



**Pré-diabetes. Foco na resistência insulínica,
preservação de células beta e redução
de risco cardiovascular.**

Dr. Carlos Eduardo Barra Couri
CRM-SP 102.310

Pré-diabetes. Foco na resistência insulínica, preservação de células beta e redução de risco cardiovascular.

Nos últimos anos temos vivenciado uma enorme produção científica em diabetologia com descobrimento e desenvolvimento de novos produtos, descoberta de novas ações de produtos antigos, descoberta de novos eventos fisiopatológicos etc.¹

Por tudo isto o tema “resistência insulínica” saiu temporariamente dos holofotes sem, entretanto, perder a sua real importância. A prova disso é a publicação do estudo **IRIS - Insulin Resistance Intervention after Stroke**.²

A resistência insulínica (RI) é um dos mais importantes eventos fisiopatológicos do diabetes tipo 2, sendo que a sua ocorrência se inicia anos antes da hiperglicemia *per se*.³ Muitos de nós concordam com a ideia de que devemos promover a redução de risco cardiovascular antes mesmo do surgimento do DM2.⁴ Entretanto, até o momento não havia nenhum estudo que mostrasse redução de eventos cardiovasculares com medicamentos antidiabéticos, nem mesmo metformina,⁵ em pessoas com resistência insulínica.

Neste cenário em que foi desenhado o estudo **IRIS**,² com o objetivo de avaliar o efeito da pioglitazona nos desfechos cardiovasculares em pessoas com síndrome metabólica sem entretanto ter DM2 (75% com pré-diabetes e 25% normoglicêmicos).²

Neste estudo prospectivo, randomizado, placebo-controlado, todos os 3.876 indivíduos sofreram AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) previamente.²

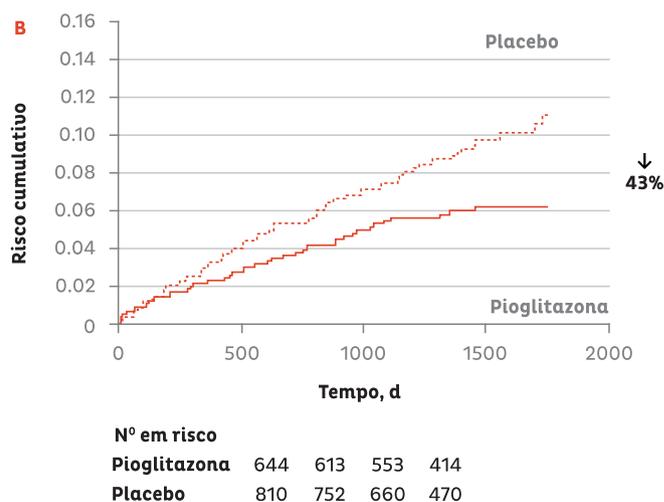
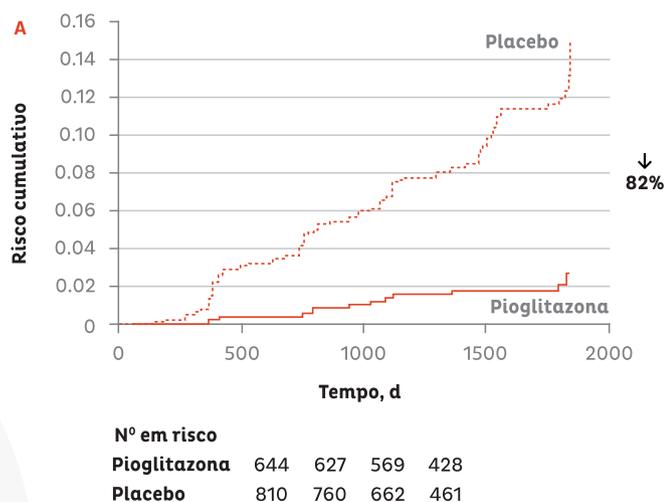
Durante um seguimento mediano de 4,8 anos, o grupo pioglitazona teve uma redução estatisticamente significativa de 24% na incidência de IAM e/ou AVC fatais e não fatais. Isto equivale a uma redução de três eventos de IAM e AVC em cinco anos em pacientes com resistência usando pioglitazona.²

Como era de se esperar, no grupo pioglitazona a ocorrência de casos novos de diabetes foi 52% menor no grupo tratado com pioglitazona como um todo (com e sem pré-diabetes).² Porém, numa análise *post-hoc* publicada em 2019 especificamente com o grupo de indivíduos com pré-diabetes e com boa adesão ao tratamento durante o estudo IRIS,⁶ a redução de risco de DM2 foi de 82%, e a redução de risco de infarto do miocárdio e AVC foi de 43% (Figura 1).⁶

Com isso, conseguiu-se num mesmo estudo, com o mesmo medicamento, a redução do risco tanto de diabetes como de doença aterosclerótica.⁶

Este estudo é um marco na diabetologia, pois é o primeiro a mostrar o benefício de um medicamento antidiabético em pessoas “somente” com resistência insulínica e ainda sem DM2. E também é um marco por conseguir evidenciar benefícios tanto metabólicos como cardiovasculares.^{2,6}

Figura 1: Risco de diabetes tipo 2 (A) e de IAM + AVC (B) na análise *post-hoc* em indivíduos com pré-diabetes e com boa adesão ao tratamento com pioglitazona, durante o estudo IRIS.

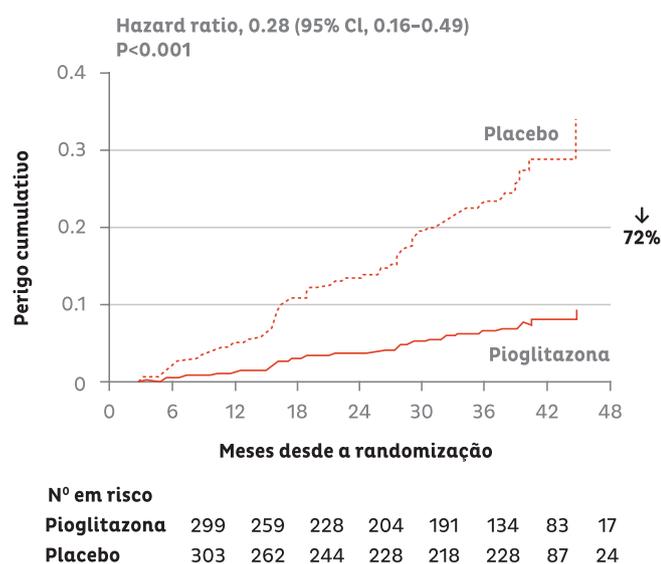


Fonte: Adaptado de DeFronzo et al., 2011.

Fonte: Adaptado de Spence et al., 2019.

O dado de prevenção de diabetes no estudo **IRIS** era de desfecho secundário. Porém, vem em consonância com um estudo desenhado para prevenção de diabetes com a pioglitazona, o estudo ACT NOW.⁷ Neste estudo prospectivo, randomizado e placebo-controlado, que incluiu apenas pessoas com pré-diabetes, a pioglitazona promoveu uma redução de 72% na ocorrência de diabetes (Figura 2).⁷

Figura 2: Risco de diabetes tipo 2 durante o estudo ACT NOW.

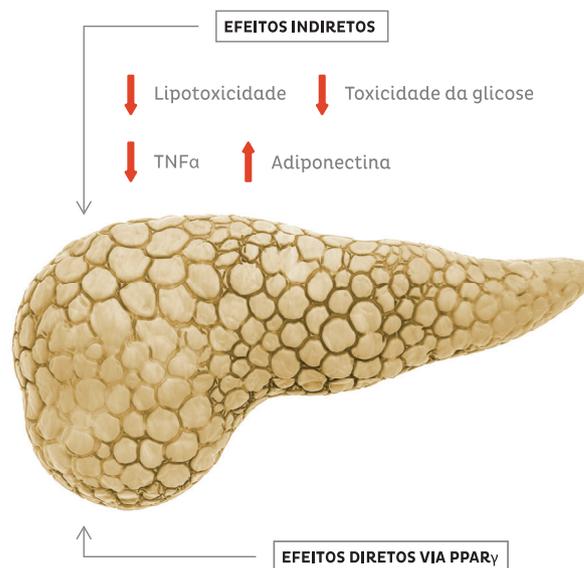


Fonte: Adaptado de DeFronzo et al., 2011.

Possivelmente o efeito benéfico na redução do risco de diabetes vem da preservação da massa residual de células beta promovida pela pioglitazona.

Os mecanismos pelos quais esta preservação é feita estão listados na Figura 3.

Figura 3: Mecanismos que promovem a preservação de células beta com glitazonas.



Fonte: Adaptado de Wajchenberg, 2007.

Quando fazemos uma análise dos principais estudos de prevenção de diabetes (Tabela 1) podemos observar o papel de destaque da pioglitazona neste cenário. Conclusão: o tratamento com pioglitazona não só é capaz de prevenir o risco de DM2 como também de reduzir eventos cardiovasculares antes mesmo de o indivíduo desenvolver DM2.

Estudo	FINISH ⁹	DPP ¹⁰	STOP ¹¹	ACT NOW ⁷
Nº	522	2155	1419	602
Idade/anos	55	51	54	52
Intervenção	MEV	Metformina	Acarbose	Pioglitazona
Dose/dia	-	1700 mg	300 mg	45 mg
Redução de risco	58%	31%	25%	72%

Tabela 1: Principais estudos de prevenção de diabetes tipo 2.



Libbs
Porque se trata da vida

Referências bibliográficas: **1.** American Diabetes Association. Standards of medical Care in Diabetes – 2020. Diabetes Care. 2020 Jan;43(Suppl 1): S1–S212. **2.** Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. N Engl J Med 2016;374(14):1321–31. **3.** DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009; 58(4):773–95. **4.** Dixon DL, Carbone S. Screening, identification, and management of prediabetes to reduce cardiovascular risk: A missed opportunity? Diabetes Metab Res Rev. 2020 Mar 29. **5.** Preiss D, Lloyd SM, Ford I, et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2:116–24. **6.** Spence JD, Viscoli CM, Inzucchi SE, et al. Pioglitazone Therapy in Patients With Stroke and Prediabetes: A Post Hoc Analysis of the IRIS Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2019;76(5):526–535. **7.** DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2011;364(12):1104–15. **8.** Wajchenberg BL. β cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. Endocr Rev. 2007;28(2):187–218. **9.** Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001;344(18):1343–50. **10.** Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346(6):393–403. **11.** Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet 2002; 359(9323):2072–7.

Material destinado exclusivamente a profissionais da saúde autorizados a prescrever/dispensar medicamentos.