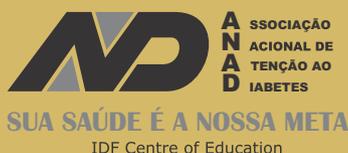




Diabetes Clínica News

Apoios:



Conselho de Secretários Municipais de Saúde do Estado de São Paulo "Dr. Sabastião de Moraes" Fundado em Março de 1988



REVISTA MULTIDISCIPLINAR DO DIABETES E DAS PATOLOGIAS ASSOCIADAS

DE 11À 15

ÍNDICE

**MARÇO
2024**

01 - DA NAFLD AO MASLD: O QUE HÁ EM UM NOME? 02

02 - A NOVA PALAVRA EM DOENÇAS HEPÁTICAS: A HISTÓRIA POR TRÁS DA RENOMEAÇÃO DA NAFLD COMO MASLD 04

03 - MASLD: TRATAMENTOS PROMISSORES PARA UMA DOENÇA RECENTEMENTE RENOMEADA .. 07

04 – EMPAGLIFLOZINA ELIMINA GORDURA DO FÍGADO EM INDIVÍDUOS COM E SEM DM2 09

05 - PEGOZAFERMIN MELHORA A FIBROSE NA EHNA EM ESTUDO DE FASE 2B 09

06 - RESMETIROM - RESULTADOS DA FASE 3..... 11

01 - DA NAFLD AO MASLD: O QUE HÁ EM UM NOME?

11 de outubro de 2023

Medscape

Até recentemente, minha prática no tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA-NAFLD) era oferecer alguns conselhos superficiais sobre o controle do peso e registrar o resultado conforme preenchido nas anotações do paciente. No entanto, estou a tornar-me cada vez mais consciente da gravidade de um diagnóstico de NAFLD e da necessidade de identificar indivíduos de alto risco e intervir adequadamente para prevenir as consequências debilitantes. Esta nova consciência foi intensificada em várias sessões na European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2023 Annual Meeting em Hamburgo, Alemanha, à qual tive a sorte de participar.



A DHGNA é comumente encontrada na atenção primária; muitas vezes é encontrado incidentalmente ao se realizar uma ultrassonografia por outro motivo, como uma possível doença da vesícula biliar. Em 2019, estimou-se que 38% dos adultos e aproximadamente 10% das crianças e adolescentes em todo o mundo tinham NAFLD. Além disso, a NAFLD é altamente prevalente em pacientes com Diabetes tipo 2 (DM2); a prevalência global de NAFLD em DM2 é de 67%.

Nos países ocidentais, a NAFLD (especificamente o estágio inflamatório progressivo da esteato-hepatite não alcoólica, ou NASH) é agora a doença hepática mais comum e a indicação de crescimento mais rápido para transplante de fígado.

A NAFLD foi renomeada por consenso internacional recente para aumentar a conscientização sobre a doença e melhorar a identificação do paciente. Igualmente importante é que a renomeação visa reduzir o estigma associado ao diagnóstico. O novo nome reflete a natureza heterogênea da NAFLD pois era um diagnóstico de exclusão:

esteatose na ausência de consumo de álcool acima de um determinado limite e sem outras causas secundárias conhecidas de esteatose, incluindo causas iatrogênicas como amiodarona, tamoxifeno e metotrexato.

NAFLD é agora chamada de doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD). A MASLD abrange indivíduos que apresentam esteatose hepática e pelo menos um destes cinco fatores de risco cardiometabólicos:

- IMC ≥ 25 (23 na Ásia) ou circunferência abdominal > 94 cm para homens ou > 80 cm para mulheres, ou etnicamente ajustado
- Glicose sérica em jejum $\geq 5,6$ mmol/L (100 mg/dL) ou níveis de glicose pós-carga de 2 horas $\geq 7,8$ mmol/L (≥ 140 mg/dL) ou A1c $\geq 5,7\%$ (39 mmol/mol) ou DM2 ou tratamento para DM2
- Pressão arterial $\geq 130/85$ mm Hg ou tratamento medicamentoso anti-hipertensivo específico
- Triglicerídeos plasmáticos $\geq 1,70$ mmol/L (150 mg/dL) ou tratamento hipolipemiante
- Colesterol HDL plasmático $\leq 1,0$ mmol/L (40 mg/dL) em homens e $\leq 1,3$ mmol/L (50 mg/dL) em mulheres, ou tratamento hipolipemiante

Em essência, a MASLD é principalmente uma doença metabólica fortemente influenciada por fatores de estilo de vida. É a manifestação hepática da síndrome metabólica (SM).

Além disso, existe uma relação bidirecional entre MASLD e DM2; A própria MASLD está associada a um risco 2,2 vezes maior de desenvolver DM2, que é parcialmente impulsionado pelo aumento da produção hepática de glicose e pela resistência à insulina. Este risco tem implicações significativas para a prática clínica no que diz respeito ao rastreamento destas condições.

Devemos considerar a triagem de todos os pacientes com esteatose (encontrada

incidentalmente ou não) para características de Síndrome Metabólica, independentemente dos exames de sangue hepáticos. Por outro lado, devemos considerar o rastreio de MASLD em pacientes com obesidade ou Síndrome Metabólica.

A esteatohepatite associada à disfunção metabólica (MASH) substitui a NASH. Este novo nome mantém o conceito de esteatohepatite como uma entidade separada e não altera a definição atual baseada na histologia. Infelizmente, existe uma alta prevalência de MASH e fibrose avançada em pacientes com DM2 e MASLD. A prevalência global de MASH entre pacientes com DM2 está se aproximando de 40%. MASH acarreta um risco aumentado de progressão para fibrose avançada, carcinoma hepatocelular (HCC) e outros resultados adversos relacionados ao fígado.

MetALD é um termo criado para descrever indivíduos com MASLD que consomem mais do que as quantidades recomendadas de álcool por semana (cerca de 17,5 unidades/semana para mulheres e 26 unidades/semana para homens). O estudo de pacientes com MetALD continua sendo uma necessidade de investigação não atendida.

Esta nova nomenclatura permitirá uma melhor caracterização de todos os fatores que contribuem para a doença hepática esteatótica e sua gravidade. Facilitará a gestão adequada de todas as causas subjacentes. Também informará o desenho de estudos futuros.

As diretrizes da sociedade estão mudando em todo o mundo para defender o rastreamento de fibrose avançada em pacientes com DM2.

Orientações conjuntas EASL-EASD-EASO foram publicadas durante 2016 e defenderam a triagem de NAFLD em pacientes com DM2, independentemente dos níveis de enzimas hepáticas, porque esses indivíduos apresentam alto risco de progressão da doença. Esta orientação mais antiga, no entanto, não dá



nenhuma recomendação específica sobre quais biomarcadores ou pontuações de fibrose utilizar neste contexto.

Em contraste, a orientação recentemente atualizada da American Diabetes Association Standards of Care in Diabetes – 2023 recomenda



especificamente a estratificação de risco para fibrose avançada usando o sistema de pontuação não invasivo Fibrosis-4 (FIB-4). O FIB-4 é calculado pelo laboratório usando idade, AST, ALT e plaquetas. Também avalia a gravidade da doença. O FIB-4 foi determinado como a estratégia mais custo-efetiva para a triagem inicial de pacientes com pré-Diabetes e fatores de risco cardiometabólico ou DM2.

Se a pontuação FIB-4 for indeterminada ou alta, são recomendados testes não invasivos de segunda linha, como técnicas de elastografia transitória (por exemplo, FibroScan) ou exame de sangue aprimorado para fibrose hepática. Se os testes de segunda linha sugerirem baixo risco de fibrose avançada, então a estratificação de risco pode ser repetida em 2-3 anos. Se um paciente apresentar alto risco de fibrose avançada, recomenda-se o encaminhamento para hepatologia.

No que diz respeito à gestão do MASLD, precisamos encorajar e facilitar fortemente a perda de peso sempre que possível. A perda de peso de 3% a 5% reduz a esteatose hepática; a perda de 5% a 7% ou mais pode levar à resolução da MASH, e a perda de 10% ou mais melhora a fibrose hepática.

Além disso, é necessário o manejo ativo de quaisquer características coexistentes de Síndrome Metabólica e, idealmente, a abstinência do consumo de álcool. O risco cardiovascular deve ser avaliado considerando-se a terapia hipolipemiante, inclusive para pacientes com exames de sangue hepáticos basais anormais. As estatinas podem ser iniciadas se os exames de sangue hepáticos forem inferiores a três vezes o limite superior do normal. De importância, evidências emergentes sugerem que o uso de estatinas

está associado a uma redução no risco de câncer de fígado.

Há também evidências de que o café promove a saúde do fígado e diminui o risco de fibrose, cirrose e CHC na doença hepática crônica, incluindo MASLD. Nenhuma recomendação específica foi feita sobre a quantidade de consumo de café, mas uma ingestão moderada de três a cinco xícaras por dia pode ser benéfica.

Finalmente, não existem atualmente terapias medicamentosas licenciadas para MASLD ou MASH. No entanto, estão surgindo evidências convincentes para a pioglitazona; inibidores de SGLT2; Agonistas do receptor GLP-1; o agonista duplo do receptor GLP-1 e GIP, tirzepatida; e o retatrutida agonista triplo GLP-1, GIP e glucagon ("triplo-G").

A renomeação de NAFLD para MASLD reflete uma mudança de paradigma na forma como entendemos e gerimos esta condição. Terá, sem dúvida, implicações significativas na carga de trabalho dos profissionais de saúde nos cuidados primários, no que diz respeito ao rastreio e abordagem dos fatores de risco metabólicos. No entanto, como a MASLD é principalmente uma doença silenciosa até fases posteriores, é importante identificar indivíduos com alto risco de fibrose hepática avançada e intervir adequadamente para prevenir as consequências debilitantes da doença hepática avançada, que pode incluir cirrose, CHC e um risco aumentado para a mortalidade.

O Dr. Fernando é clínico geral perto de Edimburgo, na Escócia, com interesse especializado em Diabetes; doenças cardiovasculares, renais e metabólicas; e educação médica. ■

02 - A NOVA PALAVRA EM DOENÇAS HEPÁTICAS: A HISTÓRIA POR TRÁS DA RENAMEAÇÃO DA NAFLD COMO MASLD

05 de outubro de 2023
Medscape

Uma mudança notável ocorreu recentemente no campo da hepatologia, mas não resultou de um ensaio clínico ou de uma descoberta médica. Em vez disso, a mudança surgiu de uma questão de semântica.

Em um artigo especial publicado on-line, na revista *Hepatology*, um grupo diversificado de consenso internacional introduziu uma nova terminologia para uma das doenças de crescimento mais rápido do mundo.

O termo doença hepática gordurosa não alcoólica foi oficialmente retirado e substituído por um termo mais descritivo e preciso: doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD).

Além disso, a doença hepática esteatótica (SLD) seria usada como um termo abrangente que abrange tanto a MASLD quanto uma nova subcategoria, MetALD, para indivíduos com MASLD cujo consumo de álcool varia de 140 a 350 g/semana para mulheres e de 210 a 420 g/semana para homens. O termo esteato hepatite não alcoólica (NASH) foi substituído por esteato hepatite associada à disfunção metabólica (MASH).

A nova terminologia representa pequenas mudanças com implicações significativas, especialmente para pacientes com MetALD, disse a co-líder do grupo de consenso de nomenclatura NAFLD, Mary E. Rinella, MD, professora de medicina na Escola de Medicina Pritzker da Universidade de Chicago e diretora do Metabolic and Fatty Liver Program nos Hospitais da Universidade de Chicago.

"A única coisa realmente nova que fizemos foi identificar um grupo de pessoas que atendem aos critérios para MASLD e também bebem mais do que o limite permitido", disse ela. "Há muitos desses pacientes que antes não eram considerados. Agora eles estão em uma categoria à parte, onde poderão ser estudados e melhor compreendidos".



Por que Fazer uma Mudança?

A revelação da nova nomenclatura marcou o ponto alto de 3 anos de trabalho dedicado que foi construído sobre décadas de crescente compreensão sobre as bases fisiopatológicas destes estados de doença.

Os termos NAFLD e NASH surgiram em 1980 para descrever pacientes com doença hepática crônica que negaram consumo excessivo de álcool. No entanto, nas últimas duas décadas, tornou-se cada vez mais evidente que a terminologia existente era inadequada, disse o co-líder do grupo de consenso, Philip Newsome, ao Medscape Medical News.

"Havia um forte desejo por um nome que descrevesse o que a condição é, e não o que não é; evitando o uso de termos estigmatizantes, como "gordo e alcoólatra"; e, finalmente, uma nomenclatura que pudesse reconhecer a coexistência de condições", disse Newsome, ex-secretário-geral da European Association for the Study of the Liver (EASL) e diretor do Centre for Liver and Gastrointestinal Research da Universidade de Birmingham, no Reino Unido.



Estas forças, combinadas com o reconhecimento de que a DHGNA e a doença hepática relacionada com o álcool partilhavam processos biológicos, criaram um impulso para a mudança.

A ideia ganhou força comum artigo de 2020 que propôs "MAFLD" como um termo mais adequado porque vincularia a doença aos seus riscos cardiometabólicos conhecidos, explicou Rinella.

"Pensamos que aquele artigo seria o início de uma conversa, mas o que aconteceu foi que se tornou um enorme debate", disse Rinella.

Rinella e Newsome lideraram então um estudo para determinar se os especialistas em conteúdo e os pacientes apoiavam a mudança. O processo foi liderado por três importantes sociedades hepáticas internacionais: EASL,



a American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), e a Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. As organizações receberam contribuições de 236 painelistas de 56 países, refletindo as diversas vozes essenciais para abordar uma doença com uma taxa de expansão global.



O painel utilizou uma abordagem de consenso Delphi modificada, necessitando que uma supermaioria dos entrevistados (67%) votasse a favor das mudanças. Setenta e quatro por cento consideraram que a nomenclatura atual era suficientemente falha para considerar uma mudança de nome e 89% preferiram uma terminologia que descrevesse a causa subjacente da doença. Uma grande maioria considerou que ter "doença ou disfunção metabólica" no nome ajudaria os pacientes a compreender melhor a sua doença (72%) e ajudaria os profissionais de saúde a explicar ou compreender melhor a doença (80%).

Os participantes adotaram a nova terminologia e o estudo resultou em uma conclusão: "A nova nomenclatura e os critérios diagnósticos são amplamente apoiados, não estigmatizantes e podem melhorar a conscientização e a identificação do paciente".

Não foi de forma alguma uma tarefa simples ou direta, segundo Rinella. "Sempre que você tiver uma questão controversa e envolver uma ampla gama de partes interessadas, muitas das quais você sabe que estão em desacordo, você terá dificuldade em chegar a um consenso", disse ela.

Tranquilizando Adotantes Relutantes

O apoio das sociedades internacionais de fígado será crucial para garantir a adoção suave e relativamente rápida da nova nomenclatura. AASLD anunciou em julho que iniciaria este processo mantendo conversações com as principais partes interessadas, incluindo a Food and Drug Administration dos EUA, organizações de pacientes e representantes da indústria



farmacêutica.

"Ao envolver grupos externos, obtivemos informações valiosas sobre potenciais obstáculos ou barreiras que podem impedir a implementação completa da nova nomenclatura MASLD", disse ao Medscape Medical News a presidente da AASLD, Norah Terrault, MD, MPH, FAASLD. "Conhecer os tipos de problemas que eles enfrentam nos permitirá construir um plano de implementação".



Mesmo com a adesão das principais partes interessadas, implementar as mudanças não será uma tarefa fácil. É um "grande empreendimento" que pode resultar em frustrações de curto prazo para alguns grupos, disse Terrault.

"Por exemplo, os investigadores cujo trabalho começou sob a nomenclatura antiga podem não ser capazes de alterar os seus trabalhos de investigação e terão de publicar sob a nomenclatura antiga, o que pode afetar em quais revistas as suas pesquisas poderiam ser publicadas", disse ela. "Alguns grupos de defesa dos pacientes podem ter a nomenclatura antiga em seus nomes, resultando na necessidade de reformular e revisar seus recursos educacionais. Os materiais dos pacientes precisam ser atualizados. Os profissionais de cuidados primários precisam ser educados. A lista continua."

Estas mudanças exigem paciência e tempo, disse Terrault. Isto se aplica àqueles encarregados de persuadir colegas e pacientes, bem como aos médicos, muitos dos quais já expressaram alguma resistência à terminologia atualizada.

O painel antecipou a resistência dos médicos que ainda defendem a NAFLD. No entanto, Rinella rebateu que o diagnóstico de MASLD requer apenas um fator de risco cardiometabólico e tem sobreposição de 99% na maioria das populações. Em contrapartida, os critérios diagnósticos da MAFLD apresentados em 2020 propunham critérios

cardiometabólicos ainda mais restritivos e maior tolerância ao consumo de álcool e alterariam a história natural da doença, disse ela.

Também foram levantadas preocupações de que a substituição da NAFLD pela MASLD poderia complicar o valor dos esforços de investigação anteriores. No entanto, isto não deve ser motivo de preocupação, uma vez que um exame extensivo em múltiplas populações demonstrou uma sobreposição quase completa entre as duas definições, disse Rinella. O desenvolvimento de biomarcadores, os estudos de história natural e a pesquisa de desenvolvimento de medicamentos permanecerão inalterados, disse ela.

Alguns detratores argumentam que o termo "gordo" é suficientemente descritivo e não estigmatizante. No entanto, Newsome afirma que a pesquisa do painel refuta inequivocamente esta noção.

"O nosso processo Delphi demonstrou muito claramente que mais de 50% consideravam que era estigmatizante e, em particular, havia opiniões claras de apoio a esta mudança por parte de muitos grupos de pacientes", observou ele. "A nova nomenclatura permite aos pacientes explicar o que significa a condição sem o uso de linguagem emocional."

Uma Oportunidade para Melhorar o Atendimento

Uma forma convincente de persuadir os adotantes relutantes do valor da nova nomenclatura é realçar as oportunidades que ela apresenta.

A terminologia atualizada abre caminhos para pesquisas e melhorias clínicas para pacientes que atendem aos critérios MASLD e consomem álcool em níveis mais elevados (MetALD), disse Newsome.

"Há dúvidas sobre a contribuição relativa destes dois fatores para a lesão hepática, e vejo isto como uma oportunidade para explorar mais esta área", disse ele.

Os hepatologistas deveriam abraçar esta

mudança como um meio de aumentar a conscientização sobre as origens metabólicas da doença, disse Rinella. Isto, por sua vez, ajudará a identificar mais pacientes que necessitam de tratamento, mas que são atualmente ignorados pelo sistema existente, observou ela.

"Neste momento, apenas cerca de 1% das pessoas com doença avançada são identificadas pelos médicos de cuidados primários", disse ela. "Esperamos que, ao elevar o papel das doenças metabólicas, os médicos de cuidados primários, endocrinologistas e gastroenterologistas sejam capazes de identificar mais pacientes e levá-los aos cuidados antes que desenvolvam cirrose."

Tal resultado significaria muito mais do que uma mera mudança semântica; representaria um grande avanço no diagnóstico e tratamento da doença. ■

03 - MASLD: TRATAMENTOS PROMISSORES PARA UMA DOENÇA RECENTEMENTE RENOMEADA

14 de setembro de 2023
Medscape

Em junho de 2023, um grupo multi-sociedade concordou em mudar o nome da doença anteriormente conhecida como doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) para doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD).

Na semana anterior a isso, a Intercept Pharmaceuticals anunciou que o seu programa para desenvolver ácido obeticolico (OCA) como a primeira terapia medicamentosa em potencial, há muito aguardada, para a esteato-hepatite associada à disfunção metabólica (MASH), a forma mais patogênica desta doença, foi abandonada depois que a Gastrointestinal Drugs Advisory Committee da Food and Drug Administration dos EUA (FDA) votou contra a aprovação acelerada do medicamento. Esta decisão foi tomada em



grande parte devido à publicação de dados de eficácia modesta associada a múltiplos efeitos colaterais relacionados ao medicamento, incluindo agravamento da disfunção metabólica.

A justaposição destes dois eventos destaca o que poderia ser uma mudança fundamental de perspectiva no que diz respeito ao manejo de pacientes com MASLD e ao desenvolvimento de terapias para esta doença.

Uma nomenclatura mais precisa para uma doença de amplo espectro
A atualização da nomenclatura NAFLD para MASLD representa uma mudança importante na forma como a comunidade médica está sendo solicitada a ver e abordar a doença do "fígado gorduroso".

A nomenclatura anterior esclareceu que a esteatose hepática patogênica pode existir na ausência de álcool. No entanto, não conseguiu definir os principais fatores da forma mais comum de NAFLD: isto é, síndrome metabólica. A nova nomenclatura não apenas define melhor o amplo espectro de doenças hepáticas esteatóticas (alcoólicas, metabólicas, medicamentosas/genéticas, criptogênicas), mas também redireciona a atenção dos profissionais de saúde na base fundamental da MASLD como um membro crítico do espectro de doenças da síndrome metabólica.

Isto está de acordo com o recentemente atualizado American Association for the Study of Liver Disease Practice Guidelines for NAFLD (agora MASLD), que se concentram na triagem ativa para identificar pacientes em risco de MASLD avançada, em particular aqueles com complicações médicas, obesidade ou características metabólicas de alto risco, como Diabetes. Esta é uma mudança em relação às versões anteriores das diretrizes, que foram cautelosas ao recomendar diretrizes amplas de triagem, em parte devido à falta de "terapias disponíveis".



A crescente carga clínica da MASH levou ao reconhecimento de que os pacientes não

podem se dar ao luxo de esperar por "terapias antecipadas" que frequentemente têm mostrado apenas eficácia marginal ou insignificante. Como resultado, alguns fornecedores concentraram novamente os seus esforços no desenvolvimento de vias de cuidado que podem fornecer eficientemente intervenções abrangentes no estilo de vida para tratar MASH e comorbidades metabólicas relacionadas em hepatologia ou outras clínicas de subespecialidades.

Aprendendo com as limitações do OCA
A abordagem ao desenvolvimento de medicamentos para MASH parece estar mudando de uma forma semelhante, focada na síndrome metabólica.

A análise risco-benefício do comitê consultivo da FDA que avaliou a OCA observou que o medicamento proporcionou apenas benefícios modestos (embora estatisticamente significativos) em relação ao placebo na obtenção de um dos dois desfechos clínicos primários (melhora na fibrose em um estágio sem piora da NASH), mas também foi associado à toxicidade como efeitos colaterais significativos relacionados ao medicamento, incluindo dislipidemia nova ou agravada, progressão acelerada para pré-Diabetes ou Diabetes e piora do controle glicêmico em pacientes com Diabetes.

A piora dos marcadores clínicos da saúde metabólica foi um fator importante na decisão do comitê consultivo de não fornecer aprovação acelerada do OCA. Isto informa os critérios sobre os quais futuras terapias para MASH serão avaliadas para aprovação: que um agente ideal para MASH não só terá um impacto significativo na fisiopatologia da MASH, mas também proporcionará benefícios (ou pelo menos não piorará) as comorbidades metabólicas associadas à MASH.

Novos tratamentos no horizonte
Felizmente, várias novas terapêuticas para MASH estão em desenvolvimento e parecem ter perfis metabólicos promissores.

Na fase 3, MAESTRO-NASH biopsy trial, o tratamento com resmetirom, um agonista

seletivo do receptor do hormônio tireoidiano beta, versus placebo resultou em uma melhora clinicamente significativa na fibrose hepática em um estágio ou mais (26% vs 14%) e na resolução da EHNA (30% vs 10%). Ao contrário do OCA, o resmetirom foi associado a uma redução clinicamente significativa no colesterol de lipoproteína de baixa densidade (-16% em comparação com placebo).

O Resmetirom recebeu uma designação de terapia inovadora e a Madrigal Pharmaceuticals recentemente concluiu a submissão de um novo pedido de medicamento para aprovação acelerada deste agente ao FDA.



A semaglutida é um agonista do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon que já foi aprovada pela FDA para tratamento de Diabetes e obesidade e está sendo estudado em uma análise de fase 3 para NASH.

Em um ensaio de fase 2, a dosagem diária de semaglutida versus placebo levou a uma melhora clinicamente significativa na resolução da EHNA (59% versus 17%), mas não a uma melhora significativa na fibrose (43% versus 33%). Embora seja impossível fazer uma comparação significativa nos resultados entre os ensaios clínicos, deve-se notar que a taxa absoluta de resposta neste ensaio foi superior à observada rotineiramente em outros ensaios NASH e que a taxa de placebo para melhora da fibrose foi superior à esperado com ensaios NASH.

Como esperado o tratamento com semaglutida foi associado à redução dependente da dose no peso corporal e A1c, destacando o benefício metabólico global deste agente.

Outra classe importante de agentes em estudo para o tratamento de NASH são os análogos do fator de crescimento de fibroblastos (FGF) 21.

No ensaio recentemente recentemente ENLIVEN de fase 2b, o tratamento com o análogo do FGF21 pegozafermina versus placebo levou a uma melhora estatisticamente

significativa na fibrose hepática em um estágio (27% vs 7%) e uma melhora numérica na resolução de NASH (26% vs 2%).

Além de seus efeitos diretamente no fígado, o FGF21 tem sido associado promovendo efeitos metabólicos globais positivos, incluindo melhora periférica da sensibilidade à insulinas e melhora da dislipidemia. Consistente com isto, o tratamento com pegozafermina resultou numa diminuição da concentração sérica de triglicerídeos e um aumento no colesterol de lipoproteína de alta densidade e níveis de adiponectina.

Em última análise, a melhor estratégia terapêutica para MASH pode ser aquela que utiliza terapia combinada para maximizar os efeitos dirigidos ao fígado e também melhorar a disfunção metabólica concomitante ou contribuinte. Esta abordagem já está sendo investigada. O que parece claro, contudo, é que a terapia MASH sem tratamento concomitante de comorbidades metabólicas está provavelmente destinada a ser ineficaz, se não contraproducente.

Então, o que há em um nome? Quando se trata de MASLD, parece bastante. ■

04 – EMPAGLIFLOZINA ELIMINA GORDURA DO FÍGADO EM INDIVÍDUOS COM E SEM DM2

22 de fevereiro de 2024
Medscape

A empagliflozina parece reduzir o conteúdo de gordura hepática em indivíduos com obesidade sem Diabetes tipo 2 (DM2) e pacientes com DM2 e é uma terapia potencial contra a doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD).

METODOLOGIA:

A MASLD, atualmente a doença hepática crônica mais prevalente, pode afetar a maioria das pessoas com obesidade e DM2. Nenhuma terapia para a MASLD foi aprovada até o momento, mas vários tipos de agentes redutores de glicose demonstraram também reduzir a gordura hepática em pacientes com

DM2.

Esta análise testou se um inibidor do co-transportador de sódio-glicose 2 é uma opção terapêutica potencial, com um endpoint primário de alteração na gordura hepática após o tratamento versus placebo.

O estudo duplo-cego de 12 semanas analisou 30 pacientes com DM2 e 27 indivíduos com obesidade e sem DM2 (46% mulheres, sem raça ou etnia fornecida, índice de massa corporal entre 31 e 37).

Os participantes foram submetidos a avaliações no início e no final do estudo, incluindo um teste oral de tolerância à glicose de 75 g, medição do conteúdo de gordura hepática por ressonância magnética e medição da produção endógena de glicose com uma infusão de 3-3H-glicose.

Os participantes foram randomizados (proporção de 2:1) para receber 25 mg de empagliflozina ou um placebo correspondente durante 12 semanas, com adesão monitorizada através da contagem de comprimidos.

Os participantes que receberam empagliflozina mostraram uma redução absoluta significativa no teor de gordura hepática em $2,39\% \pm 0,79\%$, enquanto aqueles que receberam placebo mostraram um aumento no teor de gordura hepática em $0,91\% \pm 0,64\%$ ($P < 0,007$).

A diminuição absoluta no conteúdo de gordura hepática pela empagliflozina foi comparável em pacientes com DM2 (2,75%) e indivíduos sem DM2 (1,93%).

A redução no teor de gordura hepática pela empagliflozina mostrou uma forte correlação com maior teor basal de gordura hepática ($r = -0,62$), diminuição do peso corporal ($r = 0,53$) e melhora na sensibilidade à insulina ($r = -0,51$; todos $P < 0,0001$).

Nenhuma relação significativa foi encontrada entre a diminuição do teor de gordura no fígado e as alterações na glicemia de jejum ou nos níveis de A1c ou na produção de glicose

hepática.

NA PRÁTICA:

Os resultados demonstram que "a empagliflozina é tão eficaz na redução do teor de gordura hepática em indivíduos obesos sem Diabetes quanto em pacientes com DM2", escreveram os autores.

FONTE:

Este estudo, com o autor principal Siham Abdelgani, MD, MPH, Divisão de Diabetes, Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Texas, San Antonio, Texas, foi publicado on-line na Diabetes Care. ■



05 - PEGOZAFERMIN MELHORA A FIBROSE NA EHNA EM ESTUDO DE FASE 2B

28 de junho de 2023

Medscape

Um análogo do fator de crescimento de fibroblastos 21 (FGF21), pegozafermina, melhorou significativamente a fibrose sem agravamento da esteatohepatite não alcoólica (NASH) e levou à resolução da EHNA sem agravamento da fibrose em pacientes com doença não cirrótica, de acordo com os resultados mais recentes do ensaio ENLIVEN, em fase 2b.

Os resultados foram apresentados no congresso da European Association for the Study of the Liver (EASL) 2023 e foram simultaneamente publicados on-line no New England Journal of Medicine.



Duas dosagens do medicamento – 44 mg a cada 2 semanas e 30 mg semanalmente – levaram a alterações estatisticamente significativas em ambos os desfechos primários, com melhora na fibrose de pelo menos um estágio sem piora da EHNA (27% e 26%, respectivamente, para o duas dosagens). Isto foi 3,5 vezes a taxa de placebo (7%). Além disso, a NASH foi resolvida sem agravamento da fibrose (26% e 23%, respectivamente), o que foi 12 a 14 vezes a taxa do placebo (2%).

O medicamento experimental, que foi concebido para equilibrar a eficácia e o longo intervalo de dosagem, também melhorou significativamente os resultados nos principais testes não invasivos para NASH, incluindo medidas de teor de gordura, fibrose e inflamação hepática, e mostrou um perfil de segurança e tolerabilidade favorável.

"Esses dados parecem muito promissores para o programa planejado de fase 3", disse Rohit Loomba, MD, chefe da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade da Califórnia, em San Diego, que apresentou os resultados. "É incrivelmente encorajador e emocionante ver os resultados positivos e consistentes desta pesquisa em todos os aspectos – eficácia, segurança, tolerabilidade e conveniência de dosagem".



O estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou 219 pacientes adultos, dos quais 192 apresentavam fibrose dos estágios F2-F3, NASH confirmada por biópsia e pontuação de atividade (NAS) de doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) de pelo menos 4 por 24 semanas. Os participantes foram randomizados para receber pegozafermina 44 mg a cada 2 semanas (Q2W, n = 51), 30 mg semanalmente (QW, n = 66), 15 mg semanalmente (n = 14) ou placebo (n = 61).

O índice de massa corporal médio foi de 37 kg/m²; Diabetes tipo 2 esteve presente em cerca de 66% dos participantes; 60% apresentavam fibrose em estágio 3 (F3), o teor médio de gordura hepática foi de 16,4% e a rigidez hepática média foi de 13 kPa.

Após o período inicial de tratamento de 24 semanas, os participantes foram transferidos para uma fase de extensão cega por mais 24 semanas. Alguns pacientes que receberam placebo foram randomizados para receber pegozafermina na fase de extensão.

Os desfechos primários foram a proporção de participantes que apresentaram resolução da

EHNA sem piora da fibrose ou a proporção de participantes que apresentaram diminuição da fibrose em pelo menos um estágio sem piora da EHNA em 24 semanas. As medidas secundárias incluíram alterações desde o início do estudo na gordura hepática, enzimas hepáticas, marcadores não invasivos de fibrose hepática, controle glicêmico, lipoproteínas e peso corporal, bem como medidas de segurança e tolerabilidade.

As amostras de biópsia foram pontuadas de forma independente por três patologistas – que desconheciam o participante, o tratamento e o momento do estudo – nos componentes do NAS e na fibrose (critérios NASH-CRN). As pontuações dos leitores foram comparadas e uma pontuação final de consenso foi alcançada.

Às 24 semanas, as proporções de participantes que experimentaram uma diminuição na fibrose de pelo menos um estágio sem piora da EHNA foram de 26% (P = 0,009), 27% (P = 0,008), 22% (P = 0,1) e 7% para 44 mg Q2W, 30 mg QW, 15 mg QW e placebo, respectivamente. As proporções de participantes que alcançaram a resolução da EHNA sem agravamento da fibrose foram de 26%, 23%, 37% e 2% (P < 0,001 para todos), respectivamente.

"Para pacientes que tomam 44 mg a cada duas semanas, o risco relativo de pelo menos um estágio de redução na fibrose sem piora da NASH para pegozafermina em comparação com placebo é quatro vezes [1,3, 12,9]", relatou Loomba, "enquanto o risco relativo para 44 mg a cada duas semanas, -mg Q2W em comparação com o placebo foi de 12,7 [1,9, 84,7]."

Loomba e seus colegas também avaliaram a proporção que alcançou melhora na fibrose e na resolução do NAS e descobriu que 20% dos 44 mg Q2W e 14% dos 30 mg QW satisfaziam esse critério, enquanto nenhum dos participantes que receberam placebo o fez. Eles também analisaram a proporção de participantes que alcançaram pelo menos uma melhoria de 2 pontos no NAS, na resposta da fração de gordura da densidade de prótons da ressonância magnética (MRI-PDFF) e na

resposta ALT e descobriram que 52% e 60% o fizeram, respectivamente.

Para 14 pacientes com fibrose em estágio 4 no início do estudo que receberam pegozafermina, 45% mostraram uma melhora na fibrose de pelo menos um estágio sem piora da NASH, enquanto o MRI-PDFF caiu 33%, os níveis de alanina transferase caíram 53% e os níveis de aspartato transferase caíram 31%.

"Em pacientes que tomaram pegozafermina, foi observada uma redução robusta na gordura hepática, com altas taxas de resposta, de acordo com o MRI-PDFF na semana 24", disse Loomba. Reduções de 55%, 50% e 15% foram observadas com 44 mg Q2W, 30 mg QW e placebo. "Super-respondedores com redução de mais de 50% na gordura hepática também foram identificados em 67% e 66% e em 44 mg Q2W e 30 mg QW, respectivamente".

As doses de pegozafermina de 44 mg Q2W e 30 mg QW também produziram melhorias significativas nos marcadores não invasivos de fibrose e reduções significativas nos marcadores não invasivos de inflamação e fibrose hepática. Também foram observadas reduções maiores nos principais marcadores em pacientes que receberam terapia de base com GLP-1.

Os efeitos adversos com pegozafermina foram diarreia (até 24%), náusea (até 21%), reações no local da injeção (até 14%) e aumento do apetite em pacientes que receberam pegozafermina em comparação com aqueles que receberam placebo (até 13%). As interrupções relacionadas ao medicamento foram mais comuns com pegozafermina do que com placebo (até 6%).

Estes são "dados muito interessantes" e representam "de longe o conjunto de resultados mais abrangente e amplamente positivo em um ensaio clínico de NASH. Para NASH, estes são os melhores resultados que temos", disse Michael Charlton, MD, diretor do Center for Liver Diseases, Universidade de Medicina de Chicago, Chicago, Illinois.



"Foi um ensaio substancial em termos de número de pacientes, e isso é encorajador, mas é a fase 2b, por isso será interessante ver os resultados da fase 3 e os resultados a longo prazo", observou ele. "Este mecanismo de ação [FGF21] tem um histórico de taquifilaxia, mas isso não foi observado aqui, mas em outros estudos do FGF21, foi. Além disso, a NASH sempre tem seu problema subjacente - não é tratada e desaparece - então eu gostaria de ter um estudo com maior duração e talvez usar uma dose menor para que haja menos efeitos colaterais gastrointestinais para os pacientes".

International Liver Congress (ILC) 2023: apresentado em 24 de junho de 2023.

N Engl J Med. Publicado on-line em 24 de junho de 2023. Abstrato ■

06 - RESMETIROM - RESULTADOS DA FASE 3

22 de junho de 2023

Medscape

A resolução da esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) e a redução da fibrose na biópsia hepática foram alcançadas com o agonista beta-seletivo do receptor do hormônio tireoideano oral, resmetirom (Madrigal Pharmaceuticals) em pacientes com NASH e cirrose associada em um ensaio clínico pivô de fase 3. Os resultados primários do MAESTRO-NASH (NCT03900429) foram relatados no Congresso da European Association for the Study of the Liver (EASL) de 2023.



Ambas as doses de resmetirom – 80 mg e 100 mg – atingiram os objetivos primários de resolução da NASH e nenhum agravamento da fibrose na biópsia hepática. O principal objetivo secundário foi redução do colesterol LDL e também foi alcançado com significância estatística. Da mesma forma, foi observada melhora nas enzimas hepáticas e nos volumes do fígado e do baço.

Na população intent to treat, a resolução da

EHNA foi alcançada em 26% ($P < 0,0001$) no grupo de 80 mg de resmetirom, 30% ($P < 0,0001$) no grupo de 100 mg e 10% naqueles que tomaram placebo. E a melhora ≥ 1 estágio na fibrose sem piora no escore de atividade da DHGNA (NAS) foi alcançada em 24% ($P < 0,0002$), 26% ($P < 0,0001$) e 14% nesses grupos, respectivamente.

O agente experimental, dirigido ao fígado, concebido para melhorar a EHNA, aumentando o metabolismo da gordura hepática e reduzindo a lipotoxicidade, foi bem tolerado em geral, com um perfil de segurança favorável.

"Este é um momento emocionante para a NASH porque estamos na vanguarda em termos de um medicamento para tratar estes pacientes, e o benefício para os pacientes promete ser enorme", afirmou Stephen Harrison, MD, gastroenterologista e hepatologista, investigador principal dos estudos MAESTRO. e presidente da Pinnacle Clinical Research e Summit Clinical Research, San Antonio, Texas, relatando resultados de 52 semanas.



"Este é o primeiro tratamento a alcançar efeitos significativos em ambos os desfechos primários da biópsia hepática – atividade da doença e fibrose – o que é absolutamente crítico porque a fibrose está relacionada a um pior prognóstico. em pacientes com EHNA", acrescentou.

Endpoints escolhidos pela FDA com probabilidade de prever resultados clínicos



O estudo em andamento, de fase 3, duplo-cego e controlado por placebo, com duração de 54 meses, envolveu a realização de biópsias hepáticas de 966 pacientes em cerca de 200 centros globais. As leituras da biópsia foram feitas por dois patologistas que foram então combinadas em um único efeito de tratamento.

Os pacientes tinham NASH comprovada por biópsia com estágios de fibrose F1B, F2 ou F3, a presença de três ou mais fatores de risco

metabólicos, um escore de elastografia transitória controlada por vibração FibroScan (VCTE) de 8,5 kPa ou mais, fração de gordura de densidade de prótons de ressonância magnética basal (MRI-PDF) de 8% ou mais, e uma pontuação NAS de 4 ou mais com pelo menos 1 ponto em cada componente NAS. Cerca de 65% dos participantes tinham Diabetes tipo 2, entre 13% e 16% tomavam agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e 46% a 51% tomavam estatinas.

Os pacientes foram randomizados 1:1:1 para resmetirom 80 mg ou 100 mg uma vez ao dia por via oral ou para placebo e tratados por 52 semanas.

Ambos os objetivos primários de melhoria histológica do fígado na semana 52 foram propostos pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA como razoavelmente prováveis de prever o benefício clínico e, como tal, apoiar a aprovação acelerada para o tratamento de NASH com fibrose hepática. Esses desfechos primários foram resolução de NASH (balonização 0, inflamação 0/1) com melhora ≥ 2 pontos no NAS sem piora da fibrose e redução ≥ 1 estágio na fibrose sem piora do NAS.



Os pacientes que receberam resmetirom apresentaram melhora nos componentes do NAS e na fibrose, e menos piora do NAS e da fibrose em comparação com o placebo. A melhora percentual foi observada em 31%, 33% e 15% dos pacientes que receberam 80 mg de resmetirom, 100 mg de resmetirom e placebo, respectivamente; nenhuma mudança foi observada em 51%, 48% e 51%, respectivamente; e piora foi observada em 18%, 19% e 34%, respectivamente.

O principal objetivo secundário da redução do colesterol LDL também foi alcançado. "Houve um efeito significativo de 80 e 100 mg de resmetirom em múltiplos lipídios/lipoproteínas aterogênicos nas semanas 24 e 52", relatou Harrison. A alteração percentual em 52 semanas em relação ao valor basal no colesterol LDL foi de -14%, -20% e 0% para o

grupo de 80 mg de resmetirom, o grupo de 100 mg e o grupo de placebo, respectivamente.

"Também observamos uma redução significativa nas enzimas hepáticas [alanina transaminase (ALT), aspartato transaminase (AST) e gama-glutamil transferase (GGT)] em relação ao placebo, tanto em termos percentuais quanto absolutos", acrescentou Harrison. "E a alteração nas enzimas hepáticas foi associada ao biomarcador neutro que aumenta com o envolvimento do alvo do resmetirom".

O resmetirom em ambas as doses também resultou em um efeito significativo na MRI-PDF e no Fibroscan CAP. Na semana 52, 80 mg de resmetirom, 100 mg e placebo levaram a uma alteração de -42,1%, -51,4% e -10,4% em relação ao valor basal na ressonância magnética-PDF, enquanto o Fibroscan CAP mudou em -39,6%, -41,3% e -14,5% respectivamente, relatou Harrison. O volume do fígado caiu -21,6% no grupo de 80 mg, -25,8% no grupo de 100 mg, em comparação com -1,0% no grupo de placebo. O volume do baço mudou em -5,9%, -6,1% e +3,2%, respectivamente.

A rigidez hepática, medida pelo Fibroscan VCTE na semana 52, mudou de -3,7 KPa (F1B) para -2,0 KPa (F3) com 80 mg e de -3,7 KPa (F1B) para -2,5 KPa (F2) e -3,3 KPa (F3) na dose de 100 mg.

Análises adicionais mostraram que melhorias na fibrose e na resolução da EHNA foram observadas em todos os subgrupos principais, incluindo estágio basal de fibrose (F2 ou F3), NAS (<6, ≥ 6), status de Diabetes tipo 2, idade (<65 anos, ≥ 65 anos) e sexo.

Perfil de Segurança

"O perfil de segurança do resmetirom no estudo MAESTRO-NASH é consistente com estudos anteriores de fase 2/3, nos quais os eventos adversos mais comuns foram diarreia e náusea no início do tratamento", disse Harrison.

As interrupções do estudo no grupo de 100 mg aumentaram em relação ao placebo durante as

primeiras semanas de tratamento e foram semelhantes em todos os grupos de tratamento até 52 semanas. As descontinuações de pacientes que receberam resmetirom 100 mg foram principalmente relacionadas ao trato gastrointestinal.

Os resultados da fase 2 do ensaio de biópsia hepática em série em adultos com EHNA confirmada por biópsia mostraram que o resmetirom resolveu a EHNA em uma porcentagem significativamente maior de pacientes e reduziu as enzimas hepáticas, os biomarcadores inflamatórios e a fibrose em comparação com o placebo.

"Há muito, muito tempo que esperávamos por uma terapia para estes pacientes porque, até agora, eles foram desafiados com modificações no estilo de vida para perder e manter peso", disse Harrison. "Houve um atraso na identificação de pacientes com esta doença porque não tivemos tratamento, mas agora que estamos na vanguarda de um tratamento, isso permite que os médicos abram as suas mentes para a possibilidade de identificar estes pacientes".

Harrison observou que uma limitação desses dados era a falta de dados de resultados clínicos para correlacionar com os dados da biópsia; no entanto, o ensaio MAESTRO-NASH continuará por 54 meses para acumular e avaliar os resultados clínicos.



Milan Mishkovikj, MSc, diretor do conselho da European Liver Patients Association (ELPA), Macedônia do Norte, comentou sobre o benefício potencial deste medicamento para os pacientes. "Aderir a um estilo de vida saudável nem sempre é fácil - nem em todos os países - por isso é encorajador ter um medicamento que, esperamos, seja acessível e acessível para nós. Agora precisamos de gerir as expectativas dos pacientes e cuidadores.»



O vice-secretário da EASL, Aleksander Krag, MD, PhD, professor e chefe de hepatologia da Universidade do Sul da

Dinamarca e do Hospital Universitário de Odense, comentou: "Esses resultados são muito animadores. Este ensaio de fase 3 é um verdadeiro divisor de águas no campo da doença hepática gordurosa porque tem quase 1000 pacientes ao longo de 52 semanas de tratamento." ■