

# A ezetimiba diminui a esteatose hepática e os marcadores inflamatórios em obesos com resistência à insulina

**Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:**

Effect of Ezetimibe on Hepatic Fat, Inflammatory Markers, and Apolipoprotein B-100 Kinetics in Insulin-Resistant Obese Subjects on a Weight Loss Diet

**Autores:** Chan DC, Watts GF, Gan SK, Ooi EMM, Barrett PHR (University of Western Australia, Perth, Austrália)

**Fonte:** *Diabetes Care* 2010;33:1134–1139.

## Introdução

É alta a prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) na população geral, e há maior incidência nos indivíduos obesos com diabetes tipo 2. A DHGNA tem forte associação com a dislipidemia e a inflamação, que podem ser responsáveis pelo maior risco cardiovascular dos indivíduos com esse perfil. A redução do conteúdo intra-hepático de triglicérides (CIHT) pode ajudar a diminuir o risco de complicações cardiovasculares e hepáticas.

O acúmulo de gordura visceral em obesos aumenta o aporte portal de ácidos graxos livres para o fígado, estimulando a gliconeogênese hepática e a síntese de triglicérides, além de comprometer a extração hepática de insulina. **A resistência à insulina eleva o CIHT e a secreção hepática de apolipoproteína B (apoB)** por diferentes mecanismos, incluindo fluxo de ácidos graxos para o fígado, aumento da lipogênese *de novo*, diminuição da expressão de receptores ativados por proliferadores de peroxissoma, aumento da disponibilidade de triglicérides e resistência aos efeitos inibitórios diretos da insulina sobre a secreção da apoB. A resistência à insulina também diminui o catabolismo do LDL-colesterol (LDL-c).

**A ezetimiba é um inibidor potente da absorção de colesterol e se mostrou eficaz na redução dos níveis de LDL-c e no aumento do catabolismo do LDL-apoB-100.** Dessa forma, a combinação de ezetimiba e perda de peso poderia ser a abordagem ideal para a dislipidemia, pois associaria os mecanismos de ação complementares dessas intervenções. Foi demonstrado, ainda, que modelos animais com síndrome metabólica e que utilizaram ezetimiba, apresentaram melhora na fibrose dos hepatócitos e síndrome metabólica, um sinal do possível papel da molécula nestes desfechos.

## Métodos

Foram recrutados 25 indivíduos com obesidade central e sem as seguintes comorbidades: diabetes tipo 2, genótipo *APOE2/E2*, macroproteinúria, hipotireoidismo, insuficiência renal (creatinina > 1,35 mg/dL), alteração de enzimas hepáticas ( $\geq 3$  vezes o limite superior da normalidade) ou consumo excessivo de álcool (> 20 g/dia). Nenhum paciente apresentava doença cardiovascular nem fazia uso de anti-hipertensivos ou outros fármacos que alteram o metabolismo lipídico.

O estudo foi randomizado e cego. Inicialmente, houve um período de quatro semanas com dieta estabilizadora. Depois disso, os pacientes passaram a ter uma dieta hipocalórica por dezesseis semanas, seguida de dieta estabilizadora por mais seis semanas (dieta isocalórica). Durante as 22 semanas de intervenção dietética, os pacientes foram randomizados para receber ezetimiba 10 mg/dia (n = 15) ou placebo (n = 10).

Foram avaliados: composição corporal, gordura hepática e abdominal (por ressonância magnética), gordura visceral e subcutânea, parâmetros cinéticos de VLDL, IDL, LDL-c e apoB-100, glicemia, LDL-apoB-100, PCRAS, fetuína-A, adiponectina, interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral e proteína-4 ligada ao retinol (RBP-4).

## Resultados

Os pacientes tinham  $57 \pm 8$  anos de idade, pressão arterial de  $133 \pm 19/75 \pm 10$  mmHg, circunferência abdominal de  $106 \pm 9$  cm, índice de massa corporal de  $33 \pm 4$  Kg/m<sup>2</sup>, índice HOMA de  $3,0 \pm 1,4$ , colesterol total de  $224 \pm 39$  mg/dL, LDL de  $146 \pm 8$  mg/dl e triglicérides de  $159 \pm 62$  mg/dL. A DHGNA estava presente em 84% dos pacientes (definida como CIHT > 5%).

A redução na ingestão calórica total foi semelhante nos grupos perda de peso e perda de peso + ezetimiba, assim como a redução na ingestão de gorduras. Todas as reduções foram estatisticamente significativas (p < 0,01). Não houve mudanças nos níveis de atividade física.

A **Tabela 1** mostra as diferenças entre os níveis basais e após 22 semanas dos parâmetros analisados nos grupos perda de peso e perda de peso + ezetimiba. **Houve redução do conteúdo intra-hepático de gordura nos dois grupos, porém a redução foi mais acentuada no grupo ezetimiba + perda de peso (46% vs. 28%; p = 0,038).**

**A presença da ezetimiba também promoveu maior redução (p < 0,05) dos níveis de colesterol total (11%), LDL (18%) e apoB-100 (14%) em comparação com a perda de peso.** Além disso, **o grupo que recebeu ezetimiba demonstrou redução mais acentuada (p < 0,05) dos níveis de PCRAS e IL-6 e dos níveis de LDL-apoB-100,** como consequência do aumento da taxa catabólica.

**Tabela 1.** (Adaptada) Parâmetros clínicos e laboratoriais basais e após 22 semanas

	Perda de peso (n = 10)		Ezetimiba + perda de peso (n = 15)	
	Basal	22 semanas	Basal	22 semanas
Peso (Kg)	100±6	94±5 *	94±3	87±3 *
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	33±1	31±1 *	32±1	31±1 *
Circunferência abdominal (cm)	107±4	98±4 *	106±2	96±2 *
Massa gorda (Kg)	39±4	35±4 *	37±3	32±3 *
Massa magra (Kg)	60±3	59±3	56±3	55±3
Gordura visceral em nível de T3 (cm <sup>2</sup> )	278±38	228±36 †	257±25	213±22 *
Gordura subcutânea em nível de T3 (cm <sup>2</sup> )	358±43	316±36 †	278±30	257±28 †
<b>Triglicérides intra-hepático (%)</b>	22±5	16±4 *	18±3	<b>10±2 †</b>
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	224±8	213±8 †	224±12	<b>189±12 †</b>
Triglicérides (mg/dL)	151±27	115±18 †	177±18	133±9 *
<b>LDL (mg/dL)</b>	143±8	143±8	147±12	<b>120±8 *</b>
<b>ApoB-100 (g/L)</b>	1,2±0,1	1,1±0,1	1,2±0,1	<b>0,9±0,1 *</b>
Glicemia (mg/dL)	99±4	103±4	99±4	101±2
Insulina (µm/L)	12±2	10±2 †	12±1	19±1 †
<b>Índice HOMA</b>	3,1±0,5	2,6±0,4 †	2,9±0,3	<b>2,2±0,3 †</b>
PCRAS (mg/L)	2,2±0,4	2,4±0,5	3,9±1,0	2,2±0,7 *
IL-6 (ng/L)	0,87±0,08	0,91±0,14	1,1±0,1	0,91±0,14 *
Fator de necrose tumoral (ng/L)	5,4±0,5	5,4±0,6	6,3±0,5	5,4±0,6 *
RBP-4 (mg/L)	27±16	24±8 †	27±17	25±20 †
Adiponectina (mg/L)	5,9±0,7	6,8±0,8 †	4,9±0,7	6,1±0,9 †
Fetúina-A (mg/L)	303±31	189±15 *	284±24	221±18 †
<b>VLDL-apoB-100</b>				
Concentração (mg/L)	142±123	123±19 †	134±12	109±11 †
Taxa catabólica fracional (pool/dia)	4,8±1,1	3,8±0,4	3,9±0,4	4,2±0,3
Taxa de produção (mg/Kg FFM/dia)	41±5	29±7	38±3	32±4 †
<b>LDL-apoB-100</b>				
Concentração (mg/L)	957±61	885±36	952±76	774±62 *
Taxa catabólica fracional (pool/dia)	0,35±0,03	0,34±0,0,3	0,31±0,02	0,39±0,03 *
Taxa de produção (mg/Kg FFM/dia)	26±3	22±2	22±1	21±2

Dados em média±desvio-padrão. \* p < 0,01 e † p < 0,05 (em relação ao basal).

## Conclusões

Os resultados do estudo mostraram que o grupo que recebeu ezetimiba apresentou redução adicional do CIHT, e dos níveis de PCRAS e IL-6, e também dos níveis de LDL-apoB-100 (por aumento da taxa catabólica) em relação à perda de peso isolada.

É provável que a combinação de obesidade central e resistência à insulina seja responsável pela desregulação do metabolismo da apoB-100. O estudo mostrou que a **adição de ezetimiba diminuiu, significativamente, a concentração de VLDL-apoB-100, provavelmente por uma associação de efeitos na redução da gordura visceral e subcutânea e possível ação na redução da resistência à insulina.** Outro achado importante foi que a ezetimiba parece potencializar a diminuição do CIHT em comparação com a perda de peso isolada, possivelmente pela inibição da absorção intestinal de colesterol oxidado.

Assim, **a utilização da ezetimiba apresenta possível relação na redução dos níveis plasmáticos de LDL e apoB-100, dois preditores independentes de desfechos cardiovasculares.** À luz das recentes evidências do impacto da DHGNA e da PCRAS sobre o risco cardiovascular, **o presente estudo indica o papel potencial que a terapia com ezetimiba apresenta em uma eventual diminuição da esteatose hepática e inflamação.**

## Doença hepática gordurosa não alcoólica e resistência periférica à insulina – qual a relação entre elas e como a ezetimiba pode auxiliar?

Os fatores de risco convencionais para doenças cardiovasculares (DCV) são idade, hipertensão arterial, diabetes, sedentarismo, tabagismo, dislipidemia, síndrome metabólica e antecedentes familiares. Novos fatores de risco incluem proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCRAS), lipoproteína, fibrinogênio, inibidor do ativador de fibrinogênio e, mais recentemente, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Na realidade, dados recentes indicam que a DHGNA está relacionada a alguns desses novos fatores de risco<sup>1-4</sup>.

A ezetimiba é um fármaco seguro para o tratamento da hipercolesterolemia, tanto em monoterapia como associada à estatina, com perfil de segurança semelhante ao do placebo<sup>17</sup>. A ezetimiba é eficaz na redução do LDL-colesterol e, em pacientes que já fazem uso de estatina, sua associação promove maior redução do LDL-c do que o aumento da dose da estatina<sup>17</sup>.

O importante estudo IMPROVE-IT, que incluiu mais de 18 mil pacientes que apresentavam síndrome coronariana aguda e tinham níveis de LDL-c entre 50 e 125 mg/dL, foi publicado em 2015 e demonstrou que a ezetimiba, associada a uma estatina, diminui a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores, em comparação com o uso isolado de estatina<sup>26,27</sup>.

A síndrome metabólica parece ser um elemento comum à DHGNA e às DCV<sup>5-7</sup>. Um estudo italiano mostrou que a prevalência de doença coronariana, cerebrovascular e vascular periférica é mais frequente nos indivíduos que apresentam DHGNA e diabetes, em comparação àqueles apenas diabéticos<sup>8</sup>.

Dessa forma, **tem sido sugerido que a DHGNA pode ser um fator de risco independente para as DCV<sup>3</sup>**. Sabe-se que os níveis de PCR<sub>AS</sub> e de interleucina-6 (IL-6) apresentam correlação com o grau

de inflamação e fibrose na DHGNA, de modo que **a DHGNA pode ser considerada uma doença inflamatória crônica que se associa ao estímulo aterogênico adicional à síndrome metabólica<sup>9,10</sup>**.

A DHGNA, especialmente quando manifestada como esteato-hepatite não alcoólica (NASH), faz aumentar a resistência à insulina, promovendo dislipidemia e elevando o risco cardiovascular<sup>11,12</sup>. Isso ocorre porque o aumento da gordura visceral favorece a liberação de diversas moléculas que causam a resistência à insulina e a aterosclerose<sup>13</sup>, além de comprometer a extração hepática de insulina<sup>14</sup>.

A ezetimiba é um fármaco hipolipemiante com múltiplos mecanismos de ação. Primeiramente, inibe a absorção do colesterol da dieta ao impedir seu transporte para dentro dos enterócitos<sup>15,16</sup>. A ezetimiba ainda apresenta mecanismo de ação no fígado, diminuindo o colesterol endógeno de origem biliar<sup>17</sup> e aumentando a retirada do colesterol presente na circulação<sup>14,15,18</sup>.

Devido ao seu mecanismo de ação exclusivo, inibindo tanto a absorção entérica quanto hepática de colesterol, estudos recentes sinalizam um possível papel na melhora da síndrome metabólica e da esteatose hepática não alcoólica, com consequente redução da resistência à insulina - efeitos indissociáveis e diretamente relacionados ao seu mecanismo de ação<sup>15,19-25</sup>.

Recentemente, foi demonstrado que a ezetimiba está relacionada com a redução dos níveis de PCR<sub>AS</sub> e de IL-6, além de responder pelo aumento do catabolismo do LDL e das apolipoproteínas em pacientes com obesidade central. Nesse mesmo estudo, comprovou-se que a ezetimiba + perda de peso teve relação com a redução do índice HOMA, um marcador de resistência à insulina<sup>24</sup>.

**Resumindo, a ezetimiba é um fármaco hipolipemiante com múltiplos mecanismos de ação e que apresenta segurança em sua utilização, devido à baixa possibilidade de interação medicamentosa. Ela age no intestino, reduzindo a absorção do colesterol exógeno, e no fígado, diminuindo a absorção do colesterol endógeno. Além de reduzir o colesterol, a ezetimiba parece estar associada à melhora da resistência à insulina, da síndrome metabólica e da DHGNA, mecanismos pelos quais ela pode promover a redução adicional do risco cardiovascular.**

Comentário realizado pelo comitê médico da SIIIC.

**Referências Bibliográficas:** 1. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic Syndrome and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. *Am J Med.* 2006;119:812–819. 2. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, et al. Cardiovascular Risk Factors and the Metabolic Syndrome in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Circulation.* 2008;118:277–283. [PubMed]. This large case-control study showed high prevalence of the metabolic syndrome in overweight and obese children with NAFLD. 3. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2007;191:235–240. 4. Jeppesen JA, Hansen TW, Olsen MH, et al. C-reactive protein, insulin resistance and risk of cardiovascular disease: a population-based study. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation.* 2008;15(5). 5. Weiss R, Dziura J, Burgert TS. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *NEJM.* 2004;350:2362–2374. 6. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005;143:722–728. 7. Okosun IS, Chandra KM, Boev A, et al. Abdominal adiposity in U.S. adults: prevalence and trends, 1960–2000. *Prev Med.* 2004;39:197–206. 8. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Association with Cardiovascular Disease among Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care.* 2007;30:1212–1218. 9. Moller DE, Kaufman KD. Metabolic Syndrome: A Clinical and Molecular Perspective. *Annu Rev Med.* 2005;56:45–62. 10. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415–1428. 11. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology.* 2003;37:917–923. 12. Targher G, Zoppini G, Day CP. Risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic liver disease. *Gut.* 2011;60:1602–1603. 13. Sabio G, Das M, Mora A, et al. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance. *Science.* 2008;322:1539–1543. 14. Temel RE, Tang W, Ma Y, Rudel LL, Willingham MC, Ioannou YA, Davies JP, Nilsson LM, Yu L. Hepatic Niemann-Pick C1-like 1 regulates biliary cholesterol concentration and is a target of ezetimibe. *J Clin Invest.* 2007;117:1968–78. 15. Park SW. Intestinal and Hepatic Niemann-Pick C1-Like 1. *Diabetes Metab J.* 2013;37:240–248. 16. Toth PP, Davidson MH. Cholesterol absorption blockade with ezetimibe. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2005;5:455–62. 17. Cheng AY. Clinical use of ezetimibe. *Can J Clin Pharmacol.* 2003;10(Suppl A):21A–5A. Nutescu EA, Shapiro NL. Ezetimibe: A selective cholesterol absorption inhibitor. *Pharmacotherapy.* 2003;23(11):1463–74. 18. Telford DE, Sutherland BG, Edwards JY, Andrews JD, Barrett PH, Huff MW. The molecular mechanisms underlying the reduction of LDL apoB-100 by ezetimibe plus simvastatin. *J Lipid Res.* 2007;48:699–708. 19. Zheng S, Hoos L, Cook J, Tetzloff G, Davis H Jr, van Heek M, Hwa JJ. Ezetimibe improves high fat and cholesterol diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Eur J Pharmacol.* 2008;584:118–24. 20. Nomura M, Ishii H, Kawakami A, Yoshida M. Inhibition of hepatic Niemann-Pick C1-like 1 improves hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297:E1030–8. 21. Deushi M, Nomura M, Kawakami A, Haraguchi M, Ito M, Okazaki M, Ishii H, Yoshida M. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese rat model of metabolic syndrome. *FEBS Lett.* 2007;581:5664–70. 22. Assy N, Grozovski M, Bersudsky I, Szvalb S, Hussein O. Effect of insulin-sensitizing agents in combination with ezetimibe, and valsartan in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4369–76. 23. Labonte ED, Camarota LM, Rojas JC, Jandacek RJ, Gilham DE, Davies JP, Ioannou YA, Tso P, Hui DY, Howles PN. Reduced absorption of saturated fatty acids and resistance to diet-induced obesity and diabetes by ezetimibe-treated and Npc1l1-/- mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;295:G776–83. 24. Chan DC, Watts GF, Gan SK, Ooi EM, Barrett PH. Effect of ezetimibe on hepatic fat, inflammatory markers, and apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese subjects on a weight loss diet. *Diabetes Care.* 2010;33:1134–9. 25. Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, Endo H, Takahashi H, Hosono K, Suzuki K, Mawatari H, Kirikoshi H, Inamori M, Saito S, Iwasaki T, Terauchi Y, Kubota K, Maeyama S, Nakajima A. Efficacy of ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: an open-label, pilot study. *Hepatal Res.* 2010;40:613–21. 26. Nutescu EA, Shapiro NL. Ezetimibe: A selective cholesterol absorption inhibitor. *Pharmacotherapy.* 2003;23(11):1463–74. 27. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Luca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovic AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2287–97.