ISSN 1517-6428

Impresso Especial
9912298509 DR/SPM
ANAD
CORREIOS

Diabetes Clínica News

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 17 À 21
FEVEREIRO
2025

ÍNDICE

01 - OS CASOS DE MASLD NOS EUA DEVEM ULTRAPASSAR 121 MILHÕES ATÉ 2050, JUNTAMENTE COM UM AUMENTO DE 55% NO MASH 02

02 - DIRETRIZES LIDERADAS PELA UF HEALTH PEDEM TRIAGEM GENERALIZADA DE DIABETES TIPO 1 EM CRIANÇAS 03

03 - DIRETRIZES DE CONSENSO DE PRÁTICA CLÍNICA DO ISPAD 2024: TRIAGEM, ESTADIAMENTO E ESTRATÉGIAS PARA PRESERVAR A FUNÇÃO DAS CÉLULAS BETA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIABETES TIPO 1 .....,..... 04

04 - FDA APROVA SUSVIMO PARA EDEMA MACULAR DIABÉTICO 12

05 - METFORMINA DIÁRIA PREVINE DIABETES TIPO 2 ENTRE PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA 13

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 - OS CASOS DE MASLD NOS EUA DEVEM ULTRAPASSAR 121 MILHÕES ATÉ 2050, JUNTAMENTE COM UM AUMENTO DE 55% NO MASH

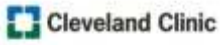
Principais Conclusões:

O modelo previu um aumento na prevalência de MASLD de 33,7% em 2020 para 41,4% em 2050.

Também projetou um aumento nos casos de MASH, cirrose descompensada, carcinoma hepato-celular (CHC) e transplante de fígado.

Um novo modelo projetou um aumento substancial na carga de doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica nos EUA até 2050, o que poderia ser minimizado por estratégias eficazes de prevenção e gerenciamento, escreveram os pesquisadores.

"Pessoas com MASLD [esteato-hepatite associada à disfunção metabólica] correm maior risco de resultados adversos à saúde relacionados ao fígado, e a projeção é que a MASH se torne em breve a principal indicação para transplante de fígado nos EUA", escreveram Phuc Le, PhD, MPH, equipe associada da Cleveland Clinic Community Care e professor assistente de medicina na Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, e colegas no JAMA Network Open.



"Compreender a carga clínica da MASLD , especialmente o número de pacientes elegíveis para tratamento farmacológico (ou seja, pacientes com MASH e estágio de fibrose ≥ F2), pode permitir que os sistemas de saúde e as empresas farmacêuticas se preparem para atender à demanda iminente, mas as estimativas variam amplamente, apresentando desafios de planejamento."
Para projetar a carga de doença da MASLD de 2020 a 2050 entre adultos dos EUA, Le e colegas criaram um modelo de transição de estado baseado em agentes de uma população hipotética de 2.821.624 adultos (idade média de 35,8 anos; 50,9% mulheres) com distribuição de idade e sexo semelhante à da população dos EUA em 2000, simulada até 2050. O modelo também rastreou a história natural da progressão da MASLD.
Os principais resultados foram MASLD, MASH, fibrose, carcinoma hepatocelular , transplante de fígado e morte relacionada ao fígado.

De acordo com os resultados, o modelo previu um aumento na prevalência de MASLD entre adultos nos EUA entre 2020 e 2050, de 33,7% para 41,4%, com "aproximadamente 122 milhões de adultos nos EUA tendo MASLD em 2050". O modelo também previu que a incidência de MASH aumentaria de 14,9 milhões (5,8%) para 23,2 milhões (7,9%).

Além disso, os casos de cirrose descompensada "mais que triplicariam", de 289.200 em 2020 para 1.027.400 em 2050, enquanto os casos de MASH com fibrose estágio 2 ou superior aumentariam 75%, de 6,7 milhões para 11,7 milhões.
Os pesquisadores também relataram que os casos de CHC "quase dobraram" até 2050, de uma média de 11.483 novos casos de 2020 a 2025 para 22.440 novos casos de 2046 a 2050 — um total acumulado de 527.900 casos ao longo de 30 anos. Além disso, o transplante de fígado "quase quadruplicou" durante esses anos, de 1.717 por ano para 6.720 por ano — um total acumulado de 132.600 transplantes de fígado.

As mortes relacionadas à MASLD também devem aumentar de 30.500 em 2020 para 95.300 em 2050.

"Este estudo de modelagem analítica de decisão estima uma carga substancial de MASLD nos próximos 30 anos nos EUA",

escreveram Le e colegas. “Ao implementar estratégias preventivas, investir em pesquisa e preparar sistemas de assistência médica, podemos minimizar o impacto da MASLD e melhorar a vida de milhões de indivíduos afetados por esta doença.

02 - DIRETRIZES LIDERADAS PELA UF HEALTH PEDEM TRIAGEM GENERALIZADA DE DIABETES TIPO 1 EM CRIANÇAS

Um médico-cientista da University of Florida Health liderou uma equipe internacional de especialistas em Diabetes tipo 1 que recentemente desenvolveu novas diretrizes de tratamento enfatizando uma triagem mais ampla da doença entre crianças e adolescentes na população em geral antes que os sintomas surjam.

Isso incluiria a triagem de parentes jovens de pessoas com diabetes tipo 1, como irmãos, porque eles têm maior risco genético de desenvolver diabetes.

As diretrizes abrangem triagem, estadiamento e estratégias para preservar a função das células beta em crianças e adolescentes com Diabetes tipo 1. Elas foram publicadas no mês passado no periódico Hormone Research in Paediatrics e são emitidas sob o guarda-chuva da International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ou ISPAD.

O conjunto de diretrizes abrange cerca de 20 aspectos diferentes do tratamento do Diabetes e é atualizado periodicamente pelo ISPAD. Elas desempenham um papel importante na orientação do tratamento para milhões de pessoas globalmente.
“O Diabetes tipo 1 afeta 1 em 300 pessoas, então não é uma doença rara”, disse Haller. “É provavelmente a segunda doença crônica mais comum da infância depois da asma. Sabemos há várias décadas que a doença pode ser identificada precocemente. O grande desafio é que realmente não tínhamos nada que pudéssemos fazer a respeito, além de monitorar essas crianças e vê-las continuar a progredir em direção ao Diabetes tipo 1.”

No entanto, isso não é mais o caso.
No final de 2022, a Food and Drug Administration dos EUA aprovou uma terapia medicamentosa chamada teplizumab que pode atrasar a progressão da doença em uma média de até dois anos em certos pacientes de alto risco. *A UF Health* participa do TrialNet, um consórcio internacional de pesquisa para prevenção do Diabetes tipo 1, e foi um dos principais locais de ensaios clínicos para seu trabalho com teplizumab.

“O Teplizumab é uma grande mudança para o campo e que agora justifica oferecer triagem para um número muito maior de pessoas, agora que temos os meios para retardar a progressão da doença”, disse Haller.

A detecção precoce do Diabetes tipo 1 reduz drasticamente o risco de complicações no diagnóstico, o que é especialmente verdadeiro para populações carentes que historicamente enfrentam um risco maior de cetoacidose diabética no diagnóstico, disse Haller.

Ele também observou que a triagem de crianças que não sejam parentes de primeiro grau e que tenham Diabetes tipo 1 exigirá a

educação de mais médicos de família e pediatras gerais sobre o que eles podem fazer com os dados.

“Isso só vai ressaltar a escassez de endocrinologistas pediátricos”, disse Haller. “Somos uma subespecialidade muito pequena e está se tornando cada vez mais desafiador recrutar pessoas para a área.

Precisamos lançar luz sobre a necessidade de mais pessoas entrarem na área. precisamos inspirar a próxima geração de futuros médicos a seguir carreiras em endocrinologia pediátrica.”

“Temos uma equipe de pesquisa incrível que abrange todo o espectro, desde a ciência mais básica até o trabalho mais translacional”, disse ele. “Continuaremos a fazer esse trabalho nacional e internacionalmente com a esperança de, finalmente, desenvolver terapias que possam prevenir a doença de forma duradoura e talvez um dia até mesmo revertê-la.”

03 - DIRETRIZES DE CONSENSO DE PRÁTICA CLÍNICA DO ISPAD 2024: TRIAGEM, ESTADIAMENTO E ESTRATÉGIAS PARA PRESERVAR A FUNÇÃO DAS CÉLULAS BETA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DIABETES TIPO 1

As diretrizes da International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) representam um rico repositório que serve como o único conjunto abrangente de recomendações clínicas para crianças, adolescentes e jovens adultos que vivem com Diabetes em todo o mundo. Esta diretriz serve como uma atualização da diretriz de consenso da ISPAD de 2022 sobre estadiamento para Diabetes tipo 1 (DM1). As principais adições incluem um resumo baseado em evidências das recomendações para triagem de risco de DM1 e monitoramento daqueles com DM1 em estágio inicial. Além disso, uma revisão de ensaios clínicos projetados para retardar a progressão para DM1 em estágio 3 e esforços buscando preservar a função das células beta nos pacientes em estágio 3 estão incluídos. Por fim, são discutidas as oportunidades e os desafios associados à recente aprovação do teplizumabe pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA como imunoterapia para retardar a progressão.

Os estágios 1, 2a, 2b, 3a, 3b e 4 do Diabetes tipo 1 (DM1) estão sendo usados em ambientes clínicos, de pesquisa e regulatórios.

Os programas gerais de triagem da população para DM1 estão se expandindo tanto em ambientes de pesquisa quanto clínicos.

Programas eficazes de triagem e monitoramento incluem educação individualizada, apoio psicológico e vigilância metabólica para aqueles identificados com autoanticorpos contra ilhotas.

O anticorpo monoclonal anti-CD3 (teplizumab) foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para retardar a progressão do estágio 2 para o estágio 3 do DM1 essas percepções enfatizam que os ensaios, a triagem e os tratamentos eficazes no DM1 em estágio inicial precisam ser inclusivos para todas as crianças e jovens, independentemente da localização geográfica e dos sistemas de saúde.

Pessoas com um parente de primeiro grau com DM1 têm um risco até 15 vezes maior de desenvolver DM1 em comparação com pessoas sem histórico familiar conhecido[A] .

Pessoas com dois ou mais AABs de ilhotas têm DM1 em estágio inicial e não devem mais ser referidas como “em risco de DM1” [A] .

A grande maioria (90%) dos jovens com AABs de múltiplas ilhotas progride para o Estágio 3 em 15 anos, em comparação com apenas 15% que têm um único AAB de ilhota [A] .

As taxas de progressão para o estágio 3 do DM1 entre aqueles com dois ou mais AABs de ilhotas são semelhantes em pessoas com histórico familiar de DM1 e aquelas da população em geral [A] .

Programas de triagem da população geral usando testes AAB sozinhos ou combinações de testes genéticos e AAB podem identificar crianças e jovens adultos com DM1 ou em risco de DM1 [A] .

A triagem e o acompanhamento devem ser realizados para identificar pessoas com DM1 em estágios 1, 2 e 3a, reduzir a incidência de cetoacidose diabética (CAD) e hospitalização, e direcionar os indivíduos para intervenções ou estudos que buscam retardar ou prevenir a perda contínua de células beta [A] .
A triagem para AABs de ilhotas repetida duas vezes durante a infância pode fornecer os meios mais econômicos de identificar aqueles que desenvolverão DM1. As idades ideais para triagem podem depender do risco populacional de base [B] .
A triagem deve ser associada a programas de educação e vigilância metabólica para aqueles identificados com AABs de ilhotas [E] .

À medida que os programas de triagem se expandem, indivíduos com estágios 1, 2a, 2b e 3a de DM1 serão mais comumente identificados. É provável que subclassificações ou estágios adicionais sejam adotados à medida que clínicos e pesquisadores buscam descrever subpopulações específicas [E] .

Considere oferecer acesso a informações sobre estudos de prevenção disponíveis para pessoas com resultados positivos para marcadores genéticos ou imunológicos de DM1 [E] .

Os programas de triagem ideal para risco de DM1 dependerão em grande parte dos recursos disponíveis em cada país e sistema de saúde [E] .

Objetivos da Triagem
A visão de longo prazo para programas de triagem de DM1 é identificar pessoas em risco de ou com DM1 em estágio inicial e oferecer a elas abordagens preventivas capazes de atrasar ou prevenir a condição completamente. Atualmente, os benefícios alcançáveis que impulsionam as recomendações para triagem incluem:

1. Prevenção da CAD e sua morbidade e mortalidade associadas a curto e longo prazo
2. Melhorar os resultados a curto prazo (sintomas, perda de peso, CAD, hospitalização prolongada)
3. Melhorar a qualidade de vida e reduzir a carga psicológica no momento do diagnóstico de DM1 .
4. Oferecer oportunidades para as pessoas participarem de estudos de pesquisa .

As abordagens ideais para triagem dependem de vários fatores, incluindo objetivos locais de triagem, risco populacional de base, estrutura do sistema de saúde local e recursos disponíveis.
As duas estratégias atualmente utilizadas para o rastreio da DM1 são as seguintes:

1. Rastreamento de AAB de ilhotas com base no risco genético/histórico familiar
2. Rastreamento de AAB de ilhotas em toda a população

Até recentemente, a maioria dos programas de triagem se concentrava em pessoas com histórico familiar de DM1. Embora a triagem baseada no histórico familiar aumente

significativamente a probabilidade por teste de identificar pessoas com AABs de ilhotas, ela falha em identificar 90% das pessoas que acabarão desenvolvendo DM1. Como tal, abordagens alternativas utilizam cada vez mais a triagem da população geral ou a triagem estratificada de risco genético. À medida que o uso de GRS continua a aumentar, os limites para populações de risco podem ser alterados para se adequarem ao propósito da triagem . Além disso, os avanços nos ensaios de AAB de ilhotas permitem testes de volume sanguíneo ultrabaixo, incluindo o uso de amostras capilares e manchas de sangue seco, que facilitam coletas minimamente invasivas em casa ou em ambientes comunitários. Programas como a Plataforma Global para a Prevenção do Diabetes Autoimune (GPPA, Triagem de Autoimunidade para Crianças (ASK), Estimativa de Nível Populacional de Genes de Risco de DM1 em Crianças (PLEDGE), Triagem Combinada de Anticorpos para Avaliação de Doença Celíaca e Diabetes (CASCADE), o Piloto Nacional de Triagem de DM1 da Austrália e o estudo TRIAD continuam a demonstrar a viabilidade de programas de triagem e acompanhamento estratificados de risco genético e populacional em geral . Estudos e análises adicionais são necessários para equilibrar sensibilidade, especificidade, prioridades de saúde pública e custo-efetividade ao desenvolver programas de triagem específicos.

Abordagens de triagem AAB na população em geral as idades ideais para a realização do rastreio de AAB na população em geral continuam a ser refinadas usando conjuntos de dados crescentes de estudos de coorte internacionais. Uma análise sugeriu que o rastreio de AAB único realizado aos 3–5 anos de idade forneceu apenas 35% de sensibilidade para o diagnóstico de DM1 aos 15 anos, enquanto a sensibilidade poderiaser melhorada para ~82% com testes aos 2 e 6 anos .

Modelos alternativos derivados de uma compilação de estudos de coorte prospectivos sugeriram que o momento ideal para identificar o início de DM1 na adolescência (10–18 anos de idade) é um único rastreio aos 10 anos (sensibilidade 63%) ou rastreios repetidos aos 10 e 14 anos (sensibilidade 72%). Notavelmente, a amostragem após os 2 anos de idade não considera o pequeno, mas importante subconjunto de crianças que desenvolvem rapidamente DM1 nos primeiros 2 anos de vida e têm as maiores taxas de CAD
Rastreamento de AAB em crianças com risco genético aumentado

A frequência ideal de testes de AAB em ilhotas em crianças geneticamente em risco permanece obscura. Estudos observacionais usaram frequências variadas de triagem de AAB em crianças com risco genético aumentado. No estudo The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY), a triagem foi realizada a cada 3 meses até 2 anos de vida. No entanto, outros estudos empregaram testes de AAB anuais, enquanto outros ainda realizaram testes de AAB apenas uma vez entre 1 e 5 anos de idade. Testes de AAB mais frequentes (por exemplo, 6 meses) podem ser benéficos em crianças com menos de 3 anos de idade, dada sua progressão mais rápida para DM1 em estágio 3 e risco aumentado de CAD grave.

Vigilância glicêmica em crianças e jovens adultos com autoimunidade de ilhotas
A Sociedade Internacional de Diabetes Pediátrico e Adolescente (ISPAD) endossa o Guia de Consenso de 2024 publicado para monitoramento de crianças, adolescentes e adultos jovens com AABs de ilhotas únicas e múltiplas [E] .

O OGTT é recomendado para estadiar o DM1 em pessoas com 2 ou mais AABs de

ilhotas e aconselhá-las sobre a progressão do DM1, e também é recomendado que seja concluído antes do recrutamento para ensaios de prevenção .

O automonitoramento da glicemia capilar, da glicemia urinária, da HbA1c e do monitoramento contínuo da glicemia (MCG) são medidas simples que podem informar a progressão do DM1 e podem ser consideradas quando o OGTT não for prático ou não estiver disponível .

A frequência da vigilância deve depender do risco de progressão, sendo oferecido um monitoramento mais frequente às crianças com maior risco de progressão .
Todas as famílias precisam ser aconselhadas sobre a progressão esperada para o estágio 3 do DM1, como lidar com o diagnóstico muitas vezes inesperado em estágio inicial, opções para monitoramento glicêmico e como identificar sinais e sintomas de hiperglicemia, além de ter uma equipe para contatar .

Podem ser necessárias parcerias entre prestadores de cuidados primários e endocrinologistas/diabetologistas para acompanhar pessoas com DM1 em estágio inicial .

Recomenda-se a avaliação de todas as pessoas com DM1 em estágio 2 por um endocrinologista/diabetologista pediátrico . Uma vez que o DM1 em estágio inicial tenha sido identificado, a vigilância glicêmica regular é recomendada para permitir o estadiamento do DM1, informar a educação e fornecer oportunidades para participar de pesquisas ou receber terapias modificadoras. OGTT é o padrão ouro para estadiamento de pessoas com dois ou mais AABs de ilhotas. No entanto, quando o OGTT não é viável, abordagens alternativas incluindo HbA1c, glicemia capilar ou venosa (2 h pós-prandial, aleatória ou em jejum) e CGM podem fornecer informações importantes para pessoas com DM1 em estágio inicial, pais e provedores.

Medições de glicemia capilar domiciliar e tiras de teste de urina podem fornecer dados em tempo real para detecção precoce de hiperglicemia e prevenção de CAD. A frequência da vigilância deve depender do risco de progressão, com monitoramento mais frequente oferecido a crianças com alto risco de progressão, por exemplo, aquelas com disglicemia no estágio 2, aquelas que soroconvertem em tenra idade, com alto AAB associado a insulinoma-2 (IA-2A) ou AABs de 3–4 ilhotas ou outras métricas de alto risco de progressão.

AAB único o status AAB único deve ser confirmado em uma segunda amostra, de preferência usando um laboratório de referência independente .

Em crianças com AAB positivo único <3 anos de idade, os AABs devem ser monitorados a cada 6 meses, dada a rápida progressão nessa faixa etária. Após 3 anos de idade, o status AAB deve ser verificado anualmente por 3 anos e, então, interrompido se não houver progressão além do status de anticorpo único .

O monitoramento metabólico via HbA1c ou glicose capilar/venosa aleatória deve ser oferecido a cada 6 meses em crianças <3 anos de idade e pode ser considerado anualmente por pelo menos 3 anos, depois disso .

A educação contínua sobre sinais/sintomas da CAD continua sendo importante mesmo para aqueles que se tornam soronegativos ou não progridem .

Crianças com AAB persistente de ilhota única que se espalham para múltiplos anticorpos (Estágio 1) o fazem mais frequentemente dentro de 2 anos de soroconversão. Essa disseminação é mais frequentemente observada em crianças menores de 5 anos de idade. Em crianças com AAB positivo único com menos de 3 anos de idade, a orientação da

Juvenile Diabetes Research Foundation

(JDRF) aconselha o monitoramento do status de AAB a cada 6 meses por 3 anos, depois anualmente por mais 3 anos .

O monitoramento metabólico em crianças positivas para um único anticorpo por meio de testes anuais aleatórios de GJ e HbA1c venosos ou capilares deve ser considerado. Como em todos os programas de triagem e monitoramento, os impactos econômicos e psicológicos da triagem repetida devem sempre ser considerados .

Múltiplos AABs
Confirme o status de múltiplos AAB em uma segunda amostra, de preferência usando um laboratório de referência independente [B] .
Para crianças e jovens no Estágio 1, monitore a HbA1c e a glicemia capilar/venosa aleatória a cada 3 meses em crianças menores de 3 anos, a cada 6 meses em crianças de 3 a 9 anos e anualmente em crianças maiores de 9 anos .

OGTT continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico de DM1 em estágio 2 [A] .
Uma refeição rica em carboidratos, glicose venosa, 2 horas após a refeição, pode ser usada quando um OGTT não for praticável .

Considere monitorar o metabolismo da glicose (HbA1c e glicose aleatória) a cada 3 meses em crianças e adolescentes com DM1 em estágio 2 e a cada 6 meses em maiores de 18 anos .

Considere usar o monitoramento domiciliar da glicose por meio de teste de punção digital ou de urina durante a doença ou se os sintomas se desenvolverem .

O CGM pode ser usado para monitorar no lugar da HbA1c quando praticável e com base nas circunstâncias, desejos e necessidades do indivíduo e da família .
O estadiamento glicêmico e o monitoramento contínuo devem ser oferecidos a pessoas positivas para AABs de múltiplas ilhotas .

O monitoramento glicêmico é importante para identificar crianças adequadas para intervenções clínicas precoces ou aquelas que buscam participar de ensaios de prevenção. A intensidade desses esforços deve depender não apenas do risco de progressão, mas também dos objetivos da família e da disponibilidade de recursos.

Várias ferramentas de monitoramento estão disponíveis. A participação em programas de prevenção geralmente requer estadiamento OGTT . Em outras crianças, métodos menos intensivos podem ser adequados. Todas as famílias devem ser aconselhadas sobre a progressão esperada para o estágio 3, como lidar com o diagnóstico em estágio inicial, opções para monitoramento glicêmico e como identificar sinais e sintomas de hiperglicemia.

Teste De Tolerância À Glicose Oral
O OGTT padrão de 2 h após administração oral de glicose de 1,75 g/kg (máximo de 75 g) continua sendo o teste padrão ouro para informar sobre a progressão e estadiamento do DM1 .
Recomenda-se o consumo de pelo menos 150 g de carboidratos nos 3 dias anteriores ao OGTT. Os valores de glicose em jejum, intermediário e de 2 h que definem os Estágios 1, 2a, 2b e 3 do DM1 são fornecidos abaixo (Caixa 1). Os limiares glicêmicos sugeridos para os Estágios 2a e 2b devem ser usados apenas para fins descritivos. Quando combinados com dados de glicose do OGTT, métricas como idade, sexo, peptídeo C, presença de IA-2A, HbA1c e IMC permitem o cálculo de pontuações que fornecem informações adicionais sobre a velocidade de progressão para o Estágio 3 do DM1. Essas ferramentas, normalmente utilizadas no ambiente de pesquisa, incluem o Diabetes Prevention Trial-Type 1 Risk Score (DPTRS) de 5 pontos no tempo , o DPTRS60 de 2 pontos no tempo , o Index60 , o M120 de ponto no tempo único e o progression likelihood score (PLS). Os critérios da ADA devem continuar a ser

usados para documentar o diagnóstico de DM1 em estágio 3. Pacientes em estágio 3 assintomáticos e sintomáticos são categorizados como estágio 3a e estágio 3b, respectivamente.

Embora o OGTT continue a ser um padrão-ouro, nem sempre é viável ou aceitável. Abordagens alternativas são sugeridas e discutidas abaixo.

Glicemia de jejum (GJ):
GJ <100 mg/dL = DM1 estágio 1 (glicemia de jejum normal)
GJ 100–125 mg/dL = Estágio 2 DM1 (glicemia de jejum prejudicada)
GJ 100–115 mg/dL= Estágio 2a
GJ 116–125 mg/dL = Estágio 2b
GJ ≥7,0 ≥126 mg/dL = DM1 estágio 3*
Pontos de tempo intermediários do OGTT (30, 60, 90 min):
Glicose ≥200 mg/dL = Estágio 2 DM1
Glicemia plasmática de 2 horas (PG de 2 horas) após carga oral de glicose:
PG de 2 h <140 mg/dL= DM1 estágio 1 (tolerância normal à glicose)
PG de 2 h 140–199 mg/dL = DM1 estágio 2 (IGT)
PG de 2 h ≥200 mg/dL = DM1 estágio 3*
*O diagnóstico de DM1 em estágio 3 na ausência de sintomas (estágio 3a) requer testes confirmatórios.

Hemoglobina Glicada
A HbA1c é amplamente usada na prática clínica como um indicador de resultados glicêmicos em pessoas que vivem com DM1 em estágio 3/4 e geralmente não é afetada por variações de curto prazo na ingestão de alimentos e atividade física. Em alguns cenários, a HbA1c oferece um marcador mais prático do metabolismo da glicose e estadiamento do DM1 do que o OGTT.

Vários estudos mostraram a utilidade da HbA1c na previsão da progressão para DM1 clínico. A HbA1c começa a aumentar aproximadamente 2 anos antes do diagnóstico de estágio 3, refletindo a deterioração gradual na secreção endógena de insulina e a flutuação crescente nos níveis de glicose plasmática. Dados do estudo T1D prediction and prevention (DIPP) indicaram que um aumento de 10% nos valores de HbA1c tomados com intervalo de 3 a 12 meses, um aumento adicional durante os 6 meses subsequentes e dois valores consecutivos de ≥5,9% previram a progressão para DM1 em estágio 3 em 1 ano. O estudo TEDDY apoiou essas descobertas, mostrando que um aumento de ≥10% na HbA1c em relação ao valor basal é tão informativo quanto o OGTT na previsão da probabilidade de desenvolver o Estágio 3 em jovens com risco genético e AABs de ilhotas. Notavelmente, os Padrões de tratamento da ADA de 2024 incluem HbA1c de 5,7–6,4% (39–47 mmol/mol) ou aumento de ≥10% na HbA1c como diagnóstico de DM1 em Estágio 2. No entanto, é necessário cautela ao confiar na HbA1c em crianças pequenas que podem progredir rapidamente e podem ser perdidas antes que um aumento na HbA1c possa ser observado, ou no contexto de uma hemoglobinopatia não diagnosticada ou outras condições que afetam a renovação da hemoglobina.

Concordamos com o consenso da JDRF que afirma que crianças que vivem com DM1 em estágio 1 devem ter a HbA1c medida uma vez a cada 3 meses quando tiverem menos de 3 anos de idade, pelo menos a cada 6 meses quando tiverem entre 3 e 9 anos de idade e pelo menos a cada 12 meses em crianças com mais de 9 anos de idade .

Monitoramento Contínuo de Glicose
O CGM está sendo cada vez mais usado como uma ferramenta para prever a progressão para o estágio 3 e para detectar pessoas que são assintomáticas no estágio 2 e estágio 3a. O CGM pode fornecer dados em tempo real e pode ser útil, pois detecta aumento da variabilidade da glicose, níveis elevados de glicose e tempo reduzido no alvo. Diferentes pontos de corte para valores de glicose foram propostos para prever a progressão para o estágio 3 . Em um estudo, um ponto de corte de 10% do tempo gasto acima de 140 mg/dL (7,8 mmol/L) indicou um

risco de 80% de progressão para o estágio 3 ao longo de 1 ano (sensibilidade de 88%, especificidade de 91%, valor preditivo positivo de 67%, valor preditivo negativo de 97%) . Embora o CGM possa ser uma alternativa prática ao OGTT, ainda existem controvérsias no uso do CGM no monitoramento do DM1 em estágio inicial e mais evidências são necessárias para ajudar a entender seu papel, incluindo o uso em ensaios clínicos, se deve ser usado CGM mascarado ou não mascarado, sua aceitabilidade neste cenário, duração e frequência do uso do sensor e seu uso para orientar quando e como iniciar a terapia com insulina. As tecnologias de aprendizado de máquina são uma área promissora e em evolução que também pode fornecer insights adicionais na interpretação de dados de CGM.

Glicose Venosa Aleatória E Automonitoramento Da Glicemia Por Punção Digital

No estudo DIPP, o tempo médio para o diagnóstico após glicose plasmática aleatória ≥140 mg/dL foi de 1 ano em crianças com DM1 em estágio 1. A glicose plasmática aleatória ≥140 mg/dL forneceu uma sensibilidade relativamente baixa (21% [IC 95% 16%, 27%]), mas alta especificidade (94% [IC 95% 91%, 96%]) .
Surpreendentemente, existem poucas evidências da precisão do SMBG capilar na previsão ou monitoramento do DM1 em estágio 1 ou 2 em crianças. Dito isso, os dados de adultos sugerem que a glicose capilar é um comparador confiável para a glicose venosa (precisão de 85–>90% para diabetes ou IGT) durante o OGTT.

Mais evidências são necessárias para informar a frequência ideal e os valores de glicose apropriados para utilizar o SMBG em pessoas com DM1 em estágio inicial. No entanto, pode ser pragmático usar níveis para IFG, IGT e hiperglicemia franca neste contexto. Conforme recomendado pela orientação da JDRF e endossado por esta diretriz da ISPAD, a glicose venosa aleatória ou capilar deve ser medida simultaneamente a HbA1c em crianças e jovens com DM1 em estágio inicial.

Teste de Glicose na Urina

Quando nem o monitoramento venoso nem capilar de glicose está disponível, o teste de glicose na urina em casa oferece uma maneira não invasiva e barata de detectar hiperglicemia acima do limiar renal. O teste de cetona na urina também pode estar disponível e pode ser útil para descartar cetonúria.

Custo-Eficácia

A triagem para risco de DM1 pode ser econômica se os benefícios glicêmicos de longo prazo do diagnóstico e intervenção precoces forem percebidos [B] .
A potencial relação custo-eficácia das intervenções imunológicas é desconhecida neste momento [E] .

Uma consideração importante para uma expansão mais ampla da triagem é o custo total e a relação custo-eficácia incremental dos programas de triagem, educação e vigilância glicêmica. As análises de relação custo-eficácia nos EUA para a triagem somente de AAB de ilhotas sugerem que ela pode ser econômica com uma redução de 20% na CAD no diagnóstico e uma redução de 0,1% (1,1 mmol/mol) na HbA1c ao longo da vida.

Os protocolos de triagem estratificada GRS também podem melhorar a relação custo-eficácia, pois esta abordagem pode identificar o pequeno subconjunto da população geral de onde virá a maioria dos futuros diagnósticos de DM1 .

É necessária uma modelagem econômica adicional, incluindo a avaliação de diferentes modelos de triagem e vigilância de cuidados em países individuais devido aos diferentes sistemas de saúde, à carga de DM1 e aos custos locais do tratamento.
Em alguns, mas não em todos os países de recursos mais baixos, a autoimunidade das ilhotas 4 e o risco genético podem ser mais heterogêneos, adicionando mais

complexidade à triagem]. Os países de recursos mais baixos geralmente têm taxas mais altas de CAD e mortalidade associada; no entanto, as menores incidências de DM1 podem tornar os esforços de triagem menos econômicos. As prioridades nesses países permanecem no acesso e nas melhorias nos cuidados clínicos para DM1 em estágio 3, juntamente com o diagnóstico etiológico correto.

A aprovação de terapias preventivas, como o teplizumab, acrescenta custos de tratamento significativos ao retardo da progressão da DM1. No entanto, tais esforços podem resultar em benefícios substanciais para a saúde que justificam a sua relação custo-eficácia. No entanto, são claramente necessárias opções adicionais de menor custo.

Esforços para retardar a progressão do DM1: esforços de prevenção primária e secundária
Uma lista crescente de terapias demonstrou a capacidade de retardar a perda de células beta no estágio 3 do DM1 [A] .
Os provedores são aconselhados a encorajar pessoas em todos os estágios do DM1 a participar de estudos de pesquisa [E] .
Teplizumab é uma opção aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para retardar a progressão do DM1 em estágio 2 a ser considerada em indivíduos em estágio 2 [C] .

Os ensaios de intervenção no DM1 em estágio inicial precisam ser inclusivos para todas as crianças e jovens, independentemente da localização geográfica e dos sistemas de saúde [E] .

Há necessidade de registros para documentar resultados de longo prazo em pessoas que utilizam terapias aprovadas e não aprovadas [E] .

Embora várias terapias imunológicas e metabólicas tenham sido estudadas, o teplizumabe, um anticorpo monoclonal direcionado ao marcador de superfície das células T CD3, é a única terapia que, até o momento, foi aprovada por uma agência reguladora para uso no retardo da progressão do Estágio 2 para o Estágio 3 do DM1.

Estão em andamento ensaios com outros medicamentos direcionados a (1) respostas autoimunes; (2) apresentação de antígenos; (3) desregulação glicêmica; e (4) estresse/disfunção das células beta.
Intervenções em DM1 estágio 3
Intervenções de estágio 3 ou estudos de "novo início" buscam interromper a condição, preservar a função residual das células beta e potencialmente atrasar ou prevenir complicações do DM1 em crianças e adultos estágio 3 recém-diagnosticado (6–12 semanas). Vários esforços foram feitos para intervir neste estágio relativamente tardio devido à facilidade de identificar pessoas que ainda podem receber benefícios. Vários agentes demonstraram capacidade de atrasar o declínio do peptídeo C no estágio 3, a saber, ciclosporina, teplizumabe, abatacepte, alefacepte, rituximabe, golimumabe, globulina antitimócito em baixa dose, verapamil, imatinibe e baricitinibe.
Com base na aprovação existente nos EUA do teplizumab para intervenção na Fase 2 do DM1, e no estudo PROTECT recentemente publicado que demonstra eficácia na Fase 3 da DM1 [124], o teplizumab pode tornar-se o primeiro agente a receber aprovação regulamentar para utilização na Fase 3. No futuro, a utilização de terapias combinadas de "indução e manutenção", impulsionadas pela fase do indivíduo, risco genético e biomarcadores de resposta, provavelmente fornecerá meios mais eficazes de preservar a função das células beta na DM1 .

Teplizumab: Oportunidades e Desafios
A aprovação do teplizumabe nos EUA em novembro de 2022 para retardar o desenvolvimento do DM1 em estágio 3 marcou um marco importante. O teplizumabe é um anticorpo monoclonal direcionado ao CD3 que preserva a função das células beta em pessoas com DM1 em estágio 3 e

retarda o início do DM1 em estágio 3 em pessoas em estágio 2 .

Os desafios com o uso do teplizumab incluem sua indicação limitada para DM1 em estágio 2 (ou seja, poucas pessoas estão sendo identificadas atualmente), alto custo (US$ 194.000) e dificuldades logísticas com seu curso de infusão de 14 dias.
É importante observar que o ensaio clínico que levou à aprovação do teplizumabe pela FDA dos EUA incluiu apenas 76 parentes de pessoas com DM1 que tinham DM1 em estágio 2, quase todos brancos, não hispânicos. Embora sua eficácia em retardar o diagnóstico clínico de DM1 em pessoas sem histórico familiar de DM1 e outros grupos raciais/étnicos não tenha sido formalmente estudada, a indicação aprovada pela FDA abrange todas as pessoas (8 anos ou mais) com DM1 em estágio 2. Embora aprovado pela FDA, não é amplamente acessível globalmente, restringindo seu status de padrão de atendimento. No entanto, quando aprovado, pode ser oferecido a pessoas com DM1 em estágio 2.

Conclusões
A triagem para DM1 em estágio inicial é uma ferramenta importante para pesquisadores e clínicos. Conforme evidenciado pelo sucesso dos programas direcionados à história familiar e à população em geral, a triagem e o estadiamento fornecem oportunidades importantes para reduzir a CAD, iniciar a educação antes que a insulina seja necessária, oferecer imunoterapias modificadoras da condição e incentivar a participação em estudos que buscam retardar a progressão para DM1 em estágio 3. Nos próximos anos, os programas de triagem da população em geral se expandirão e uma coorte crescente de pessoas com DM1 em estágio 1 e estágio 2 será identificada. Conforme detalhado ao longo desta diretriz, crianças e jovens com DM1 em estágio inicial devem receber educação personalizada sobre Diabetes, avaliações metabólicas programadas e suporte psicológico apropriado. Finalmente, com a aprovação do teplizumabe no DM1 em estágio 2 nos EUA, uma lista crescente de agentes capazes de retardar o declínio das células beta e melhorar as ferramentas para triagem e estadiamento do DM1, os programas clínicos e de pesquisa continuarão a evoluir rapidamente.

04 - FDA APROVA SUSVIMO PARA EDEMA MACULAR DIABÉTICO

Principais Conclusões:

A aprovação foi apoiada pelos resultados de 1 ano do estudo de fase 3 Pagoda.

Susvimo também é aprovado para degeneração macular úmida relacionada à idade.

A decisão foi apoiada por dados positivos de 1 ano do estudo de fase 3 Pagoda, no qual Susvimo (injeção de ranibizumabe, Genentech) 100 mg/mL semestral produziu melhorias sustentadas da visão que não foram inferiores às melhorias da visão naqueles que receberam injeções intravítreas mensais de 0,5 mg de ranibizumabe. Além disso, a segurança foi consistente com o perfil conhecido para Susvimo.

O Susvimo fornece ranibizumabe continuamente por meio da plataforma de entrega de porta e é o "primeiro e único tratamento aprovado pela FDA que demonstrou manter a visão em pessoas com DME com menos tratamentos do que as injeções oculares padrão", disse o comunicado.

Esta é a segunda indicação do Susvimo, que também é aprovado para o tratamento da degeneração macular úmida relacionada à idade.

“Susvimo apresenta uma alternativa de tratamento única e conveniente para

injeções oculares de rotina para pessoas com uma condição ocular que pode levar à cegueira", disse Levi Garraway, MD, PhD, diretor médico e chefe de desenvolvimento global de produtos na Genentech, no comunicado. "À medida que a prevalência global dessa condição continua a crescer, a aprovação de hoje da FDA para o Susvimo reflete nossa dedicação à inovação e à melhoria da experiência do paciente."

05 - METFORMINA DIÁRIA PREVINE DIABETES TIPO 2 ENTRE PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA

Principais conclusões:
A incidência cumulativa de doenças não transmissíveis foi menor entre aqueles que receberam metformina associada a dieta mediterrânea.

A metformina reduziu significativamente o Diabetes tipo 2 em pacientes com síndrome metabólica.

Participantes com síndrome metabólica que receberam 1.700 mg de metformina diariamente com ou sem intervenção na dieta mediterrânea tiveram incidência reduzida de Diabetes em comparação ao placebo, de acordo com descobertas publicadas no Diabetes Care.

A síndrome metabólica é um fator de risco significativo para múltiplas doenças não transmissíveis (DNTs), incluindo Diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e câncer. Estudos anteriores mostraram que a dieta mediterrânea pode reduzir a prevalência da síndrome metabólica e potencialmente revertê-la.

Além disso, pesquisadores descobriram recentemente muitas propriedades adicionais da metformina que podem ter um efeito protetor potencial em vários distúrbios, escreveram Patrizia Pasanisi, MD , diretora de pesquisa nutricional e metabolômica na Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori em Milão, e colegas. No entanto, pesquisas adicionais sobre sua capacidade de prevenir DNTs são necessárias.

Pesquisadores conduziram o estudo Metformin and Dietary Restriction to Prevent Age-Related Morbid Events in People With Metabolic Syndrome (MeMeMe) para investigar como a metformina diária com ou sem adesão à dieta mediterrânea impactaria a incidência cumulativa de DNTs importantes entre pessoas com síndrome metabólica.
O estudo controlado randomizado incluiu 1.442 participantes (idade média de 62,5 anos) que foram designados para um dos quatro grupos de tratamento: 1.700 mg diários de metformina oral e intervenção com dieta mediterrânea (n = 358); intervenção com dieta mediterrânea e placebo (n = 368); metformina isoladamente (n = 373); e placebo (n = 343).

O acompanhamento médio foi de 3 anos, com os participantes acompanhados por no máximo 5 anos.

A incidência cumulativa de DNTs serviu como resultado primário do estudo; os pesquisadores também mediram a incidência de Diabetes tipo 2 e a prevalência variável da síndrome metabólica como resultados secundários.

Além disso, eles mediram a adesão à dieta mediterrânea por meio de um diário de frequência alimentar de 24 horas, que foi pontuado com base na conformidade com as recomendações alimentares, e coletaram uma amostra de sangue anual para diagnosticar diabetes.

Pasanisi e colegas descobriram que, após 1 ano de intervenção, os grupos que receberam apenas metformina e os que receberam metformina mais dieta mediterrânea apresentaram redução significativa no peso corporal, no IMC e na glicemia em comparação com qualquer um dos grupos placebo.

A incidência de DCV e câncer não diferiu entre os grupos, com mortalidade por câncer ocorrendo apenas nos grupos tratados com metformina.

Além disso, os pesquisadores descobriram que a incidência cumulativa das DNTs estudadas foi significativamente menor nos grupos que receberam apenas metformina (6,9 casos por 100 pessoas-ano) e que receberam metformina mais dieta mediterrânea (6,7 casos por 100 pessoas-ano) em comparação com os grupos que receberam placebo mais dieta mediterrânea (13,3 casos por 100 pessoas-ano) e placebo apenas (11,3 casos por 100 pessoas-ano). Comparado com o grupo placebo sozinho, o HR ajustado para DNTs pareceu mais baixo para o grupo de intervenção com metformina mais dieta mediterrânea (aHR = 0,48; IC de 95%, 0,29-0,82) e o grupo metformina sozinha (aHR = 0,51; IC de 95%, 0,3-0,86), sem efeito significativo observado no grupo placebo mais intervenção com dieta mediterrânea
(aHR = 1,09; IC de 95%, 0,7-1,7), os pesquisadores notaram que esses resultados persistiram após ajustes para idade, IMC basal e sexo.

No entanto, essas diferenças foram em grande parte devido à redução significativa de Diabetes tipo 2 nos grupos que receberam metformina, escreveram os pesquisadores. Eles identificaram 48 casos de Diabetes tipo 2 nos grupos placebo vs. sete casos nos grupos metformina. Comparado com o grupo placebo, eles descobriram que a incidência de Diabetes tipo 2 foi 80% menor (HR = 0,2; IC de 95%, 0,1-0,55) no grupo metformina e 92% menor (HR = 0,08; IC de 95%, 0,02-0,35) no grupo metformina mais dieta mediterrânea. Ajustes para idade, IMC basal e sexo não alteraram esses resultados.

Os pesquisadores observaram diversas limitações no estudo, incluindo a falta de testes de tolerância à glicose no início e no acompanhamento, e a potencial falha no diagnóstico de todos os casos de Diabetes. “A metformina diária é eficaz na prevenção do Diabetes, mas não de outras DNTs, em pessoas selecionadas com base na síndrome metabólica”, escreveram Pasanisi e colegas.