



Diabetes *mellitus* tipo 2 e doença hepática gordurosa metabólica

Como abordar o tratamento?



Prof. Dr. Wellington Santana da Silva Júnior
CRM/MA 5.188 | RQE 2.739

Endocrinologista e metabologista titulado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).
Professor da Disciplina de Endocrinologia do curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão (UFMA).
Doutor em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (FISCLINEX/UERJ).

Diabetes *mellitus* tipo 2 e doença hepática gordurosa metabólica

Como abordar o tratamento?

Prof. Dr. Wellington Santana da Silva Júnior
CRM/MA 5.188 | RQE 2.739



Endocrinologista e metabologista titulado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Professor da Disciplina de Endocrinologia do curso de Medicina da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Doutor em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (FISCLINEX/UERJ).

O diabetes *mellitus* (DM) e a doença hepática gordurosa metabólica (DHGM) são condições prevalentes e em franca ascensão. De acordo com dados recentes da *International Diabetes Federation*, mais de 537 milhões de adultos estão vivendo com diabetes no mundo e estima-se que esse número aumentará para 783 milhões em 2045.¹ Destes, mais de 90% apresentam a forma mais comum da doença, o diabetes tipo 2 (DM2).¹ Por sua vez, DHGM constitui a doença hepática mais frequente no mundo, atingindo quase 25% da população.^{2,3} Caracteriza-se pelo aumento do conteúdo hepático de gordura (mais de 5% do parênquima)⁴ e pode ser classificada como esteatose – excesso de gordura no fígado, com mínima inflamação – ou esteato-hepatite (ESH) – quando há inflamação lobular e balonização de hepatócitos, com ou sem fibrose.²

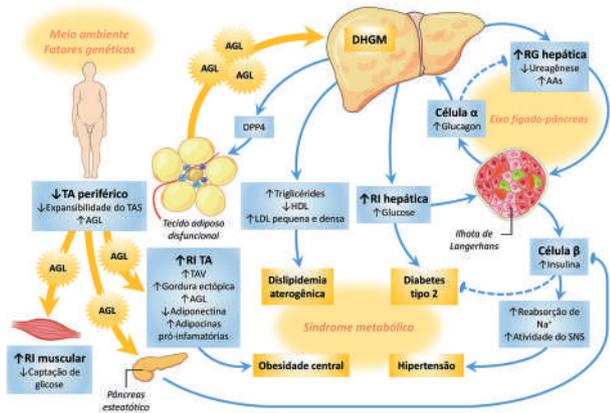
Em aproximadamente 5% das pessoas com ESH, haverá progressão para cirrose e, nesses casos avançados, o risco de hepatocarcinoma é estimado entre 5% e 7%.⁵ Esse espectro de manifestações hepáticas, especialmente em seus estágios mais avançados, está associado a distúrbios metabólicos e cardiovasculares (CVs), de forma que DHGM é reconhecida como a expressão hepática da síndrome metabólica.⁴

DM2 e DHGM compartilham características que vão além das suas expressivas prevalências. Estima-se que a presença de DM2 duplique a triplique o risco de ESH.⁶ Com base em uma revisão sistemática e metanálise de 80 estudos realizados em 20 países e compreendendo dados de quase 50 mil pessoas com DM2, evidenciou-se que a prevalência de DHGM nessa população foi de 55,5%.⁷ Destes, mais de um terço (37,3%) apresentou ESH.⁷ Além disso, essas doenças possuem uma mesma base fisiopatológica (descrita

em detalhes na Figura 1), são capazes de se potencializar mutuamente, implicam elevado risco de morte por causas CVs e podem ser tratadas com algumas intervenções terapêuticas comuns, tanto não farmacológicas quanto farmacológicas.

Para o diagnóstico de DHGM, a recente diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)⁸ sugere uma abordagem não invasiva, sendo a ultrassonografia de abdômen e a dosagem de aminotransferases séricas os exames recomendados para rastreamento inicial. Uma vez identificada a presença de alterações nesses exames, sugere-se prosseguir a investigação para pesquisa de fibrose, utilizando uma ou mais das seguintes modalidades: escores clínico-laboratoriais, elastografia hepática ultrassônica, elastorressonância magnética e/ou biópsia hepática, devendo essa última ser considerada somente em pacientes de alto risco para cirrose, especialmente quando houver dúvidas na etiologia da doença hepática.⁸

Uma vez estabelecido o diagnóstico de DHGM em pessoas com DM2, independentemente do estágio da doença hepática, o tratamento de primeira linha a ser instituído são intervenções no estilo de vida, visando à redução de peso. A perda de peso é a medida mais eficaz na melhora histológica da DHGM. Há uma relação de dose-resposta entre perda de peso e magnitude dos benefícios⁹ (Figura 2). Cabe ressaltar que reduções de peso corporal superiores a 10% resultam em taxas de 90% de resolução da ESH, 81% de regressão da fibrose e 100% de melhora da esteatose, embora só sejam obtidas por 10% dos pacientes, caracterizando a necessidade frequente de intervenções complementares para a abordagem terapêutica da DHGM na maioria das pessoas com diabetes.

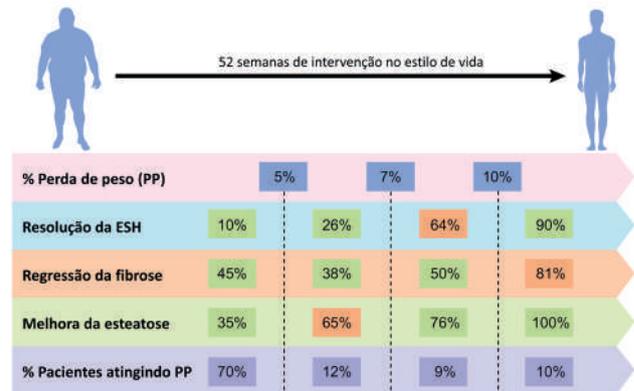


Fatores ambientais afetam a expressão de genes, induzindo a ganho de peso. Quando a capacidade de expansão do tecido adiposo subcutâneo é atingida, ocorre aumento da mobilização de ácidos graxos livres (AGL), resultando no incremento da deposição visceral e ectópica de gordura. Um dos sítios de deposição ectópica é o músculo, onde o aporte aumentado de AGL promove resistência à insulina (RI) e inibe a captação de glicose mediada pelo hormônio. Por outro lado, RI no tecido adiposo facilita a lipólise e aumenta o fluxo de AGL para o fígado, acarretando RI hepática, aumento da produção de glicose, lipogênese hepática de novo e dislipidemia aterogênica. No pâncreas, o excesso de AGL causa disfunção da célula beta por lipotoxicidade, hiperglicemia e diabetes (hipótese do ciclo gêmeo). Gordura hepática aumentada também promove resistência ao glucagon (RG) no metabolismo dos aminoácidos, reduzindo a ureagênese e resultando em hiperaminoacidemia. O aumento dos aminoácidos estimula a produção de mais glucagon para compensar a RG no fígado e um círculo vicioso se instala (eixo fígado-pâncreas). Essa hiper glucagonemia também acentua a liberação hepática de glicose. O estado global de RI resulta em hiperinsulinemia, a qual potencializa a reabsorção renal de sódio e aumenta a atividade do sistema nervoso simpático, contribuindo para a hipertensão. O tecido adiposo inflamado e disfuncional torna-se mais resistente à insulina e libera adipocinas pró-inflamatórias, enquanto ocorre comprometimento da adiponectina, de ação anti-inflamatória. No fígado, os triglicerídeos e os metabólitos tóxicos induzem lipotoxicidade, disfunção mitocondrial e estresse do retículo endoplasmático, levando a dano hepatocitário, apoptose e fibrose. Esses hepatócitos disfuncionais sintetizam e secretam a dipeptidil peptidase 4, a qual promove inflamação por meio dos macrófagos do tecido adiposo e mais RI.

AAs: aminoácidos; **AGL:** ácido graxo livre; **DHGM:** doença hepática gordurosa metabólica;; **DPP4:** dipeptidil peptidase 4; **HDL:** lipoproteína de alta densidade; **LDL:** lipoproteína de baixa densidade; **RG:** resistência ao glucagon; **RI:** resistência à insulina; **SNS:** sistema nervoso simpático; **TA:** tecido adiposo; **TAS:** tecido adiposo subcutâneo; **TAV:** tecido adiposo visceral. Setas com pontas agudas significam estímulo ou aumento, enquanto as de extremidades rombas indicam inibição ou repressão. Setas tracejadas indicam redução progressiva em uma via.

Adaptada de: Godoy-Matos AF, et al., 2020.⁴

Figura 1. Fisiopatologia da DHGM como um contínuo da obesidade à síndrome metabólica e ao diabetes.



ESH: esteato-hepatite; PP: perda de peso.

Adaptada de: Romero-Gómez M, et al., 2017.⁹

Figura 2. Probabilidade de pacientes com ESH atingirem resolução da ESH, regressão de fibrose (pelo menos um estágio) e melhora da esteatose de acordo com a porcentagem de peso perdido, por meio de intervenção no estilo de vida.

A abordagem farmacológica da DHGM em pessoas com DM2 deve ser considerada nos casos de ESH e/ou fibrose. Para essa população, as novas diretrizes da SBD⁹ recomendam pioglitazona como primeira escolha no tratamento da DHGM (grau de recomendação I; nível de evidência A). Além disso, agonistas do receptor de peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) também podem ser considerados para essa finalidade (grau de recomendação IIb; nível de evidência B), bem como a combinação de agentes antidiabéticos com comprovada ação na DHGM (grau de recomendação IIb; nível de evidência C).⁸ Cabe ressaltar que a metformina, geralmente apontada como primeira escolha para o tratamento do DM2 nas diretrizes, não se associa a benefícios específicos relacionados à DHGM.⁸

Alguns estudos pivotais corroboram a utilização de pioglitazona como primeira escolha para tratamento da ESH em pessoas com DM2. Houve redução de 58% na gordura hepática (p < 0,001), além de melhora da balonização, da inflamação e do escore de fibrose com o uso de pioglitazona 45 mg versus placebo em um ensaio clínico envolvendo 101 pessoas com DM2 ou pré-diabetes e com DHGM comprovada por biópsia.¹⁰ A melhora histológica e metabólica persistiu após 36 meses de tratamento e, à exceção do ganho de peso médio de 2,5 kg no grupo que usou pioglitazona, eventos adversos não foram diferentes entre os grupos.¹⁰



Em uma metanálise de oito estudos com glitazonas, envolvendo indivíduos com e sem DM2, houve mais redução de fibrose avançada (*odds ratio* [OR]: 3,15; 1,25-7,93; $p = 0,01$; $I^2 = 0\%$) e resolução da DHGM (OR: 3,22; 2,17-4,79; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$) nos usuários de glitazonas em comparação aos não usuários, tendo a significância desse efeito se restringindo à pioglitazona.¹¹

Por fim, uma metanálise em rede comparou o efeito de diferentes tratamentos para ESH, incluindo 48 ensaios clínicos randomizados e estudos prospectivos, envolvendo um total de 2.356 adultos estudados. O desfecho primário foi redução do escore NAS (*Nonalcoholic fatty liver disease activity score*) de atividade de doença com o uso de vários fármacos com potencial efeito na DHGM.¹² O tratamento mais efetivo, em termos de redução do escore NAS por semestre, foi pioglitazona (-1,50; -2,08 a -1,00). Esse fármaco também foi o melhor tratamento para esteatose e redução da inflamação lobular.¹²

Limitações para a utilização de pioglitazona no tratamento da DHGM na população com DM2 não diferem daquelas já conhecidas para o tratamento do próprio DM2. Riscos e benefícios do tratamento do DM2 com pioglitazona foram avaliados por meio de uma metanálise recente,¹³ com base em dados agregados de estudos que

incluíram, em conjunto, mais de 10 mil pacientes. Não houve associação entre uso de pioglitazona e câncer de bexiga ou edema macular, tampouco houve aumento de fraturas na população geral, embora o risco de fraturas tenha dobrado nas mulheres (OR: 2,05; número necessário para causar dano [NND]: 637).¹³

A pior estimativa de risco foi o expressivo aumento de hospitalização por insuficiência cardíaca (OR: 1,47; NND: 34),¹³ sabidamente pela retenção hídrica proporcionada pelo fármaco. Por outro lado, a utilização de pioglitazona reduziu eventos CVs maiores em 14% (número necessário a tratar [NNT]: 80) e, em especial, houve diminuição de 23% na incidência de acidente vascular cerebral (NNT: 151).¹³ Ao considerar que tanto DM2 quanto DHGM implicam aumento substancial do risco CV,⁸ esses dados merecem ser considerados na escolha do agente ideal para tratamento dessas condições.

Stone liver, heart in danger (fígado de pedra, coração em perigo)¹⁴ - Embora a DHGM eleve o risco de cirrose e hepatocarcinoma, a maioria dos pacientes com a doença morrerá por causas CVs. Assim, a melhor abordagem da DHGM deve partir da premissa de reduzir o risco CV, mediante a escolha de agentes terapêuticos embasada nas melhores evidências disponíveis.

Em pessoas com DM2, evidenciou-se que a prevalência de DHGM foi de 55,5%.⁷ A abordagem farmacológica da DHGM em pessoas com DM2 deve ser considerada nos casos de ESH e/ou fibrose. Para essa população, as novas diretrizes da SBD⁸ recomendam pioglitazona como primeira escolha no tratamento da DHGM (grau de recomendação I; nível de evidência A).

Referências

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas 2021. 10. ed. Bruxelas: International Diabetes Federation, 2021 [Internet]. Disponível em: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf. Acesso em: 14 fev 2022.
2. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(30):3361-73.
3. Marjot T, Moolaa A, Cobbold JF, Hodson L, Tomlinson JW. Nonalcoholic fatty liver disease in adults: current concepts in etiology, outcomes, and management. *Endocr Rev*. 2020;41(1):bnz009.
4. Godoy-Matos AF, Silva Júnior WS, Valério CM. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:60.
5. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2009;13(4):511-31.
6. Portillo-Sanchez R, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2231-8.
7. Younossi ZM, Golabi P, Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793-801.
8. Godoy-Matos AF, Valério CM, Silva Júnior WS, Araujo-Neto JM, Giacaglia LR. Doença hepática gordurosa metabólica (DHGM). In: Bertoluci M, Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da SBD, 2022. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/doenca-hepatica-gordurosa-metabolica-dhgm/>. Acesso em: 14 fev 2022.
9. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017;67(4):829-46.
10. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):305-15.
11. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(5):633-40.
12. Panunzi S, Maltese S, Verrastro O, Labbate L, De Gaetano A, Pompili M, et al. Pioglitazone and bariatric surgery are the most effective treatments for non-alcoholic steatohepatitis: a hierarchical network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(4):980-90.
13. Sinha B, Ghosal S. Assessing the need for pioglitazone in the treatment of patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of its risks and benefits from prospective trials. *Sci Rep*. 2020;10(1):15781.
14. Pernot M, Villemain O. Stone liver, heart in danger: could the liver stiffness assessment improve the management of patients with heart failure? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(6):965-6.

As opiniões emitidas nesta publicação são de inteira responsabilidade do autor e não refletem, necessariamente, a opinião da Conectfarma® Publicações Científicas Ltda. nem do Laboratório Mantecorp Farmasa.



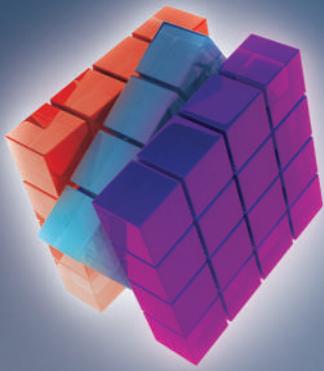
© 2022 Conectfarma® Publicações Científicas Ltda. | Rua Princesa Isabel, 94, Cj. 14, Brooklin Paulista | 04601-000 | São Paulo/SP | Fone: 11 3552-2500
www.conectfarma.net | Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial sem a autorização por escrito dos editores. DG 11503/22.

Referências bibliográficas: 1. Garber AJ, *et al.* Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016 executive summary. *Endocr Pract.* 2016;22(1):84-113. 2. Bula do produto Nesina Pio. 3. Van Raalte DH, *et al.* The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of β -cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(4):565-74. 4. Godoy-Matos AF, *et al.* Doença hepática gordurosa metabólica (DHGM). Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD. Diretriz 2021. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/doenca-hepatica-gordurosa-metabolica-dhgm/>>. Acesso em: novembro, 2021. 5. Rosenstock J, *et al.* Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(11):2406-8.

Nesina Pio® - benzoato de alogliptina 25mg + cloridrato de pioglitazona 15mg ou 30mg. Comprimidos revestidos. MS 1.7817.0903. VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL. USO ADULTO. INDICAÇÕES: como uma segunda ou terceira linha de tratamento em pacientes adultos com 18 anos ou mais com diabetes mellitus tipo 2. **CONTRAINDICAÇÕES:** hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na composição, ou histórico de uma reação grave de hipersensibilidade, incluindo reação anafilática, choque anafilático e angioedema, a qualquer inibidor da dipeptidil-peptidase-4; insuficiência cardíaca ou histórico de insuficiência cardíaca [classes de I a IV segundo a New York Heart Association (NYHA)]; insuficiência hepática; cetoacidose diabética; câncer diagnosticado na bexiga ou histórico de câncer na bexiga; hematúria macroscópica não investigada. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Nesina Pio não é um substituto da insulina em pacientes insulino-dependentes. A pioglitazona pode causar retenção de líquidos, que pode exacerbar ou precipitar insuficiência cardíaca. A utilização de inibidores da DPP-4 tem sido associada a um risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. O risco de fraturas deve ser considerado no tratamento prolongado de pacientes tratados com Nesina Pio. Os comprimidos de Nesina Pio contêm lactose. Categoria C de risco para a gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** inibidores e indutores da CYP2C8. **REAÇÕES ADVERSAS:** Comuns: infecções no trato respiratório superior; nasofaringite; cefaleia; dor abdominal; doença de refluxo gastroesofágico; prurido; erupção cutânea; sinusite; náuseas; dispepsia; mialgia; edema periférico; aumento de peso; hipoestesia; perturbação visual; fratura óssea. Frequentes: cefaleia. **POSOLOGIA:** deve ser tomado uma vez ao dia, com ou sem alimentos.

CONTRAINDICAÇÕES: hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na composição, ou histórico de uma reação grave de hipersensibilidade, incluindo reação anafilática, choque anafilático e angioedema, a qualquer inibidor da dipeptidil-peptidase-4; insuficiência cardíaca ou histórico de insuficiência cardíaca [classes de I a IV segundo a New York Heart Association (NYHA)]; insuficiência hepática; cetoacidose diabética; câncer diagnosticado na bexiga ou histórico de câncer na bexiga; hematúria macroscópica não investigada. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** inibidores e indutores da CYP2C8.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MB02/21.



Nesina Pio®

alogliptina+pioglitazona

Nesina Pio é recomendado para o tratamento do DM2, sendo eficaz em pacientes com alto grau de resistência à insulina.^{2,3}

A combinação exclusiva que atua em 6 dos 8 defeitos da DM2.²

✓ Nesina Pio apresenta melhor redução da HbA1c, se comparada com monoterapia de Pioglitazona.¹⁶



APRESENTAÇÕES:

Comprimidos revestidos de alogliptina 25 mg + pioglitazona 15 mg e
Comprimidos revestidos de alogliptina 25 mg + pioglitazona 30 mg.

POSOLOGIA: 1x ao dia.²

9% ➔ -2,30% = HbA1c abaixo de 7%⁶

Adaptado de: Rosenstock J, et al. Diabetes Care. 2010;33(11):2406-8.

PIOGLITAZONA
30MG/
1X AO DIA

ALOGLIPTINA
+
PIOGLITAZONA
25/30MG/
1X AO DIA

-0,92 de HbA1c

-2,30 de HbA1c



40 a 60% das pessoas com diabetes tipo 2 possuem esteatose hepática.⁴

1º

NOVIDADE

A pioglitazona é RECOMENDADA como primeira escolha no tratamento da Doença Hepática Gordurosa Metabólica, em pessoas com DM2 que apresentem esteato-hepatite e/ou fibrose.⁴

Contraindicação: hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.
Interação Medicamentosa: inibidores e indutores da CYP2C8 mencionados na composição.