

 <https://doi.org/10.56344/2675-4827.v4n3a2023.29>

Potencial uso terapêutico da dapagliflozina na esteatose hepática em diabéticos: uma revisão da literatura

Potential therapeutic use of dapagliflozin in hepatic steatosis in diabetic patients: a literature review

Eloá Beluzzo Alves de Oliveira¹, Gabriel Giroto Perrone¹, Gabriella Pizol Martins Rodrigues¹, Luísa Marinho Yoshinaga¹, Thales Roque Bonifácio da Silva¹, Sérgio Luchini Batista²

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença complexa decorrente da redução gradual da secreção de insulina associada com resistência insulínica, envolvendo componentes genéticos e fatores ambientais, estando frequentemente associada a dislipidemia, hipertensão arterial e obesidade androide, constituindo a síndrome metabólica (DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2023). Na atualidade, é notável o aumento global contínuo na prevalência do diabetes, que chegou a atingir 537 milhões de adultos (20-79 anos) em 2021 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021). O aumento abrupto em sua incidência reflete em consequente ampliação nas complicações crônicas decorrentes da doença. Além disso, há uma intensa relação entre DM2 e o risco aumentado de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), que foi definida por $\geq 5\%$ de esteatose de hepatócitos macrovesiculares na ausência de uso significativo de álcool, sendo a causa mais comum de aumento sérico das enzimas hepáticas. Adicionalmente, a

¹ Acadêmicos do Curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP. Contato: eloa.bao@gmail.com

² Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP. Contato: sergio.batista@baraodemaua.br

DHGNA pode progredir para esteato hepatite não alcoólica (NASH) e, finalmente, cirrose e/ou câncer de fígado (JOHANSSON *et al.*, 2020).

A redução do peso corporal é uma das poucas medidas que podem prevenir a disfunção hepática e tornar mais favorável o prognóstico do DM2 (JOHANSSON *et al.*, 2020). O tratamento da NASH em pacientes com DM2 consiste basicamente em mudança no estilo de vida, que inclui dieta, exercício físico e perda de peso. Contudo, o uso de medicamentos tem sido extensivamente estudado, entre eles a metformina, que não é recomendada especificamente para tratar a NASH, mas pode ser usada auxiliando o tratamento da obesidade em pacientes com diabetes tipo 2 e DHGNA (LEONI *et al.*, 2018). Outras drogas, como a pioglitazona, a vitamina E, os análogos de GLP-1 e, mais recentemente, os inibidores do SGLT2 tem surgido como opções de tratamento (ERIKSSON *et al.*, 2018).

OBJETIVOS

O objetivo dessa revisão de literatura será avaliar o papel e as evidências recentes da dapagliflozina, um inibidor da SGLT2, como possível tratamento adjuvante da esteatose hepática em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2.

MÉTODOS/DESENVOLVIMENTO

Para a realização desta pesquisa bibliográfica, usamos a base de dados, PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), que foi acessada entre abril e maio de 2023, sendo utilizada para a busca os seguintes descritores na língua inglesa: “*Diabetes Mellitus, Type 2*”; “*Dapagliflozin*” e “*Fatty liver*”. Após a execução da busca encontramos 14 artigos envolvendo a temática em questão, desses foram selecionados 5, que correspondiam os seguintes critérios: todos aqueles escritos entre 2018 e 2023, escritos em língua inglesa, possuíam livre acesso e se enquadravam no tipo de artigo ensaio clínico. Após esta etapa, seguiu-se a análise criteriosa dos autores. Por fim, foi feita a leitura e análise dos artigos, seguida da discussão

RESULTADOS/DISCUSSÃO

Num subestudo de Johansson *et al.* (2020), onde foram analisados a gordura hepática e o volume adiposo através de RM em 59 pacientes com DM2, constatou-se que houve uma redução significativa > 30% da linha de base na gordura hepática ($p = 0,007$) e uma redução > 10% no volume VAT ($p < 0,001$) e volume SAT ($p = 0,006$) com dapagliflozina mais saxagliptina mais metformina na semana 52 *versus* glimepirida mais metformina. Em conformidade com estes achados, observou-se, ainda, redução de peso corporal e dos níveis séricos de transaminases no grupo dapagliflozina mais saxagliptina mais metformina, enquanto no grupo glimepirida mais metformina houve aumento destes parâmetros.

A redução de esteatose hepática também foi avaliada por Eriksson *et al.* (2018), em estudo que investigou os efeitos da dapagliflozina e do ômega-3 no controle da quantidade de gordura no fígado em 84 indivíduos com DM2 e DHGNA. O *endpoint* primário foi o teor de gordura hepática avaliado por ressonância magnética. Tanto a dapagliflozina como o ômega-3 reduziram o índice de gordura no fígado, mas apenas o tratamento combinado reduziu o teor de gordura hepática ($p = 0,046$) e o volume total de gordura hepática (alteração relativa, -24%, $p = 0,037$). O tratamento apenas com dapagliflozina reduziu os níveis de transaminases e FGF 21, sugerindo um efeito modificador da doença na DHGNA.

Kinoshita *et al.* (2020) avaliou este possível efeito modificador da doença em um estudo clínico prospectivo, randomizado, aberto, de três braços em 98 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e DHGNA, divididos em grupo dapagliflozina, pioglitazona ou glimepirida. Após 28 semanas de tratamento, a pioglitazona e a dapagliflozina diminuíram de modo significativo os níveis séricos de ALT e o índice de resistência insulínica. Adicionalmente, a dapagliflozina diminuiu de forma expressiva o peso corporal em 2,8 kg e a área de gordura visceral em 19,4cm². Finalmente, o nível sérico de colágeno tipo IV 7S, um marcador de fibrose hepática, teve a tendência de reduzir depois do tratamento com pioglitazona ou dapagliflozina.

Cho *et al.* (2020) também avaliou os efeitos da pioglitazona e da dapagliflozina na DHGNA em 53 diabéticos, randomizando os que já estavam em uso de

pioglitazona por pelo menos 12 semanas, para manter o tratamento ou trocar para dapagliflozina por 24 semanas. Ao final, o índice de gordura hepática e o índice de fibrose hepática (FIB-4) diminuíram significativamente no grupo dapagliflozina, mostrando um possível papel na melhora da fibrose hepática. Apesar de ainda não esclarecido, a queda da glicemia e da insulinemia, bem como um possível aumento da adiponectina poderiam explicar tal efeito.

Gastaldelli *et al.* (2020), avaliou o papel da dapagliflozina na fibrose hepática em pacientes diabéticos em um estudo multicêntrico que incluiu 695 adultos diabéticos de 118 locais diferentes com controle glicêmico ruim (HbA1c 8,0% a 12,0%) apesar da monoterapia estável com metformina em ≥ 1500 mg/dia por pelo menos 2 meses. O IMC médio foi de 32,7 kg/m², a média de HbA1c foi de 9,3% e a duração média do DM2 foi de 7,4 anos. Os indivíduos foram randomizados para receber tratamento com exenatide associado a dapagliflozina, exenatide ou dapagliflozina apenas. Na semana 28, os índices de fígado gorduroso/esteatose diminuíram desde o início em todos os três grupos de tratamento. Contudo, a terapia combinada levou a uma maior melhora na resistência à insulina, medida por Adipo-IR e HOMA-IR, bem como do índice de fibrose hepática (FIB-4).

CONCLUSÃO

A dapagliflozina, um inibidor da SGLT2 bem estabelecido no controle glicêmico, com efeito cardioprotetor e nefroprotetor em diabéticos (GASTALDELLI *et al.*, 2020), tem se mostrado promissor como tratamento adjuvante da esteatose e fibrose hepática em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Dapagliflozina; Esteatose Hepática.

Conflitos de interesse: Os autores não têm conflitos de interesse a divulgar.

REFERÊNCIAS

CHO, Kyu Yong *et al.* Favorable effect of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on non-alcoholic fatty liver disease compared with pioglitazone. **Journal Of Diabetes Investigation**, [S.L.], v. 12, n. 7, p. 1272-1277, 2 dez. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.13457>.

DIRETRIZ DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. SBD, **Sociedade Brasileira de Diabetes**, Update 1, fev. 2023. Disponível em: < <https://diretriz.diabetes.org.br> >. Acesso em: 29 jul. 2023.

ERIKSSON, Jan W. *et al.* Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. **Diabetologia**, [S.L.], v. 61, n. 9, p. 1923-1934, 3 jul. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-018-4675-2>.

GASTALDELLI, Amalia *et al.* Exenatide and dapagliflozin combination improves markers of liver steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetes." **Diabetes, obesity & metabolism**, [S.L.], v. 22, n. 3, p. 393-403, 2020. <http://dx.doi:10.1111/dom.13907>.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Disponível em: < <https://www.diabetesatlas.org> >. Acesso em: 29 jul. 2023.

JOHANSSON, Lars *et al.* Dapagliflozin plus saxagliptin add-on to metformin reduces liver fat and adipose tissue volume in patients with type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity And Metabolism**, [S.L.], v. 22, n. 7, p. 1094-1101, 9 mar. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14004>.

KINOSHITA, Tomoe *et al.* Comparison of the effects of three kinds of glucose-lowering drugs on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, open :label, three :arm, active control study. **Journal Of Diabetes Investigation**, [S.L.], v. 11, n. 6, p. 1612-1622, 26 maio 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.13279>.

LEONI, Simona *et al.* Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review with comparative analysis. **World Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 24, n. 30, p. 3361-3373, 14 ago. 2018. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i30.3361>.