



Guia de associações

Dr. Fábio Moura

CRM-PE: 10.909

Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)

Endocrinologista da Universidade de Pernambuco

Membro da SBEM/Sociedade Brasileira de Diabetes/Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica

Setembro 2020

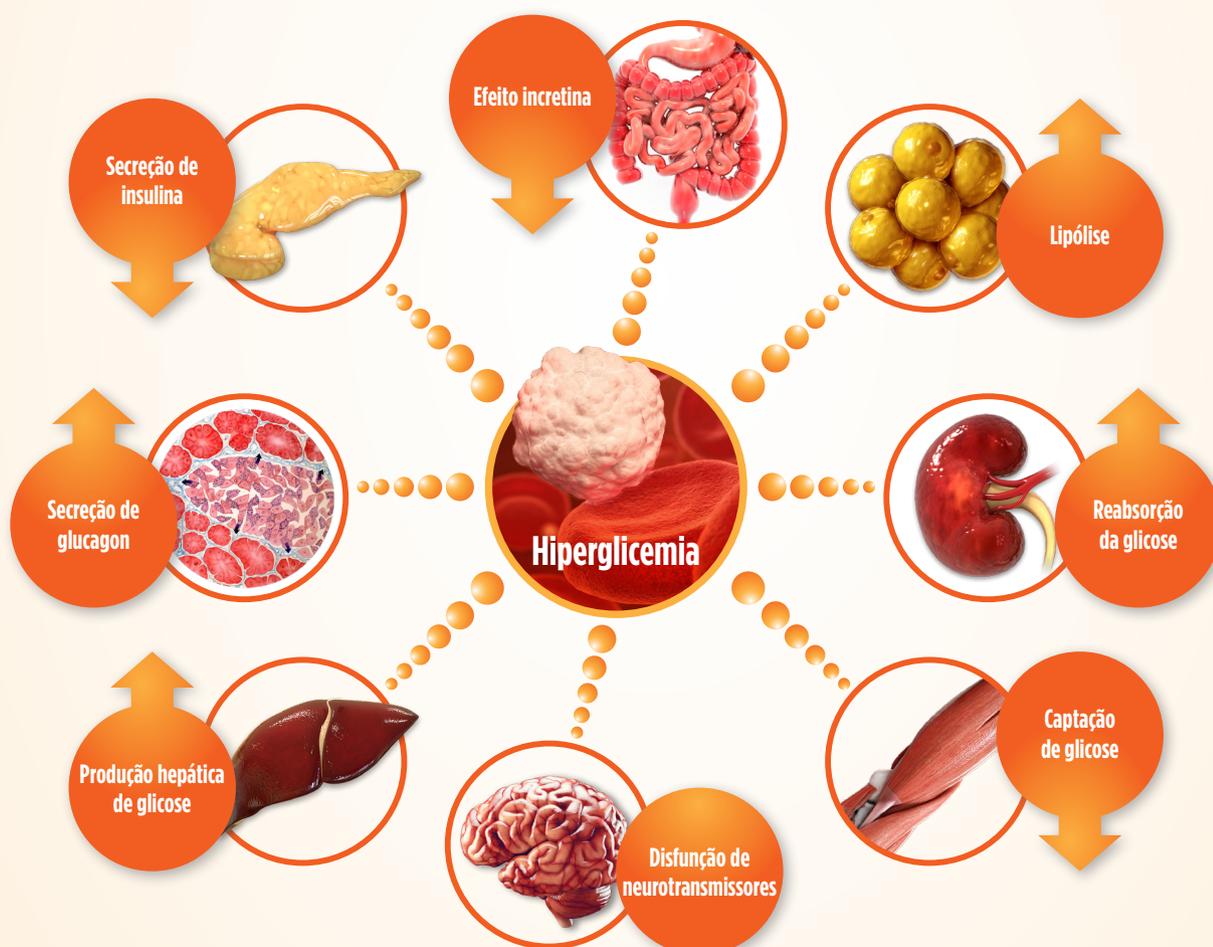
Esse material é de uso exclusivo, sem autorização de postagem e/ou compartilhamento.

Libbs
Porque se trata da vida

Associação entre pioglitazona e outros fármacos para o tratamento do diabetes melito tipo 2

O diabetes melito tipo 2 (DM2) é uma doença de fisiopatologia complexa, como foi bem demonstrado por Ralph de Fronzo, no seu célebre artigo sobre a fisiopatologia do DM¹. Por esse motivo, é bastante improvável que um fármaco em monoterapia consiga manter um bom controle glicêmico, principalmente a longo prazo. Portanto, a associação entre fármacos hipoglicemiantes no tratamento do DM2, com diferentes mecanismos de ação e correção de diferentes defeitos fisiopatológicos, é mais que desejável, é necessária. Obviamente, deve-se levar em conta o perfil do paciente, avaliando-se os riscos cardiovascular, de hipoglicemia e de efeitos colaterais, a necessidade de perder peso e o peso corporal². Nesse contexto, serão revistas as principais associações entre pioglitazona e outros fármacos hipoglicemiantes no tratamento do DM2, obedecendo a esses princípios e tentando corrigir os principais defeitos na fisiopatologia do DM2.

Fisiopatologia diabetes melito tipo 2¹





Pioglitazona

A pioglitazona atua em vários sítios, principalmente no tecido adiposo, onde, entre outras ações, diminui a lipólise, com redução da quantidade de ácidos graxos livres na circulação, e estimula a hiperplasia dos adipócitos periféricos, células maiores, mais vascularizadas e com menos risco de infiltração por monócitos, portanto, mais adequadas para estocar gordura, o que leva à diminuição da gordura visceral e ao aumento da gordura periférica, com menos hipóxia e produção de citocinas inflamatórias pelo tecido adiposo³. O aumento do depósito de gordura no tecido adiposo também favorece a diminuição das gorduras hepática e muscular. Pioglitazona também age sob o tecido muscular, estimulando a produção de GLUT4 e aumentando a captação de glicose pelo músculo^{3,4}.

Do ponto de vista molecular, pioglitazona exerce seus efeitos hipoglicemiantes mediante a ligação com os receptores PPAR, presentes em várias células do organismo. Por atuar tanto sobre os receptores PPAR- γ quanto sobre os receptores PPAR- α , o mesmo sítio de ação dos fibratos, a pioglitazona diminui os níveis séricos de triglicérides e aumenta os de colesterol HDL (HDL-C)^{3,4}. Dessa forma, diminui a lipotoxicidade, a quantidade de gordura visceral, a hipóxia tissular e a inflamação do tecido adiposo, o que reduz significativamente a resistência à insulina, além de aumentar a captação de glicose pelo músculo. Também melhora o perfil lipídico, reduzindo os níveis séricos de triglicérides e aumentando discretamente os de HDL-C. Do ponto de vista clínico, melhora o controle glicêmico, atuando com baixo risco de hipoglicemia^{3,4}. Em comparação com outros hipoglicemiantes (metformina, sulfonilureias, inibidores da dipeptidil peptidase IV [DPP-IV] e arcarbose), a pioglitazona em monoterapia foi mais eficaz no controle da glicemia em jejum do que outros fármacos, com resultados superiores aos dos inibidores da DPP-IV e da arcarbose na hemoglobina glicada (HbA1c)⁵.

Em razão de seu modo de atuação – ligação aos receptores PPAR e indução de genes –, o início de ação da pioglitazona é mais tardio, sendo evidente após 12 semanas. Por outro lado, por esse motivo, sua ação é mais duradoura, com mais estabilidade no controle glicêmico⁵. Como principais efeitos colaterais, apresenta ganho de peso e retenção hídrica, o que pode resultar em edema periférico e descompensação da insuficiência cardíaca congestiva (ICC)^{4,6}. Pioglitazona parece exercer algumas ações importantes, além das anteriormente citadas. Do ponto de vista da proteção cardiovascular, melhorou a sensibilidade à insulina, diminuiu a pressão arterial e os níveis circulantes de glicose, triglicérides e proteína C reativa, o que resultou em redução do risco de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) recorrente no estudo IRIS⁷, o que já havia sido visto na análise de subgrupo do estudo PROACTIVE⁸. O fármaco também diminui a esteatose e a inflamação hepática, em pacientes com esteato-hepatite, com resultados conflitantes sobre o grau de fibrose, configurando-se em uma possibilidade terapêutica a esses pacientes⁹.

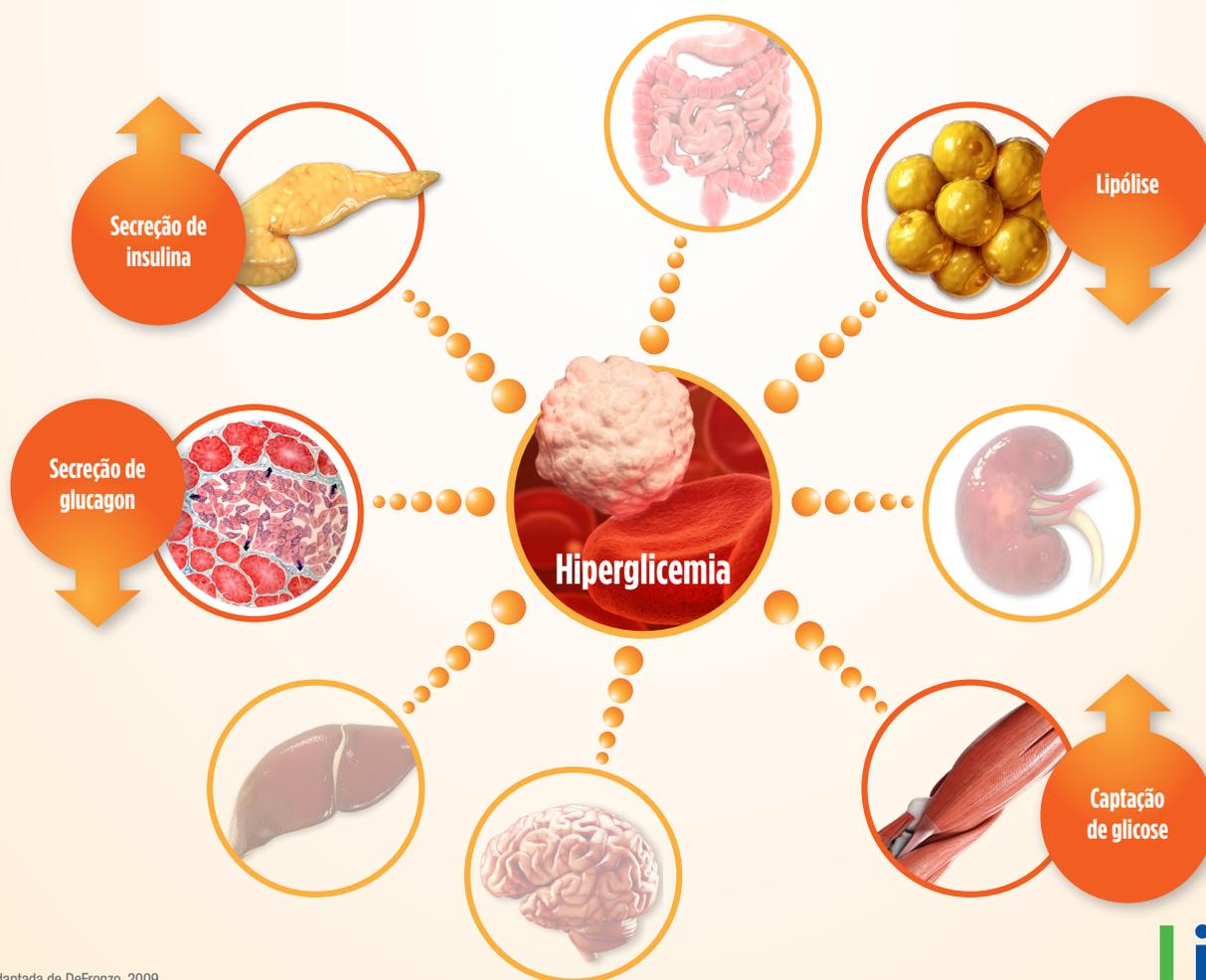
Metformina

A metformina é o fármaco mais utilizado no tratamento do DM2 em todo o mundo^{2,6}. Embora seja antigo, seu mecanismo de ação não foi totalmente estabelecido. Atua principalmente no fígado, direta ou indiretamente, diminuindo tanto a gliconeogênese quanto a gliconeólise hepática^{4,6,10}. No nível molecular, inibe a cadeia respiratória mitocondrial no fígado, levando à ativação da AMPK, aumentando a sensibilidade à insulina (por meio de efeitos no metabolismo da gordura) e diminuindo o AMPc, reduzindo, assim, a expressão de enzimas gliconeogênicas¹⁰. A metformina também tem efeitos independentes da AMPK no fígado, que podem incluir inibição da frutose-1,6-bisfosfatase pelo AMP6. Tais efeitos reduzem principalmente a glicemia em jejum^{4,10}.

A metformina aumenta a captação de glicose pelo músculo e atua no intestino para aumentar a utilização da glicose, o que resulta em incremento da secreção de peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1) e alteração do microbioma⁴. Do ponto de vista clínico, diminui a glicemia em jejum, com ação também sobre a glicemia pós-prandial, sendo neutra sobre o peso corporal, embora possa causar discreta perda de peso em alguns pacientes^{4,5,10}. Seus principais efeitos colaterais são gastrointestinais (náuseas, dispepsia e diarreia) e é contraindicada na presença de insuficiências orgânicas graves, como insuficiência renal, hepática, cardíaca ou respiratória grave^{4,6}.

Associação entre pioglitazona e metformina

Corrige os seguintes “defeitos fisiopatológicos”: aumenta a secreção de insulina, diminui a secreção de glucagon, aumenta a captação de glicose pelo músculo, diminui a lipólise e a gordura visceral, com aumento da gordura periférica; melhora discretamente a capacidade de secreção da insulina^{1,3,4}. Do ponto de vista clínico, a associação pioglitazona com metformina resulta em mais redução na glicemia em jejum e mais redução na HbA1c, sem aumento no risco de hipoglicemias, em relação ao uso de metformina isolada^{5,7,11}. Além disso, também resulta em discreto aumento dos níveis de HDL-C e diminuição dos triglicérides e da excreção de albumina^{5,11,12}. O único efeito colateral mais frequente é edema periférico, além de tendência a discreto ganho de peso^{11,12}.

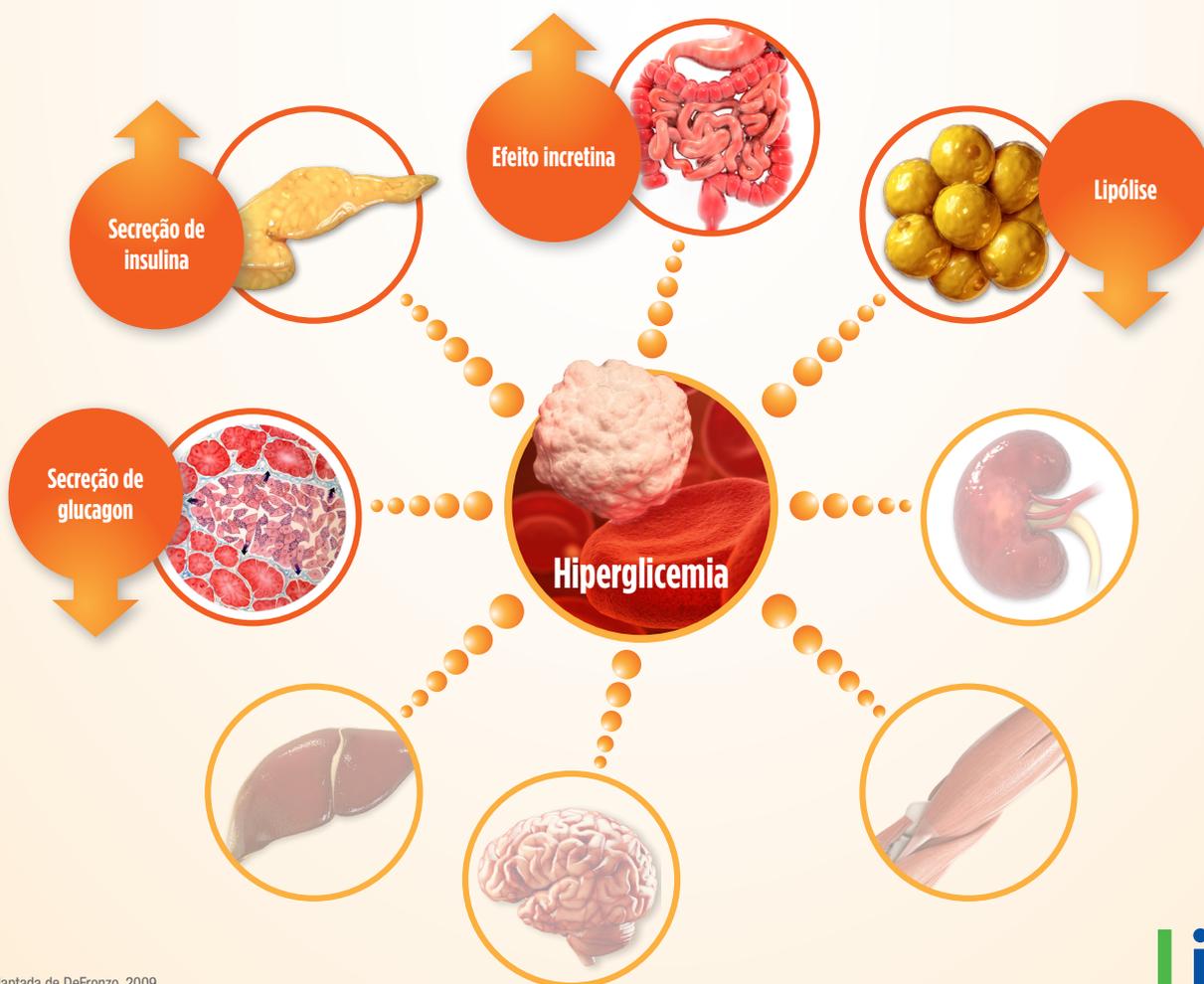


Inibidores da dipeptidil peptidase IV

Os inibidores da DPP-4 inibem a enzima DPP-IV, responsável pela degradação das incretinas, hormônios secretados pelas células enteroendócrinas no trato gastrointestinal em resposta à ingestão de nutrientes, o que resulta em aumento mais duradouro dos níveis séricos das incretinas^{4,6,13}. As principais incretinas – GLP-1 e GIP – agem sobre as células beta pancreáticas, estimulando a produção de insulina na presença de glicose, e sobre as células alfa, regulando a secreção de glucagon, suprimindo a secreção inadequada de glucagon no período pós-prandial¹³. Embora compartilhem algumas propriedades com outra classe de fármacos incretínicos, os agonistas de GLP-1, os inibidores da DPP-IV não retardam o esvaziamento gástrico nem diminuem o apetite¹³. Do ponto de vista clínico, melhoram o controle glicêmico, atuando de maneira discreta, sem elevar o risco de hipoglicemia e com efeito neutro sobre o peso corporal⁵. Seus principais efeitos colaterais são aumento na frequência de cefaleias, infecções respiratórias e dispepsia^{4,6}.

Associação entre pioglitazona com inibidores da dipeptidil peptidase IV

Corrige os seguintes “defeitos fisiopatológicos”: aumenta discretamente a secreção de incretinas; melhora discretamente a capacidade de secreção de insulina; diminui a secreção de glucagon, a lipólise e as gorduras visceral e hepática^{1,14}. Do ponto de vista clínico, a associação entre esses fármacos corrige vários defeitos na fisiopatologia do diabetes melito tipo 2 e resulta em redução média de 17 mg/dl na glicemia em jejum, 34 a 36 mg/dl na glicemia pós-prandial e 0,7% na HbA1c após 24 meses, quando comparada à associação entre pioglitazona e placebo, sem elevar o risco de hipoglicemia, sem interferir no ganho de peso e sem aumentar a frequência de outros efeitos colaterais em relação ao uso isolado dos fármacos¹⁴. A terapia dupla inicial com pioglitazona com vildagliptina resultou em redução de 1,9% na HbA1c após 24 semanas de tratamento¹⁵.

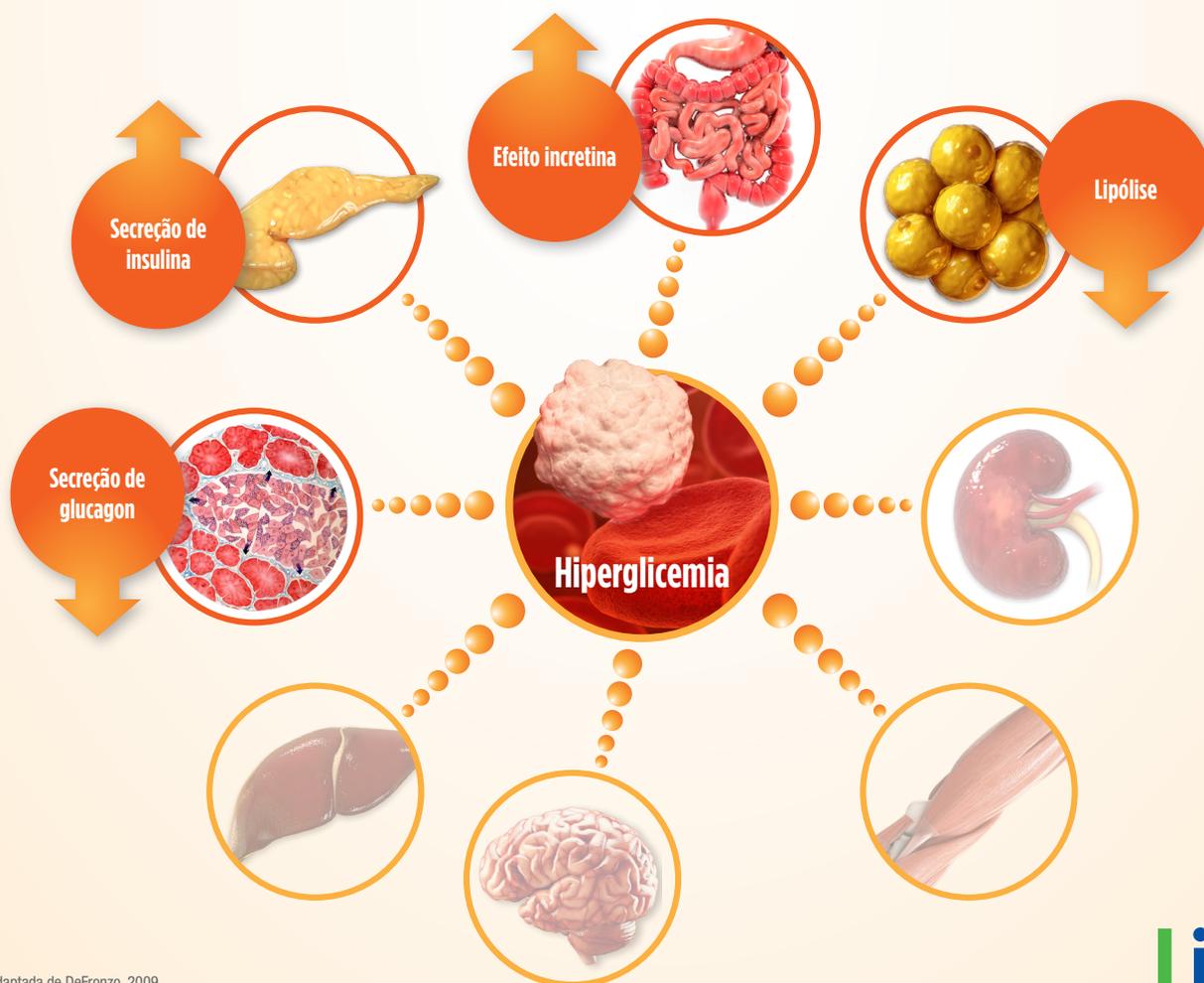


Agonistas do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1)

O GLP-1 é a principal incretina, sendo produzido a partir do gene do pró-glucagon nas células L do intestino delgado e secretado em resposta à ingestão de nutrientes¹⁶. Exerce seu principal efeito estimulando a liberação de insulina dependente de glicose nas células beta das ilhotas pancreáticas, mas também inibe a liberação inadequada de glucagon pela células alfa pancreáticas após as refeições, diminui o esvaziamento gástrico e reduz a ingestão de alimentos mediante estimulação dos centros da saciedade no hipotálamo, o que resulta em diminuição do apetite e perda de peso^{4,16}. Do ponto de vista clínico, é muito eficaz no controle glicêmico, reduzindo, especialmente, a glicemia pós-prandial^{4,5,17,18}. Seus principais efeitos colaterais são náuseas, vômitos e diarreia⁶.

Associação entre pioglitazona e agonistas do peptídeo semelhante a glucagon 1

Corrige os seguintes “defeitos fisiopatológicos”: aumenta significativamente a secreção de incretinas; melhora a capacidade de secreção de insulina; diminui a secreção de glucagon, o esvaziamento gástrico, o peso corporal, a lipólise e as gorduras visceral e hepática^{1,10}. Do ponto de vista clínico, a combinação entre agonistas do GLP-1 e pioglitazona resultou em melhora no controle glicêmico, com diminuição da glicemia em jejum, pós-prandial e da HbA1c, sem aumento do risco de hipoglicemias. Não há incremento no risco de efeitos colaterais em relação ao uso isolado dos fármacos^{17,18}. Além disso, há menos ganho de peso com a associação entre os fármacos em relação à pioglitazona isolada^{17,18}. Em um estudo com tríplex associação entre pioglitazona, metformina e um agonista do GLP-1, verificaram-se diminuição da pressão arterial, além dos benefícios glicêmicos, redução no peso, com discreto aumento no risco de hipoglicemias leves, sem incremento no risco de hipoglicemias graves¹⁷. Em um estudo que comparou a associação de exenatida com pioglitazona *versus* terapia insulínica em pacientes com DM2, o grupo em uso da associação apresentou melhor controle glicêmico, com perda de peso e menos risco de hipoglicemias¹⁸. A associação de pioglitazona com liraglutida resultou em diminuição da esteatose hepática, da inflamação e da fibrose hepática, sugerindo um grande potencial da combinação no tratamento da esteato-hepatite não alcoólica¹⁹.

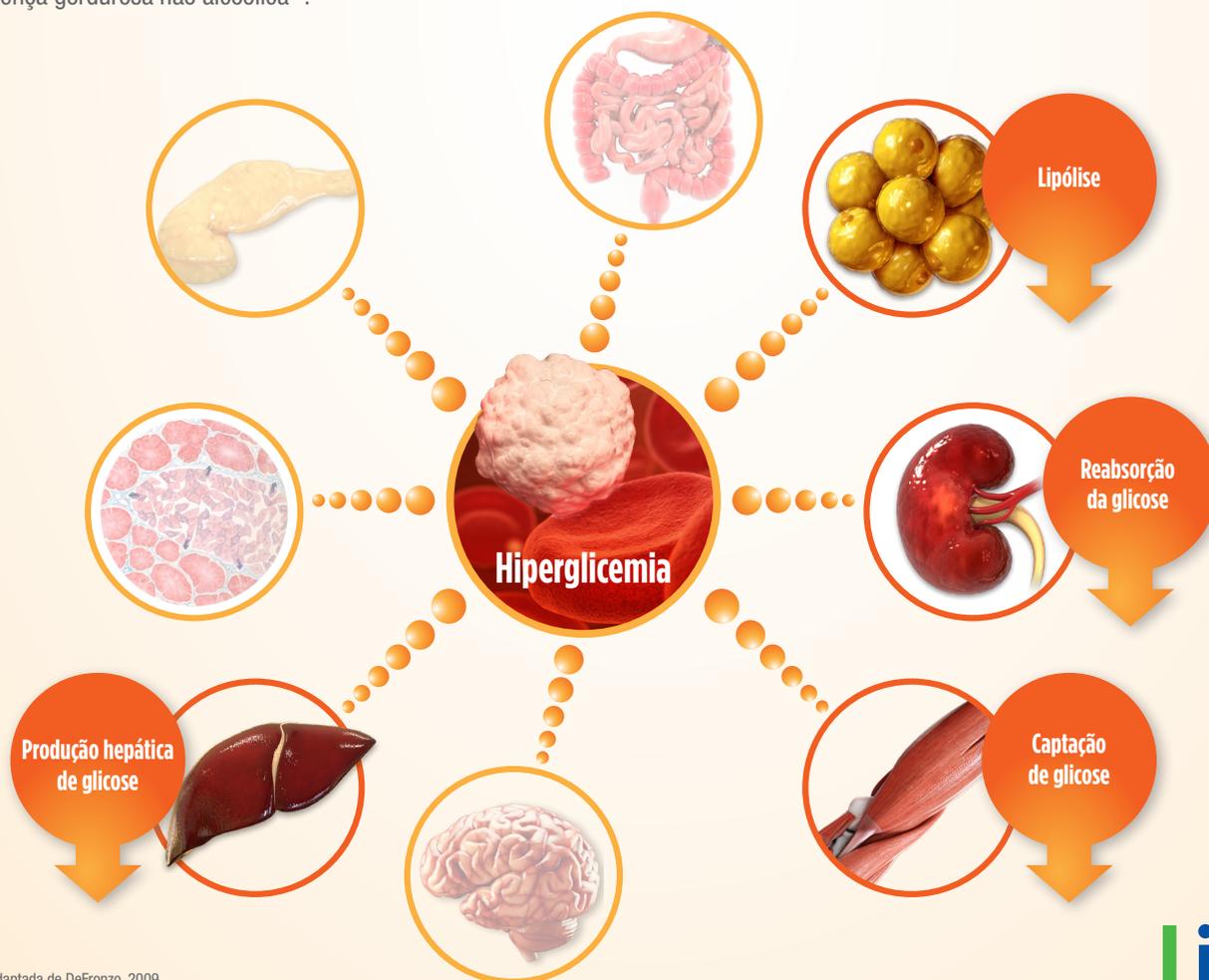


Inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT-2)

O SGLT-2 é uma proteína presente no túbulo proximal dos rins, sendo responsável pela reabsorção de aproximadamente 90% da glicose filtrada por esses órgãos. Os inibidores de SGLT2 impedem a ação dessa proteína, promovendo excreção renal de glicose, diminuindo a glicemia em pacientes com diabetes tipo 2, sem aumentar o risco de hipoglicemia^{2,4,20}. Também elevam a excreção urinária de sódio, haja visto que ocorre reabsorção de sódio associada à reabsorção de glicose^{4,20}. Em razão dessas ações, além do efeito glicêmico, os inibidores de SGLT2 também diminuem modestamente a pressão sanguínea e o peso^{4,5,20,21}. Seus principais efeitos colaterais incluem aumento no risco de infecções geniturinárias e depleção de volume. Podem causar aumento nos corpos cetônicos e nos ácidos graxos livres^{4,20,21}.

Associação entre pioglitazona e inibidores do cotransportador de sódio-glicose tipo 2

Corrige os seguintes “defeitos fisiopatológicos”: aumenta a excreção urinária de glicose e sódio e diminui o peso corporal, a lipólise e as gorduras visceral e hepática^{1,20,21}. Do ponto de vista clínico, a associação entre inibidores de SGLT2 e pioglitazona talvez seja a que se configure como uma das fisiológicas, pois, além dos efeitos sinérgicos, traz o princípio da “compensação” de efeitos colaterais: enquanto os inibidores de SGLT2 aumentam os ácidos graxos livres, pioglitazona os diminui; enquanto a pioglitazona induz discreta retenção de líquidos, os inibidores de SGLT2 têm ação diurética. O aumento de peso gerado pela pioglitazona é neutralizado pela perda de peso induzida pelo inibidor de SGLT2^{2,4,20,21}. Em estudos clínicos, essa associação confirmou o seu potencial: resultou em melhora no controle glicêmico, com redução do peso corporal e da pressão arterial. Não houve diferenças em relação ao risco de hipoglicemia, mortalidade ou descompensação de ICC, tendo sido observado apenas aumento no risco de infecção fúngica genital^{21,22}. O tratamento combinado também apresentou mais proteção renal do que qualquer um dos fármacos isoladamente. Verificou-se diminuição nos níveis de angiotensinogênio, IL-6 e TGF- β , com menos expansão mesangial e espessamento da membrana glomerular, o que resultou em progressão mais lenta da nefropatia diabética²³. Além disso, a associação diminuiu a quantidade de gordura hepática de forma maior que qualquer um dos fármacos isoladamente, o que ressalta um potencial uso dessa associação na doença gordurosa não alcoólica¹⁹.





Referências bibliográficas

- 1) De Fronzo R. 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) American Diabetes Association (ADA). Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes _ 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(suppl. 1):S98-S110.
- 3) Waugh J, Keating G, Plosker G, et al. Pioglitazone: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2006;66(1):85-109.
- 4) Chaudhury A, Duvoor C, Reddy Dendi VS, Kraleti S, Chada A, Ravilla R, Marco A, Shekhawat NS, Montales MT, Kuriakose K, Sasapu A, Beebe A, Patil N, Musham CK, Lohani GP, Mirza W. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:6.
- 5) Alam F, Islam MA, Mohamed M, et al. Efficacy and Safety of Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Sci Rep*. 2019;9(1):5389.
- 6) Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade da Brasileira de Diabetes 2019-2020. [internet]. 2020. [acesso em 23 ago 2020]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>.
- 7) 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.
- 8) Wilcox R, Bolsser MG, Betteridge J, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke*. 2007;38(3):865-73.
- 9) Said A, Akhter A. Meta-analysis of randomized controlled trials of pharmacologic agents in non-alcoholic steatohepatitis. *Annals of Hepatology*. 2017;16(4):538-47.
- 10) Rena G, Hardie G, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85.
- 11) Schernthaner G, Matthews D, Charbonnel B, et al. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *JCEM*. 2004;89(12):6068-76.
- 12) Ceriello A, Johns D, Widel M, et al. Comparison of effect of pioglitazone with metformin or sulfonylurea (monotherapy and combination therapy) on postload glycemia and composite insulin sensitivity index during an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(2):266-72.
- 13) Vella A. Mechanism of action of DPP-4 inhibitors--new insights. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2626-8.
- 14) Mikhail N. Combination therapy with DPP-4 inhibitors and pioglitazone in type 2 diabetes: theoretical consideration and therapeutic potential. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(6):1221-7.
- 15) Kim S, Bayk S, Yoon K, et al. Efficacy and safety of vildagliptin/pioglitazone combination therapy in Korean patients with diabetes. *World J Diabetes*. 2010;1(5):153-60.
- 16) Aroda V. A review of GLP-1 receptor agonists: evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(suppl. 1):22-33.
- 17) Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009;32(7):1224.
- 18) Abdul-Ghani M, Migahid O, Megahed A, et al. Combination therapy with exenatide plus pioglitazone versus basal/bolus insulin in patients with poorly controlled type 2 diabetes on sulfonylurea plus metformin: the Qatar Study. *Diabetes Care*. 2017;40(3):325-31.
- 19) Blazina I, Selph S. Diabetes drugs for nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Syst Rev*. 2019;8:295.
- 20) Kalra S, Shetty K, Nagarajan V, et al. Basic and clinical pharmaco-therapeutics of SGLT2 inhibitors: a contemporary update. *Diabetes Therapy*. 2020;11:813-33.
- 21) Liao HW, Wu YL, Sue YM, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor plus pioglitazone vs pioglitazone alone in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;2(1):e00050.
- 22) Van Baar M, Van Ruiten C, Muskiet M, et al. SGLT2 inhibitors in combination therapy: from mechanisms to clinical considerations in type 2 diabetes management. *Diabetes Care*. 2018;41:1543-56.
- 23) Han E, Shin E, Kim G, et al. Combining SGLT2 inhibition with a thiazolidinedione additively attenuate the very early phase of diabetic nephropathy progression in type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:412.