graal da tecnologia vestível: um monitor de glicose contínuo não invasivo. Não houve nenhuma indicação de uma data de lançamento (até porque é muito difícil de fazer, ao que parece), mas os relatórios estão sugerindo quando pode ser. "O fato de a Samsung estar feliz em falar sobre monitoramento não invasivo de glicose no sangue sugere que a empresa está confiante de que isso vai funcionar — e em breve", comentou o Tom's Guide . Mais sobre o que isso pode significar para a data de lançamento abaixo.

Vários anos atrás, Jeff Williams, Chief Operating Officer da Apple, me disse que medir a glicose no sangue através da pele, sem penetrar na pele, era muito difícil de ser feito com precisão. Claro, Williams não disse de forma alguma que a Apple estava trabalhando em tal tecnologia, embora se acredite amplamente que sim.

Atualmente, os monitores contínuos de glicose, ou CGMs, como os dispositivos da Lingo e da Dexcom, exigem que um sensor passe pela pele, e acredita-se que essa técnica invasiva desestimule muitas pessoas a considerarem medir seus níveis de glicose. Eu experimentei a unidade Lingo e, para registro, ela realmente não faz mal quando aplicada, mas mesmo assim, eu posso entender por que as pessoas a acham desagradável. No momento, os monitores de glicose são usados principalmente por pessoas com Diabetes para ajudar a permanecer em uma faixa saudável, mas é uma métrica que pode ser benéfica muito mais amplamente, ajudando as pessoas a entender os picos de glicose que podem acontecer por causa da atividade ou ingestão de alimentos, por exemplo. Então, as notícias da Samsung podem ser significativas para todos.

Em um comunicado à imprensa, o Dr. Hon Pak, vice-presidente sênior da Samsung e chefe da equipe de saúde digital, revelou que, como parte do trabalho contínuo da empresa para reinventar a assistência médica, ela estava trabalhando na glicemia.

"Em particular, a glicemia é uma grande área de foco para nós, e a Samsung tem trabalhado para desenvolver um algoritmo de sensor que prevê os primeiros sinais de Diabetes – juntamente com a tecnologia de monitoramento não invasivo da glicemia e o monitoramento contínuo da glicemia integrado ao treinamento nutricional", disse o Dr. Pak.

Esta é uma notícia muito grande. A Apple está supostamente trabalhando em algo semelhante para o Apple Watch, mas não há nenhum anúncio oficial sobre isso. O fato de o Dr. Pak ter anunciado isso pode indicar que a empresa está chegando perto.

Em um fórum sobre saúde realizado em San Jose, Califórnia, o Dr. Pak falou mais sobre esse desenvolvimento, conforme relatado pelo Android Authority.

"O que realmente me empolga é que nossa equipe, como você deve ter presumido, está trabalhando em um monitor de glicose contínuo não invasivo baseado em óptica. Não posso dizer a hora [do lançamento], mas estou muito empolgado com o progresso que estamos fazendo, e isso, se fizermos direito, será uma virada de jogo."

Embora não haja uma data definida, minha opinião é que, se esse anúncio for feito, ele

ocorrerá em um futuro próximo ou médio, ou seja, neste ano ou no próximo, eu acho.

Se for assim, pode ser que a Apple ganhe.

O Dr. Pak não disse onde esse monitor ficaria, embora eu imagine que ele estaria em um futuro Galaxy Watch primeiro, possivelmente chegando ao Galaxy Ring depois disso. É possível que ele até seja um dispositivo autônomo no começo, se o sensor não pudesse ser pequeno o suficiente inicialmente. E o Dr. Pak revelou que o sensor é óptico, então ele poderia talvez se aninhar com os outros na base do relógio.

Quanto a outros relatos de quando isso pode surgir, o Tom's Guide diz que "não é algo que a Samsung discutiria em termos tão definitivos se fosse possível, e isso, por sua vez, sugere que pode ser algo que veremos estrear este ano com o Galaxy Watch 8".

O que provavelmente significaria agosto de 2025, e eu concordo com isso. Embora o relatório continue, “Uma solução mal implementada é, na verdade, pior do que nenhuma solução. A última coisa que você quer fazer é embalar diabéticos em uma falsa sensação de segurança com medições não confiáveis. Por esse motivo, embora seja possível, veremos o recurso introduzido de alguma forma no Galaxy Watch... não seria surpreendente se o Santo Graal do monitoramento contínuo de glicose escorregasse para o Galaxy Watch 9 ou posterior.”

Entendo esse raciocínio, mas o Dr. Pak é inteligente e não acho que ele teria dito que a empresa está feliz com o andamento do desenvolvimento se não estivesse confiante de que isso aconteceria mais cedo ou mais tarde.

Acredito que se tudo progredir como o Dr. Pak espera, devemos esperar que o sensor seja lançado em algum momento deste ano.

04 - QUARENTA E QUATRO ANOS DO ESTUDO PROSPECTIVO SOBRE DIABETES NO REINO UNIDO: EFEITO LEGADO E ALÉM

Visão Geral

Os resultados da terceira fase do UK Prospective Diabetes Study , publicados recentemente no *T he Lancet* , reforçam o papel crucial do controle glicêmico intensivo precoce na proteção contra complicações micro e macrovasculares do Diabetes. Os benefícios persistem até a terceira década após a conclusão do teste, muito depois que a diferença na hemoglobina glicada entre os braços intensivo e padrão desapareceu. Esse "efeito legado" enfatiza a necessidade de diagnóstico precoce e tratamento agressivo do Diabetes desde o momento de sua identificação. Ele também valida a segurança e eficácia a longo prazo de agentes convencionais, como metformina e sulfonilureias. Entender os mecanismos por trás do "efeito legado" pode ajudar a direcionar os caminhos que levam ao desenvolvimento de complicações.

Pouquíssimos ensaios na história da ciência médica alteraram o cenário do tratamento tão profundamente quanto o UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Mesmo 44 anos após seu início, os resultados do ensaio e do acompanhamento pós-estudo continuam a fascinar e esclarecer a comunidade médica.

O estudo foi concebido em um momento em que havia incerteza sobre se o tratamento da hiperglicemia realmente melhorava os resultados. De fato, os resultados do University Group Diabetes Program sugeriram que o tratamento com tolbutamida e fenformina era mais prejudicial do que benéfico.

O objetivo principal do estudo original era verificar se o controle glicêmico intensivo reduzia a morbidade e a mortalidade em pessoas com Diabetes tipo 2 (DT2) recentemente diagnosticada em comparação com o tratamento padrão. Outro objetivo

importante era determinar se a dieta sozinha, sulfonilureias, insulina ou metformina ofereciam uma vantagem específica sobre as outras.

As três fases do Estudo Prospectivo de Diabetes do Reino Unido

O estudo começou em 1977 e incluiu 600 pacientes em uma fase piloto em cinco centros. Em 1987, o estudo foi expandido para 23 centros (15 centros no Estudo de Glicose I e 8 no Estudo de Glicose II), recrutando um total de 5.102 participantes. A parte de intervenção do ensaio durou até 20 anos. A segunda fase envolveu um acompanhamento pós-estudo de 10 anos, durante o qual os participantes compareceram à clínica durante os primeiros 5 anos. O terceiro período, de 2007 a 2021, reflete informações acessadas dos dados administrativos do National Health Service. O UKPDS fornece 80.724 anos-pessoa de dados de acompanhamento nas três fases combinadas e se qualifica como um dos ensaios mais longos da história da ciência médica.

Principais Conclusões Nas Duas Primeiras Fases

A primeira fase do UKPDS demonstrou que o controle glicêmico rigoroso com sulfonilureias ou insulina diminuiu significativamente o risco de complicações microvasculares, mas não macrovasculares. Além disso, aqueles que estavam acima do peso e randomizados para o braço da metformina tiveram um risco reduzido para qualquer desfecho relacionado ao Diabetes, morte relacionada ao Diabetes e mortalidade por todas as causas em comparação com aqueles alocados para terapia convencional. Durante os 10 anos de acompanhamento, a hemoglobina glicada mediana (HbA1c) foi de 7,4% no grupo da metformina e 8,0% no grupo de tratamento convencional. Pacientes designados para controle intensivo com sulfonilureias ou insulina tiveram níveis de HbA1c semelhantes aos do grupo da metformina. A metformina superou a clorpropamida, glibenclamida ou insulina para a maioria dos resultados relacionados ao Diabetes. Os resultados do UKPDS levaram à aceitação do controle glicêmico intensivo como tratamento padrão do DT2, com metformina como agente de primeira linha.

A segunda fase do monitoramento observacional de 10 anos pós-ensaio, sem diferença glicêmica entre os dois braços, revelou alguns resultados animadores. Não apenas a proteção microvascular persistiu após 10 anos, mas também houve uma redução emergente do risco de infarto do miocárdio (IM) e mortalidade por todas as causas no braço intensivo. Os benefícios contínuos de longo prazo acumulados do controle glicêmico intensivo precoce são descritos como o "efeito legado" ou "carma metabólico".

As Três Fases Do Estudo Prospectivo De Diabetes Do Reino Unido

O estudo começou em 1977 e incluiu 600 pacientes em uma fase piloto em cinco centros. Em 1987, o estudo foi expandido para 23 centros (15 centros no Estudo de Glicose I e 8 no Estudo de Glicose II), recrutando um total de 5.102 participantes. A parte de intervenção do ensaio durou até 20 anos. A segunda fase envolveu um acompanhamento pós-estudo de 10 anos, durante o qual os participantes compareceram à clínica durante os primeiros 5 anos. O terceiro período, de 2007 a 2021, reflete informações acessadas dos dados administrativos do National Health Service. O UKPDS fornece 80.724 anos-pessoa de dados de acompanhamento nas três fases combinadas e se qualifica como um dos ensaios mais longos da história da ciência médica.

Principais Conclusões Nas Duas Primeiras Fases

A primeira fase do UKPDS demonstrou que o

controle glicêmico rigoroso com sulfonilureias ou insulina diminuiu significativamente o risco de complicações microvasculares, mas não macrovasculares. Além disso, aqueles que estavam acima do peso e randomizados para o braço da metformina tiveram um risco reduzido para qualquer desfecho relacionado ao Diabetes, morte relacionada ao Diabetes e mortalidade por todas as causas em comparação com aqueles alocados para terapia convencional. Durante os 10 anos de acompanhamento, a hemoglobina glicada mediana (HbA1c) foi de 7,4% no grupo da metformina e 8,0% no grupo de tratamento convencional. Pacientes designados para controle intensivo com sulfonilureias ou insulina tiveram níveis de HbA1c semelhantes aos do grupo da metformina. A metformina superou a clorpropamida, glibenclamida ou insulina para a maioria dos resultados relacionados ao Diabetes. Os resultados do UKPDS levaram à aceitação do controle glicêmico intensivo como tratamento padrão do DT2, com metformina como agente de primeira linha.

A segunda fase do monitoramento observacional de 10 anos pós-ensaio, sem diferença glicêmica entre os dois braços, revelou alguns resultados animadores. Não apenas a proteção microvascular persistiu após 10 anos, mas também houve uma redução emergente do risco de infarto do miocárdio (IM) e mortalidade por todas as causas no braço intensivo. Os benefícios contínuos de longo prazo acumulados do controle glicêmico intensivo precoce são descritos como o "efeito legado" ou "carma metabólico".

O controle glicêmico intensivo não levou a uma redução significativa em eventos cardiovasculares (CV) no ensaio ADVANCE e VADT, enquanto o ensaio ACCORD resultou em um aumento na mortalidade geral e CV. Em contraste com o UKPDS, os três ensaios tiveram participantes com uma duração mais longa de Diabetes com uma prevalência basal mais alta de fatores de risco e complicações do Diabetes. O gerenciamento agressivo iniciado precocemente no UKPDS, em comparação com o início tardio para Diabetes avançado nos outros três ensaios, é a explicação provável para essas descobertas contrastantes. Embora a taxa geral de eventos tenha sido baixa no ensaio ACCORD, o aumento da mortalidade pode ser devido a uma rápida redução e manutenção de baixos níveis de HbA1c, combinados com os efeitos da hipoglicemia grave. Como esperado, todos esses ensaios de controle glicêmico intensivo resultaram em um declínio consistente nas complicações microvasculares,

Os ensaios de desfecho CV (CVOTs), conduzidos conforme a exigência da Food and Drug Administration dos EUA para o desenvolvimento de um novo medicamento antidiabético, não podem ser comparados com o UKPDS. Os CVOTs eram principalmente ensaios de fase IV orientados a eventos, visando mais de 600 eventos de desfecho primário projetados para descartar o risco CV com confiança estatística (uma razão de risco com um limite de confiança superior de ≥1,3 para um máximo de 3 pontos de eventos cardiovasculares adversos). As populações do estudo incluíram indivíduos com múltiplos fatores de risco CV ou doença CV estabelecida para garantir a conclusão oportuna dos ensaios.

Seria interessante observar os resultados de um ensaio conduzido ao longo das linhas do UKPDS, com novos medicamentos com superioridade CV. Além disso, os resultados de acompanhamento de longo prazo de novos medicamentos, que

mostraram benefícios nos CVOTs, seriam dignos de nota. Também devemos ter em mente que a memória metabólica pode se estender além da hiperglicemia e a terapia multifatorial orientada a alvos, conforme demonstrado em Steno-2 (Intervenção Multifatorial Intensificada em Pacientes com Diabetes Tipo 2 e Microalbuminúria ; Identificador ClinicalTrials.gov: NCT00320008), é mais provável que produza o máximo benefício.

Possível Explicação Do Efeito Legado

Embora o mecanismo exato ainda não seja compreendido, várias adaptações podem ser responsáveis pelo efeito legado. Variações epigenéticas induzidas por hiperglicemia, como modificações de histona, metilação de DNA e microRNAs não codificantes, desencadeiam a formação de genes pró-inflamatórios que persistem mesmo após a remoção do insulto hiperglicêmico. O estado de inflamação crônica de baixo grau resultante da expressão contínua de genes pró-inflamatórios pode ser responsável pela memória metabólica.

A geração de superóxido mitocondrial e as alterações subsequentes nos processos celulares e metabólicos também são antecipadas para desempenhar um papel causal importante na condução de complicações de longo prazo. A produção de espécies reativas de oxigênio induz a formação de receptores para produtos finais de glicação avançada (RAGEs). A superprodução de íons superóxido e RAGEs persiste mesmo após a normalização dos níveis de glicose. [1]Além disso, a cicatrização prejudicada da microvasculatura em resposta à isquemia pode induzir disfunção endotelial e danos micro e macrovasculares contínuos.

Principais Lições Do Estudo Prospectivo Sobre Diabetes Do Reino Unido

As descobertas do UKPDS reforçam a estratégia de "atacar cedo" e "atacar forte" logo após o diagnóstico de DT2. Se essa janela de oportunidade for perdida, o risco de complicações de curto e longo prazo é consideravelmente agravado. O diagnóstico oportuno e o controle glicêmico intensivo precoce podem ter um impacto duradouro na saúde, qualidade de vida e sobrevivência.

A disponibilidade de novos agentes que oferecem proteção CV sem aumentar o risco de hipoglicemia expande ainda mais as possibilidades de atingir essa meta de forma segura e eficaz. No entanto, o papel de medicamentos mais antigos, como metformina e sulfonilureias, não deve ser ignorado. As descobertas de 44 anos do UKPDS corroboram fortemente sua segurança e eficácia em longo prazo. As vantagens da metformina provavelmente se estendem além de sua eficácia glicêmica, pois seu impacto positivo persiste apesar de apenas uma diferença marginal na HbA1c entre os dois braços do estudo.

Conclusão

Uma abordagem precoce, multifacetada e agressiva para o tratamento do DT2 cria a memória metabólica ideal e fornece a melhor solução para essa condição cronicamente progressiva. O uso personalizado de terapias mais recentes com superioridade CV, juntamente com tratamentos convencionais como metformina e sulfonilureias, é recomendado para otimizar os resultados. O controle glicêmico intensivo precoce tem benefícios duradouros para complicações e sobrevivência, e tal abordagem deve ser a norma para o tratamento do DT2 recém-diagnosticado. Além disso, pesquisar novas terapias que visem alterações epigenéticas para reverter a memória metabólica prejudicial pode oferecer uma estratégia para prevenir complicações.

05 - EMBORA SUPERIORES A OUTRAS TERAPIAS DE INSULINA, OS SISTEMAS HÍBRIDOS DE

CIRCUITO FECHADO DIFEREM EM EFICÁCIA

Principais Conclusões:

· Todos os sistemas híbridos de circuito fechado melhoraram o tempo dentro da faixa e o tempo abaixo da faixa em comparação com outras terapias de insulina.

· O MiniMed 780G obteve a maior melhoria no tempo de alcance dos sistemas. Os sistemas híbridos de circuito fechado superaram outros tipos de tratamento com insulina subcutânea para Diabetes, mas alguns sistemas foram mais eficientes do que outros, de acordo com resultados publicados na *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* .

"Embora haja muitas evidências de que os sistemas híbridos de circuito fechado (HCLs) são mais eficazes em melhorar o tempo no intervalo com tempo semelhante ou até mesmo melhorado gasto em hipoglicemia em comparação com abordagens mais tradicionais, incluindo terapia de injeção diária múltipla, bombas de insulina autônomas e bombas de aumento de sensor, não há ensaios comparativos diretos entre os diferentes sistemas", disse **Sergio Di Molfetta, PhD** , professor assistente na Universidade de Bari Aldo Moro e endocrinologista na Unidade de Endocrinologia do Hospital Universitário Policlinico Consorziale de Bari, Itália, ao Healio.

Além disso, embora esses sistemas sejam semelhantes na estrutura geral, os pesquisadores notaram que eles incluem diferentes algoritmos, componentes, configurações e funções adicionais, o que pode levar a resultados glicêmicos díspares.

Isso inspirou os pesquisadores a realizar uma revisão sistemática e meta-análise de rede para comparar a segurança e a eficácia de sete sistemas HCL alternativos disponíveis comercialmente: MiniMed 670G e MiniMed 780G (Medtronic); t:slim X2 com tecnologia Control-IQ (Tandem Diabetes Care); CamAPS Fx (CamDiab Ltd.); Diabeloop Generation 1 (DBLG-1; Diabeloop) e Diabeloop para Diabetes altamente instável (DBLHU; Diabeloop); e Omnipod 5 (Insulet Corporation).

Os pesquisadores identificaram 28 ensaios clínicos randomizados que compararam como 2.446 adultos, adolescentes e/ou crianças com Diabetes tipo 1 responderam a um HCL em comparação com outro tipo de tratamento de terapia de insulina subcutânea e relataram o tempo de 24 horas no intervalo (TIR) como um ponto final. Os ensaios elegíveis examinaram cinco sistemas HCL (MiniMed 670G, Minimed 780G, Control-IQ, CamAPS Fx e DBLG1).

Em todos os ensaios, a HbA1c basal, a duração do Diabetes, a duração da intervenção e a idade dos participantes foram semelhantes.

O desfecho primário da análise foi TIR, com os comparadores agrupados como terapia de insulina subcutânea sem monitoramento contínuo de glicose (SIT); terapia de insulina subcutânea com monitoramento contínuo de glicose (SITCGM); e suspensão de baixa glicose ou suspensão preditiva de baixa glicose (LGSPLGS).

Di Molfetta e colegas descobriram que todos os sistemas HCL aumentaram significativamente o TIR em comparação com o SIT. Especificamente, o MiniMed 780G teve a maior melhora no TIR (diferença média [MD] = 21,59%; IC de 95%, 17,64-25,53) em comparação com o SIT, seguido pelo Control IQ (MD = 16,49%; IC de 95%, 11,72-21,25), MiniMed 670G (MD = 14,1%; IC de 95%, 10,99-17,22), CamAPS Fx (MD = 12,64%; IC de 95%, 8,06-17,23) e DBLG1(MD = 10,9%; IC de 95%,5,72 16,08). Além disso, a melhora no TIR foi

significativamente maior com os sistemas HCL em comparação com o LGSPLGS (exceto para DBLG1) e o SITCGM e com o MiniMed 780G em comparação com os outros sistemas HCL.

Além disso, os pesquisadores descobriram que todos os sistemas HCL diminuíram o tempo abaixo da faixa em comparação com o SIT. O DBLG1 obteve a maior redução no tempo abaixo da faixa em comparação com o SIT com uma MD de –3,69% (IC de 95%, –5,2 a –2,19), seguido pelo MiniMed 670G (MD = –2,9%; IC de 95%, 3,77 a 2,04), MiniMed 780G (MD = 2,79%; IC de 95%, 3,94 a 1,64), Control IQ (MD = –2,5%; IC de 95%, 3,73 a 1,27) e CamAPS Fx (MD = –2,0%; IC de 95%, 3,44 a 0,59).

A redução do tempo abaixo da faixa com os sistemas HCL foi numericamente maior do que com o LGSPLGS e com o SITCGM, exceto para o CamAPS Fx.

Todos os sistemas HCL reduziram significativamente o tempo acima da faixa e todos, exceto DBLG1, reduziram significativamente a glicose média em comparação com SIT e SITCGM. O MiniMed 780G atingiu as maiores reduções no tempo acima da faixa (MD = 18,82%; IC de 95%, 24,3 a 13,34) e na glicose média (MD = 26 mg/dL; IC de 95%, 36 a 15,9) em comparação com SIT.

Em relação à segurança, o risco de hipoglicemia e cetoacidose diabética foi semelhante entre pacientes que usaram sistemas HCL e pacientes que usaram outros tipos de terapia com insulina.

As análises de subgrupos também revelaram que “o Minimed 780G, diferentemente de outros sistemas HCL, foi ainda mais eficaz na melhora do TIR em estudos com HbA1c basal maior ou igual a 8%”, disse Di Molfetta ao Healio.

Além disso, “os sistemas HCL com algoritmos puramente preditivos, incluindo Control-IQ, CamAPS Fx e DBLG1, alcançaram maior melhora no TIR em estudos com idade média de participantes menor que 18 anos e menor duração do Diabetes (menor que 10 anos) e, portanto, são possivelmente mais eficazes nesses subgrupos de pacientes”.

Os pesquisadores notaram várias limitações neste estudo, incluindo baixa certeza de evidências para muitas comparações e sua incapacidade de aplicar esses resultados a pacientes com Diabetes tipo 2, mulheres grávidas e outras populações “especiais” com Diabetes.

“O MiniMed 780G é provavelmente o sistema mais eficaz para melhorar o TIR, enquanto o DBLG1 é o mais eficaz para reduzir o tempo abaixo da faixa”, disse Di Molfetta ao Healio.

“O algoritmo do MiniMed 780G combina elementos de derivada proporcional-integral, controle preditivo de modelo e controle de lógica fuzzy e fornece bolus de autocorreção de até um a cada 5 minutos no topo da regulação basal da insulina. É por isso que, na minha opinião, ele é possivelmente mais eficiente no combate à hiperglicemia, particularmente no período pós-prandial.

Em contraste, o algoritmo DBLG1 permite que um limite de hipoglicemia mais alto seja definido para a administração de insulina e recomenda ainda a aplicação de açúcar preventiva calibrada quando a hipoglicemia é prevista apesar da redução da taxa basal”, disse Di Molfetta.

“Acreditamos que nossos resultados podem ser úteis para clínicos que facilitam a tomada de decisões personalizadas para o paciente”, ele acrescentou. “Especificamente, achamos que, juntamente com outros recursos do dispositivo, os resultados de ensaios clínicos devem fazer parte do processo de decisão para orientar para certos sistemas em vez de outros com base em metas glicêmicas e características clínicas do paciente.”