

Terapêutica disponível para a Doença hepática gordurosa não alcoólica e sua relação com a evolução do diabetes melito tipo 2: uma revisão de literatura**Available therapy for non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with the evolution of type 2 diabetes mellitus: a literature review**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-364

Recebimento dos originais: 20/07/2020

Aceitação para publicação: 28/08/2020

Diego Handeri Hermes

Graduação em Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Instituição: PUC MG

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115

E-mail: diegohanderi@gmail.com

Sersie Lessa Antunes Costa Almeida

Médica formada pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Instituição: PUC MG

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola – Betim, MG, CEP: 32604-115

E-mail: sersie.almeida@sga.pucminas.br

Alice Faria Santos Fernandes

Graduação em Medicina, pela Universidade de Taubaté

Instituição: UNITAU

Endereço: Av Tiradentes, 500, Bairro Bom Conselho - Taubaté, São Paulo, CEP:12030-180

E-mail: alicefsfernandes@gmail.com

Diogo Ordones Delfraro

Graduação em Medicina, pela União das Faculdades dos Grandes Lagos

Instituição: UNILAGO

Endereço: Rua Dr. Eduardo Nielsem, 960, Bairro Jardim Novo Aeroporto - São José do Rio Preto, São Paulo, CEP: 15030-070

E-mail: diogodelfraro@hotmail.com

Helena Ribeiro de Oliveira

Graduação em Medicina na Faculdade de Medicina de Campos - FMC

Instituição: Faculdade de Medicina de Campos - FMC

Endereço: Avenida Alberto Torres, 217, Bairro Centro - Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, CEP: 28035-581

E-mail: helenarolive@gmail.com

João Pedro Pereira

Graduação em Medicina, pela Universidade Federal de Minas Gerais

Instituição: UFMG

Endereço: Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP: 30130-100

E-mail: j-p-p-12@hotmail.com

Lorena Galdino Teixeira

Médica formada pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de fora - SUPREMA
Instituição: FCMS/JF
Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Bairro Salvaterra - Juiz de Fora, Minas Gerais, CEP: 36033-003
E-mail: lorenagaldinoteixeira@gmail.com

Matheus Victor Pereira

Graduação em Medicina, pela Universidade Federal de Minas Gerais
Instituição: UFMG
Endereço: Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP: 30130-100
E-mail: matheusvicmed@gmail.com

Natália de Azevedo Marques

Médica formada pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de fora - SUPREMA
Instituição: FCMS/JF
Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Bairro Salvaterra - Juiz de Fora, Minas Gerais, CEP: 36033-003
E-mail: nati_az@hotmail.com

Priscilla da Cunha Leal

Médica formada pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de fora - SUPREMA
Instituição: FCMS/JF
Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Bairro Salvaterra - Juiz de Fora, Minas Gerais, CEP: 36033-003
E-mail: prilealj@hotmai.com

João Paulo da Rocha Santos

Graduação em medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: PUC MG
Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115
E-mail: joaopaulorochasantos@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma das principais causas de insuficiência hepática, hepatocarcinoma e transplante de fígado. Devido aos eventos que levam à sua evolução, torna-se essencial elucidar seus fatores de risco, a fim de instituir a prevenção de suas complicações. Um importante fator conhecido é o Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) e, portanto, o objetivo deste artigo é discutir a correlação entre DHGNA e DM2 e seus tratamentos. **RESULTADOS:** A análise das informações demonstrou a diabetes como o principal fator de risco para o desenvolvimento da DHGNA e se estabeleceu como a melhor terapêutica disponível a perda de peso e o uso de tiazolidinedionas. **DISCUSSÃO:** A resistência insulínica e a DHGNA estão bidirecionalmente relacionadas. Dessa forma, a perda de peso e o uso de antidiabéticos são as principais formas encontradas para que haja um melhor prognóstico para o paciente. **CONCLUSÃO:** O diagnóstico precoce da DHGNA é imprescindível, objetivando estabelecer a melhor conduta clínica frente ao paciente. A detecção dos fatores de risco é indispensável para que se saiba indicar o tratamento ideal, entre os quais se destacam a perda de peso e o uso de antidiabéticos orais.

Palavras-chave: Doença hepática gordurosa não alcoólica, Diabetes Mellitus Tipo II, Antidiabéticos, Perda de Peso.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the main causes of liver failure, hepatocellular carcinoma and hepatic transplantation. Because of the events that may cause this disease, it's fundamental to clarify its risk factors in order to avoid complications. An important risk factor is the Type 2 Diabetes (T2D) and, therefore, the aim of this article is to discuss the correlation between NAFLD/T2D and the treatment of these diseases. **RESULTS:** Through analysis of information, diabetes was considered the main risk factor for NAFLD. Weigh loss and use of thiazolidinediones were established as the best available therapy. **DISCUSSION:** The insulin resistance and NAFLD have a bidirectional relationship. Therefore, weigh loss and use of antidiabetic drugs are the main way to have a favorable patient's prognosis. **CONCLUSION:** The early diagnosis of NAFLD is essential and aims to establish the best clinical management. The identification of risk factors is indispensable to indicate the proper treatment, that includes weigh loss and use of antidiabetic drugs.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, Type 2 Diabetic, Antidiabetic Drugs and Weigh Loss.

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) já vem sendo considerada a mais comum doença hepática crônica, com prevalência mundial estimada em 25%, corroborando para vultosos gastos financeiros ao sistema de saúde (BALLESTRI S, 2015; YOUNOSSI ZM, 2016). A verdadeira prevalência de DHGNA é um tanto quanto subestimada no Brasil, haja vista que a maioria dos pacientes são diagnosticados incidentalmente após achados ultrassonográficos. Essa patologia vem progressivamente se tornando uma das principais responsáveis pela insuficiência hepática, hepatocarcinoma e pela necessidade de transplante ortotópico de fígado, que é, por definição, quando um enxerto hepático total ou parcial é implantado no lugar do fígado nativo (MARCHISELO S, et al., 2019).

Essa doença caracteriza-se histologicamente pelo achado de esteatose macrovesicular em mais de 5% dos hepatócitos de indivíduos sem consumo significativo de álcool (≥ 30 g / dia para homens e ≥ 20 g / dia para mulheres) ou por outra causa conhecida de doença hepática crônica como, por exemplo, hepatite viral, hepatite autoimune, doença de Wilson ou uso de medicamentos que induzam à esteatose (VELASCO JVR, et al., 2019). Ressalta-se ainda que essa patologia engloba um amplo espectro de doenças hepáticas, partindo da esteatose simples (fígado gorduroso), podendo evoluir para esteato-hepatite não alcoólica, culminando, então, em fibrose e cirrose (YKI-JARVINEN H E LALLUKKA S, 2016).

Observa-se que os pacientes são geralmente assintomáticos até que a condição progrida para cirrose hepática (WATANABE S, 2015). Diante disso, percebe-se que a DHGNA (doença hepática

gordurosa não alcoólica) é uma condição sistêmica complexa multifacetada que segue um curso variável, sendo a maioria dos pacientes diagnosticada incidentalmente em check-ups de rotina (LONARDO A, 2017). Apesar da maioria das pessoas nessa condição não desenvolver doença progressiva (fibrose/cirrose avançada), diretrizes recentes como a da Associação Europeia para o Estudo do Fígado, da Diabetes e da Obesidade (EASL, EASD, EASO, respectivamente), publicadas em 2016, enfatizam a importância de identificar a minoria que o fará, uma vez que, mesmo a fibrose precoce tem sido significativamente associada à morte ou transplante hepático (JARVIS H, 2020; OOI GJ, 2017).

A despeito dos claros avanços na compreensão dos eventos que levam à evolução dessa doença e suas complicações, não existem biomarcadores confiáveis de doença precoce. Dessa forma, faz-se necessária a elucidação dos fatores de risco para prevenção ou identificação precoce de complicações, sejam hepáticas ou extra-hepáticas, para que sejam realizados programas de assistência efetivos (Lonardo, A, 2017). Um dos fatores de risco bem conhecido é o desenvolvimento da resistência à insulina, a qual se relaciona ao excesso de gordura nos tecidos ectópicos, como o fígado, e ao aumento dos ácidos graxos livres circulantes, que acabam aumentando ainda mais a inflamação, agravando e mantendo o estado resistente à insulina e gerando um ciclo vicioso (ASRIH M E JORNAYVAZ FR, 2015).

Dessa forma, percebe-se uma relação complexa e bidirecional entre a doença hepática e a diabetes tipo 2, dependendo da etiologia, grau de lesão hepática e critérios diagnósticos. A fisiopatologia dessa diabetes devido à causa hepática é complexa, mas há diversos estudos que comprovam que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia desempenham um papel fundamental para o desenvolvimento da doença hepática (GIESTAS S, et al. 2015). Desse modo, considerando que um dos papéis do fígado é a regulação da homeostase da glicose, deve-se ponderar que uma doença hepática pode tanto culminar na DM2 como surgir a partir da complicação da diabetes devido à insulino-resistência e à hiperinsulinemia (BALLESTRI S, 2016).

Nessa conjuntura, relacionar a DHGNA e características da síndrome metabólica, resistência insulínica e Diabetes melito torna-se essencial, haja vista que compartilham várias alterações metabólicas e bioquímicas, além de eventos patogênicos, incluindo dislipidemia, inflamação e função mitocondrial comprometida (BIFARI F, 2018).

Além disso, estudos corroboram que os pacientes com diabetes tipo 2 e DHGNA (até 70-75%), também possuem um risco maior de desenvolver esteato-hepatite não alcoólica (NASH) e têm duas a quatro vezes mais risco de desenvolver complicações graves relacionadas ao fígado, como cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (MANTOVANI A, 2018).

Com isso, o objetivo do artigo é a discussão de estudos que examinaram a correlação e causalidade entre a DHGNA (doença hepática gordurosa não alcoólica) e a DM2 e o seu tratamento, através de uma revisão narrativa da literatura.

2 RESULTADOS

Inicialmente, segundo o estudo “Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non- alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies”, houve uma significativa associação entre um aumento de eventos graves de doença hepática e Diabetes Mellitus Tipo II (DM2) (efeitos aleatórios HR 2,25, IC 95% 1,83-2,76, $p < 0,001$, I² 99%). Os dados do DM2 foram retirados de 12 estudos, nos quais acompanhou-se por uma mediana de 10 anos (IQR 6,4 a 16,9) um total de 22,8 milhões de indivíduos que, no final, 72.792 desses apresentaram eventos hepáticos (Jarvis, H, et al., 2020). Para ressaltar, o estudo “Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes”, relatou que, em um total de 8.515.431 pacientes portadores de DHGNA estudados, a prevalência de DM2 foi de 22,51% (95% CI: 17.92-27.89) (YOUNOSSI, ZM. et al., 2016).

Segundo o artigo de Jarvis H, 2020, o Diabetes Mellitus Tipo II foi relacionado, de forma expressiva, a um maior risco de gravidade no que tange aos desfechos da doença hepática, com um aumento de mais de duas vezes nos resultados combinados estudados (efeitos aleatórios da FC 2,25, IC 95% 1,83-2,76, $p < 0,001$, I² 99%). Este mesmo estudo descobriu que houve uma menor relação entre obesidade e doença hepática grave, utilizando um IMC > 30 kg / m² como referência (HR de efeitos aleatórios 1,20, IC 95% 1,12–1,28, $p < 0,001$, I² 87%), indicando que outras medidas de gordura central podem prenunciar de forma mais clara os efeitos deletérios no fígado, especialmente no sexo feminino.

Além disso, de acordo com o artigo “Non-alcoholic fatty liver disease and risk of type 2 diabetes”, o desenvolvimento de Diabetes Mellitus Tipo II (DM2) obteve um risco mais elevado de ocorrer em pacientes portadores de DHGNA (doença hepática gordurosa não alcoólica) em relação aqueles sem DHGNA (taxa de risco de efeitos aleatórios [HR] 2,22, IC 95% 1,84-2,60; I² = 79,2%) (LALLUKKA S, 2016).

No mais, houve uma maior probabilidade de desenvolvimento de DM2 em pacientes com DHGNA mais "grave", aumentando esse risco nos escores ultrassonográficos da esteatose (n = 3 estudos). Ademais, entre os pacientes com DHGNA com alto escore avançado de fibrose por causa dessa patologia, essa probabilidade é ainda maior (n = 1 estudo; efeitos aleatórios HR 4,74, IC 95% 3,54–5,94) (LALLUKKA S, 2016).

O estudo de Mantovani, et al. (2020), incluiu 29 ensaios clínicos randomizados (ECR) envolvendo um total de 2.617 indivíduos (45% tinham T2DM) que usaram metformina (n = 6 estudos), glitazonas (n = 8 estudos), agonistas do receptor do peptídeo 1 do tipo glucagon (n = 6 estudos), inibidores de dipeptidil peptidase-4 (n = 4 estudos) ou inibidores de cotransportador-2 de glicose e sódio (n = 7 estudos) para tratar DHGNA (doença hepática gordurosa não alcoólica). Embora tenha sido demonstrado que muitos dos agentes anti-hiperglicêmicos melhorem os níveis de enzimas hepáticas séricas, dados convincentes sobre seus usos na DHGNA ainda são muito limitados (MANTOVANI A, 2020)

Nesse contexto, Montovani, et al. (2020), afirmam que a melhor evidência encontrada diz respeito à Pioglitazona, que não apenas melhora a história natural da doença hepática, reduzindo sua progressão para cirrose em alguns pacientes com esteato-hepatite não alcoólica (NASH), mas, com tratamento a longo prazo, também pode diminuir risco de eventos cardiovasculares. Observaram uma redução significativa dos níveis séricos de aminotransferases na maioria dos pacientes tratados com glitazonas, quando comparados ao placebo ou terapia de referência. Além disso, a taxa de eventos adversos foi semelhante ao placebo ou terapia de referência, com exceção de um ganho de peso (por exemplo, 2-3 kg na dose de 45 mg / dia de pioglitazona por 18 meses) (MANTOVANI A, 2020).

Já o estudo de Bifari F, et al., 2018, uma revisão sistemática dos dados mais recentes da literatura sobre os efeitos multi-alvo dos análogos do GLP-1 na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e na NASH, afirma que, de fato, o análogos do GLP-1 exibem efeitos multi-alvo em vários tecidos e sua administração resulta na melhoria da função hepática e na melhoria da DHGNA e NASH. Ainda que seu mecanismo de ação não seja totalmente esclarecido, afirmam ser um tratamento eficaz para melhorar a resistência à insulina, reduzindo a esteatose hepática e a inflamação já com forte base para aplicação terapêutica (BIFARI F, 2018).

Tang W, et al. (2015), incluíram em seu estudo 1196 participantes em 19 ECRs e 14 estudos não randomizados e afirmam que evidências de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais sugeriram que houve maior redução do conteúdo de gordura hepática e melhor histologia hepática no uso das tiazolidinedionas (glitazonas) por 12 a 72 semanas. Além disso referem que os agonistas de GLP-1 tiveram efeitos benéficos no conteúdo de gordura hepática após 26 a 50 semanas de intervenção (TANG W, 2015).

Tang W, et al. (2015) ainda pontuam com menor relevância que, com a metformina, não houve melhora do teor de gordura hepática ou da histologia hepática em uso isolado, mas enquanto terapia combinada de insulina e metformina por 3-7 meses, houve associação à melhora do teor de gordura hepática. Também referem que a terapia por um ano com sitagliptina, o único inibidor de DPP-4

investigado, também proporcionou benefício com melhora parcial da histologia hepática, melhorando os níveis de ALT, No entanto, esteatose, inflamação lobular e fibrose não melhoraram (TANG W, 2015).

Raj H, et al. (2019), analisaram 8 artigos que atenderam a todos os critérios de inclusão do estudo e concluíram que os inibidores da SGLT-2 melhoraram os níveis séricos de enzimas hepáticas, índices de fibrose hepática e gordura hepática. Também afirmam não haver efeitos colaterais significativos em pacientes com diabetes tipo 2 e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), sendo o efeito colateral mais comum infecção do trato geniturinário, mas, segundo Storgaard H, et al, 2016, não há diferença entre placebo e inibidores da SGLT-2 para eventos adversos graves. Além disso, mostraram efeitos benéficos adicionais dos inibidores de SGLT-2 na obesidade, parâmetros glicêmicos, resistência à insulina e dislipidemia nesses indivíduos (Raj H, et al., 2019).

Em se tratando da relação entre estilo de vida e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), Zelber-Sagi S, et al. 2012, realizou um estudo em que foram avaliados preditores de incidência e remissão de DHGNA na população geral durante um seguimento prospectivo de sete anos. Foi demonstrado que a perda de peso de $2,7 \pm 5,0$ kg foi significativamente associada à remissão de DHGNA. Além disso, houve uma taxa de remissão de 75% entre os pacientes com DHGNA que perderam 5% ou mais do seu peso inicial.

Em uma revisão sistemática, Kenneally S, et al. (2017), avaliaram a eficácia da intervenção dietética e de atividade física na DHGNA, dos 24 artigos analisados; 6 avaliaram a perda de peso por restrição alimentar, 10 avaliaram o exercício e 8 foram intervenções combinadas. Apesar de todos os estudos terem demonstrado redução significativa na esteatose e / ou marcadores da atividade da DHGNA, as intervenções combinadas parecem ser as mais eficazes para melhorar a DHGNA. Na mesma linha, Tilg H e Moschen A, 2010, também observaram que a perda de peso bem sucedida, seja através da modificação do estilo de vida / terapia comportamental ou da cirurgia bariátrica, melhora os parâmetros metabólicos e a histologia hepática, incluindo alterações inflamatórias.

No que se refere a cirurgia bariátrica, Harrison S, et al. (2005), elaborou um estudo com objetivo de determinar se a perda de peso, obtida através da derivação gástrica em Y de Roux (RYGBP), melhorou a histopatologia em pacientes obesos com esteato-hepatite não alcoólica comprovado por biópsia. Foram avaliados 149 pacientes identificados em um banco de dados cirúrgicos como tendo RYGBP, para obesidade e biópsias intra-operatórias de fígado de 2001 a 2003. Sendo que dezenove pacientes foram contatados e submetidos a repetidas biópsias percutâneas do fígado.

Identificou-se diferenças significativas nas seguintes variáveis pré e pós-operatória: glicose 102,9-94,1 mg / dL ($p = 0,015$); Hgb A1c 5,79-5,15% ($p = 0,026$); lipoproteína de alta densidade

45,7-64,4 mg / dL ($p < 0,001$); lipoproteína de baixa densidade 112-88,6 mg / dL ($p = 0,003$); triglicerídeos 132,1-97 mg / dL ($p = 0,013$). Além disso, os critérios histopatológicos não foram mais encontrados em 17/19 pacientes (HARRISON S, et al., 2005). Concluiu-se assim, que a cirurgia bariátrica promove melhora significativa ou mesmo resolução da esteato-hepatite não alcoólica em pacientes obesos.

3 DISCUSSÃO

De acordo com o estudo de 2020, “Comparison of the severity of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic obese patients”, a DHGNA foi, durante certo tempo, compreendida como uma patologia associada à obesidade mórbida. Quando essa obesidade e a síndrome metabólica tornaram-se epidêmicas, estudos passaram a buscar evidências em suas relações. Observa-se que, apesar de existir associação entre a obesidade e DHGNA, o excesso de peso não é essencial para o surgimento da doença. Acima disso, notou-se que os pacientes com lipodistrofia, por exemplo, têm alta prevalência de Resistência insulínica, Diabetes Mellitus tipo 2 e esteatose hepática, corroborando a ideia de que a disfunção dos adipócitos seja o maior responsável pela DHGNA (OTT-FONTES PR, et al., 2020).

Um dos principais mecanismos fisiopatológicos da DHGNA é a resistência insulínica (RI) no fígado e em outros tecidos, como o adiposo e o músculo esquelético. Ambos agem de forma conjunta, ocasionando inflamação sistêmica e, conseqüentemente, ativação de fatores pró-aterogênicos e nefrotóxicos. Ocorre uma elevação de ácidos graxos livres (AGLs) por conta da aceleração da lipólise no tecido adiposo inflamado, fazendo com que o fígado desenvolva RI (DHARMALINGAM M e YAMASANDHI PG, 2018).

Vale salientar que o tecido adiposo é considerado como um órgão endócrino uma vez que secreta uma grande variedade de substâncias bioativas conhecidas como adipocinas. Essas substâncias apresentam tanto características pró como anti-inflamatórias, o que as qualifica como reguladoras de processos fisiológicos e patológicos. Tal atributo se relaciona com a DHGNA, interligando, assim, metabolismo com inflamação. Entre os hormônios, a adiponectina que possui propriedades anti-inflamatórias e a função de sensibilizar a ação da insulina parece desempenhar um papel importante na patogênese do DHGNA. Desse modo, pode-se sugerir que a hipoadiponectinemia se relaciona à resistência à insulina e, conseqüentemente, a deposição de gordura no fígado (RAHMANABADI A, 2019).

Esse mecanismo pode ser favorecido com a implementação de uma terapêutica que favorece o aumento dos níveis séricos de adiponectina. Diante disso, é importante ressaltar que em um ensaio

clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, foi verificado que a suplementação de ácido alfa lipóico resultou em uma elevação estatisticamente significativa no índice de verificação quantitativa da sensibilidade à insulina (QUICKI) ($P = 0,033$), nos níveis séricos de adiponectina ($P = 0,008$) e na proporção de adiponectina / leptina ($P = 0,007$) comparado ao placebo, resultando na melhora significativa da esteatose hepática (RAHMANABADI A, 2019).

Outros achados na literatura evidenciaram uma forte associação entre DHGNA e resistência insulínica a partir do índice de HOMA-IR (homeostatic model assessment), que é um índice que avalia a RI com base nas dosagens de insulina e glicemia de jejum. (FERREIRA, VSG, et al., 2010). O estudo “Frequency and risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus”, concluiu que os valores do HOMA-IR foram, de forma importante, maiores em pacientes com DHGNA em comparação com aqueles sem DHGNA ($p = 0,007$). Já segundo outro artigo, achados na literatura evidenciaram que a frequência de resistência à insulina foi encontrada em 47 a 98% dos pacientes, mesmo naqueles sem DM2, de acordo com o índice de HOMA-IR. A resistência à insulina através desse parâmetro estava presente em 90% dos pacientes com síndrome metabólica, considerando $HOMA \geq 3,5$. Esta análise pressupõe um elevado grau de RI em pacientes com DHGNA, como já descrito anteriormente (ANDRADE GC, et al., 2014; FERREIRA VSG, et al., 2010).

É importante ressaltar também que a identificação dos pacientes que têm maior risco de desenvolver uma forma mais grave de doença hepática só terá real sentido se existirem medidas eficientes em relação ao estilo de vida e / ou medicações disponíveis e capazes de modificar o curso e evolução da patologia hepática (JARVIS H, et al. 2020).

3.1 MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA

O foco principal para tratar a DHGNA concentra-se no controle dos fatores de risco subjacentes, como a hiperglicemia, diabetes, obesidade e outras comorbidades. Alterações no estilo de vida através de mudanças na dieta e na atividade física são estratégias terapêuticas bem estabelecidas para condições como diabetes e doenças cardiovasculares (UUSITUPA M, 2016).

Foi verificado que não apenas o consumo calórico excessivo, mas também a maneira como o consumo alimentar é distribuído ao longo do dia, afeta o acúmulo de gordura no fígado. Concluindo que uma dieta ocidental, hipercalórica, contribui para a esteatose hepática, obesidade, e é fator de risco para a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (KOOPMAN KE, 2014).

Ademais, o ganho de peso por si só, mesmo variando apenas de 3 a 5 kg, prevê o desenvolvimento de DHGNA, independentemente do índice de massa corporal (IMC) basal. Estudos

analisaram que um terço dos pacientes com DHGNA pode ter remissão da doença dentro de um período de 7 anos, dependendo principalmente da modesta redução de peso. Há um consenso de que a redução gradual do peso obtida por restrição calórica, com ou sem aumento da atividade física, leva a uma melhora nas enzimas hepáticas séricas, gordura hepática, grau de inflamação hepática e fibrose (ZELBER-SAGI S, et al, 2012).

Atualmente, a dieta mediterrânea é o padrão alimentar recomendado para pacientes com DHGNA (doença hepática gordurosa não alcoólica) pelas recentes Diretrizes de Prática Clínica da EASL – EASD – EASO (European Association for the Study of the Liver (EASL), 2016). A dieta é caracterizada por uma alta ingestão de azeite, rico em ácidos graxos monoinsaturados (MUFA), nozes, frutas e legumes, legumes e peixe e um baixo consumo de carne vermelha, carnes processadas e doces (consumo moderado de vinho). Ao contrário da dieta com pouca gordura, que contém até 30% de gordura, 40% das calorias da dieta mediterrânea são derivadas de gorduras, principalmente MUFA e ácidos graxos poliinsaturados (PUFA) do tipo ômega-3. O MUFA tem um efeito favorável no perfil lipídico. Além disso, a dieta mediterrânea desempenha um papel benéfico no perfil metabólico e demonstrou reduzir o risco de doença cardiovascular e diabetes, dois resultados altamente relevantes em pacientes com DHGNA (GROSSO G, 2014).

Vale ressaltar também, que a atividade física é um determinante essencial do controle metabólico e é comumente recomendada para pessoas com DHGNA, geralmente acompanhada de perda de peso e mudança na dieta. Embora a atividade física e o exercício sejam recomendados como parte do tratamento para DHGNA, não houve estudos em larga escala com poder estatístico adequado para orientar os profissionais de saúde na prescrição de programas de exercícios ou para gerar diretrizes de atividade física para o manejo desses pacientes. As evidências que relatam o benefício da atividade física vêm de estudos prospectivos que mostram que indivíduos que mantêm um estilo de vida fisicamente ativo têm menos probabilidade de desenvolver resistência à insulina, tolerância à glicose diminuída, ou diabetes tipo 2 ([Neil J Snowling](#), 2006). Portanto, dado o peso das evidências, a mudança no comportamento sedentário deve ser explorada no manejo da DHGNA, complementando à dieta e ao exercício.

3.2 CIRURGIA BARIÁTRICA

A fisiopatologia da esteato-hepatite inclui lipólise aumentada e geração de ácidos graxos livre. Por meio desse processo, ocorre peroxidação lipídica e espécies reativas de oxigênio são geradas, com a sub-regulação resultante de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF α , levando a inflamação e aumento da deposição da matriz de colágeno por meio da ativação das células estreladas hepáticas.

Nesse sentido, a perda de peso associada à cirurgia bariátrica em pacientes obesos com DHGNA também podem resultar em melhora significativa da glicose, hemoglobina glicada (HgbA1c) e perfis lipídicos, como demonstrado pelo estudo “Non-Alcoholic Steatohepatitis Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery”. Além disso, foram encontradas melhorias significativas na esteatose, inflamação lobular, fibrose portal e lobular, e resolução da DHGNA na maioria dos pacientes. (HARRISON S, et al., 2005).

3.3 ANTIDIABÉTICOS

Em relação às medicações utilizadas no tratamento da DHGNA, o artigo “Comparative efficacy of anti-diabetic agents on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies” reuniu ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte abrangendo alguns pontos importantes da terapêutica que utiliza antidiabéticos. A DM 2 tem relação com a DHGNA por conta da resistência à insulina e, sabendo disso, as tiazolidinedionas como sensibilizadores de insulina são amplamente exploradas como uma terapia para DHGNA. O tratamento com TZD (tiazolidinediona) por 12 a 72 semanas, por exemplo, melhorou significativamente a DHGNA, tanto em termos de teor de gordura hepática como na sua histologia geral. Apesar do ganho de peso, os efeitos benéficos dos TZD na melhoria do teor de gordura hepática não podem ser subestimados, provavelmente por conta da redistribuição de gordura da área visceral para a periférica. A histologia hepática mostrou-se melhor após 24 a 72 semanas de terapia com pioglitazona (TANG W, et al., 2016).

Tanto exames de imagem como evidências histológicas sugeriram que as glitazonas poderiam culminar em resultados benéficos na DHGNA em pacientes com intolerância à glicose ou T2DM (Diabetes Mellitus Tipo II) Além de decréscimo significativo do nível de triglicerídeos, as glitazonas também aumentam o nível sérico de adiponectina. Como fator anti-inflamatório, a adiponectina ativa a proteína cinase ativada por AMP (monofosfato cíclico de adenosina) para promover a oxidação de ácidos graxos e inibir a síntese de triglicerídeos no fígado (YAMAUCHI T, et al., 2002), atenuando assim dois principais fatores patogênicos para DHGNA.

Embora evidências de alguns ensaios clínicos randomizados não tenham sido reunidas, agonistas de GLP-1 (exenatida e liraglutida, por exemplo) apresentaram redução no teor de gordura hepática após 26 a 50 semanas de intervenção. Contudo, um resultado negativo foi relatado na histologia hepática no tratamento de 28 semanas de exenatida em um estudo observacional com uma amostra de oito indivíduos com DM2. Enquanto isso, um estudo que investiga a eficácia da liraglutida na histologia hepática em relação ao placebo por um período de 48 semanas ainda está sendo feito.

Acredita-se que a capacidade dos agonistas de GLP-1 reduzirem o peso corporal e aumentarem o nível sérico de adiponectina contribua para a redução do teor de gordura hepática. Seus efeitos favoráveis nos níveis de triglicerídeos (TG) e HDL sérico e na redução da adiposidade visceral também estão correlacionados com a diminuição do teor de gordura hepática. Além dessas alterações metabólicas sistêmicas, os agonistas do GLP-1 podem agir diretamente no fígado, pois essa molécula também atua nos hepatócitos. Pesquisas demonstraram que o GLP-1 estava correlacionado com a supressão da lipogênese hepática e da expressão do mRNA de citocinas pró-inflamatórias e pró-fibróticas (Kenny PR, et al., 2010).

Dentre os inibidores de DPP-4, a sitagliptina foi o único inibidor investigado em um estudo observacional de braço único, mostrando-se benéfica em sua ação sobre a histologia hepática, incluindo redução do balonamento hepatocelular e do grau da NASH, mas não da esteatose, inflamação lobular e fibrose. Dois outros ensaios com foco na sitagliptina em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo II e DHGNA não foram incluídos no artigo porque avaliaram apenas as transaminases hepáticas, sem análise do teor de gordura hepática. Um estudo relatou que, apesar de não haver diferença após o tratamento com sitagliptina por 12 meses, as alterações das transaminases hepáticas estavam correlacionadas com a melhora da hemoglobina glicada, indicando que o controle intensivo da glicose contribuiu para a melhora do DHGNA. Outro estudo sugeriu que a ALT foi significativamente reduzida pela sitagliptina em um acompanhamento que durou, aproximadamente, 250 dias. Além disso, dois ensaios observacionais que investigam a eficácia da sitagliptina na DHGNA ainda estão em andamento (TANG W, et al., 2016).

Ainda nesse artigo, foi relatado que a metformina, por sua vez, não gerou melhora na histologia hepática no teste que durou de 16-48 semanas. Poucos estudos avaliaram o efeito da insulina isolada, mas a terapia combinada de insulina e metformina por 12 a 28 semanas foi associada à redução do teor de gordura hepática. Além disso, a terapia com nateglinida (estimula a secreção de insulina) por 18 meses também gerou melhora, sendo relatada em um pequeno ensaio clínico randomizado de tamanho amostral. Ainda em relação ao teor de gordura presente no fígado, o inibidor da SGLT2 dapagliflozina não mostrou vantagem sobre o placebo após intervenção de 24 semanas (TANG W, et al., 2016).

Apesar de estudos anteriores sugerirem que pacientes com NASH tratados com tiazolidinediona demonstram melhora da esteatose, inflamação lobular e balonamento hepatocelular, os resultados sobre os efeitos do tratamento com TZD na fibrose hepática têm sido inconsistentes (Ratziu V, et al., 2008). Na metanálise de (He L, et al., 2016) que avaliou 5 ensaios clínicos randomizados visando esclarecer os efeitos do tratamento com TZD com e sem alterações no estilo

de vida, foi observado que os pacientes tratados com TZD apresentaram melhora na fibrose hepática. No entanto, as análises de subgrupos mostraram que não houve melhora significativa da fibrose entre os pacientes tratados apenas com TZDs ou naqueles que sofreram alterações no estilo de vida e terapia com TZD.

Ainda na mesma metanálise, também foi avaliada a mudança na inflamação lobular como um marcador histológico adicional da progressão do NASH. Tanto a análise geral como o subgrupo mostraram que a inflamação lobular diminuiu nos pacientes com NASH que receberam tratamento com TZD e naqueles que foram submetidos à terapia e às mudanças no estilo de vida, respectivamente. Concluindo-se que dada a falta de uma melhora significativa e claramente definida da fibrose entre os pacientes tratados com TZD, os benefícios do tratamento com tal medicação podem ser melhor observados em pacientes nos estágios iniciais do NASH.

Vale salientar que os dados apresentados apresentam limitação e que os diversos estudos clínicos apresentados apresentam baixa ou moderada força de evidência. Sendo, necessário, portanto, um estudo mais profundo para resultados assertivos.

4 CONCLUSÃO

O diagnóstico precoce da doença hepática gordurosa não alcoólica exige do profissional de saúde a perspicácia na detecção dos fatores de riscos que envolvem essa patologia, a fim de estabelecer a melhor conduta clínica, em que se destacam a perda de peso e o uso antidiabéticos orais. No entanto, observa-se que essas terapêuticas ainda necessitam de ensaios clínicos randomizados e com tamanhos de amostra suficientemente grandes com intuito de atestar sua eficácia.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, G.C., et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in different populations: A clinical and epidemiological study – sample of São José do Rio Preto. **Rev Assoc Med Bras**, v. 62, n 3. p. 218-226, 2016.

Bifari F; et al. Multiple target tissue effects of GLP-1 analogues on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). **Pharmacological Research**, v. 137, 2018.

DHARMALINGAM, M; YAMASANDHI, P.G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. **Indian J Endocrinol Metab**, v. 22, n 3. p. 421–428, 2018.

European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. **Obesity facts**. 2016.

- FERREIRA, V.S.G., et al. Frequency and risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 54, n 4. p. 362-368, 2010.
- GIESTAS, S. , et al. Liver Disease and Diabetes Mellitus – A Bi-Directional Relation. **Revista Portuguesa de Diabetes**. v.10, n 4. p. 158-166, 2015.
- Grosso G.; et al. Mediterranean diet and cardiovascular risk factors: a systematic review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 54, n.5, 2013.
- Harrison S, et al. Non-Alcoholic Steatohepatitis Effect of Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. **American Journal Gastroenterology**, v. 101, n 2. p. 368-373, 2006
- He, L., et al. Thiazolidinediones for nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. **Medicine**, v. 95, n 42, 2016.
- Jarvis H; et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. **Public Library of Science Medicine**, v. 17, n 4, 2020.
- Kenneally, S., et al. Efficacy of dietary and physical activity intervention in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. **BMJ Open Gastroenterology**, v. 4, n 1, 2017.
- Koopman K.E.; et al. Hypercaloric diets with increased meal frequency, but not meal size, increase intrahepatic triglycerides: a randomized controlled trial. **Journal of Hepatology**, v.60, n.2, 2014.
- Lallukka S Yki. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of type 2 diabetes. Best practice and research. **Clinical endocrinology and metabolism**, v. 30, n 3, 2016.
- Mantovani A, et al. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: An updated systematic review of randomized controlled trials. **Diabetes Metab DIABET-101142**; No. of Pages 15, 2020.
- Mantovani A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of type 2 diabetes. **Diabetes Journals**, v. 41, p. 372-382, 2018
- Marchisello, S., et al. Pathophysiological, Molecular and Therapeutic Issues of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Overview. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n 8. p. 1948, 2019.
- OTT-FONTES, P.R., et al. Comparison of the severity of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic obese patients. Rev. Col. Bras. Cir. v.47. Rio de Janeiro, 2020**
- Rahmanabadi A, et al. Oral α -lipoic acid supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: effects on adipokines and liver histology features. **Food Funct.** 2019;10(8):4941-4952.
- Raj H, et al. SGLT-2 inhibitors in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. **World Journal of Diabetes**, v. 10, n. 2, 2019.
- Ratziu, V., et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. **Gastroenterology**, v. 135, n 1. p. 100-110, 2008.
- Snowling N.J; et al. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta analysis. **Diabetes Care**, 2006.

Tang W., et al. Comparative efficacy of anti-diabetic agents on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 32, 2016.

Tilg, H.; Moschen, A. Weight loss: cornerstone in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. **Minerva Gastroenterol e Dietologica**, v. 56, n 2. p. 159-167, 2010.

Uusitupa, M. A. Lifestyle changes and cardiovascular risk reduction in diabetes. **The lancet**, v.4, n.11, 2016.

Velasco, J. V. R., et al. Extrahepatic complications of non-alcoholic fatty liver disease. **Revista de Gastroenterología de México** (English Edition), v. 84, n 4. p. 472-481, 2019.

Younossi, Z. M.; et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. **Hepatology**, v. 64, n. 1, p. 73-84, 2016.

Zelber-Sagi, S., et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. **Journal of Hepatology**, v. 56, n 5. p. 1145-51, 2012.