ISSN 1517-6428

Impresso Especial
9912298509 DR/SPM
ANAD
CORREIOS

Diabetes Clínica News

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 24 À 28

FEVEREIRO

2025

ÍNDICE

01 - COMPLICAÇÕES OFTÁLMICAS OBSERVADAS APÓS O USO DE AGONISTAS DO GLP-1 02

02 - DIABETES TIPO 2 E EVENTOS CARDIOVASCULARES MAIORES NA ATEROSCLEROSE 03

03 - AKERO THERAPEUTICS RELATA RESULTADOS PRELIMINARES MOSTRANDO REVERSÃO ESTATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA DA CIRROSE COMPENSADA (F4) RELACIONADA A MASH — POR ANÁLISES DE COMPLETER E ITT — NA SEMANA 96 NO ESTUDO SYMMETRY DE FASE 2B 04

04 - DESEMPENHO PROGNÓSTICO DA AVALIAÇÃO CLÍNICA EM DUAS ETAPAS NA DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA 06

05 - ESTUDO ESCLARECE COMO A PROTEÍNA AFETA A CAPACIDADE DE SECRETAR INSULINA NO DIABETES TIPO 2 07

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 - COMPLICAÇÕES OFTÁLMICAS OBSERVADAS APÓS O USO DE AGONISTAS DO GLP-1

— Não É Possível Determinar Um Nexo Causal, Dizem Pesquisadores

Embora não tenha sido possível determinar a causalidade, uma série de casos retrospectivos identificou nove pacientes que desenvolveram complicações oftálmicas durante o tratamento com semaglutida (Ozempic, Wegovy) ou tirzepatida (Mounjaro, Zepbound).

Uma pesquisa com neuro-oftalmologistas revelou sete casos de neuropatia óptica anterior isquêmica não arterítica (NAION), um caso de papilite bilateral e um caso de maculopatia média aguda paracentral (PAMM), relataram Bradley J. Katz, MD, PhD, do *John A. Moran Eye Center* da *University of Utah Health em Salt Lake City.*

"Neste estudo de série de casos, não foi possível determinar se há uma ligação causal entre esses medicamentos e as complicações oftálmicas relatadas", concluíram os autores. "Em alguns casos, levantamos a hipótese de que a correção rápida da hiperglicemia induzida por esses medicamentos, em vez de um efeito tóxico dos medicamentos, poderia estar associada às complicações oftálmicas relatadas."
A coautora Judith Warner, MD, também do *John A. Moran Eye Center,* disse *ao MedPage Today* que "pessoas com Diabetes que tomam esses medicamentos precisarão ter um nível maior de vigilância, especialmente no início".

Embora os distúrbios sejam incomuns, "o uso desses medicamentos está aumentando drasticamente nos EUA", ela observou. Relatórios anteriores associaram a semaglutida a um risco maior de NAION e perda rápida de peso com cirurgia bariátrica ou medicamentos para um possível risco aumentado de retinopatia diabética. A Academia Americana de Oftalmologia e a Sociedade Norte-Americana de Neuro-Oftalmologia orientam que pacientes que sofram perda de visão enquanto em uso de semaglutida devem interromper o tratamento e procurar atendimento oftalmológico.

A iniciativa para o novo relatório foi um paciente da *University of Utah Health* que desenvolveu NAION um dia após iniciar o semaglutide. Os autores questionaram membros da *North American Neuro-Ophthalmology Society* sobre casos semelhantes e "vejam só, eles surgiram", disse Warner.

NAION geralmente ocorre em pessoas com mais de 50 anos que repentinamente têm perda de visão indolor, ela disse. "A perda de visão geralmente é tão ruim quanto será no dia em que ocorre. Então, geralmente há uma pequena quantidade de recuperação -- uma ou duas linhas do gráfico de visão -- e talvez um pouco de melhora do campo de visão."

A condição parece ser desencadeada quando o nervo óptico se edemacia, diminuindo seu suprimento de sangue, ela explicou. Isso pode acontecer quando os níveis de glicose caem rapidamente quando uma pessoa está controlando rapidamente seu Diabetes, ela acrescentou.

Em um comentário que acompanha Maberley, MSc, MD, da Universidade

de Ottawa, em Ontário, e colegas observaram que estudos epidemiológicos produziram descobertas conflitantes sobre possíveis ligações entre agonistas do receptor GLP-1 e NAION.

"Estima-se que até 2030, 30 milhões de prescrições de GLP-1 terão sido dispensadas nos EUA. Apesar da raridade da NAION, o grande número de usuários desses medicamentos pode se traduzir em um número significativo de casos de NAION", escreveram. "Estudos epidemiológicos futuros com métodos robustos são urgentemente necessários para quantificar com precisão esse risco."
Papilite diabética se refere ao edema do nervo óptico com visão normal em um paciente com diabetes e normalmente não é sintomático, disse Warner.

"Quase nunca está nos dois olhos ao mesmo tempo, mas pode acontecer em um olho e depois no outro. Às vezes, se transforma em NAION."

No caso da papilite no novo relatório, "uma paciente conseguiu controlar bem a glicemia, perdeu muito peso e então apresentaou edema do nervo óptico. Então aconteceu com o outro olho", disse Warner. "Felizmente para ela, ela não perdeu nenhuma visão."
PAMM é um distúrbio do fluxo sanguíneo relacionado à retina. "Ele geralmente afeta a visão central e é irreversível. A causa é desconhecida, mas pode ser semelhante ao mecanismo de retinopatia diabética grave", observou Warner.

O que os oftalmologistas devem fazer diante da série de casos e de outros relatos?
"Devido à associação da semaglutida com piora temporária da retinopatia diabética, ao aumento da incidência de edema macular diabético e à preocupação de que a correção rápida da hiperglicemia possa induzir papilite, os médicos que prescrevem este medicamento a seus pacientes com Diabetes tipo 2 devem considerar um regime medicamentoso que reduza mais gradualmente o nível de HbA1c", escreveram os autores.

Os nove pacientes incluídos nesta série de casos tinham uma idade média de 57,4 (faixa de 37-77), e 56% eram mulheres. Todos os pacientes foram inicialmente consultados em um ambiente comunitário. Dos sete com NAION, quatro estavam tomando semaglutida, e três estavam tomando tirzepatida. Seis tinham pelo menos um fator de risco vascular — hipertensão, hiperlipidemia e/ou Diabetes tipo 2 — e cinco tinham edema bilateral do nervo óptico.
Os autores observaram que outros medicamentos foram associados à NAION, incluindo medicamentos para disfunção erétil (possivelmente porque podem causar hipertensão noturna), o medicamento antiarrítmico amiodarona e o medicamento para hepatite/câncer interferon alfa. Nenhum dos pacientes neste relatório estava tomando esses medicamentos.

02 - DIABETES TIPO 2 E EVENTOS CARDIOVASCULARES MAIORES NA ATEROSCLEROSE

A seguir, um resumo de *"Contribution of type 2 Diabetes to major adverse cardiovascular events (MACE) in a long-term observational study with different stages of atherosclerosis,* publicado na edição de janeiro de 2025 da *Endocrinology* por Mader et al.

Pesquisadores conduziram um estudo retrospectivo para investigar eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) em pacientes com ou sem Diabetes tipo 2 (DM2) que apresentavam lesões ateroscleróticas coronárias menores ou doença arterial periférica sintomática.
Eles incluíram 1.238 pacientes de 2 estudos de coorte de longo prazo. Os pacientes foram submetidos a angiografia coronária e/ou ultrassonografia para avaliar o grau de aterosclerose, categorizado como sem aterosclerose (n = 332; Grupo I),

aterosclerose menor (n = 425; Grupo II) e aterosclerose maior (n = 481; Grupo III). Eventos cardiovasculares foram registrados em um acompanhamento médio de 7,1 anos (Q1 = 3,6 anos, Q2 = 7,1 anos, Q3 = 11,3 anos), totalizando 9.533 pacientes-ano. O estudo testou se o DM2 confere um aumento consistente do risco relativo em todos os estágios da aterosclerose, usando MACE de 3 pontos como desfecho primário.

Os resultados mostraram que MACE incidente ocorreu em 681 pacientes (51%) e o MACE foi mais frequente em pacientes com DM2 do que aqueles sem DM2 (*P* < 0,001), as taxas de MACE foram maiores no grupo III (58,1%) em comparação ao grupo II (34,1%) e grupo I (19,1%) (grupo I vs grupo II vs grupo III, *P* < 0,001). Na regressão de Cox, o DM2 foi um preditor de MACE em análises univariadas (HR = 2,43 [1,88–3,14], P < 0,001) e após ajuste multivariado para fatores de risco cardiovascular e graus de aterosclerose (HR = 1,37 [1,02–1,84], *P* = 0,034). Os graus de aterosclerose também previram MACE em análises univariadas (HR = 3,19 [2,75–3,70], *P < 0,001) e multivariadas (HR = 1,61 [1,31–1,98], P <* 0,001), ajustando para fatores de risco cardiovascular, incluindo DM2.

Os pesquisadores concluíram que o DM2 aumenta independentemente o risco de MACE em todos os estágios da aterosclerose, independentemente das características anatômicas ou morfológicas específicas das lesões ateroscleróticas.

03 - AKERO THERAPEUTICS RELATA RESULTADOS PRELIMINARES MOSTRANDO REVERSÃO ESTATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA DA CIRROSE COMPENSADA (F4) RELACIONADA A MASH — POR ANÁLISES DE COMPLETER E ITT — NA SEMANA 96 NO ESTUDO SYMMETRY DE FASE 2B

Entre os pacientes com biópsias iniciais e na semana 96, 39% do grupo de 50 mg de EFX (p=0,009) demonstraram melhora de ≥1 estágio na fibrose sem piora do MASH, representando um tamanho de efeito de 24% em relação aoplacebo em 15%.

A Akero Therapeutics, Inc. (Nasdaq: AKRO), uma empresa que desenvolve tratamentos transformacionais para pacientes com doenças metabólicas graves marcadas por alta necessidade médica não atendida, divulgou os resultados preliminares da semana 96 do SYMMETRY, um estudo de Fase 2b que avalia a eficácia e a segurança de seu principal produto candidato efruxifermina (EFX) em pacientes com cirrose compensada confirmada por biópsia (F4), Child-Pugh Classe A, devido à esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH). Entre os pacientes com biópsias de linha de base e da semana 96 (n=134), 39% dos pacientes tratados com 50 mg de EFX (n=46) (p=0,009) apresentaram reversão da cirrose sem piora da MASH, em comparação com 15% para placebo (n=47).

Na população com intenção de tratar (ITT) (n=181), com todas as biópsias perdidas na semana 96 tratadas como falhas, 29% dos pacientes no grupo de EFX 50 mg (n=63) (p=0,031) apresentaram reversão da cirrose sem piora do MASH, em comparação com aproximadamente 12% no grupo placebo (n=61).

Com mais que o dobro do tamanho do efeito das semanas 36 para 96 no grupo de 50 mg (de 10% para 24%), o estudo SYMMETRY ressalta o benefício do tratamento mais longo com EFX para pacientes com cirrose compensada (F4).

Em um subgrupo de pacientes com biópsias na linha de base e na semana 96 que *não* estavam tomando GLP-1 na linha de base (n=97), 45% no grupo de 50 mg de EFX

apresentaram reversão da cirrose sem piora do MASH (n=29) (p=0,009) em comparação com 17% para placebo (n=36), sugerindo que a reversão observada da cirrose não foi atribuível à terapia com GLP-1.

"Até hoje, não tivemos a perspectiva de um tratamento eficaz para cirrose compensada devido a MASH, que está associada a altas taxas de morbidade e mortalidade de curto prazo", disse Mazen Nourredin, MD, Professor de Medicina e Hepatologista de Transplante no *Houston Methodist Hospital* e principal pesquisador do estudo SYMMETRY. "Agora temos motivos para ser otimistas sobre o potencial futuro do EFX como um tratamento muito necessário para cirrose, se aprovado.

HOUSTON Methodist LEADING MEDICINE

Resumo Do Endpoint Reversão Da Cirrose Da Semana 96

Resumo Das Alterações Da Semana 96 Nas Principais Medidas Não Invasivas De Fibrose E Lesão Hepática

Todos os pacientes com biópsias iniciais e na semana 96 os 47 pacientes randomizados e dosados que tiveram biópsias ausentes na semana 96 são tratados como falhas na análise ITT (sem imputação) biópsias pontuadas independentemente por dois patologistas; terceiro disponível para julgar (o que não era necessário) $p<0,05$, ** $p<0,01$, versus placebo (teste de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)

"Acreditamos que o primeiro relatório público de hoje sobre a reversão da cirrose devido a MASH, seja por análise de completer ou ITT, diferencia o EFX de outros tratamentos aprovados ou experimentais no cenário de MASH como um composto com potencial transformacional", disse Andrew Cheng, MD, Ph.D., presidente e CEO da Akero. "Estamos ansiosos para continuar a avaliação de 50 mg de EFX em nosso estudo de Fase 3 SYNCHRONY *Outcomes* em andamento em pacientes com cirrose compensada devido a MASH."

A reversão da cirrose, quantificada por um consenso de dois histopatologistas, é apoiada por melhorias em medidas não invasivas de fibrose e lesão hepática.
* $p<0,05$, *** $p<0,001$, versus placebo (MMRM)

Foi relatado que o EFX foi geralmente bem tolerado. Não houve mortes no EFX, mas uma morte no braço placebo devido à pneumonia. Nenhum dos Eventos Adversos Sérios foi determinado como relacionado ao medicamento do estudo. Em ambos os grupos EFX, os eventos adversos (EAs) mais frequentes foram de grau 1 ou 2, de origem gastrointestinal (diarreia, náusea e aumento do apetite) e de natureza transitória.

Sobre A Cirrose Devido A Mash

A cirrose devido a MASH (esteato-hepatite associada à disfunção metabólica) é uma doença com risco de morte, com alto risco de insuficiência hepática, câncer e, eventualmente, morte. Até 2030, estima-se que 3 milhões de americanos terão cirrose MASH, que é a causa de crescimento mais rápido de transplantes de fígado e câncer de fígado nos Estados Unidos e na Europa.

Sobre o Estudo SYMMETRY

O estudo SYMMETRY de Fase 2b é um ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose em pacientes adultos com cirrose compensada confirmada por biópsia (F4, Child-Pugh A) devido a MASH. O estudo incluiu um total de 182 pacientes, randomizados para receber dosagem subcutânea semanal de 28 mg ou 50 mg de EFX, ou placebo por 36 semanas, 181 dos quais receberam pelo menos uma dose no

estudo. O desfecho primário de eficácia para o estudo foi a proporção de pacientes que atingiram pelo menos uma melhora de fibrose em estágio sem piora de MASH na semana 36. As medidas secundárias da semana 96 incluíram melhora de fibrose em estágio ≥ 1 e nenhuma piora de MASH, resolução de MASH, alteração da linha de base em enzimas hepáticas, marcadores não invasivos de fibrose hepática, controle glicêmico e lipoproteínas, bem como medidas de segurança e tolerabilidade.

Sobre o EFX

Efruxifermin (EFX), o principal candidato a produto da Akero para MASH, está atualmente sendo avaliado em três estudos de Fase 3 em andamento. Em vários estudos de Fase 2, observou-se que o EFX reverte a fibrose (incluindo cirrose compensada), resolve o MASH, reduz marcadores não invasivos de fibrose e lesão hepática e melhora a sensibilidade à insulina e o perfil de lipoproteína. Este perfil holístico oferece o potencial de abordar o complexo estado de doença multissistêmica de todos os estágios do MASH, incluindo melhorias nos fatores de risco de lipoproteína ligados à doença cardiovascular - a principal causa de morte entre pacientes com MASH. Projetado para imitar o perfil de atividade biológica do FGF21 nativo, o EFX foi projetado para oferecer dosagem conveniente uma vez por semana e tem sido geralmente bem tolerado em ensaios clínicos até o momento.■

04 - DESEMPENHO PROGNÓSTICO DA AVALIAÇÃO CLÍNICA EM DUAS ETAPAS NA DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA

Destaques

A abordagem de 2 etapas do índice de fibrose-4 (FIB-4)/medição da rigidez hepática (LSM) pode prever eventos relacionados ao fígado Realizar LSM apenas para pacientes com FIB-4 intermediário oferece um prognóstico semelhante ao LSM para todos os pacientes

A substituição do LSM pelas pontuações Agile ou FAST não melhora ainda mais o prognóstico

Antecedentes e Objetivos

As diretrizes atuais recomendam uma abordagem de 2 etapas para estratificação de risco em pacientes com doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) com índice de Fibrose-4 (FIB-4) seguido por medição da rigidez hepática (LSM) por elastografia transitória controlada por vibração (VCTE) ou testes de segunda linha semelhantes. Este estudo teve como objetivo examinar o desempenho prognóstico desta abordagem.

Métodos

O VCTE-Prognosis Study foi um estudo longitudinal de pacientes com MASLD que foram submetidos a exames VCTE em 16 centros dos EUA, Europa e Ásia com acompanhamento subsequente para eventos clínicos. O desfecho primário foi eventos incidentes relacionados ao fígado (LREs), definidos como descompensação hepática e/ou carcinoma hepatocelular.

Resultados

De 12.950 pacientes (idade média de 52 anos, 41% mulheres, 12,1% LSM >12 kPa), FIB-4 basal, em pontos de corte de 1,3 (ou 2,0 para idade ≥65) e 2,67, classificou 66,3% como baixo risco e 9,8% como alto risco, deixando 23,9% na zona de risco intermediário. Após classificar os pacientes FIB-4 intermediários como baixo risco se LSM fosse <8,0 kPa e alto risco se LSM fosse >12,0 kPa, 81,5%, 4,6% e 13,9% da coorte completa foram classificados como baixo, intermediário e alto risco, respectivamente. Em um acompanhamento mediano (IQR) de 47 (23-72) meses, 248 (1,9%) pacientes desenvolveram LREs. A incidência cumulativa de LREs em 5 anos foi

de 0,5%, 1,0% e 10,8% nos grupos de baixo, intermediário e alto risco, respectivamente. A substituição do LSM pelo Agile 3+, Agile 4 e FAST não reduziu a zona de risco intermediário nem melhorou a previsão de eventos. A classificação de pacientes FIB-4 intermediários pelo LSM <10 kPa (baixo risco) e >15 kPa (alto risco) reduziu a zona de risco intermediário, mantendo o desempenho da previsão.

Conclusões

A abordagem não invasiva de duas etapas por FIB-4 seguida por LSM é eficaz na classificação de pacientes com diferentes riscos de LREs.

Impacto e Implicações

A doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) está emergindo como uma das principais causas de cirrose e carcinoma hepatocelular em todo o mundo, mas apenas uma minoria de pacientes desenvolverá essas complicações. Portanto, é necessário usar testes não invasivos em vez de biópsia hepática para estratificação de risco. Além disso, como a maioria dos pacientes com MASLD é atendida em cuidados primários em vez de ambientes especializados, o custo e a disponibilidade dos testes devem ser levados em consideração. Neste estudo multicêntrico, o uso do índice Fibrosis-4 seguido pela medição da rigidez hepática por elastografia transitória controlada por vibração identificou efetivamente os pacientes que mais tarde desenvolveriam eventos relacionados ao fígado. Os resultados apoiam as recomendações atuais de várias diretrizes regionais sobre um caminho de tratamento clínico baseado em testes não invasivos para diagnosticar fibrose hepática avançada.

05 - ESTUDO ESCLARECE COMO A PROTEÍNA AFETA A CAPACIDADE DE SECRETAR INSULINA NO DIABETES TIPO 2

Um novo estudo identificou que uma proteína específica comumente encontrada em pessoas com Diabetes tipo 2 pode afetar a secreção de insulina entre aqueles com a doença.

Pesquisadores da Universidade de Lund e da Universidade de Newcastle descobriram que a proteína IGFBP7 pode prejudicar a função das células beta em pessoas com Diabetes tipo 2 e afetar sua capacidade de secretar insulina.

Estudos anteriores destacaram que a secreção reduzida de insulina pode desencadear altos níveis de glicose no sangue, o que está associado a problemas de saúde graves, como danos nos nervos e doenças cardiovasculares .

A proteína IGFBP7 ajuda a controlar a disponibilidade de fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) em fluidos e tecidos corporais e aumenta ou diminui a ligação dos IGFs a outras moléculas chamadas receptores.

O autor sênior Efraim Westholm disse: “É uma proteína interessante de estudar, pois não se sabe como ela afeta a secreção de insulina.

“IGFBP7 também parece ser importante para outros órgãos além do pâncreas, como o coração, o fígado e os rins.”

Ele acrescentou: “Precisamos ver o panorama geral quando se trata de Diabetes tipo 2, e seria interessante se o IGFBP7 pudesse ser usado como um alvo de medicamento para tratamentos futuros que podem melhorar a função de vários órgãos”.

De acordo com as descobertas, níveis mais altos da proteína IGFBP7 foram identificados nas células beta de pessoas que vivem com Diabetes tipo 2 em comparação com aquelas sem a doença.

“Acreditamos que nossa descoberta pode ser uma parte importante da explicação de por que vemos uma redução da secreção de insulina no Diabetes tipo 2.”

Ao desativar o gene IGFBP7, os pesquisadores descobriram que a secreção de insulina melhorou, sugerindo que a proteína pode ser um alvo de medicamentos para Diabetes tipo 2.

O professor Eliasson disse: “Precisamos conduzir mais estudos com células de mais participantes para entender melhor como a proteína é expressa para determinar qual papel ela desempenha no Diabetes tipo 2.

“Esperamos que o conhecimento possa ser usado para desenvolver novos medicamentos no futuro. Uma opção de tratamento pode ser reduzir a expressão da proteína em pessoas com Diabetes tipo 2 para melhorar a secreção de insulina.”