

O tratamento da RI: benefícios cardíacos e renais

Dr. Carlos Eduardo Barra Couri
Endocrinologista – CRM-SP: 102.310





Dr. Carlos Eduardo Barra Couri
CRM-SP: 102.310

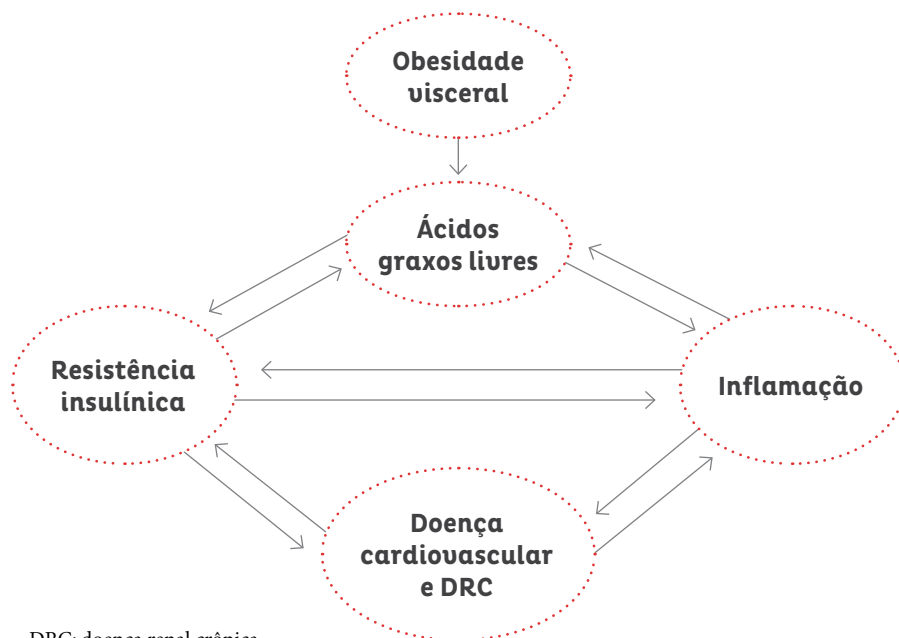
Endocrinologista pesquisador da equipe de transplante de células-tronco da USP de Ribeirão Preto

Introdução

A fisiopatologia do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) compreende uma miríade de aspectos que, em conjunto, induzem à hiperglicemia. Do ponto de vista temporal, a resistência insulínica é um dos fenômenos que mais precocemente acometem os indivíduos com DM2, surgindo anos antes do diagnóstico clínico da doença.¹

A resistência insulínica está intimamente relacionada ao *status* pró-inflamatório e de aumento de ácidos graxos livres circulantes típicos das pessoas com adiposidade visceral e síndrome metabólica – tudo isso gerando aumento de risco cardiovascular e de doença renal crônica² (figura 1).

Figura 1. Esquema mostrando o efeito da obesidade visceral, gerando aumento dos ácidos graxos livres circulantes, incremento do *status* inflamatório, resistência insulínica e aumento de risco cardiovascular.²



DRC: doença renal crônica

Fonte: adaptado de Boden *et al.*, 2008.

Uma das principais provas conceituais de que o tratamento da resistência insulínica e da inflamação reduz o risco cardiovascular (mesmo sem hiperglicemia instalada) é o estudo IRIS, que recrutou pessoas sem diabetes, mas com síndrome de resistência insulínica e que tiveram acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório prévios.³

Neste estudo prospectivo, randomizado, multicêntrico e placebo-controlado, o grupo de pacientes que utilizou a pioglitazona teve relevante e estatisticamente significativa redução do HOMA-IR e do PCR-altamente sensível, culminando em redução de 24% no risco do desfecho primário composto por infarto e AVC fatais e não fatais ao longo de cerca de cinco anos de seguimento.³ Em paralelo a isso, o potencial redutor da adiposidade visceral da pioglitazona em uso crônico é amplamente conhecido.¹

Um denominador comum (ou preditor em comum) entre doença aterosclerótica e doença renal crônica é a albuminúria.⁴ Ela é um bom marcador de dano endotelial, quer seja no glomérulo renal ou no endotélio vascular coronário. Quanto maior a albuminúria, maior o risco cardiovascular; e quanto maior a albuminúria, maior o risco de doença renal crônica terminal em médio ou longo prazo.⁴ Além disso, existe uma importante relação direta entre resistência insulínica e doença renal crônica⁵ (figura 2).

Figura 2. Mecanismos que fazem a resistência insulínica promover albuminúria e redução da taxa de filtração glomerular.⁵



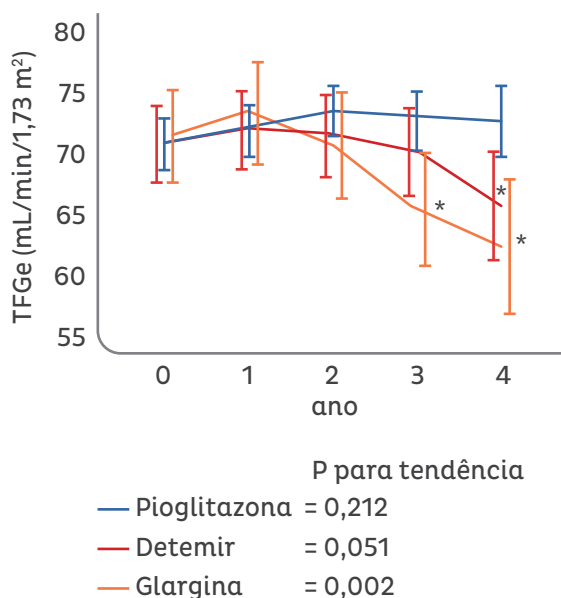
Albuminúria e diminuição da filtração glomerular

Fonte: adaptado de De Cosmo *et al.*, 2013.

Tratando a resistência insulínica com pioglitazona e reduzindo o risco de doença renal crônica

Em 2017, Chang *et al.* realizaram um estudo com 1.002 pessoas com DM2 em falência terapêutica com o uso de metformina e/ou sulfas.⁶ Os grupos-controle eram formados por pacientes em uso de insulina glargina ou detemir. Os pacientes tinham em média 59 anos de idade, IMC de 27 kg/m², 62% com albuminúria, taxa de filtração glomerular média de 70 mL/min/1,73 m², A1C em torno de 9% e apenas 7% com doença cardiovascular prévia.⁶ Em um seguimento aproximado de quatro anos, o grupo que utilizou pioglitazona apresentou maior preservação da função renal em comparação com a suplementação exógena de insulina (figura 3).

Figura 3. Evolução temporal da taxa de filtração glomerular em pacientes com DM2 mal controlado com metformina e/ou sulfas e que receberam insulina detemir ou glargina ou pioglitazona.⁶

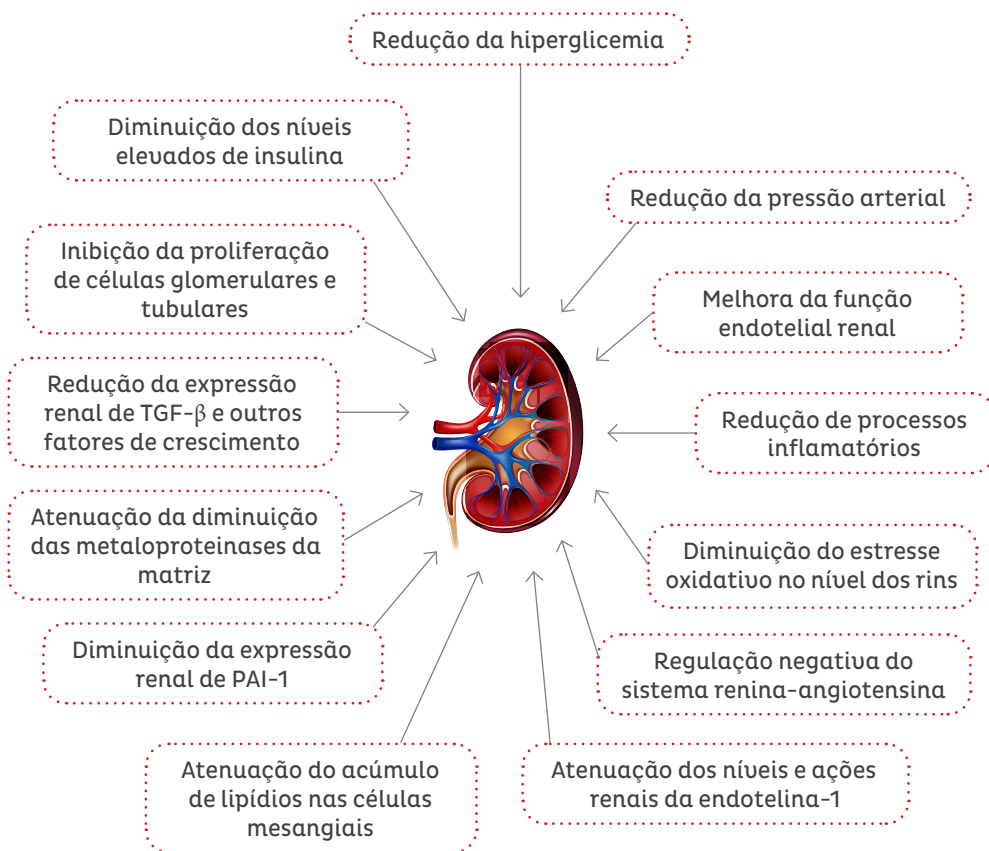


*Significativo em comparação à pioglitazona

Fonte: adaptado de Chang *et al.*, 2017.

Inúmeros são os potenciais mecanismos que levam a pioglitazona a ter um certo grau de proteção renal. Em uma completa revisão de 2006, Babris *et al.* enumeraram alguns deles, entre os quais destacam-se: redução do TGF- β e de endotelina-1 (figura 4).

Figura 4. Potenciais mecanismos que levam à redução de albuminúria e preservação da taxa de filtração glomerular com pioglitazona.⁷



Fonte: adaptado de Sarafidis *et al.*, 2006.

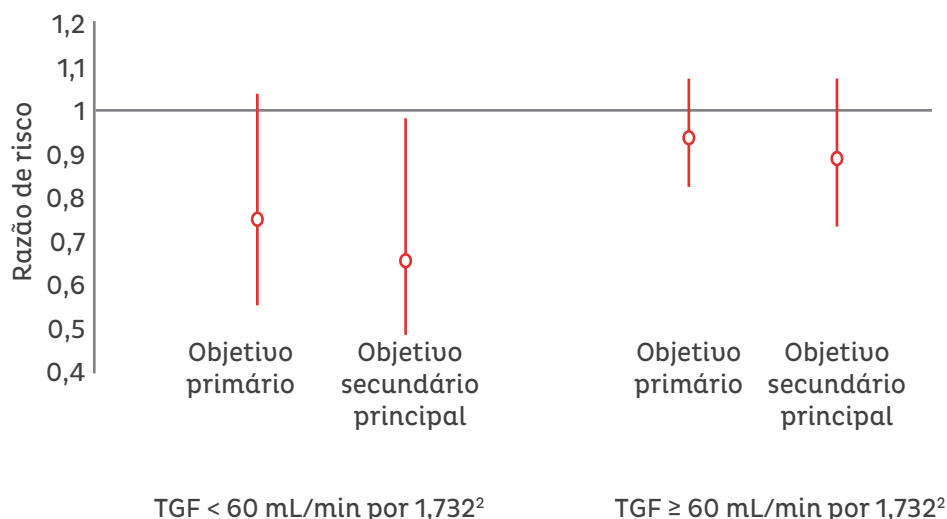
A doença renal crônica é preditora de eventos cardiovasculares e vice-versa.² Outra interessante prova de conceito em relação ao benefício da pioglitazona em pacientes com DM2 e doença renal crônica é uma análise *post hoc* realizada por DeFronzo *et al.* sobre o estudo PROACTIVE.⁸ Trata-se de um estudo de prevenção secundária, prospectivo, randomizado, placebo-controlado com duração média de três anos. Os autores compararam o risco de desfechos cardiovasculares naqueles com taxa de filtração glomerular > 60 mL/min/1,73 m² versus aqueles com taxa < 60. O risco de desfechos cardiovasculares foi de 27,5% naqueles com pior função renal em comparação com o risco de 19,6% naqueles com função mais preservada (P < 0,0001). Além disso, os pacientes com taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL/min/1,73 m² que utilizaram pioglitazona tiveram uma redução relativa de

risco de desfechos cardiovasculares de 34% em relação ao grupo-controle (razão de risco de 0,66; IC 95% 0,45-0,98) (figura 5).

Figura 5. Efeito da pioglitazona nos desfechos primários e secundários no estudo PROACTIVE em comparação com o grupo-controle.⁸

Desfechos primários: mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio, AVC, síndrome coronária aguda, intervenção carotídea, revascularização ou amputação de membros inferiores.

Desfecho secundário: mortalidade por todas as causas, infarto do miocárdio, AVC.



Fonte: adaptado de Schneider *et al.*, 2008.

Conclusão

O fenômeno de resistência insulínica e todas as suas consequências são preditores de doença renal crônica. O tratamento da resistência insulínica com pioglitazona retarda a progressão da doença renal crônica por diversos mecanismos, tanto diretos quanto indiretos. Além disso, a pioglitazona pode ser utilizada em qualquer grau de doença renal crônica (inclusive dialítica) sem necessidade de ajuste de dose,⁹ tornando-a um medicamento atraente e uma opção a mais neste perfil de pacientes.

Referências bibliográficas

1. 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.
2. Boden G. Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(3):635-46, viii-ix.
3. 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.
4. Lees JS, Welsh CE, Celis-Morales CA et al. Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease. *Nat Med*. 2019;25(11):1753-1760.
5. De Cosmo S, Menzaghi C, Prudente S, Trischitta V. Role of insulin resistance in kidney dysfunction: insights into the mechanism and epidemiological evidence. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(1):29-36.
6. Chang YH, Hwu DW, Chang DM et al. Renal function preservation with pioglitazone or with basal insulin as an add-on therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2017;54(6):561-568.
7. Sarafidis PA, Bakris GL. Protection of the kidney by thiazolidinediones: an assessment from bench to bedside. *Kidney Int*. 2006;70(7):1223-33.
8. Schneider CA, Ferrannini E, Defronzo R et al. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(1):182-7.
9. Stanglit: cloridrato de pioglitazona [bula]. Comprimido contendo 15 mg, 30 mg ou 45 mg em embalagem com 30/60 comprimidos. São Paulo: Libbs Farmacêutica Ltda.; 2018.

DOC
C O N T E N T

RJ Estrada do Bananal, 56 - Freguesia/Jacarepaguá - CEP: 22745-012 - (21) 2425-8878

SP (11) 97269-9516

www.universodoc.com.br | atendimento@doccontent.com.br



CEO: Renato Gregório | **Gerente geral:** Sâmya Nascimento | **Gerente editorial:** Bruno Aires (MTB 26.204/RJ) | **Coordenadora de conteúdo:** Bárbara Mello | **Coordenador médico:** Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ) | **Coordenadora de Pró-DOC:** Alice Selles | **Revisora:** Paloma Sousa | **Designers gráficos:** Douglas Almeida e Monica Mendes | **Gerentes de relacionamento:** Fabiana Costa, Karina Magalhães, Selma Brandespiim e Thiago Garcia | **Assistentes comerciais:** Heryka Nascimento e Jessica Oliveira | **Produção gráfica:** Viviane Telles

Copyright© 2021 by DOC Content. Todas as marcas contidas nesta publicação, desenvolvida exclusivamente pela DOC Content para o laboratório Libbs, bem como os direitos autorais incidentes, são reservados e protegidos pelas leis 9.279/96 e 9.610/98. É proibida a reprodução total ou parcial, por quaisquer meios, sem autorização prévia, por escrito, da DOC Content. Publicação destinada à classe médica. O conteúdo deste material é de responsabilidade de seu autor, não refletindo necessariamente a opinião da Libbs.



Libbs
Porque se trata da vida