ISSN 1517-6428

Impresso Especial
9912298509 DR/SPM
ANAD
CORREIOS

Diabetes Clínica News

REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 03 À 07

MARÇO

2025

ÍNDICE

01 - EFEITOS A LONGO PRAZO DA EMPAGLIFLOZINA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA 02

02 - SOTAGLIFLOZINA REDUZ RISCO DE MACE EM 23% EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2 E DRC 09

03 - AID É UMA OPÇÃO BENÉFICA E SEGURA PARA MELHORAR A HBA1C ENTRE PACIENTES COM DIABETES TIPO 2 DEPENDENTES DE INSULINA: JAMA ....., ... 10

04 - NÍVEIS DE LDH IDENTIFICADOS COMO BIOMARCADORES POTENCIAIS PARA SÍNDROME METABÓLICA E GRAVIDADE DA DOENÇA HEPÁTICA 11

05 - NOVO ANTICORPO PODE AJUDAR A PREVENIR PERDA ÓSSEA E MUSCULAR DEVIDO A MEDICAMENTOS GLP-1 12

06 - GLP-1 REDUZ ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO RECORRENTE EM DIABETES TIPO 2 .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 - EFEITOS A LONGO PRAZO DA EMPAGLIFLOZINA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

No estudo EMPA-KIDNEY, a empagliflozina, um inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2), teve efeitos cardiorrenais positivos em pacientes com doença renal crônica que estavam em risco de progressão da doença. O acompanhamento pós-estudo foi projetado para avaliar como os efeitos da empagliflozina evoluiriam após a descontinuação do medicamento em estudo.

Métodos

No ensaio ativo, pacientes com doença renal crônica foram aleatoriamente designados para receber empagliflozina (10 mg uma vez ao dia) ou placebo correspondente e foram acompanhados por uma mediana de 2 anos. Todos os pacientes tinham uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de pelo menos 20, mas menos de 45 ml por minuto por 1,73 m^2 de área de superfície corporal ou uma TFGe de pelo menos 45, mas menos de 90 ml por minuto por 1,73 m^2 com uma proporção de albumina urinária para creatinina (com albumina medida em miligramas e creatinina medida em gramas) de pelo menos 200. Posteriormente, os pacientes sobreviventes que consentiram foram observados por 2 anos adicionais. Nenhum ensaio com empagliflozina ou placebo foi administrado durante o período pós-ensaio, mas os médicos locais podiam prescrever inibidores de SGLT2 de rótulo aberto, incluindo empagliflozina de rótulo aberto. O desfecho composto primário foi a progressão da doença renal ou morte cardiovascular, conforme avaliado desde o início do período de teste ativo até o final do período pós-teste.

Resultados

Dos 6609 pacientes que foram submetidos à randomização no estudo ativo, 4891 (74%) foram inscritos no período pós-estudo. Durante esse período, o uso de inibidores de SGLT2 de rótulo aberto foi semelhante nos dois grupos (43% no grupo empagliflozina e 40% no grupo placebo). Durante os períodos combinados ativo e pós-estudo, um evento de desfecho primário ocorreu em 865 de 3304 pacientes (26,2%) no grupo empagliflozina e em 1001 de 3305 pacientes (30,3%) no grupo placebo (razão de risco, 0,79; intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,72 a 0,87). Durante o período pós-estudo apenas, a razão de risco para um evento de desfecho primário foi de 0,87 (IC de 95%, 0,76 a 0,99).Durante os períodos combinados, o risco de progressão da doença renal foi de 23,5% no grupo da empagliflozina e de 27,1% no grupo do placebo; o risco do composto de morte ou doença renal em estágio terminal foi de 16,9% e 19,6%, respectivamente; e o risco de morte cardiovascular foi de 3,8% e 4,9%, respectivamente. Não houve efeito da empagliflozina na morte por causas não cardiovasculares (5,3% em ambos os grupos).

Conclusões

Em uma ampla gama de pacientes com doença renal crônica em risco de progressão, a empagliflozina continuou a ter benefícios cardiorrenais adicionais por até 12 meses após sua descontinuação.

A desaceleração da progressão da doença renal crônica e a prevenção da doença renal em estágio terminal (ou seja, a necessidade de diálise de manutenção ou transplante renal) são altamente desejáveis, dados os efeitos adversos associados na qualidade de vida, morbidade e mortalidade cardiovascular e altos custos econômicos. O estudo EMPA-KIDNEY foi estabelecido para avaliar a eficácia e a segurança do inibidor do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2) empagliflozina em uma ampla

gama de pacientes com doença renal crônica em risco de progressão. As descobertas da parte ativa deste estudo e de outros grandes estudos forneceram evidências convincentes de que os inibidores de SGLT2 retardaram substancialmente a progressão da doença renal e reduziram o risco cardiovascular. Os inibidores de SGLT2 também reduziram o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca e lesão renal aguda em pacientes com doença renal crônica e outras condições de alto risco, incluindo Diabetes e insuficiência cardíaca.

Estudos de acompanhamento pós-ensaio testam como os efeitos evoluem após os pacientes pararem de tomar um medicamento em estudo, porque benefícios ou danos adicionais podem surgir após tal descontinuação. O estudo EMPA-KIDNEY foi relativamente curto, porque foi interrompido precocemente para eficácia após uma mediana de 2 anos de acompanhamento. Consequentemente, entre os pacientes que tiveram progressão mais lenta da doença renal crônica, o número de eventos de desfecho primário — um composto de progressão da doença renal ou morte por causas cardiovasculares — foi baixo. O acompanhamento pós-ensaio fornece valor particular por meio da coleta prospectiva de mais desfechos sobre doença renal em estágio terminal, porque esses desfechos demoram mais para serem acumulados do que os substitutos da progressão (por exemplo, a redução percentual na taxa de filtração glomerular estimada [eGFR]). Agora relatamos os efeitos da empagliflozina durante o estudo ativo mais 2 anos de observação pós-ensaio.

Métodos

O estudo EMPA-KIDNEY foi projetado e conduzido pela Universidade de Oxford em colaboração com um comitê diretor (veja os disponíveis com o texto completo deste artigo em NEJM.org). A justificativa do estudo ativo, incluindo seu projeto duplo-cego, controlado por placebo e os principais resultados, foram relatados anteriormente. A autoridade regulatória relevante e o comitê de ética em cada centro participante aprovaram o estudo e seu acompanhamento pós-estudo. O acompanhamento pós-estudo foi um subestudo opcional conduzido em 185 dos 241 centros de estudo (77%) em sete dos oito países originais. Todos os pacientes sobreviventes desses centros participantes eram elegíveis para acompanhamento pós-estudo. O estudo foi financiado pela Boehringer Ingelheim, que junto com a Eli Lilly forneceu financiamento de subsídios para a Universidade de Oxford.
Os dois primeiros e os dois últimos autores escreveram o primeiro rascunho do manuscrito e tomaram a decisão de submetê-lo para publicação. Os autores garantem a completude e a precisão dos dados e a fidelidade do ensaio ao protocolo.

Pacientes

Os pacientes elegíveis eram adultos com uma TFGe ajustada por raça (calculada com o uso da fórmula da Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) de pelo menos 20, mas menos de 45 ml por minuto por 1,73 m^2 de área de superfície corporal, independentemente do nível de albuminúria, ou com uma TFGe de pelo menos 45, mas menos de 90 ml por minuto por 1,73 m^2 com uma proporção urinária de albumina para creatinina de pelo menos 200 mg de albumina por grama de creatinina na visita de triagem para o estudo ativo. Os pacientes deveriam estar tomando uma dose clinicamente apropriada de um inibidor do sistema renina-angiotensina (SRA) de agente único, a menos que o investigador tivesse determinado que tal medicamento não era indicado ou tinha um perfil de efeitos colaterais inaceitável.

Procedimentos

Na visita de acompanhamento final do ensaio ativo, todas as doses não utilizadas de empagliflozina ou placebo do ensaio foram recuperadas dos pacientes e os médicos locais foram informados sobre as conclusões do ensaio. Os investigadores e os pacientes permaneceram inconscientes da sua designação de grupo de ensaio, e nenhum fornecimento adicional de empagliflozina ou placebo do ensaio foi fornecido aos pacientes. Os médicos locais eram livres para prescrever inibidores de SGLT2 de rótulo aberto (incluindo empagliflozina de rótulo aberto) quando os medicamentos eram considerados indicados e estavam disponíveis; esses médicos eram responsáveis pelo acompanhamento de rotina da função renal de acordo com a prática local. O acompanhamento pós-ensaio foi projetado para coletar dados adicionais de eficácia e resultados específicos da causa com relação à mortalidade. O principal método de acompanhamento foi a revisão de prontuários médicos, que foi complementada com dados de registro no Reino Unido e na Malásia.

Se os prontuários médicos não estivessem disponíveis, as informações eram coletadas entrando em contato com os pacientes, um parente ou cuidador ou médicos locais. Em revisões realizadas a cada 6 meses, os investigadores obtiveram detalhes sobre o estado vital dos pacientes, o estado atual de substituição renal, a última medição de creatinina sanguínea e qualquer uso atual de medicamentos relevantes (limitado a inibidores de SGLT2, inibidores de RAS e antagonistas do receptor mineralocorticoide) por meio de um sistema de tecnologia da informação personalizado. Mais de 99% dos casos relatados de doença renal em estágio terminal foram confirmados por investigadores locais, e as mortes relatadas passaram por revisão central e categorização por juízes clínicos de forma cega, de acordo com as definições pré-especificadas que foram desenvolvidas para o ensaio ativo.

Resultados

A avaliação primária pré-especificada pós-ensaio foi o efeito da designação para o grupo empagliflozina durante o ensaio ativo no tempo até o desenvolvimento de um composto de progressão da doença renal ou morte cardiovascular ocorrendo a qualquer momento durante os períodos ativo e pós-ensaio combinados (ou seja, a totalidade do acompanhamento). A progressão da doença renal foi definida como uma redução sustentada da randomização na TFGe de pelo menos 40%, o desenvolvimento de doença renal em estágio terminal, uma TFGe sustentada de menos de 10 ml por minuto por 1,73 m2 ou morte por insuficiência renal. A confirmação de uma TFGe sustentada exigiu a avaliação de valores em duas medições consecutivas realizadas com pelo menos 30 dias de intervalo ou foi assumida se a medida fosse o último valor de TFGe obtido antes da morte, retirada do consentimento ou conclusão do acompanhamento. Em análises primárias, eventos de desfecho primário relatados anteriormente do período de ensaio ativo foram transferidos independentemente dos resultados posteriores de TFGe coletados durante o período pós-ensaio. Como as amostras centrais não foram coletadas durante o período pós-ensaio, todas as medições pós-ensaio baseadas na TFGe foram relativas à medição local da TFGe na linha de base (consulte os Métodos Suplementares para obter detalhes).
O protocolo de acompanhamento pós-ensaio pré-especificou os principais desfechos secundários: progressão da doença renal isoladamente e um composto de doença renal terminal ou morte por qualquer causa. O outro desfecho secundário foi doença renal terminal. Os desfechos terciários foram morte por qualquer causa e, separadamente, morte por causas cardiovasculares e não cardiovasculares (sendo este último o desfecho de segurança para o acompanhamento pós-ensaio); e o desfecho

primário avaliado pelos principais subgrupos de interesse. Esses subgrupos foram avaliados de acordo com o estado do Diabetes, eGFR, razão albumina-creatinina urinária e doença renal primária na randomização com o uso de categorias pré-especificadas para o relatório do ensaio ativo. As análises exploraram o efeito da empagliflozina nos desfechos primários e secundários de acordo com o ano e os valores de eGFR em diferentes janelas de acompanhamento.

Análise Estatística

As análises foram realizadas no banco de dados completo original desenvolvido e mantido pela Universidade de Oxford. Usamos modelos de regressão de riscos proporcionais de Cox pré-especificados que incluíam ajuste para variáveis de linha de base categorizadas especificadas no algoritmo de minimização (idade, sexo, Diabetes previamente diagnosticado, eGFR, razão albumina-creatinina urinária e região geográfica) para estimar razões de risco e intervalos de confiança de 95% para empagliflozina, em comparação com placebo, em análises de tempo para evento. Dados para pacientes sobreviventes que não entraram no acompanhamento pós-ensaio (por exemplo, devido à inscrição em um local não participante ou à falta de vontade de serem incluídos) foram censurados no final do acompanhamento no ensaio ativo. Calculamos estimativas de Kaplan-Meier para o tempo até cada um dos eventos de desfecho primário e secundário. Também calculamos o benefício absoluto por 1000 pacientes que foram designados para receber empagliflozina com base nas diferenças entre grupos nas curvas de Kaplan-Meier. As explorações baseadas em eGFR usaram análise de covariância para estimar a diferença absoluta entre grupos ajustada pela linha de base na eGFR média na última medição local geral e para os quatro subgrupos principais. Abordagens de medidas repetidas de modelo misto foram usadas para estimar a eGFR média em cada ponto de tempo de acompanhamento ao longo de todo o período de acompanhamento com base em medições laboratoriais locais. Detalhes adicionais sobre a análise estatística são fornecidos no Apêndice Suplementar e Protocolo.

Resultados

RECRUTAMENTO E ACOMPANHAMENTO
De maio de 2019 a abril de 2021, um total de 6.609 pacientes foram submetidos à randomização e entraram no período de teste ativo, que durou uma mediana de 2 anos (intervalo interquartil de 1,5 a 2,4).Dos 6253 pacientes com dados no final do ensaio ativo, 1362 (21,8%) não forneceram consentimento para acompanhamento pós-ensaio ou estavam frequentando locais que não puderam participar por razões logísticas (incluindo todos os locais no Japão). Assim, 4891 pacientes foram inscritos no acompanhamento pós-ensaio. Esses pacientes foram acompanhados por uma mediana de 2,0 anos (intervalo interquartil, 2,0 a 2,1). No final do acompanhamento pós-ensaio, os dados sobre o estado vital estavam faltando para 86 pacientes (1,8%), e 7 (0,1%) retiraram o consentimento durante o acompanhamento pós-ensaio.

Os pacientes que foram incluídos no acompanhamento pós-ensaio eram amplamente representativos da população de pacientes com doença renal crônica que estão em risco de progressão da doença, e as características basais na randomização foram semelhantes nos grupos empagliflozina e placebo. A idade média (±DP) desses pacientes na randomização foi de 63±14 anos, 1664 (34,0%) eram mulheres e 2784 de 4891 (56,9%) não tinham Diabetes. A eGFR média foi de 36,9±14,1 ml por minuto por 1,73 m^2. A mediana da razão albumina-creatinina urinária foi de 317 mg de albumina por grama de creatinina

(intervalo interquartil, 44 a 1063); 2393 pacientes (48,9%) tinham uma razão de 300 ou menos; 3487 (71,3%) tinham uma causa não diabética de doença renal crônica. Os pacientes que foram inscritos no acompanhamento pós-teste tinham menos probabilidade de serem asiáticos, eram ligeiramente mais jovens, tinham uma eGFR e uma razão albumina-creatinina urinária ligeiramente mais baixas e tinham um risco ligeiramente maior de insuficiência renal do que aqueles que não entraram no período pós-teste.

Durante os períodos combinados ativo e pós-ensaio, o cegamento das atribuições do grupo de ensaio entre pacientes e investigadores foi mantido em 6578 de 6609 pacientes (99,5%). O ensaio empagliflozina (ou um inibidor de SGLT2 de rótulo aberto) foi usado durante o período de ensaio ativo por 90% dos pacientes no grupo empagliflozina, e 2% daqueles no grupo placebo receberam um inibidor de SGLT2 de rótulo aberto; durante o período pós-ensaio, o uso de inibidores de SGLT2 de rótulo aberto foi semelhante nos dois grupos (43% e 40%, respectivamente). Os pacientes que não iniciaram um inibidor de SGLT2 de rótulo aberto durante o período pós-ensaio eram mais propensos a serem da Ásia, eram menos propensos a ter Diabetes previamente diagnosticado, tinham uma eGFR mais baixa, tinham um risco notavelmente maior de insuficiência renal e eram menos propensos a receber um inibidor de RAS. Durante o acompanhamento pós-ensaio, o uso médio de inibidores de RAS diminuiu ao longo do tempo, mas permaneceu semelhante em ambos os grupos (68% em ambos os grupos).

Durante os períodos combinados ativo e pós-ensaio, o cegamento das atribuições do grupo de ensaio entre pacientes e investigadores foi mantido em 6578 de 6609 pacientes (99,5%). O ensaio empagliflozina (ou um inibidor de SGLT2 de rótulo aberto) foi usado durante o período de ensaio ativo por 90% dos pacientes no grupo empagliflozina, e 2% daqueles no grupo placebo receberam um inibidor de SGLT2 de rótulo aberto; durante o período pós-ensaio, o uso de inibidores de SGLT2 de rótulo aberto foi semelhante nos dois grupos (43% e 40%, respectivamente). Os pacientes que não iniciaram um inibidor de SGLT2 de rótulo aberto durante o período pós-ensaio eram mais propensos a serem da Ásia, eram menos propensos a ter Diabetes previamente diagnosticado, tinham uma eGFR mais baixa, tinham um risco notavelmente maior de insuficiência renal e eram menos propensos a receber um inibidor de RAS. Durante o acompanhamento pós-ensaio, o uso médio de inibidores de RAS diminuiu ao longo do tempo, mas permaneceu semelhante em ambos os grupos (68% em ambos os grupos).

O efeito no resultado primário durante os períodos combinados incluiu um risco de progressão da doença renal (um resultado secundário) que foi 21% menor no grupo da empagliflozina do que no grupo do placebo (23,5% e 27,1%, respectivamente), com uma razão de risco de
0,79 (IC de 95%, 0,72 a 0,87).

O risco de doença renal em estágio terminal foi de 9,0% no grupo empagliflozina e 11,3% no grupo placebo (razão de risco, 0,74; IC de 95%, 0,64 a 0,87) (Tabela S5). Durante o período pós-ensaio, as razões de risco para progressão da doença renal e doença renal em estágio terminal foram de 0,89 (IC de 95%, 0,77 a 1,02) e 0,80 (IC de 95%, 0,66 a 0,98), respectivamente (Fig. S3). Durante os períodos ativo e pós-ensaio combinados, o risco de doença renal em estágio terminal ou morte por qualquer causa foi de 16,9% no grupo empagliflozina e 19,6% no grupo placebo (razão de risco, 0,81; IC de 95%, 0,72 a 0,90), incluindo uma razão de risco de 0,82 (IC de 95%, 0,70 a 0,96) durante o período pós-ensaio.

Com base na diferença absoluta entre grupos (±EP) nas curvas de Kaplan-Meier, um evento de desfecho primário ocorreu em 57±14 pacientes a menos por 1000 habitantes no grupo da empagliflozina do que no grupo do placebo no final do período de teste ativo e em 45±14 pacientes a menos por 1000 habitantes no final dos períodos combinados ativo e pós-teste; doença renal em estágio terminal ocorreu em 26±8 pacientes a menos por 1000 habitantes no grupo da empagliflozina no final do período de teste ativo e em 25±10 pacientes a menos por 1000 habitantes no final do período combinado; e morte ou doença renal em estágio terminal ocorreu em 25±11 e 32±12 pacientes a menos por 1000 habitantes, respectivamente, no final dos dois períodos.

Análise De Subgrupos

Os efeitos relativos no resultado primário foram semelhantes em análises de subgrupos de acordo com o estado basal do Diabetes, eGFR, razão albumina-creatinina urinária e causa primária da doença renal. Os achados foram semelhantes em análises exploratórias post hoc avaliando os efeitos na progressão da doença renal isoladamente de acordo com os principais subgrupos.

Análise Terciária

Durante os períodos combinados ativo e pós-ensaio, o risco de morte por uma causa cardiovascular foi de 3,8% no grupo empagliflozina e 4,9% no grupo placebo (razão de risco, 0,75; IC de 95%, 0,59 a 0,95); nenhum efeito material no risco de morte por causas não cardiovasculares foi observado, com 5,3% em ambos os grupos (razão de risco, 0,97; IC de 95%, 0,79 a 1,20). Houve 301 mortes (9,1%) e 336 mortes (10,2%), respectivamente, por qualquer causa (razão de risco, 0,86; IC de 95%, 0,74 a 1,01).

Análise Exploratória

A eGFR média (±EP) na última medição local durante os períodos ativo e pós-ensaio combinados entre pacientes sem doença renal em estágio terminal foi de 31,4±0,2 ml por minuto por 1,73 m2 ^{no} grupo empagliflozina e 30,6±0,2 ml por minuto por 1,73 m2 ^{no} grupo placebo, para uma diferença absoluta de 0,8 ml por minuto por 1,73 m2 (IC de 95%, 0,1 a 1,4)Essa diferença absoluta não diferiu materialmente em nenhum dos subgrupos principais

Discussão

Conforme relatamos anteriormente no período ativo do estudo EMPA-KIDNEY, a empagliflozina reduziu o risco de progressão da doença renal ou morte cardiovascular (o desfecho primário) durante um período de 2 anos em uma população de pacientes com uma ampla gama de causas de doença renal crônica e níveis de função renal e albuminúria, sem grandes preocupações de segurança. [3] Em nosso relatório atual sobre os resultados de um período de observação pós-estudo de 2 anos no qual o cegamento da atribuição do grupo original foi mantido, descobrimos que porcentagens semelhantes de pacientes nos dois grupos receberam inibidores de SGLT2 de rótulo aberto e que houve importantes benefícios cardiorrenais residuais da atribuição ao grupo empagliflozina após a descontinuação do medicamento do estudo.
Se não houvesse efeito de empagliflozina fora do tratamento pós-teste (ou seja, se a razão de risco tivesse sido 1,0 após a descontinuação do medicamento do teste), os benefícios absolutos seriam observados diminuindo a partir do final do período de teste ativo (veja detalhes na seção Métodos do Apêndice Suplementar).

Em vez disso, observamos que os benefícios absolutos tanto para um evento de desfecho primário composto quanto para morte ou doença renal em estágio terminal foram

inicialmente mantidos.Em termos relativos, o efeito de transferência no evento de desfecho primário foi menor do que o efeito de receber empagliflozina durante o período de teste ativo e pareceu durar até 12 meses, com a maioria dos benefícios adicionais observados nos primeiros 6 meses após o término do teste ativo. Essa descoberta sugere que a maximização dos benefícios clínicos cardiorrenais dos inibidores de SGLT2 na doença renal crônica requer tratamento de longo prazo.
Os mecanismos para quaisquer efeitos persistentes dos inibidores de SGLT2 ainda precisam ser elucidados. A preservação do número de néfrons durante o período de teste ativo pode ter reduzido a hiperfiltração e o risco de doença renal em estágio terminal, e a preservação da função renal pode ter mediado alguns dos benefícios observados pós-teste na morte cardiovascular. Reduções de curto prazo na eGFR com inibição de SGLT2 são revertidas dentro de 4 semanas após a descontinuação, portanto, alguns dos benefícios pós-teste observados nos componentes da eGFR da progressão da doença renal podem ter resultado de tais reversões. No entanto, essa hipótese não explica os benefícios contínuos da empagliflozina na doença renal em estágio terminal.

Os pacientes que não iniciaram um inibidor de SGLT2 de rótulo aberto tiveram o dobro do risco previsto de insuficiência renal do que aqueles que iniciaram um inibidor de SGLT2 após o teste. Esse fenômeno pode refletir alguma incerteza sobre a eficácia da inibição de SGLT2 em pacientes com doença renal crônica mais grave e inércia em mudanças na prática devido ao tempo necessário para aprovações regulatórias ou pagadoras. Esse desequilíbrio prognóstico implica, em particular, que qualquer comparação de resultados entre os pacientes no grupo da empagliflozina que iniciaram um inibidor de SGLT2 após o teste e aqueles no grupo do placebo que não o fizeram será confundida e, portanto, não confiável.
As orientações internacionais atuais sobre o uso de inibidores de SGLT2 na doença renal crônica fornecem recomendações de diferentes dosagens para pacientes que eram elegíveis para o estudo EMPA-KIDNEY com base em diferentes níveis de albuminúria. O acompanhamento mais longo e quase o dobro do número de primeiros eventos de desfecho primário de 990 no período de ensaio ativo para 1866 nos períodos combinados podem nos ajudar a abordar as incertezas resultantes do período de ensaio ativo. Os benefícios da empagliflozina com relação aos eventos de desfecho primário, progressão da doença renal e diferença na TFGe na última medição no final do acompanhamento foram semelhantes, independentemente do nível de albuminúria, bem como do estado de Diabetes, nível de função renal e diagnóstico renal primário. As análises da inclinação da TFGe de longo prazo do período de ensaio ativo também mostraram que a empagliflozina retardou a progressão em todos os subgrupos de albuminúria.
Nosso ensaio foi projetado para garantir que as descobertas fossem amplamente generalizáveis. Outros pontos fortes do ensaio foram seu grande tamanho e amplos critérios de elegibilidade, boa adesão ao ensaio empagliflozina e placebo, a alta taxa de voluntários para acompanhamento pós-ensaio e altos níveis de acompanhamento completo. O acompanhamento pós-ensaio aborda algumas das limitações do ensaio ativo, incluindo seu baixo número de mortes cardiovasculares.

As limitações do estudo pós-ensaio incluem a exclusão de pacientes do Japão (onde os efeitos do tratamento do ensaio ativo foram semelhantes aos de outras regiões). Tal exclusão não distorceu as taxas de risco apresentadas. Além disso, o acompanhamento pós-ensaio se baseou em níveis de creatinina medidos localmente. Não consideramos esse fator uma limitação

fundamental, porque os resultados do ensaio ativo foram semelhantes, independentemente de terem sido usados valores de creatinina central ou local. A falta de dados adicionais sobre hospitalização — que foi uma decisão deliberada para agilizar o acompanhamento pós-ensaio tanto quanto possível — impediu uma avaliação de quaisquer efeitos sobre a hospitalização durante o período pós-ensaio.

O acompanhamento pós-ensaio de nossos pacientes em ensaio ativo forneceu uma quantificação mais completa dos efeitos totais de um curto período de 2 anos de tratamento com empagliflozina, incluindo qualquer efeito residual após a interrupção do medicamento em ensaio. Em uma ampla gama de pacientes com doença renal crônica, a empagliflozina continuou a ter benefícios cardiorrenais adicionais por até 12 meses após sua descontinuação.

02 - SOTAGLIFLOZINA REDUZ RISCO DE MACE EM 23% EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2 E DRC

Principais Conclusões

- A sotagliflozina reduz significativamente os MACE, incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, em pacientes com DT2 e DRC, conforme demonstrado no estudo SCORED.
- O estudo relatou uma redução de 23% em eventos cardiovasculares com sotagliflozina em comparação ao placebo destacando sua eficácia.
- A sotagliflozina, um inibidor duplo do cotransportador de sódio-glicose (SGLT) 1/2, reduziu o risco de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) , incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, em uma análise recente de pacientes com Diabetes tipo 2 (DT2) e doença renal crônica (DRC) .
- Esta análise pré-especificada do ensaio randomizado SCORED, que incluiu quase 11.000 pacientes com risco cardiovascular adicional, relatou uma redução aproximada de 23% na taxa de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular, em comparação com o grupo placebo.
- “Esses resultados demonstram um novo mecanismo de ação — bloqueio combinado com sotagliflozina dos receptores SGLT1 (encontrados no rim, intestino, coração e cérebro) e receptores SGLT2 (encontrados no rim) para reduzir o risco de ataque cardíaco e derrame”, disse Deepak L. Bhatt, MD, MPH, MBA, diretor do Mount Sinai Fuster Heart Hospital, em uma declaração. “Os benefícios observados aqui são distintos daqueles observados com os outros inibidores de SGLT2 muito populacionais em uso clínico generalizado para Diabetes, insuficiência cardíaca (IC) e doença renal.”
- A sotagliflozina foi estudada em várias populações de pacientes abrangendo IC, DT2 e DRC, representando quase 20.000 pacientes. O medicamento foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em maio de 2023 para reduzir o risco de morte cardiovascular, hospitalização por IC e visitas urgentes de IC nessas populações de pacientes.
- O estudo SCORED foi um estudo clínico duplo-cego, controlado por placebo e randomizado que incluiu adultos com DT2, DRC e fatores de risco cardiovascular de 750 locais em 44 países. Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber sotagliflozina oral 200 mg, com a dose aumentada para 400 mg nos primeiros 6 meses, se tolerável, ou placebo. Um placebo correspondente foi prescrito na

mesma frequência de tratamento do regime de intervenção.

- Um desfecho secundário pré-especificado de MACE foi avaliado como eventos iniciais e subsequentes, com infarto do miocárdio total e acidente vascular cerebral total servindo como endpoints post-hoc individuais. Para a análise, os desfechos foram avaliados por intenção de tratar com modelos de riscos proporcionais de risco competitivo para a população geral e por MACE total, em subgrupos pré-especificados por características demográficas e clínicas.
- Inscrevendo 10.584 pacientes, o estudo SCORED atribuiu aleatoriamente 5.292 (50%) à sotagliflozina e 5.292 (50%) ao placebo entre dezembro de 2017 e janeiro de 2020, com um acompanhamento médio de 16 meses. A população tinha uma idade mediana de 69 anos e 4.754 (44,9%) eram mulheres. Um histórico de doença cardiovascular estava presente em quase metade (48,6%) dos pacientes, dos quais 19,9% tinham histórico de infarto do miocárdio, 8,9% tinham histórico de acidente vascular cerebral e 22,4% tinham histórico de revascularização coronária.
- Após a análise, os indivíduos que receberam sotagliflozina apresentaram uma taxa significativamente menor de MACE total do que a coorte placebo (4,8 eventos vs. 6,3 eventos por 100 pessoas-ano; razão de risco [HR], 0,77 [IC 95%, 0,65–0,91]; *P* = 0,0020). Esses efeitos no MACE total foram consistentes entre os subgrupos estratificados, sem evidência de heterogeneidade.
- O tratamento com sotagliflozina também reduziu significativamente a taxa de infarto do miocárdio (1,8 eventos vs. 2,7 eventos por 100 pessoas-ano; HR, 0,68 [IC 95%, 0,52–0,89]; *P* = 0,0041) e acidente vascular cerebral (1,2 eventos vs. 1,8 eventos por 100 pessoas-ano; HR, 0,66 [IC 95%, 0,48–0,91]; *P* = 0,012), em comparação com o placebo.
- Com esses dados, Bhatt e colegas declararam a sotagliflozina o primeiro inibidor de SGLT a demonstrar benefício isquêmico tanto no risco de infarto do miocárdio quanto no risco de acidente vascular cerebral. Como resultado, a equipe solicitou uma investigação mais aprofundada da inibição combinada de SGLT1 e SGLT2 como um possível mecanismo subjacente dessa redução de risco.
- "Este medicamento foi aprovado para reduzir o risco de mortes por causas cardiovasculares, hospitalizações por IC e visitas urgentes ao HF para pacientes com IC ou DT2", acrescentou Bhatt. [2] "Esses dados novos e importantes mostram que ele reduz adicionalmente o risco de ataques cardíacos e derrames, e podemos ver um uso mais disseminado como resultado."

03 - AID É UMA OPÇÃO BENÉFICA E SEGURA PARA MELHORAR A HBA1C ENTRE PACIENTES COM DIABETES TIPO 2 DEPENDENTES DE INSULINA: JAMA

Um ensaio clínico não randomizado descobriu que os níveis de HbA1c diminuíram em um grupo diverso de adultos com Diabetes tipo 2 após o início da administração automatizada de insulina (AID). Os resultados sugerem que a AID pode ser uma opção benéfica e segura para indivíduos dependentes de insulina com Diabetes tipo 2.

O estudo foi publicado no JAMA Network Open por Francisco e colegas

pesquisadores. O Diabetes tipo 2 continua sendo um desafio crescente de saúde pública, no qual muitos usuários de insulina têm dificuldade em controlar seus níveis glicêmicos. Este estudo teve como objetivo determinar se o AID melhoraria o controle glicêmico em adultos com Diabetes tipo 2, um mínimo de três meses de insulina exógena antes da inscrição. Este foi um estudo prospectivo de braço único realizado em 21 centros clínicos nos Estados Unidos.

Os sujeitos foram 305 adultos com idades entre 18 e 75 anos, que estavam em terapia com insulina por pelo menos três meses; no entanto, pacientes com experiência anterior com o sistema AID foram excluídos. O estudo começou com um período de terapia padronizado de 14 dias, seguido por outro período de 13 semanas de tratamento ativo com o Sistema AID Omnipod 5. Principais resultados: O resultado primário foi a mudança na hemoglobina A1c (HbA1c) após 13 semanas de uso de AID.

Os pesquisadores também exploraram a porcentagem de tempo dentro da faixa de glicose alvo (70-180 mg/dl), hipoglicemia e eventos adversos adicionais. Os níveis de hemoglobina A1c melhoraram estatisticamente de forma significativa; indicaram redução média de 8,2% (1,3) no início do estudo para 7,4% (0,9) em 13 semanas (diferença média: -0,8 pontos percentuais; IC de 95%,-1,0 a -0,7; p■

04 - NÍVEIS DE LDH IDENTIFICADOS COMO BIOMARCADORES POTENCIAIS PARA SÍNDROME METABÓLICA E GRAVIDADE DA DOENÇA HEPÁTICA

Um novo estudo retrospectivo encontrou uma associação significativa entre os níveis de lactato desidrogenase (LDH) e a gravidade da síndrome metabólica (MetS) e da doença hepática gordurosa associada ao metabolismo (MAFLD). As descobertas publicadas no periódico Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity sugerem que a LDH pode servir como um biomarcador promissor para avaliar o risco de esteato-hepatite associada ao metabolismo (MASH). O estudo do Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University foi conduzido de janeiro de 2018 a dezembro de 2021. Este estudo envolveu um total de 855 pacientes obesos que foram submetidos à avaliação no departamento de cirurgia bariátrica. Esta pesquisa avaliou a presença de MAFLD usando resultados de biópsia hepática histológica, lâminas de patologia e marcadores hematológicos. Os níveis de LDH foram medidos nos participantes do estudo para explorar sua correlação com a síndrome metabólica e a gravidade da doença hepática. As principais descobertas revelaram que pacientes com síndrome metabólica tinham níveis significativamente mais altos de LDH (média de 214,1 unidades por litro) quando comparados aos pacientes sem MetS (188,7 unidades por litro).

As concentrações de LDH foram notavelmente elevadas entre pacientes que apresentavam componentes individuais de MetS, como hipertensão, obesidade central, altos níveis de açúcar no sangue e triglicerídeos elevados. A análise indicou uma correlação positiva entre o número total de componentes da SM e os níveis de LDH. À medida que o número de fatores de risco metabólicos aumentava, também aumentavam as concentrações de LDH. Os pacientes diagnosticados com MASH expressaram níveis de LDH substancialmente mais altos quando comparados a indivíduos com condições hepáticas menos graves, como fígado gorduroso simples ou MASH limítrofe.

Análises de regressão logística confirmaram a relação independente entre os níveis de LDH e múltiplos indicadores de gravidade da doença metabólica e hepática. Isso incluiu associações com estágios avançados de fibrose (grau 1 a grau 3) e casos de MASH em risco

O estudo destacou que os níveis de LDH podem atuar como um preditor clínico valioso tanto para a presença quanto para a gravidade de distúrbios metabólicos e doenças hepáticas. A pesquisa enfatizou a

importância da identificação precoce de pacientes de alto risco usando medições de LDH para prevenir a progressão de complicações metabólicas e hepáticas. https://medicaldialogues.in/Diabetes-endocrinology/news/ldh-levels-identified-as-potential-biomarker-for-metabolic-syndrome-and-liver-disease-se… 2/7 Síndrome Metabólica Diabética e Obesidade lactato desidrogenase Síndrome metabólica No geral, o estudo se soma à crescente evidência que apoia o uso de novos biomarcadores na avaliação de doenças. Esta pesquisa destacou o papel da LDH de rotina dos níveis de LDH pode melhorar o diagnóstico precoce e o gerenciamento de doenças metabólicas e hepáticas. ■

05 - NOVO ANTICORPO PODE AJUDAR A PREVENIR PERDA ÓSSEA E MUSCULAR DEVIDO A MEDICAMENTOS GLP-1

Cientistas descobriram que um tratamento com anticorpos preveniu o declínio da massa muscular e da densidade óssea após o uso de medicamentos GLP-1. Rob e Julia Campbell/Stocksy O envelhecimento e a atividade física limitada, bem como o uso de novos medicamentos para perda de peso, como Wegovy e Zepbound, geralmente levam à perda simultânea de massa muscular e densidade óssea. Atualmente, há medicamentos disponíveis para perda óssea, mas faltam tratamentos aprovados para perda de massa muscular. Um novo estudo em camundongos mostra que o tratamento com anticorpos bimagrumab pode prevenir simultaneamente o declínio da densidade óssea e da massa muscular. Essas descobertas sugerem que o bimagrumabe pode ser potencialmente usado para aliviar a perda óssea e muscular devido aos medicamentos GLP-1 ou ao envelhecimento.

Estudos sugerem que a perda de peso induzida por medicamentos do tipo peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) também pode causar um declínio na massa muscular e densidade mineral óssea , semelhante ao observado no envelhecimento. Um novo estudo publicado na Revista de Caquexia, Sarcopenia e Músculo sugere que o anticorpo bimagrumab é eficaz no aumento da massa muscular e da densidade óssea em um modelo murino de perda muscular e óssea. Essas descobertas sugerem que o bimagrumabe pode ajudar a preservar não apenas a massa muscular, como demonstrado por pesquisas anteriores , mas também ajudar a prevenir a perda óssea em indivíduos que usam medicamentos GLP-1 para perda de peso. O autor do estudo, Frederik Duch Bromer , pesquisador da Universidade de Aarhus, Dinamarca, disse: “Desde o surgimento de terapias com incretina como Wegovy e Mounjaro, os cientistas têm buscado maneiras de neutralizar a perda de massa muscular e óssea que frequentemente acompanha a rápida perda de peso. Nossa pesquisa mostra que o bimagrumabe pode mitigar perdas musculares e ósseas ainda mais severas do que o que normalmente ocorre com terapias para perda de peso.” “Como o bimagrumab agora está sendo reaproveitado para ajudar a preservar a massa magra durante a perda de peso, sua capacidade de proteger os ossos também é especialmente relevante, dado o grande número de pessoas que usam esses tratamentos”, disse Bromer ao Medical News Today.

AARHUS UNIVERSITY

Como Funciona O Bimagrumabe

Uma perda de massa muscular e um declínio na densidade óssea são Características comuns do envelhecimento que ocorrem frequentemente juntas. A perda de massa muscular e força com o envelhecimento é chamada de sarcopenia, enquanto a diminuição da massa óssea e da densidade mineral óssea é chamada de osteoporose. Além da idade Avançada, a atividade física limitada também pode levar à perda muscular e à osteoporose.

Embora existam medicamentos disponíveis para o tratamento da

osteoporose, há uma falta de tratamentos aprovados para perda muscular. Uma das categorias de medicamentos atualmente sob investigação para o tratamento da perda muscular incluindo medicamentos que inicia a ativação do receptor de atividade ou a via de sinalização ativado por este receptor.
A inibição da via de sinalização da activina leva ao aumento da massa muscular e formação óssea e melhor formação de células sanguíneas. O anticorpo bimagrumab é um exemplo de um desses medicamentos que se liga à activina receptores para inibir a ativação da via de sinalização da ativina. Semelhante a outros inibidores da via de sinalização da activina, estudos clínicos e em animais mostraram que o bimagrumabe pode aumentar a massa muscular e a massa corporal magra.

O uso de agonistas do receptor GLP-1 está associado a um declínio naperda de massa muscular densidade óssea.
Atualmente, o bimagrumabe está sendo investigado em um ensaio clínico para avaliar sua capacidade de prevenir a perda muscular em indivíduos que usam Wegovy, um tipo de medicamento GLP-1.

Ossos e músculos não apenas cooperam entre si durante os movimentos, mas os músculos também liberam pequenas proteínas chamadas miocinas que impactam a saúde óssea.

No entanto, não se sabe se o bimagrumabe pode também melhorar simultaneamente a saúde óssea junto com o aumento da massa muscular.

No presente estudo, os pesquisadores examinaram se o bimagrumabe poderia melhorar a saúde óssea e aumentar a massa muscular simultaneamente clots. coágulos.

Portanto, é essencial avaliar o risco de coágulos sanguíneos devido ao bimagrumabe antes que ele possa ser considerado para prevenir perda muscular e óssea.

06 - GLP-1 REDUZ ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO RECORRENTE EM DIABETES TIPO 2

Adicionar o agonista do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1 RA) liraglutida à terapia padrão reduz o risco de acidente vascular cerebral recorrente em pacientes com Diabetes tipo 2 (DT2) e acidente vascular cerebral isquêmico agudo (AVC) menor ou ataque isquêmico transitório (AIT) de alto risco, sugeriram os resultados de um novo estudo.

Além disso, o estudo, que é o primeiro ensaio em larga escala a investigar RAs de GLP-1 em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico, não aumentou significativamente a taxa de hemorragia intracraniana ou mortalidade.

No entanto, como o estudo foi encerrado precocemente, os resultados exigem uma "interpretação cuidadosa", e pesquisas adicionais são necessárias para confirmar esses benefícios potenciais, disse o pesquisador principal do estudo, Huili Zhu, professor associado do Primeiro Hospital Afiliado da Universidade de Jinan, Guangzhou, China.

Menos Novos Derrames

Em comparação com indivíduos sem DT2, pacientes com DT2 têm um risco de duas a quatro vezes maior de acidente vascular cerebral e um risco de duas a três vezes maior de recorrência, disse Zhu.

Ela citou um estudo que mostrou que 12,8% dos pacientes com DT2 que apresentaram AIS tiveram recorrência em 90 dias — uma taxa 2,2 vezes maior do que a daqueles com níveis normais de glicemia.

Embora vários estudos tenham explorado os potenciais benefícios cardiovasculares dos

GLP-1 RAs em pacientes com DT2, poucos se concentraram especificamente na prevenção secundária de AVC no contexto de um AVC isquêmico agudo menor ou AIT de alto risco.

O estudo Liraglutide in Acute Minor Ischemic Stroke or High-risk Transient Ischemic Attack Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (LAMP) incluiu 636 participantes (idade média, 63,5 anos; 36,3% mulheres) com DT2 de 27 centros na China. O nível basal de A1c foi de 8,2%.

Zhu observou que a inscrição no estudo foi encerrada antecipadamente devido a uma taxa de recrutamento menor do que a esperada (o número de casos incluídos era esperado em 1.708).

Os participantes foram aleatoriamente designados para receber terapia padrão sozinha ou terapia padrão mais liraglutida. A liraglutida foi iniciada dentro de uma hora da randomização e administrada diariamente por injeção subcutânea por 90 dias.

As características basais foram comparáveis entre os dois grupos, incluindo os níveis de glicemia e o uso de medicamentos preventivos secundários.

O desfecho primário do estudo foi a proporção de novos AVCs em 90 dias. Os resultados revelaram 25 novos AVCs no grupo liraglutida e 44 no grupo controle (razão de risco, 0,56; IC de 95%, 0,34-0,91; $P = 0,02$).

Em 90 dias, em comparação com 77,8% dos pacientes no grupo controle, 87,3% daqueles no grupo liraglutida atingiram uma pontuação na Escala de Rankin modificada ≤ 1 (razão de chances, 1,95; IC de 95%, 1,28-3,00; $P = 0,002$), um desfecho secundário importante.

Em relação à segurança, a taxa de hemorragia intracraniana sintomática foi de 0,3% no grupo liraglutida e 0,6% no grupo controle, enquanto as taxas de mortalidade foram de 0,3% e 1,3%, respectivamente, sem diferenças significativas entre os dois grupos.

Zhu observou que os efeitos do liraglutido foram mais pronunciados em fumantes e homens, indicando que esses fatores podem influenciar a eficácia do liraglutido. No entanto, ela alertou que, como o tamanho da amostra não atingiu o alvo original, o poder estatístico para detectar interações em análises de subgrupos pode ser reduzido.

Um Estudo de Destaque

Comentando para *o Medscape Medical News* , Bijoy K. Menon, MD, chefe de neurologia e professor de neurologia, radiologia e ciências da saúde comunitária, Cumming School of Medicine, University of Calgary, em Calgary, Alberta, Canadá, e vice-presidente da *American Stroke Association (ISC*), concordou que o estudo é único e encorajador.

“O LAMP se soma a um crescente corpo de evidências de que os RAs GLP-1 podem não apenas ajudar no controle glicêmico e na proteção cardiovascular, mas também podem fornecer benefícios específicos para AVC em pacientes com DT2”, disse Menon.

“O foco direto na recorrência de AVC, juntamente com um design multicêntrico relativamente grande, faz o LAMP se destacar”, acrescentou.

As descobertas sugerem uma estratégia promissora para melhorar os resultados em pacientes de alto risco e fornecem

evidências importantes para médicos que avaliam o tratamento com GLP-1 AR em pacientes com acidente vascular cerebral e DT2, disse Menon.

No entanto, os resultados podem não ser generalizáveis para populações não chinesas ou etnicamente mais diversas, disse Menon. “A fisiopatologia do DT2 e os fatores de risco de AVC podem variar de acordo com a etnia e a região”, ele observou.

“Além disso, como o estudo foi encerrado precocemente, os resultados devem ser interpretados com cautela. Não temos o escopo completo de dados que teriam vindo do tamanho de amostra planejado, o que pode levar a estimativas de efeito infladas.”

Outra limitação do estudo foi seu design de rótulo aberto, apesar do uso de avaliações de endpoint cegas. “Isso introduz o potencial para viés de desempenho no atendimento ao paciente ou adesão”, observou Menon.

O LAMP acompanhou os pacientes por 90 dias, o que é apropriado para a fase aguda, mas Menon enfatizou que um acompanhamento mais longo seria valioso para avaliar a redução sustentada do risco e os resultados funcionais em longo prazo.

O estudo foi apoiado pelo Programa de Ciência e Tecnologia de Guangzhou. Zhu e Menon não relataram conflitos de interesse relevantes.