



# Pioglitazona + Metformina em pacientes com DM2 e doença hepática gordurosa não alcoólica

Combinação pode reduzir efetivamente o teor de gordura hepática e o nível de gama-GT em pacientes diabéticos recém-diagnosticados com DHGNA, mostrando boa segurança e tolerância.

Pioglitazona apresenta mesma eficácia na DHGNA tanto nos pacientes diabéticos quanto não diabéticos, com alívio da histopatologia, enzimas hepáticas, HOMA-IR e lipídios sanguíneos.



## O problema

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), uma doença hepática crônica, afeta aproximadamente 1,7 bilhão de pessoas em todo o mundo. A prevalência de DHGNA é estimada em cerca de 25%. DHGNA é um termo abrangente para uma variedade de doenças hepáticas que variam em gravidade de dano e resultam em fibrose hepática, que inclui principalmente esteatose hepática e esteato-hepatite não alcoólica (EHNA)<sup>1</sup>.

A DHGNA é uma doença progressiva caracterizada pelo acúmulo de gordura hepática precoce (esteatose hepática) e inflamação hepática, promovendo a transição da esteatose benigna para a EHNA mais avançada. Embora a doença seja reversível em seus estágios iniciais, seu tratamento torna-se mais complexo nos estágios avançados<sup>1</sup>.

Se não for tratada, a EHNA pode progredir para cirrose, um estado de doença irreversível caracterizado por cicatrização do tecido hepático que pode levar ao carcinoma hepatocelular. Os principais fatores causais intimamente associados ao câncer de fígado são a hepatite B e a doença hepática gordurosa não alcoólica. Nos últimos anos, a incidência de hepatite B diminuiu gradualmente devido às vacinas e práticas de higiene aprimoradas. No entanto, a incidência de DHGNA aumentou para 15%, tornando-se a segunda doença hepática mais comum depois da hepatite viral<sup>1</sup>.



Indivíduos saudáveis devem prestar atenção aos níveis de IMC, controlar a pressão arterial, a glicose no sangue e os níveis de lipídios e monitorar as mudanças nos níveis de ALT e AST para prevenir a DHGNA<sup>1</sup>.

Estudos demonstraram que o diabetes melitus tipo 2 aumenta o risco de DHGNA em 36,7 vezes<sup>2</sup>.

Estudos atuais confirmaram que a resistência insulínica (RI) pode ser a patogênese comum do diabetes tipo 2 e do fígado gorduroso não alcoólico, e a RI pode ser o fator inicial e o fator chave no início da DHGNA<sup>2</sup>.

---

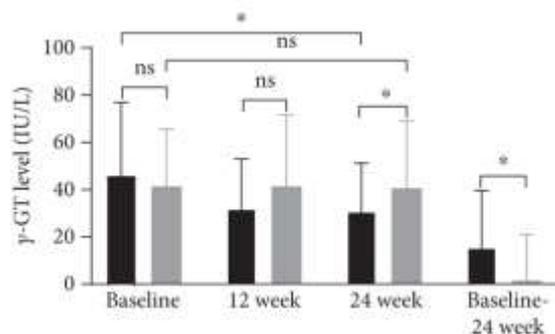
**Pesquisadores avaliaram o efeito terapêutico combinado de pioglitazona-metformina em pacientes com DHGNA para melhorar o desempenho histológico hepático provocado pela pioglitazona e compensar o ganho de peso provocado por este medicamento utilizando metformina.**

<p><b>Tipo de estudo</b> Estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego e duplamente simulado</p>	<p><b>Questão de pesquisa (PICO)</b>  <b>População:</b> 120 pacientes recém-diagnosticados com diabetes tipo 2 com doença hepática gordurosa não alcoólica de 8 hospitais na província de Shaanxi.  <b>Intervenção:</b> Tratamento combinado com <b>cloridrato de pioglitazona 15mg e cloridrato de metformina 500mg</b>, com dose progressivamente ajustada.  <b>Comparador:</b> Metformina 500mg/dia.  <b>Resultados (Outcomes):</b> Desfecho primário: O objetivo primário foi a redução no conteúdo de gordura hepática, que foi medido por ultrassom. Desfecho secundário: Os desfechos secundários foram alterações no nível de <math>\gamma</math>-GT, lipídios no sangue, peso corporal e circunferência da cintura</p> <p><b>Referência:</b> J Diabetes Res. 2023 Jun 1;2023:2044090. doi: 10.1155/2023/2044090.</p>
---	---

## Desfechos

- O tratamento combinado com pioglitazona-metformina pode efetivamente **reduzir o conteúdo de gordura hepática e o nível de gama-GT** em pacientes diabéticos recém-diagnosticados com doença hepática gordurosa não alcoólica, especialmente em pacientes com esteatose hepática moderada a grave, sem aumentar o peso corporal e a circunferência da cintura;
- O estudo também constatou que os **eventos adversos não aumentam** em comparação com o grupo controle, mostrando boa segurança e tolerância;
- No entanto, o estudo não encontrou diferenças significativas em indicadores biológicos, como HbA1c, glicemia em jejum, glicemia pós-prandial de 2 horas e resistência à insulina entre o grupo de teste e o grupo de controle<sup>2</sup>.

Nível plasmático de  $\gamma$ -GT na linha de base, 12 semanas e 24 semanas e alterações no nível de  $\gamma$ -GT desde a linha de base até 24 semanas.



Em pacientes recém-diagnosticados com diabetes tipo 2 e NAFLD, o tratamento combinado de pioglitazona-metformina pode efetivamente reduzir o teor de gordura hepática, especialmente em pacientes com esteatose hepática moderada a grave e níveis de  $\gamma$ -GT sem aumentar o peso corporal e a circunferência da cintura<sup>2</sup>.

Para esse grupo de pacientes, o tratamento combinado de pioglitazona-metformina para tratamento inicial pode ter duplo benefício na melhora dos hipoglicemiantes e da gordura hepática, o que ainda precisa ser apoiado por estudos com amostras maiores<sup>2</sup>.

**O tratamento combinado com pioglitazona-metformina pode efetivamente reduzir o conteúdo de gordura hepática e o nível de  $\gamma$ -GT em pacientes diabéticos recém-diagnosticados com doença hepática gordurosa não alcoólica, e os eventos adversos não aumentam em comparação com o grupo controle, mostrando boa segurança e tolerância<sup>2</sup>.**

**Estudo anterior, realizado com ratos, havia demonstrado que medicamentos antidiabéticos com efeitos anti-inflamatórios, como metformina, pioglitazona e dapagliflozina, podem potencialmente melhorar as manifestações da DHGNA, pois sugere que esses medicamentos podem fornecer uma opção terapêutica para uma condição que está intimamente associada a doenças metabólicas<sup>3</sup>.**

### >> Pioglitazona em baixa dose<sup>4</sup>

O artigo avaliou os efeitos da pioglitazona e das sulfonilureias nos índices indiretos de DHGNA em 195 pessoas com diabetes tipo 2, entre 50 e 75 anos, que estavam mal controlados com metformina 2g/dia e investigaram o papel da resistência à insulina e da glicotoxicidade na determinação desses efeitos.

- O tratamento de um ano com pioglitazona, mesmo em doses baixas (15mg), melhorou significativamente a esteatose e a inflamação hepáticas, a resistência sistêmica e à insulina do tecido adiposo em pacientes com DM2.
- Os efeitos benéficos da pioglitazona na DHGNA foram independentes do controle da glicose no sangue.
- Por outro lado, as sulfonilureias não mostraram nenhuma melhora nos índices de DHGNA;
- As diferenças entre as mudanças (1 ano menos a linha de base) foram, respectivamente:  $-1,76 \pm 3,84$  vs.  $0,28 \pm 3,75$  para LFE;  $-1,35 \pm 2,78$  vs.  $-0,27 \pm 2,63$  para HSI;  $-9,75 \pm 43$  vs.  $3,24 \pm 31$  para ION.

LFE: Equação da gordura hepática; HSI: Índice de Esteatose Hepática; ION: Índice de NASH.

### >> Meta-análise avalia a resposta à pioglitazona de pacientes com DHGNA com ou sem diabetes tipo 2<sup>5</sup>.

A análise abrangeu mudanças na histologia, enzimas hepáticas, lipídios no sangue, glicemia em jejum, avaliação do modelo de homeostase-IR, peso, índice de massa corporal e eventos adversos.

A revisão abrangeu sete artigos, com 614 pacientes no total, dos quais três eram ensaios clínicos randomizados com indivíduos não diabéticos.

**Os resultados mostraram que a pioglitazona pode aliviar a NAFLD em pacientes não diabéticos e diabéticos, sem diferença significativa na histologia, enzimas hepáticas, lipídios no sangue, HOMA-IR, peso, IMC e glicemia em jejum.**

As doses de pioglitazona empregadas nos estudos avaliados estiveram entre 15 e 45mg/dia.

No entanto, verificou-se que a incidência de edema é maior no grupo da pioglitazona do que no grupo placebo em pacientes com NAFLD com diabetes.

## Literatura consultada

1. Wang G, Shen X, Wang Y, Lu H, He H, Wang X. Analysis of risk factors related to nonalcoholic fatty liver disease: a retrospective study based on 31,718 adult Chinese individuals. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jun 29;10:1168499. doi: 10.3389/fmed.2023.1168499.
2. Jianfang F, Wanxia X, Xiling G, Jing X, Wenjuan Y, Jianrong L, Qingzhen H, Kaiyan M, Jingxuan L, Taixiong C, Qian X, Mengying L, Jie M, Qiuhe J. Effect and Safety of Pioglitazone-Metformin Tablets in the Treatment of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Shaanxi Province: A Randomized, Double-Blinded, Double-Simulated Multicenter Study. *J Diabetes Res*. 2023 Jun 1;2023:2044090. doi: 10.1155/2023/2044090.
3. Shaaban HH, Alzaim I, El-Mallah A, Aly RG, El-Yazbi AF, Wahid A. Metformin, pioglitazone, dapagliflozin and their combinations ameliorate manifestations associated with NAFLD in rats via anti-inflammatory, anti-fibrotic, antioxidant and anti-apoptotic mechanisms. *Life Sci*. 2022 Nov 1;308:120956. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120956.
4. Della Pepa G, Russo M, Vitale M, Carli F, Vetrani C, Masulli M, Riccardi G, Vaccaro O, Gastaldelli A, Rivellese AA, Bozzetto L. Pioglitazone even at low dosage improves NAFLD in type 2 diabetes: clinical and pathophysiological insights from a subgroup of the TOSCA.IT randomised trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Aug;178:108984. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108984.
5. Wang Z, Du H, Zhao Y, Ren Y, Ma C, Chen H, Li M, Tian J, Xue C, Long G, Xu M, Jiang Y. Response to pioglitazone in non-alcoholic fatty liver disease patients with vs. without type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 29;14:1111430. doi: 10.3389/fendo.2023.1111430.
6. Kumar J, Memon RS, Shahid I, Rizwan T, Zaman M, Menezes RG, Kumar S, Siddiqi TJ, Usman MS. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis and evidence map. *Dig Liver Dis*. 2021 Jan;53(1):44-51. doi: 10.1016/j.dld.2020.08.021

## Cápsulas de pioglitazona

Pioglitazona	15mg
Administrar antes do café da manhã <u>ou</u> antes do jantar, durante uma semana. Após esse período, administrar duas vezes ao dia.	

*A pioglitazona demonstra melhorias nas transaminases e na histologia hepática em pacientes diabéticos e não diabéticos com DHGNA<sup>6</sup>.*

+

## Cápsulas de metformina

Metformina	500mg
Administrar antes do café da manhã <u>ou</u> antes do jantar, durante uma semana. Após esse período, administrar duas vezes ao dia.	

As doses apresentadas poderão sofrer ajustes conforme a necessidade individual do paciente, uma vez que as doses diárias de pioglitazona podem ser de 45mg e as doses de metformina podem ser de 2000mg.

