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

NOVEMBEO

2025

## ÍNDICE

01 - GLICEMIA MAIS ALTA ASSOCIADA A PONTUAÇÕES COGNITIVAS MAIS BAIXAS EM DIABETES TIPO 2 ..... 02

02 - HORÁRIO DE ADMINISTRAÇÃO DA METFORMINA E RESULTADOS DA GRAVIDEZ NA SOP ..... 03

03 - DIABETES MAIS ASMA EQUIVALEM A MAIOR RISCO METABÓLICO ..... 03

04 - A INSULINA PODE REDUZIR O RISCO DE DEMÊNCIA EM PACIENTES COM DRC, DIABETES E HIPERTENSÃO ..... 05

05 - EMPAGLIFLOZINA NÃO ESTÁ ASSOCIADA AO CÂNCER DO TRATO URINÁRIO EM PACIENTES COM 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 - GLICEMIA MAIS ALTA ASSOCIADA A PONTUAÇÕES COGNITIVAS MAIS BAIXAS EM DIABETES TIPO 2

Embora a escolha de medicamentos para redução da glicose não esteja associada ao desempenho cognitivo após 4 anos, níveis glicêmicos mais altos estão modestamente associados a piores resultados cognitivos entre adultos com Diabetes tipo 2 de curta duração (DT2), de acordo com resultados de estudo publicados no *JAMA Internal Medicine* .

Para avaliar se diferentes classes de medicamentos de segunda linha para redução da glicose ou controle glicêmico afetam o desempenho cognitivo entre adultos com Diabetes tipo 2 com menos de 10 anos de duração, os pesquisadores conduziram o estudo GRADE (Identificador ClinicalTrials.gov: ), um grande estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado (RCT) envolvendo 5.047 participantes, dos quais 3.721 foram incluídos na análise cognitiva que compreende dados basais e de 4 anos.

Os participantes foram randomizados para receber glargina, glimepirida, liraglutida ou sitagliptina, além de metformina. O desempenho cognitivo foi avaliado no início do estudo, no 4º e no 6º ano. O Teste de Substituição de Dígitos e Símbolos (TSDS) foi o desfecho primário, com medidas secundárias de memória e fluência verbal. [E]m pessoas com Diabetes tipo 2 precoce, a escolha da terapia de redução de glicose de segunda linha adicionada à metformina não afetou os resultados cognitivos ao longo de 4 anos de acompanhamento.

A maioria dos participantes era do sexo masculino (62,3%), não hispânicos (81,6%) e brancos (65,9%), com duração média do Diabetes de 4,3 anos e acompanhamento de 4,1 anos. Os pesquisadores não observaram diferenças significativas nas características cognitivas ou demográficas entre os quatro grupos de tratamento (glargina, glimepirida, liraglutida e sitagliptina).

No 4º ano, as pontuações cognitivas médias ajustadas (incluindo DSST, Teste de Aprendizagem Verbal Espanhol-Inglês [SEVLT] imediato/tardio e testes de fluência em animais/letras) foram quase idênticas entre os grupos de tratamento. No entanto, idade mais avançada, sexo masculino, menor escolaridade e maior duração do Diabetes foram associados a pontuações cognitivas mais baixas.

Em modelos de regressão linear ajustados para pontuações cognitivas basais, os pesquisadores não observaram associações significativas entre hemoglobina A1c ponderada pelo tempo (HbA1c ) e cognição. No entanto, após ajustes para idade, sexo, raça, etnia, educação e duração do Diabetes, maior HbA1c ponderada pelo tempo foi consistentemente associada a menores pontuações de DSST, SEVLT (imediato e tardio) e fluência animal.

Especificamente, o desfecho metabólico primário ($HbA_{1c} \geq 7\%$) foi associado a menor desempenho de DSST
(β, -0,6; IC de 95%, -1,1 a -0; $P = 0{,}03$) e fluência animal
(β, -0,3; IC de 95%, -0,6 a 0; $P = 0{,}03$).

O resultado metabólico secundário ($HbA_{1c} > 7{,}5\%$) foi similarmente associado a pontuações mais baixas de DSST
(β, -0,8; IC de 95%, -1,3 a -0,2; $P = 0{,}004$) e fluência animal
(β, -0,4; IC de 95%, -0,6 a -0,1; $P = 0{,}01$).

Análises de sensibilidade, incluindo dados do 6º ano, corroboraram essas descobertas, destacando que, embora a atribuição do tratamento não tenha afetado a cognição, uma maior exposição glicêmica foi modesta, mas consistentemente, correlacionada a piores resultados cognitivos.

As limitações do estudo incluem a incapacidade de estabelecer causalidade, generalização limitada devido à exclusão de participantes com controle glicêmico ruim e maior adesão durante o estudo, e a falta de dados de imagens cerebrais, o que pode impedir a avaliação de alterações subclínicas que podem preceder os efeitos cognitivos.

Os autores do estudo concluíram: “Este ECR descobriu que, em pessoas com Diabetes tipo 2 precoce, a escolha de terapia de redução de glicose de segunda linha adicionada à metformina não afetou os resultados cognitivos ao longo de 4 anos de acompanhamento”.■

## 02 - HORÁRIO DE ADMINISTRAÇÃO DA METFORMINA E RESULTADOS DA GRAVIDEZ NA SOP

Para mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP), continuar a administração de metformina pré-concepcional durante o primeiro trimestre, em vez de interrompê-la quando o teste de gravidez for positivo, pode reduzir o risco de aborto espontâneo e melhorar os resultados da gravidez.

**Metodologia:**

- Pesquisadores conduziram uma meta-análise pesquisando a literatura nos bancos de dados MEDLINE, Embase e Cochrane Central Register of Controlled Trials para determinar como o momento do tratamento com metformina afeta especificamente os resultados da gravidez em mulheres com SOP.

- Eles incluíram 12 ensaios clínicos randomizados, incluindo 1.708 mulheres com SOP, e compararam a metformina pré-concepcional, continuada até pelo menos a confirmação da gravidez, com placebo ou nenhum tratamento.

- O desfecho primário foi a taxa de aborto espontâneo ; os desfechos secundários foram a taxa de gravidez clínica e a taxa de nascidos vivos.

- Comparações indiretas entre a continuação do uso de metformina durante o primeiro trimestre e sua interrupção na confirmação da gravidez foram realizadas usando a técnica de Bucher para avaliar os principais resultados da gravidez.

- Mulheres que continuaram a tomar metformina pré-concepcional durante o primeiro trimestre tiveram menor risco de aborto espontâneo (razão de chances [OR], 0,64; IC de 95%, 0,32-1,25) e maiores taxas de gravidez clínica (OR, 1,57; IC de 95%, 1,11-2,23) e taxas de nascidos vivos (OR, 1,24; IC de 95%, 0,59-2,61) do que aquelas que receberam placebo ou nenhum tratamento.

- Mulheres que interromperam o uso de metformina na confirmação da gravidez apresentaram maior risco de aborto espontâneo (OR, 1,46; IC de 95%, 0,73-2,90) e maiores taxas de gravidez clínica (OR, 1,35; IC de 95%, 1,01-1,80) do que aquelas que receberam placebo ou nenhum tratamento.

- Mulheres que continuaram a tomar metformina durante o primeiro trimestre apresentaram menor risco de aborto espontâneo (OR, 0,44; IC de 95%, 0,17-1,16) e maiores taxas de gravidez clínica (OR, 1,16; IC de 95%, 0,74-1,83) e taxas de nascidos vivos (OR, 1,14; IC de 95%, 0,41-3,13) do que aquelas que pararam de tomar metformina quando o teste de gravidez foi positivo.

**Na Prática:**

"Os resultados [do estudo] sugerem que a interrupção da metformina após a confirmação da gravidez pode causar um efeito 'rebote' tardio, aumentando potencialmente a resistência à insulina e afetando negativamente os resultados da gravidez mais tarde no primeiro trimestre", escreveram os autores.■

## 03 - DIABETES MAIS ASMA EQUIVALEM A MAIOR RISCO METABÓLICO

Pessoas com Diabetes e asma parecem enfrentar maiores riscos metabólicos do que aquelas com qualquer uma das condições sozinhas, de acordo com novos dados observacionais.

Em um estudo com mais de 18.000 participantes da Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição durante 2001-2020, indivíduos com asma e Diabetes (a

maioria presumivelmente com Diabetes tipo 2) tiveram deficiências significativamente maiores na regulação da glicose, sensibilidade à insulina e metabolismo lipídico em comparação com aqueles que tinham apenas uma condição ou nenhuma.

Os marcadores inflamatórios proteína C-reativa (PCR) e PCR de alta sensibilidade (PCR-as) também estavam elevados no grupo comórbido, "apoiando a hipótese de um mecanismo inflamatório compartilhado", escreveram Sixtus Aguree, PhD, professor assistente na Escola de Saúde Pública da Universidade de Indiana-Bloomington, e colegas em um pôster apresentado na NUTRITION 2025, a reunião anual da Sociedade Nutrição Americana.

Os resultados "enfatizam a necessidade de estratégias clínicas integradas que visem simultaneamente a inflamação e a disfunção metabólica em pacientes com comorbidade asma-Diabetes", escreveram os autores. "A triagem de rotina para resistência à insulina e marcadores inflamatórios nesses pacientes pode auxiliar na intervenção precoce e na redução de riscos."

Isso aponta para a necessidade de um atendimento clínico integrado, disse Aguree ao *Medscape Medical News* . "Para gerenciar essas comorbidades, os profissionais de saúde precisam trabalhar juntos. Acredito que essa seja uma maneira melhor de tratar a pessoa do que trabalhar em grupos isolados."

**Relação Bidirecional**

Comentando as descobertas, Tianshi David Wu, MD, professor assistente de cuidados pulmonares e intensivos no Baylor College of Medicine em Houston, disse *ao Medscape Medical News* que essas descobertas estão alinhadas com as evidências atuais.

"Diabetes e asma têm uma relação bidirecional", explicou Wu. "Estudos populacionais demonstraram que pacientes com Diabetes apresentam maior risco de desenvolver asma posteriormente, e vice-versa.

O que ainda não se sabe são os mecanismos que explicam essa descoberta." Wu acrescentou que os pesquisadores apresentaram uma hipótese razoável: a de que a inflamação sistêmica pode desempenhar um papel fundamental nessa associação.

"A melhor maneira de provar isso seria com um estudo que visasse especificamente o tipo de inflamação que você acha que está causando asma e Diabetes, para ver como isso afeta essas condições."

Como possível modelo, ele apontou a cardiologia, onde pacientes com insuficiência cardíaca e Diabetes são tratados preferencialmente com inibidores do cotransportador sódio-glicose-2, que são eficazes no tratamento de ambas as condições.

"No mundo da asma, não acho que existam evidências para recomendar qualquer medicamento específico para Diabetes, mas há muitos dados reais sugerindo algum benefício, e há dois ensaios clínicos em andamento testando semaglutida e metformina para ver se eles podem melhorar a asma", disse Wu.

**Impacto Surpreendente Na Resistência À Insulina**

O estudo incluiu 18.370 adultos norte-americanos representativos do país. Entre eles, 8,2% tinham Diabetes sem asma, 7,4% tinham asma sem Diabetes, 83,3% não tinham nenhuma das duas condições (controles) e 1,2% tinham ambas. O IMC foi maior no grupo com asma e Diabetes combinados (35,9 kg/m² vs. 28,2 kg/m² nos controles, $p < 0,001$), assim como a circunferência da cintura (117,6 cm vs. 97,3 cm, $p < 0,001$).

A resistência à insulina, definida como um

modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) > 2,5, estava presente em 41% dos controles, 46,8% com asma apenas, 77,3% com Diabetes apenas e 85,6% com ambas as condições.

A pontuação HOMA-IR no grupo asma-Diabetes foi significativamente maior do que nos controles (9,85 vs 2,96, *P* < 0,001). A análise de regressão logística confirmou que as chances de resistência à insulina eram quase oito vezes maiores no grupo asma-Diabetes do que no grupo controle (razão de chances [OR], 7,89; *P* < 0,001), mesmo após o ajuste para IMC, sexo e uso de medicamentos.

"Não esperávamos que a resistência à insulina fosse tão maior na combinação de asma e Diabetes. Isso nos chocou", disse Aguree.

A asma por si só não foi significativamente associada à resistência à insulina (OR, 0,76; *P* = 0,220), "ressaltando o impacto aditivo do Diabetes coexistente", escreveram os autores em seu pôster.

**Resultados Metabólicos Adicionais**

Os valores absolutos de colesterol de lipoproteína de baixa densidade foram de 115,9 mg/dL e 114,5 mg/dL, respectivamente, para os grupos controle e asma isoladamente, contra 98,9 mg/dL e 104,8 mg/dL para os grupos Diabetes isoladamente e asma-Diabetes, respectivamente.

O valor mais baixo entre aqueles com Diabetes provavelmente se deve ao maior uso de estatinas, observou Aguree.

Em contraste, em comparação com os controles, aqueles no grupo asma-Diabetes apresentaram níveis significativamente mais baixos de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), enquanto os triglicerídeos e a relação triglicerídeos/HDL foram maiores ( *P* < 0,001 para todos).

A pressão arterial sistólica também foi significativamente maior no grupo comórbido ( *P* < 0,001), assim como a pressão arterial diastólica, embora em menor extensão ( *P* = 0,012).

Os níveis de A1c foram de 5,41% nos controles e 5,46% no grupo com apenas asma, ambos significativamente mais baixos do que os níveis no grupo com Diabetes (7,34%) e no grupo comórbido (7,11%), disse Aguree.

Os valores de log-CRP foram 0,530 unidades mais altos no grupo asma-Diabetes do que nos controles ( *P* < 0,001), assim como os de hs-CRP (1,70 mg/L vs 0,60 mg/L, *P* < 0,001).

Aguree e colegas estão agora expandindo sua análise para incluir dados longitudinais e avaliar intervenções integradas, como medicamentos anti-inflamatórios e hipoglicemiantes combinados, como um meio de reduzir a carga de ambas as condições.■

## 04 - A INSULINA PODE REDUZIR O RISCO DE DEMÊNCIA EM PACIENTES COM DRC, DIABETES E HIPERTENSÃO

**Principais Conclusões:**

- Dos 11.758 pacientes com DRC, Diabetes e hipertensão no estudo, os pesquisadores encontraram 1.285 casos de demência.

- Pacientes com maiores índices de posse de medicamentos de insulina apresentaram menores riscos de demência.

- Pacientes com doença renal crônica que tinham hipertensão e Diabetes e receberam terapia com insulina apresentaram risco 35% menor de demência, de acordo com dados publicados.

- "Pesquisas demonstraram que a DRC é um fator de risco independente para o comprometimento cognitivo e o

desenvolvimento de demência. O controle adequado da hipertensão demonstrou reduzir o risco de demência", escreveram Yun-Yi Chen, PhD, do departamento de pesquisa do Hospital Memorial Shin Kong Wu Ho-Su em Taipei, Taiwan, e colegas.

"Além do efeito de redução da pressão arterial, os bloqueios do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)... ajudam a prevenir o aparecimento de demência por meio da modulação do SRAA no cérebro. ... Os resultados sobre a relação entre o uso de insulina e a saúde cognitiva têm sido inconsistentes na literatura. Além disso, não há dados disponíveis sobre os efeitos do controle da insulina na prevenção da demência em pacientes com DRC e Diabetes e hipertensão."

- Chen e colegas conduziram um estudo retrospectivo utilizando dados do Banco de Dados Nacional de Pesquisa de Seguros de Saúde de Taiwan. Os pesquisadores estudaram os efeitos da insulina no risco de desenvolver demência em pacientes com DRC. No total, 11.758 pacientes com DRC, Diabetes e hipertensão foram incluídos no estudo, dos quais 5.864 usaram insulina e 5.894 não.

- Após um período de acompanhamento de 11 anos, os pesquisadores encontraram 1.285 casos de demência. Os resultados mostraram uma razão de risco de demência ajustada multivariada de 0,652 (IC 95%, 0,552-0,771) para os pacientes que tomavam insulina. Além disso, os pacientes com maiores proporções de posse de medicamentos de insulina apresentaram menor risco de demência
(HR = 0,995; IC 95%, 0,993-0,998).

Os pesquisadores descobriram que a associação negativa foi consistente em quase todos os subgrupos.

- "Nosso estudo utiliza dados do mundo real e indica que o início precoce da terapia com insulina em indivíduos com DRC diabética protege contra a demência", escreveram os pesquisadores. "Esta investigação oferece uma compreensão valiosa sobre o papel neuroprotetor da insulina na mitigação da demência em indivíduos com DRC que também sofrem de hipertensão e Diabetes. Defendemos o início imediato da terapia com insulina neste grupo demográfico de pacientes."

**Perspectiva Voltar Ao Topo**

Daniela V. Pirela Araque, MD; Georges Saab, MD, FASN Chen e colegas apresentam uma análise importante e crucial que examina a relação entre o uso de insulina e o desenvolvimento de demência em pacientes com Diabetes, doença renal crônica e hipertensão.

A sugestão de que o uso sustentado de insulina pode oferecer um efeito protetor contra a demência é inovadora e clinicamente relevante, desafiando crenças previamente defendidas e acrescentando uma dimensão adicional à complexa discussão em torno do manejo glicêmico em pacientes com múltiplas comorbidades e alto risco basal para demência.

No entanto, os resultados do estudo contrastam com outros que sugeriram riscos semelhantes ou maiores para demência com o uso de insulina.

Como o estudo não levou em consideração a função renal, adiposidade, função cognitiva ou controle glicêmico no início do estudo ou durante o acompanhamento, é possível que o estado do paciente tenha se alterado durante o período de observação, levando à descontinuação da insulina e a um maior risco de demência. Nesse caso, pacientes mais saudáveis com menor risco de demência podem ter permanecido em terapia, enquanto aqueles com complicações como hipoglicemia frequente ou declínio da função renal, ambos fatores de risco para demência, tiveram a terapia com insulina descontinuada.

A interação entre o controle glicêmico e os resultados cognitivos é complexa, com níveis altos e baixos de HbA1c associados ao aumento do risco de demência em estudos anteriores. Assim, qualquer efeito

neuroprotetor da insulina pode ser atenuado em populações vulneráveis se os níveis de glicose caírem abaixo das metas individualizadas.

De fato, ensaios clínicos randomizados de redução intensiva da glicemia em pacientes idosos, obtidos em parte com o aumento do uso de insulina, demonstraram um risco aumentado de hipoglicemia e outros eventos adversos, mas nenhum efeito benéfico na função cognitiva em comparação com terapias menos intensivas.

Em conclusão, o trabalho de Chen e colaboradores oferece uma contribuição valiosa para a literatura sobre desfechos cognitivos em pacientes com Diabetes e DRC. Este estudo ressalta a necessidade de pesquisas mais granulares e clinicamente informadas — idealmente com dados clínicos longitudinais e metas glicêmicas estratificadas — para melhor compreender o verdadeiro impacto do uso de insulina na saúde cognitiva.

Estudos futuros devem incorporar medidas de controle glicêmico, resistência à insulina, trajetórias da função renal e aplicar técnicas estatísticas robustas para controlar fatores de confusão e modificação do efeito. Até lá, os médicos devem continuar a ponderar os riscos cognitivos para hiperglicemia e hipoglicemia, adaptando a terapia com insulina às necessidades e riscos individuais de seus pacientes.■

## 05 - EMPAGLIFLOZINA NÃO ESTÁ ASSOCIADA AO CÂNCER DO TRATO URINÁRIO EM PACIENTES COM DIABETES TIPO 2

**Linha Principal:**
Adultos com Diabetes tipo 2 (DT2) que iniciaram o tratamento com empagliflozina não apresentaram maior risco de câncer do trato urinário (CTU), como câncer de bexiga ou renal, do que aqueles que iniciaram inibidores da DPP-4, o que respalda a remoção do CTU das especificações de segurança do plano de gerenciamento de risco da empagliflozina.

**Metodologia:**

- A empagliflozina — um inibidor do SGLT2 — foi aprovada pela UE em 2014 para melhorar o controle da glicemia em adultos com Diabetes tipo 2; no entanto, dados toxicológicos iniciais e casos clínicos com um medicamento relacionado sugeriram um possível risco de UTC.

- Pesquisadores conduziram um estudo de segurança pós-autorização não intervencionista, baseado em coorte, usando bancos de dados e registros vinculados no Reino Unido, Suécia e Finlândia para comparar o risco de UTC entre adultos com DT2 que iniciaram empagliflozina e aqueles que iniciaram inibidores da DPP-4.

- Eles analisaram 151.055 adultos com DT2 (idade média de 57 a 63 anos; 58,4% a 67,8% mulheres), dos quais 55.378 eram iniciadores de empagliflozina que foram pareados com 95.677 iniciadores de inibidores de DPP-4 usando uma análise de correspondência de pontuação de propensão.

- O acompanhamento começou após o início do tratamento e variou de 599 a 656 dias para usuários de empagliflozina e de 582 a 681 dias para usuários de inibidores da DPP-4.

- O desfecho primário foi a ocorrência de UTC, com avaliações separadas para câncer de bexiga e câncer renal; o período de observação para desfechos de câncer começou 180 dias (período de latência) após o início do tratamento.

- Uma meta-análise de estimativas em nível de país não mostrou aumento no risco de UTCs entre os iniciadores de empagliflozina versus os iniciadores de inibidores da DPP-4 (razão de risco ajustada [aHR], 0,88; IC de 95%, 0,66-1,17).

- Da mesma forma, a análise de UTCs específicos não mostrou risco elevado de câncer de bexiga (aHR, 0,91; IC de 95%, 0,63-1,33) ou câncer renal (aHR, 0,89; IC de 95%, 0,57-1,38) entre usuários de empagliflozina versus

usuários de inibidores da DPP-4.

- Análises de sensibilidade com um período de carência estendido (interrupção do tratamento), um período de latência estendido e um atraso estendido no tempo de descontinuação do tratamento não encontraram risco aumentado de UTC entre usuários de empagliflozina em comparação a usuários de inibidores da DPP-4.

**Na Prática:**

"Este estudo reforça evidências anteriores de que o uso de empagliflozina não está associado a um risco aumentado de malignidades do trato urinário em comparação ao uso de DPP-4i [inibidor da DPP-4]", escreveram os autores.■