

Antidiabéticos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) no tratamento da esteatohepatite não alcoólica (NASH)



<https://doi.org/10.56238/medfocoexplconheci-028>

Maria Luisa Salama Corsi

Graduação em Medicina Incompleta
Instituição acadêmica: FMABC

Heloísa Marconi de Blasio

Graduação em Medicina Incompleta
Instituição acadêmica: FMABC

Rafaela Farias Vidigal Nascimento

Graduação em Medicina Incompleta
Instituição acadêmica: FMABC

Júlia Aith Baltazar

Graduação em Medicina Completa
Instituição acadêmica: FMABC

Ana Paula Possar do Carmo

Graduação em Medicina Completa
Instituição acadêmica: FMABC

Ethel Zimberg Chehter

Doutorado em Medicina
Instituição acadêmica: FMABC

RESUMO

INTRODUÇÃO: A esteatohepatite não alcoólica (NASH) é uma doença hepática crônica, cuja prevalência está aumentando nos últimos anos e apresenta forte associação com a Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2), representando um problema de saúde pública global. Esta revisão tem como objetivo avaliar o melhor tratamento para os pacientes portadores de DM2 e NASH, comparando esse às opções terapêuticas disponíveis pelo Sistema Único de Saúde (SUS). **MÉTODO:** revisão da literatura a partir das bases de dados do PubMed.

Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre 2015 e 2023 sobre medicamentos antidiabéticos que influenciam na NASH ou na fibrose hepática. Foram excluídos artigos que não apresentaram desfecho correlacionando o uso do medicamento em questão e NASH, estudos em crianças ou animais, uso de fármacos não hipoglicemiantes e estudos que não tiveram relevância para a pesquisa. Por fim, 31 artigos foram selecionados e tiveram seus dados tabelados considerando as seguintes características: medicamento estudado, material do estudo, desfecho e limitações e os respectivos níveis de evidência de cada artigo. **RESULTADO:** dentre as medicações disponíveis a todos os usuários do SUS para o tratamento de DM2, nenhuma mostrou benefício para melhora da NASH. Os fármacos que contribuíram para um melhor desfecho terapêutico desta doença foram a Pioglitazona e a Dapagliflozina. **DISCUSSÃO:** Apesar da relevância cada vez maior da NASH no cenário global, esta doença ainda não possui a devida atenção no manejo de pacientes com DM2. Ficou constatado que a melhor abordagem terapêutica é com a Pioglitazona e a Dapagliflozina. Apesar disso, ambas medicações são de acesso restrito ao paciente do SUS. **CONCLUSÃO:** Esta revisão observa a necessidade de disponibilizar mais medicamentos no SUS dado a alta prevalência das doenças crônicas estudadas neste artigo, assim como, a difusão de informações sobre o manejo dos pacientes com DM2 e NASH e as melhores abordagens terapêuticas. Ademais, ainda são necessários mais estudos sobre este tema.

Palavras-chave: Esteatohepatite Não Alcoólica, Hipoglicemiantes, Diabetes Mellitus Tipo 2, Sistema Único de Saúde.

1 INTRODUÇÃO

A diabetes, a obesidade e a síndrome metabólica são problemas crescentes na saúde pública mundial e estão intimamente relacionados à doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA ou



NAFLD - sigla em inglês para non-alcoholic fatty liver disease). A NAFLD é resultado do acúmulo excessivo de gordura no fígado, apresentando-se desde formas mais benignas à doença hepática terminal. (1). Na histologia, esses espectros são classificados como esteatose isolada ou NAFLD, esteato-hepatite não alcoólica (NASH, sigla em inglês para nonalcoholic steatohepatitis), que pode progredir para cirrose hepática ou ainda carcinoma hepatocelular (CHC).

A NAFLD é definida, histologicamente, como a presença de pelo menos 5% de lipídios nas células hepáticas, na ausência de evidência de dano hepatocelular em que não há associação ao consumo de álcool, isto é, consumo de 30g/dia em homens e 20g/dia em mulheres, ou outras condições que levam a esteatose hepática (2). Já a NASH é uma evolução da NAFLD, em que há - além de pelo menos 5% de lipídios nas células hepáticas - sinais de inflamação hepática lobular difusa e balonização com ou sem fibrose no fígado.

Dos pacientes com NAFLD, cerca de 20% evoluem para NASH e destes, aproximadamente 11% irão apresentar cirrose após 15 anos de doença. A partir da cirrose, 31% dos pacientes entram em descompensação em 8 anos, e 7% evoluem para hepatocarcinoma após 6,5 anos(3).

1.1 EPIDEMIOLOGIA

A NAFLD é a causa mais comum de níveis elevados de aminotransferases em países desenvolvidos e em desenvolvimento (4). Estima-se que 1 bilhão de pessoas sejam acometidas por essa doença globalmente (5), sendo 30 a 40% dos homens e 15 a 20% das mulheres (6).

A NASH apresenta maior prevalência no sexo masculino (7) e maior incidência da doença no Oriente Médio e na América do Sul e menor incidência na África(8). Em um estudo brasileiro com 62 pacientes do hospital de base de Rio Preto em São Paulo, a NASH foi diagnosticada em 61% dos pacientes, e destes, 70% apresentavam síndrome metabólica e 52% tinham Diabetes Mellitus (9). Nos Estados Unidos, um estudo mostrou que 14% da população total tem Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), sendo que 43,6% dos pacientes com NASH apresentavam DM2(10).

A prevalência de NASH tem aumentado nos últimos anos, por isso a importância desse estudo. De acordo com uma projeção realizada nos Estados Unidos, estima-se que em 2030 a população com NASH aumente cerca de 56%, em um total de 27 milhões de habitantes(11).

1.2 FISIOPATOLOGIA

O desenvolvimento da NAFLD e NASH não é totalmente compreendido, porém acredita-se que seja o conjunto de múltiplos fatores. Ocorre a deposição de gordura no fígado que causa um aumento da resistência à insulina, o que piora as alterações celulares, devido ao estresse oxidativo, oxidação de ácidos graxos, entre outros.



Os ácidos graxos livres (AGL) chegam ao fígado por três vias, são elas: dieta (absorvidos pela mucosa intestinal), lipólise e lipogênese. Cerca de 50% dos AGL são provenientes da lipólise no tecido adiposo(12). No fígado, estes AGLs são oxidados e esterificados, formando triglicérides, que posteriormente são transformados em fosfolipídios e ésteres de colesterol, os quais irão ser secretados via VLDL (sigla em inglês para very low density lipoprotein) para os tecidos. Essa via, por sua vez, é regulada pelas catecolaminas, hormônio de crescimento (GH), insulina e glucagon. Quando o aporte de AGL para o fígado excede a capacidade do órgão de sintetizar ésteres de colesterol e fosfolipídios, e de oxidar e esterificar os ácidos graxos, predomina a lipogênese em relação à lipólise. Desta forma, este excesso se acumula nos hepatócitos. Quando o acúmulo chega a 5% dos hepatócitos, está estabelecida a NAFLD.

A resistência insulínica, presente na síndrome metabólica e na DM2, promove a liberação de ácidos graxos pelo tecido adiposo, que se acumulam no hepatócito contribuindo para a lipogênese e aumento dos triglicérides no fígado(13). Este acúmulo, além de originar esteatose hepática, também resulta em lipotoxicidade, que é um stress oxidativo com produção de radicais livres. Esta lipotoxicidade induz a apoptose, ativação das células de Kupffer e, conseqüentemente, das células estreladas hepáticas, levando à fibrose hepática e até à cirrose(14).

Além disso, as células estreladas possuem receptores para insulina, portanto, no estado de hiperinsulinemia, que acontece na DM2(15), eles acabam sendo hiperativados. Assim, aumenta a expressão do colágeno tipo I e fator de crescimento do tecido conjuntivo, também contribuindo para a fibrose hepática(16).

No estado de resistência à insulina, o tecido adiposo também libera adipocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa, resistina, leptina, interleucina-6, e reduz as anti-inflamatórias, como a adiponectina, potencializando o stress oxidativo no fígado(13,17,18).

A exposição prolongada a um conjunto de múltiplas agressões às células hepáticas, portanto, - principalmente pelos níveis elevados carboidratos junto à resistência a insulina- é determinante para o desenvolvimento de esteatose e para a progressão à NASH (19).

1.3 ETIOPATOGENIA

A literatura mostra que o desenvolvimento da NAFLD e NASH está principalmente atrelado à resistência à insulina. Conseqüentemente, os fatores de risco são a Diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), a obesidade visceral, dislipidemia e hipertensão arterial. Sendo assim, é uma manifestação hepática da síndrome metabólica(6,20-23).

Nesse contexto, a DM2 é o principal fator de risco para a progressão da NAFLD em NASH, fibrose, cirrose e Carcinoma hepatocelular (24).



1.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A maioria dos pacientes com NAFLD é assintomática, enquanto na NASH, é mais comum pacientes se queixarem de fadiga, mal-estar e um vago desconforto abdominal superior (25). Achados físicos como hepatomegalia e outros estigmas de doença hepática crônica, como eritema palmar, aranhas vasculares e ascite podem ocorrer, principalmente se houver doença hepática mais avançada.

Geralmente, mesmo que assintomáticos ou pouco sintomáticos, os pacientes apresentam alterações laboratoriais e de imagem. No laboratório, é mais comum observar elevação de aminotransferases hepáticas, que tipicamente se estabelecem duas a cinco vezes o limite superior normal. Além disso, pacientes com doença crônica mais avançada podem apresentar níveis elevados de albumina e bilirrubina. É importante lembrar que o grau de elevação das enzimas hepáticas não prediz o grau de inflamação ou fibrose hepática, assim como o resultado dentro dos parâmetros normais não exclui lesão histológica importante. Em casos avançados, como na cirrose, o tempo de protrombina é prolongado, há trombocitopenia e neutropenia.

Em exames de imagem, os principais achados são de aumento da ecogenicidade hepática na ultrassonografia, esteatose hepática na ressonância nuclear magnética e diminuição da atenuação hepática na tomografia computadorizada (26).

1.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de NAFLD pode ser feito de forma não invasiva a partir de história clínica, dados laboratoriais e radiológicos, levando a achados de esteatose hepática ou ainda por biópsia (padrão-ouro), sendo que esta é a única maneira de distingui-la da NASH (4).

Quanto aos achados laboratoriais, os níveis elevados de transaminases (AST/ALT) não estão alterados em cerca de 80% dos pacientes com NAFLD. Entretanto, níveis reduzidos de ALT podem ser encontrados em casos mais avançados da doença (27). Outra alteração pode ser observada nos níveis de ferritina, que acima de 1,5 vezes o valor de normalidade está relacionado ao estágio mais avançado de fibrose hepática (28).

Quanto aos exames radiológicos, a ultrassonografia de abdome é o exame mais utilizado, uma vez que apresenta uma ampla disponibilidade, é pouco invasivo, sem riscos relacionados a contraste e tem baixo custo. Entretanto, é um exame que depende do operador e possui baixa sensibilidade em pacientes com menos de 30% de esteatose na biópsia.

A ressonância nuclear magnética (RNM) é o melhor exame para o diagnóstico e seguimento de esteatose hepática, podendo quantificar e mapear o conteúdo de gordura do fígado. Entretanto é um exame de alto custo e menor disponibilidade. Para os casos mais avançados, uma opção não invasiva é a Elastografia por Ressonância Nuclear Magnética (MRE) que é superior a RNM para o diagnóstico de fibrose hepática significativa e cirrose em pacientes com NAFLD (29).



A Tomografia Computadorizada apresenta baixa sensibilidade para o rastreamento de esteatose hepática, além de expor o paciente à radiação e ao contraste, não sendo um exame de escolha (30).

O diagnóstico da NASH não pode ser realizado por meios radiográficos, a confirmação só ocorre a partir da realização da biópsia hepática. Porém, esta não é feita comumente, mesmo nos grandes centros, sendo a indicação feita de forma individualizada, considerando os riscos e benefícios para cada caso (29).

Ademais, vários estudos estão analisando a possibilidade de biomarcadores não invasivos fornecerem uma alternativa à biópsia. Num futuro próximo, especula-se que será possível diagnosticar a NASH e a gravidade da fibrose pelos biomarcadores, possibilitando a estratificação de risco para o desenvolvimento de desfechos clínicos ruins de modo não invasivo (31).

1.6 TRATAMENTO

Atualmente, o manejo da NAFLD ou da NASH é um desafio, não existindo um consenso na literatura sobre o melhor tratamento para essas doenças. No caso dos pacientes não diabéticos, a mudança no estilo de vida, como a prática de atividades físicas, a redução calórica e a perda de peso, ou ainda a realização de cirurgia bariátrica em pacientes obesos mórbidos, são colocadas como formas de evitar a progressão dessas doenças (1, 32).

Na ausência de DM2, foi observado que o uso de Vitamina E previne a progressão da NASH para descompensação hepática, dessa forma, reduzindo a necessidade de transplante (33). Entretanto, nos pacientes que apresentam DM2 concomitantemente, o uso isolado de Vitamina E não foi suficiente para evitar a evolução da doença. Por isso, recentemente muitos estudos têm avaliado a interferência dos antidiabéticos no tratamento do NASH, visando o melhor emprego desses medicamentos nos portadores de ambas as doenças (34).

Diante da importância desse tema, é imperativa a necessidade de terapêuticas adequadas para o melhor manejo da NAFLD e NASH em pacientes portadores de DM2. Para isso, a prescrição de medicamentos hipoglicemiantes deve ser direcionada, a fim de minimizar a progressão dessas doenças.

Essa revisão de literatura, portanto, tem como objetivo primário analisar os antidiabéticos orais e insulinas disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), usados no tratamento da DM2, e sua influência quando o paciente é portador de NASH concomitantemente. Dessa forma, adequando os estudos feitos anteriormente para a realidade brasileira, visto que 190 milhões de brasileiros utilizam o SUS e deles, 80% dependem exclusivamente dele.

Como objetivo secundário, avaliar qual é o melhor tratamento para os pacientes portadores de DM2 e NASH, mesmo que os medicamentos encontrados não façam parte da padronização feita pelo SUS.



2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi feita uma revisão horizontal, utilizando artigos encontrados nas bases de dados do PubMed. A revisão realizada seguiu as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis).

As palavras-chave utilizadas na busca dos artigos foram: Pesquisa 1: Insulin therapy AND NASH AND Diabetes AND Type 2 AND Fibrosis. Pesquisa 2: Metformin AND Nash. Pesquisa 3: Gliclazide AND non-alcoholic fatty liver disease OR Sulfonylureas AND NASH. Pesquisa 4: Glibenclamide AND NASH. Pesquisa 5: Dapagliflozin AND Nash AND Diabetes AND Type 2. Pesquisa final: 1 + 2 + 3 + 4 + 5.

Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre 2015 e 2023 disponíveis no PubMed que tratam da influência dos hipoglicemiantes e das insulinas no NASH ou na fibrose hepática. Foram excluídos artigos que não apresentaram desfecho correlacionando o uso do medicamento em questão com NASH, estudos em crianças ou animais, uso de fármacos não utilizados no tratamento da DM2, e estudos que não tiveram relevância para a pesquisa.

Os artigos escolhidos para a revisão foram classificados quanto ao seu nível de evidência de acordo com os níveis de evidência de Oxford – OCEBM Levels of Evidence Working Group*. “The Oxford 2011 Levels of Evidence”.

3 RESULTADOS

Foram encontrados um total de 598 artigos abrangendo os medicamentos citados, sendo que 31 artigos foram incluídos nesta revisão.

As características dos artigos foram descritas na Tabela 1, sendo elas: medicamento estudado, material de estudo, desfecho e limitações. O desfecho do estudo foi descrito como a recomendação do uso do medicamento em questão para tratamento de NASH.

Além disso, os artigos foram avaliados quanto ao seu nível de evidência, de acordo com o tipo de artigo em questão, o que foi expresso na tabela 2.

Não foram encontrados artigos acerca da Glibenclamida nos últimos 8 anos que abordassem seu uso para o tratamento analisado nesse estudo, dessa forma, nenhum dado sobre esse medicamento foi adicionado às tabelas.



Tabela 1 – Característica dos artigos

Medicamento	Artigo	Material estudado	Recomenda o uso do medicamento	Limitações do Estudo
Insulina (NPH e Regular)	Nascimbeni et al., 2016	346 pacientes portadores de NASH e DM2	Não	Não relata se houve tratamento prévio
	Strey et al., 2018	219 pacientes obesos mórbidos que foram submetidos à cirurgia bariátrica	Inconclusivo	Limita-se a obesos mórbidos
	Gastaldelli et al., 2019	Análise de 3 artigos	Inconclusivo	Não relata o uso de insulina após o diagnóstico de NASH
	Mantovani et al., 2020	29 ensaios clínicos controlados randomizados	Inconclusivo	-
Metformina	Portillo-Sanchez et al., 2016	Análise de 22 artigos (5 sobre metformina)	Não	Revisão não sistemática
	Rinella et al., 2016	Formulário aplicado em 135 gastroenterologistas e hepatologistas nos EUA	Não	-
	Ganesh et al., 2016	Análise de artigos (dentre eles 7 sobre Metformina)	Inconclusivo	-
	Said et al., 2017	Analisou 9 estudos (3 com uso Metformina)	Não	Pequena amostra
	Mills et al., 2018	Análise de 23 artigos	Não	Duração curta dos estudos analisados
	Sumida et al., 2017	Análise de artigos (não especificou a quantidade)	Não	Amostra não definida
	Prat et al., 2018	Análise de 9 artigos	Não	Pequena amostra
	Cholankeril et al., 2018	Análise de 24 artigos (6 sobre Metformina)	Não	-
	Blazina et al., 2019	Análise de 18 artigos (3 sobre a Metformina)	Não	Pequena Amostra
	Mantovani et al., 2020	Análise de 29 artigos (6 sobre Metformina)	Não	-
	Vilar-Gomez et al., 2020	299 pacientes com NASH e cirrose Child-Pugh A	Sim	-
	Pan et al., 2020	Análise de 62 artigos (39 sobre Metformina)	Inconclusivo	Maioria dos artigos não foram com controles randomizados
	Khneizer et al., 2020	Análise de artigos (5 sobre Metformina)	Sim	Pequena amostra
	Serfaty et al., 2019	Análise de artigos (2 sobre Metformina)	Inconclusivo	Pequena amostra
	Hye Won Lee et al., 2020	1292 pacientes em uso de metformina e acompanhou o índice de fibrose hepática por 2 anos	Inconclusivo	-
Pinyopornpanish et al., 2021	Análise de artigos (não especificou a quantidade)	Não	-	
Gliclazida	Nascimbeni et al., 2016	346 pacientes em uso de estatinas e anti diabéticos orais	Não	Tempo com DM2 e tempo de exposição ao medicamento não foram descritos
	Garcia Díaz et al., 2016	58 pacientes em uso de metformina em combinação com outros antidiabéticos orais	Não	-
	Feng et al., 2017	93 Pacientes com DM2 e NASH	Não	-
	Feng et al., 2019	85 pacientes com NASH e DM2	Não	Curto período de acompanhamento dos pacientes
Dapagliflozina	Tobita et al., 2017	16 paciente em uso da dapagliflozina	Sim	-
	Aso et al., 2019	57 pacientes em uso da dapagliflozina	Sim	Curto período de acompanhamento dos pacientes
	Sumida et al., 2020	Análise de artigos (não especificou a quantidade)	Inconclusivo	Amostra não definida
	Mantovani et al., 2020	Análise de artigos (6 sobre Dapagliflozina)	Sim	Amostra pequena de artigos
	Phruksotsai S et al., 2021	38 pacientes receberam Dapagliflozina, enquanto 20 pacientes receberam placebo	Sim	Pequeno número de pacientes e período curto de acompanhamento
	Chrysavgis L et al., 2021	Análise de artigos (6 sobre a Dapagliflozina)	Sim	Amostra pequena de artigos



Tabela 2 – Evidência dos artigos

Medicamento	Artigo	Tipo de Artigo	Nível de Evidência
Insulina (NPH e Regular)	Nascimbeni et al., 2016	Estudo Observacional	2
	Strey et al., 2018	Estudo Observacional	2
	Gastaldelli et al., 2019	Revisão de literatura	3
	Mantovani et al., 2020	Revisão sistemática	1
Metformina	Portillo-Sanchez et al., 2016	Revisão de literatura	3
	Rinella et al., 2016	Ensaio clínico	2
	Ganesh et al., 2016	Revisão de literatura	3
	Said et al., 2017	Revisão sistemática de literatura	1
	Mills et al., 2018	Revisão sistemática de literatura	1
	Sumida et al., 2017	Revisão de literatura	3
	Prat et al., 2018	Revisão de literatura	3
	Cholankeril et al., 2018	Revisão de literatura	3
	Blazina et al., 2019	Revisão sistemática de literatura	1
	Mantovani et al., 2020	Revisão sistemática de literatura	1
	Vilar-Gomez et al., 2020	Estudo coorte multicêntrico	2
	Pan et al., 2020	Revisão sistemática de literatura	1
	Khneizer et al., 2020	Revisão de literatura	3
	Serfaty et al., 2019	Revisão de literatura	3
	Hye Won Lee et al., 2020	Estudo Observacional	2
Pinyopompanish et al., 2021	Revisão de literatura	3	
Gliclazida	Nascimbeni et al., 2016	Ensaio clínico randomizado	4
	García Díaz et al., 2016	Ensaio clínico randomizado	4
	Feng et al., 2017	Ensaio clínico randomizado	4
	Feng et al., 2019	Ensaio clínico randomizado	4
Dapagliflozina	Tobita et al., 2017	Estudo Observacional	2
	Aso et al., 2019	Ensaio clínico controlado randomizado	2
	Sumida et al., 2020	Revisão de literatura	3
	Mantovani et al., 2020	Revisão sistemática de literatura	1
	Phrueksotsai S et al., 2021	Ensaio clínico controlado randomizado	2
	Chrysavgis L et al., 2021	Revisão sistemática de literatura	1

O nível de evidência foi graduado de acordo com “The Oxford 2011 Levels of Evidence, Oxford Centre for Evidence-Based Medicine”, sendo ordenado do melhor nível de evidência (= 1) ao pior (= 5).



4 DISCUSSÃO

4.1 INSULINAS

A insulinoterapia é utilizada normalmente em pacientes portadores de DM2 de fase avançada, quando a produção de insulina endógena está diminuída e o uso de hipoglicemiantes combinados não atingem os parâmetros glicêmicos ideais. Poucos artigos na literatura estudam a insulina no tratamento de NASH e DM2, provavelmente devido ao fato de que a fisiopatologia está mais relacionada com a resistência à insulina, e não à produção dela. Dentre os poucos artigos existentes, observam-se informações conflitantes(35).

Uma revisão publicada em 2019 mostrou que pacientes com diagnóstico recente de NASH que tratavam diabetes previamente com insulina, apresentavam nível de gordura hepática levemente reduzido em comparação com os pacientes que não usavam a insulina. Isso se dá provavelmente pelo fato de que a insulina basal exógena diminui o acúmulo de gordura hepática, por contribuir na supressão do fluxo de ácidos graxos e glicose para o fígado(36). Semelhante a isso, um estudo de 2011 comprovou que em ratos, a terapia insulínica foi eficiente contra a fibrose hepática(37).

Em contrapartida, outros estudos demonstraram que a insulina no tratamento de NASH e DM concomitantemente pode não ter vantagem nenhuma em relação a outros tratamentos(38) ou ainda aumentar a hepatocarcinogênese e fibrose, aumentando o risco da manutenção da doença crônica(39,40).

4.2 METFORMINA

A metformina é um hipoglicemiante oral utilizado como medicamento de primeira linha no tratamento da DM2. Sua ação farmacológica consiste na sensibilização da insulina e diminuição da glicemia através da inibição da gliconeogênese hepática, aumento da captação de glicose pelos músculos e redução da absorção dela pelo intestino(41).

O medicamento ainda promove redução do apetite(42), e dessa forma, apresenta importante efeito na redução do peso e, conseqüentemente, redução da gordura visceral, grande responsável pela alteração do metabolismo lipídico e complicações cardiovasculares decorrentes da DM2. Somado a isso, a metformina ativa AMPK (5' Proteína quinase ativada por AMP) causando redução da lipogênese, aumento da oxidação de lipídios e melhora da função mitocondrial no tecido adiposo, o que ajuda a reduzir a resistência à insulina(43).

A proposta do uso de metformina seria, portanto, melhorar a desregulação do metabolismo lipídico provocado pela resistência à insulina e pelo aumento da gordura central; manter a homeostase dos hepatócitos e assim evitar a evolução da NASH ou até mesmo tratá-la. No entanto, a literatura não mostra fortes evidências para a recomendação do uso da metformina para o tratamento da NASH. Rinella et al.(44) mostrou que, apesar desse medicamento apresentar resultados importantes na perda



de peso, ela não é capaz de normalizar as aminotransferases nem melhorar a histologia hepática em pacientes com NAFLD e NASH. Por conta disso, não é indicada como linha de tratamento para estas doenças. Porém, ressaltou que estes pacientes talvez tenham benefício com o uso de metformina como forma de quimioprevenção de carcinoma hepatocelular (CHC), achado que vem em concordância com algumas revisões de literatura dos últimos 8 anos (38,45–47).

O uso da Metformina também se mostra benéfico por estar associado à prevenção e redução da mortalidade de pacientes com DM2 e CHC(34). Ainda, ela tem um papel essencial em reduzir as complicações cardiovasculares em pacientes em pacientes com NASH e DM2, tais como acidentes vasculares isquêmicos e infarto agudo do miocárdio(45,46,48,49).

Cholankeril et al.(50) concluiu que os dados são insuficientes para provar que a Metformina possa melhorar a histologia hepática, porém, é evidente que pode diminuir a mortalidade dos pacientes com NASH e doença hepática terminal.

Colaborando com os benefícios citados acima, Vilar-Gomez et al.(45) realizou um estudo de coorte multicêntrico que evidenciou que o uso contínuo de Metformina após o diagnóstico de cirrose em pacientes com NASH mostrou melhora nas taxas de sobrevivência, mas ainda não é claro se este resultado é em razão da diminuição das taxas de descompensação hepática, CHC ou doença extra-hepática. No estudo, os pacientes foram divididos em grupos em uso de Metformina, uso de sulfoniluréias, uso de insulina e pacientes que não usavam medicamentos antidiabéticos. Os pacientes do grupo Metformina tiveram maiores taxas de sobrevida sem transplante hepático e menor incidência de descompensação hepática (ascite, hemorragia digestiva alta secundária à hipertensão portal e encefalopatia hepática) em relação aos outros grupos. De forma significativa, o grupo em uso de Metformina teve evidência de redução em 59% da mortalidade ou evolução para transplante hepático, em 20% descompensação da doença e 22% no carcinoma hepatocelular. Portanto, para Vilar-Gomez et al., o uso de Metformina como tratamento da NASH teria fortes impactos. No entanto, ressalta que o uso do medicamento deve ter cautela em pacientes com cirrose descompensada, pois ainda não existem estudos aprofundados para este grupo de pacientes.

Ainda nesse sentido, a revisão de literatura de Pinyopornpanish et al. concluiu que existe um benefício no uso da metformina em pacientes com diabetes e NAFLD, porém estudos mais aprofundados são necessários para avaliar o papel da metformina na prevenção de CHC. No que diz respeito a NASH, o artigo sugere que não há relação da metformina com a melhora da histologia hepática (51).

Apesar de não mostrar evidências de melhora na histologia hepática, o uso contínuo de metformina a longo prazo em pacientes com NASH tem se mostrado seguro, pois este medicamento não sofre metabolização hepática, mas deve ser feito com cautela em pacientes DM2 e com cirrose



avançada devido ao risco de acidose láctica naqueles com doença renal e hepática associadas ou nos etilistas(52-54).

Em contrapartida com as conclusões listadas anteriormente, alguns artigos não indicaram o uso de Metformina nesses pacientes. Em uma revisão de Serfaty et. al(55), foi pontuado que a administração de Metformina em modelos de ratos obesos mostrou melhora das transaminases, da esteatose hepática e da resistência à insulina devido ao efeito anti-TNF alfa. Porém, em humanos os testes realizados não se mostraram eficazes. Este estudo concluiu que a falta de um efeito significativo sobre as lesões na histologia hepática em relação à esteatose, fibrose e inflamação não permitem recomendar o uso da Metformina para o tratamento da NASH. Said et al.(56), encontrou que este fármaco não demonstrou melhora significativa da histologia hepática, balonização e fibrose e inclusive, houve a piora da inflamação lobular.

A coorte de Hye Won Lee et al. (57) avaliou que apenas 4,3% dos pacientes acompanhados evoluíram para fibrose hepática avançada após 2 anos de uso de metformina. Este estudo concluiu que é necessário fazer um acompanhamento otimizado de acordo com os diferentes riscos de progressão de fibrose hepática nos pacientes com DM2, sem atribuir a metformina uma melhora da histologia hepática.

Alguns estudos mostram que provavelmente o uso da metformina não é superior à mudanças de estilo de vida (atividade física e dieta) no manejo da NAFLD/NASH(52,58). Por fim, Blazina et al.(59), também concluiu que a metformina não tem impacto sobre a doença hepática quando comparada a grupos placebo.

4.3 GLICLAZIDA

A gliclazida faz parte do grupo das sulfonilureias e é um medicamento de segunda linha para tratamento da DM2. Este medicamento não deve ser indicado para gestantes ou pacientes com insuficiência hepática ou renal. Como efeitos colaterais, ela pode provocar hipoglicemia e ganho ponderal.

Feng et al.(60) comparou a ação da gliclazida, metformina e liraglutida sobre a massa de gordura corporal durante 24 semanas de tratamento. Percebeu-se que liraglutida e metformina foram capazes de reduzir mais a massa de gordura do que de massa magra, o que auxiliou na perda de peso e controle de glicemia nos pacientes com DM2 e NASH. Já a gliclazida alterou de forma maléfica, uma vez que aumentou os níveis de massa gorda. Sabendo que a perda de peso, de massa gorda e de circunferência da cintura auxiliam na melhora das funções hepáticas, concluiu-se que a gliclazida não foi eficaz na evolução dos pacientes com NASH e DM2.

Outro estudo(61), também comparou estes mesmos medicamentos analisando a hemoglobina glicada (HbA1c), esteatose hepática e função hepática. Percebeu-se que nos 3 medicamentos houve



redução de HbA1c e de esteatose hepática. Entretanto, a esteatose hepática reduziu mais em pacientes tratados com liraglutida. Nos pacientes em uso de liraglutida e metformina, os medicamentos foram capazes de auxiliar na perda de peso e melhorar a função hepática. Assim, para os pacientes com DM2 e NASH, o uso de liraglutida e metformina resultaram em parâmetros melhores do que com a gliclazida.

Diáz et al.(62) mostrou melhora dos parâmetros ao USG de esteatose hepática não alcoólica em pacientes DM2 em 33,3% com gliclazida, 37,5% com pioglitazona, 45,5% com sitagliptina, 80% com exenatida e 33% com liraglutida. Obteve-se, portanto, melhores resultados de evolução do peso, circunferência da cintura (parâmetros que entravam no critério de USG esteatose hepática) nos pacientes em uso de incretina, quando comparado com gliclazida.

Por fim, Nascimbeni et al.(40) estudou pacientes DM2 que estavam em uso de metformina, sulfonilureias (gliclazida, glibenclamida) ou insulina. Evidenciou-se que as sulfonilureias e insulinas estão associadas a um risco aumentado de desenvolver NASH. Nesse estudo, os pacientes em uso de insulina e sulfoniluréis tiveram aumento duplo no risco de desenvolver fibrose hepática e NASH.

4.4 GLIBENCLAMIDA

Glibenclamida é uma sulfoniluréia de segunda geração utilizada no tratamento da DM2. Diante da proposta desse trabalho, a literatura se mostrou pobre quanto a estudos sobre o uso de glibenclamida em pacientes com DM2 e NASH.

Apesar de não encontrarmos evidências da influência da glibenclamida na NASH, a literatura indica uma baixa hepatotoxicidade desse fármaco, relatando poucos casos de problemas hepáticos com o uso exclusivo desse medicamento(63).

Outros trabalhos apresentam a Glibenclamida como grupo controle em estudos que avaliam a Pioglitazona e a NASH(64,65). Tolman et al.(65), demonstrou que a Glibenclamida e a Pioglitazona são semelhantes no sentido de segurança hepática. A partir da comparação de parâmetros (lesões hepatocelulares, ALT, AST, bilirrubina total, gama-GT) entre os dois fármacos num período de três anos, constatou-se que ambos podem ser usados a longo prazo do ponto de vista hepático em pacientes com DM2. Maffioli et al.(64) concluiu que a pioglitazona é mais indicada para o tratamento da NASH em relação à glibenclamida, pois demonstrou mais eficiência na melhora de parâmetros de inflamação e na esteatose hepática.

4.5 DAPAGLIFOZINA

A Dapagliflozina é uma medicação recentemente incorporada ao SUS para tratamento de pacientes com DM2, com mais de 65 anos, com doença cardiovascular estabelecida ou múltiplos fatores de risco ou diabetes mal controlado com terapia otimizada de metformina e sulfonilureia. Este



fármaco é um inibidor de SGLT-2, que causa diminuição da glicemia de forma independente de insulina. Ele apresenta ação importante na redução da massa corporal do indivíduo, diminuindo principalmente a gordura visceral. Além disso, também leva à diminuição da pressão arterial, aumento de HDL e redução do ácido úrico. Sendo portanto um bom medicamento tanto para o controle glicêmico como para redução do risco cardiovascular(66).

Asa et al.(67) mostrou que há diminuição significativa dos níveis séricos de DPP-IV nos pacientes que fazem uso de Dapagliflozina, implicando em uma maior liberação de insulina pelo pâncreas. Além disso, o ensaio clínico também demonstrou correlação do medicamento com a melhora dos níveis de enzimas hepáticas (AST, ALT e GGT). Com isso, pode-se afirmar que a Dapagliflozina auxilia no controle glicêmico e, ao mesmo tempo, melhora a função hepática dos pacientes que apresentam ambas as doenças (DM2 e NASH).

Em concordância, Tobito et al.(68) mostrou que a diminuição da gordura visceral é vista nos pacientes com DM2 e NASH que usaram Dapagliflozina durante 24 semanas. Esses pacientes também obtiveram a melhora dos níveis glicêmicos e das enzimas hepáticas.

Outra revisão sistemática, em consonância, de Mantovani et al (69), analisou a ação dos iSGLT2 na NAFLD/ NASH a partir de 12 RCTs, sendo 6 sobre a dapagliflozina, concluiu que há fortes evidências sobre o efeito benéfico dos iSGLT2 nas características histológicas da doença. Entretanto, destaca que há uma escassez de RCTs de alta qualidade, duração suficiente com dados de biópsia hepática pareados para avaliar a resolução da NASH ou alterações histológicas de NAFLD.

A revisão sistemática da literatura de Chrysavgis L et al. (70) concluiu que os inibidores de SGLT2, incluindo a Dapagliflozina, podem melhorar os aspectos bioquímicos, radiológicos e histológicos do paciente com NASH e DM2. Entretanto, o artigo pondera que é necessário mais estudos para elucidar o papel exato destes medicamentos na DHGNA e NASH. A revisão de literatura de Sumida et al. (34) também evidencia que pacientes com NASH devem ser tratados preferencialmente com novos medicamentos para diabetes, como iSGLT2 e destaca ensaios clínicos em fase 3 sobre a Dapagliflozina.

4.6 PIOGLITAZONA

A Pioglitazona é indicada para pacientes com DM2 refratários ao uso da Metformina ou de sulfonilureias, sendo, portanto, uma medicação de segunda ou terceira linha no tratamento da DM2. Sua ação farmacológica se resume em melhora da resistência periférica à insulina nos músculos, adipócitos e hepatócitos sem necessariamente aumentar a sua secreção, preservando a célula beta e postergando a sua degradação. Devido a este mecanismo, tem baixo risco de causar hipoglicemia. Dentre seus efeitos adversos, incluem aumento do risco de fraturas, ganho de peso, retenção hídrica,



anemia e insuficiência cardíaca. Suas principais contraindicações são em pacientes com insuficiência cardíaca e hepatopatas(71).

Apesar de ser contraindicada para hepatopatas, a sua única exceção é para o tratamento do NASH, em pacientes com ou sem DM2, no qual aparece como pioneira e amplamente recomendada na literatura e nos guias atuais europeu e americano(46,72-76).

Foi demonstrado que ela é capaz de modificar a história natural da doença(74), revertendo a NASH e retardando a sua progressão(77-79), além de melhorar a qualidade de vida e comorbidades nesses pacientes(53). Os benefícios são maiores quanto mais cedo for implementada a farmacoterapia, especialmente quando houver fibrose hepática instalada(80). Complementando a sua ação farmacológica, foi identificado que os resultados foram mais significativos associados à mudanças no estilo de vida (atividade física, dieta e perda de peso) e ao uso de vitamina E(81). Apesar dos seus efeitos colaterais, as evidências sugerem que a Pioglitazona é segura e pode ser utilizada a longo prazo no tratamento da NASH(82).

Os parâmetros histológicos que mais foram avaliados em relação ao uso da Pioglitazona foram a associação com a inflamação, fibrose, esteatose e balonização. Concluiu-se que a Pioglitazona é um importante medicamento para controle da fibrose hepática(35,59,72,73,83-87), sendo que na imensa maioria dos estudos, o medicamento teve associação positiva com os parâmetros estudados.

A melhora dos critérios mencionados foi observada em diversos estudos, como no estudo randomizado de Kawaguchi-Suzuki et al.(77) em 2018, no qual 55 pacientes foram incluídos, sendo que dentre eles 46 tinham diagnóstico definitivo de NASH, e ao final do estudo 60% deles tiveram resolução da doença com o uso de Pioglitazona. Além disso, a eficácia da Pioglitazona comprovada estatisticamente no estudo de Cusi et al.(74), no qual houve melhora da esteatose ($p < 0,001$), inflamação ($p < 0,004$) e necrose por balonização ($p < 0,004$). E ainda, uma revisão de literatura apontou a Pioglitazona como único medicamento antidiabético capaz de atuar na histologia hepática(88).

Jeznach-Steinhagen et al.(73) avaliou o efeito da Pioglitazona em relação a outros antidiabéticos orais e concluiu que apenas a Pioglitazona e a Liraglutida foram eficazes na redução da fibrose e esteatose hepática, sendo que a Pioglitazona deve ser instituída em pacientes com NASH e fibrose em graus maiores do que 2. Enquanto Musso et al.(89) concluiu que a Pioglitazona provocaria melhora na fibrose avançada e regressão dos estágios F3 e F4 para os estágios F0 e F2 de fibrose tanto para pacientes diabéticos quanto para não diabéticos. E por fim, Hossain et al.(90), alerta que a Pioglitazona deve ser utilizada de forma contínua porque os resultados são revertidos após interrupção do medicamento.

Apesar dessas melhorias, vários estudos indicam um uso cauteloso da Pioglitazona, devido aos seus efeitos adversos(91-93). Entre os principais estão: ganho de peso(38, 47, 54), retenção hídrica(54), aumento do risco de perda mineral óssea(53,54,94) e o aumento do risco de eventos



cardiovasculares(94). Ademais, outros estudos ainda associam a pioglitazona com risco aumentado de neoplasias, especialmente de bexiga(78), além de efeitos adversos maiores do que no tratamento exclusivo com vitamina E. Por fim, Wong et al.(95) não recomenda a pioglitazona para pacientes diagnosticados com carcinoma hepatocelular e alerta sobre o uso dessa medicação em pacientes cirróticos, uma vez que não foi verificada a segurança do fármaco nessa condição.

4.7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Além do tratamento medicamentoso, deve-se ressaltar a importância da implantação de medidas comportamentais nos pacientes com DM2 e NASH, principalmente para evitar a evolução das doenças que fazem parte da síndrome metabólica. Sendo assim, é importante que esses pacientes sejam encorajados a praticar atividades físicas (96-98) e a ter uma alimentação adequada(99,100).

O acompanhamento médico regular e de qualidade também tem tamanha importância, visto que dessa forma é possível garantir melhor controle glicêmico, uso adequado dos medicamentos propostos e adesão às medidas comportamentais(101).

Por fim, é de extrema importância que o SUS mantenha as pesquisas epidemiológicas atualizadas e disponibilize medicamentos efetivos para o tratamento de doenças crônicas como NASH e DM2, dada a altíssima prevalência mostrada ao longo deste estudo. Essas enfermidades, assim como outras doenças crônicas sem cura, demandam cuidados contínuos e adequados que contribuem para melhores condições de saúde do paciente, previnem complicações, reduzem hospitalizações, e consequentemente otimizam o funcionamento do sistema de saúde como um todo.

5 LIMITAÇÕES DO ARTIGO

Esta é uma revisão horizontal, sendo assim, pode não abordar todos os aspectos presentes na literatura. Além disso, cada medicamento foi pesquisado por um diferente pesquisador, e, apesar do revisor final ser uma única pessoa, as pesquisas podem ter variações entre si.

Por fim, a maioria dos estudos foi realizado nos Estados Unidos, tendo portanto diferenças em relação às características populacionais brasileiras, podendo afetar o resultado final deste estudo.

6 CONCLUSÃO

Ao fim dessa revisão pode-se concluir que insulinas, metformina, gliclazida e glibenclamida não são medicamentos de escolha quando o paciente DM2 apresenta NASH, pois constatou-se que estas medicações não causaram melhora na histologia hepática.

Já no caso da Pioglitazona, há um número maior de estudos concluindo sua eficácia e segurança. Também é, inclusive, o medicamento indicado em diversos guidelines. Entretanto, essa



medicação não está disponível gratuitamente no Sistema Único de Saúde brasileiro, limitando a recomendação dele para a grande parcela da população que depende exclusivamente do SUS.

Sendo assim, adaptando as opções terapêuticas à realidade do Brasil, o medicamento de escolha é a Dapagliflozina, que está disponível no SUS e apresenta um tratamento promissor para pacientes com DM2 e NASH. Apesar disso, mais estudos são necessários acerca desse medicamento, visto que nesta atual pesquisa não foram encontrados uma grande quantidade de estudos que abordassem o uso desse medicamento em específico. Também são necessários mais estudos com amostras da população brasileira, uma vez que estes são escassos na literatura, e deve-se considerar o que foi discutido nas limitações deste artigo.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Liga de Controle do Diabetes do Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC, que incentivou e proporcionou as condições necessárias para a realização da pesquisa acadêmica.



REFERÊNCIAS

- Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, Kassir R, Singhal R, Mahawar K, Ramnarain D. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord*. 2022 Mar 14;22(1):63. doi: 10.1186/s12902-022-00980-1. PMID: 35287643; PMCID: PMC8919523 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8919523/>
- Feldman M, Friedman L, Brandt L. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 2010;(9th Edition):2480.
- Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, Diagnosis, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 Aug;10(8):837–58. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356512003205>
- Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Nov;13(12):2062-70. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.029. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26226097. Available from: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(15\)00988-X/fulltext#](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(15)00988-X/fulltext#)
- Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Nov;10(11):686-90. doi: 10.1038/nrgastro.2013.171. Epub 2013 Sep 17. PMID: 24042449. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24042449/>
- Manne V, Handa P, Kowdley K V. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2018 Feb;22(1):23–37. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089326117300685>
- Pan J-J. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* [Internet]. 2014;6(5):274. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v6/i5/274.htm>
- Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA* [Internet]. 2020 Mar 24;323(12):1175. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763297>
- Andrade GC de, Fujise LH, Santana Filho JE de, Oliveira F, Silva R de CMA da. 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* [Internet]. 2016 Jun;62(3):218–26. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302016000300218&lng=en&tlng=en
- Mendola ND, Chen TC, Gu Q, Eberhardt MS, Saydah S. Prevalence of Total, Diagnosed, and Undiagnosed Diabetes Among Adults: United States, 2013-2016. *NCHS Data Brief*. 2018;(319):1–8.
- Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol* [Internet]. 2018 Oct;69(4):896–904. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827818321214>
- Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* [Internet]. 2005 May 2;115(5):1343–51. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/23621>



Giestas S, Giestas A, Agostinho C. Doença Hepática e Diabetes Mellitus-Uma Relação Bi-Direcional Liver Disease and Diabetes Mellitus-A Bi-Directional Relation. Rev Port Diabetes [Internet]. 2015;10(4):158–66. Available from: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/11/RPD-Vol-10-no-4-Dez-embro-2015-Artigo-de-Revisão-págs-158-166.pdf>

Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: The liver disease of our age? World J Gastroenterol. 2014;20(27):9072–89.

DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2015 Dec 23;1(1):15019. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201519>

Lanthier N, Horsmans Y, Leclercq IA. The metabolic syndrome: how it may influence hepatic stellate cell activation and hepatic fibrosis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care [Internet]. 2009 Jul;12(4):404–11. Available from: <http://journals.lww.com/00075197-200907000-00013>

Gordon S, Martinez FO. Alternative Activation of Macrophages: Mechanism and Functions. Immunity [Internet]. 2010 May;32(5):593–604. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1074761310001731>

Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments. Nutrients [Internet]. 2017 Apr 14;9(4):387. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/9/4/387>

Mazzotti A, Caletti MT, Sasdelli AS, Brodosi L, Marchesini G. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Lifestyle-Gut-Gene Interaction. Dig Dis. 2016;34 Suppl 1:3-10. doi: 10.1159/000447275. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27548720. Available from: <https://karger.com/ddi/article-abstract/34/Suppl.%201/3/95268/Pathophysiology-of-Nonalcoholic-Fatty-Liver?redirectedFrom=fulltext>

Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. Gastroenterology [Internet]. 2000 Jun;118(6):1117–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508500703647>

Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. Gut [Internet]. 2008 Apr 29;57(10):1441–7. Available from: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2007.146019>

Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis in the Severely Obese. Gastroenterology [Internet]. 2001 Jul;121(1):91–100. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508501733604>

Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology [Internet]. 1999 Dec;30(6):1356–62. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.510300604>

Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN, Hansen BE, Darwish Murad S, Taimr P, Leebeek FW, Hofman A, Stricker BH, Castera L, Janssen HL. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study. Hepatology. 2016 Jan;63(1):138-47. doi:



10.1002/hep.27981. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26171685. Available from: https://journals.lww.com/hep/Abstract/2016/01000/Presence_of_diabetes_mellitus_and_steatosis_is.21.aspx

Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994 Oct;107(4):1103-9. doi: 10.1016/0016-5085(94)90235-6. PMID: 7523217. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(94\)90235-6/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(94)90235-6/pdf?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F)

Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, Sterling RK, Shiffman ML, Stravitz RT, Sanyal AJ. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003 Jun;37(6):1286-92. doi: 10.1053/jhep.2003.50229. PMID: 12774006. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1053/jhep.2003.50229>

Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol*. 2001 Aug;35(2):195-9. doi: 10.1016/s0168-8278(01)00094-0. PMID: 11580141. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(01\)00094-0/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(01)00094-0/fulltext)

El Nakeeb N, Saleh SA, Massoud YM, Hussein A, Hamed R. Serum ferritin as a non-invasive marker in the prediction of hepatic fibrosis among Egyptian patients with non-alcoholic fatty liver disease. *JGH Open*. 2017 Nov 13;1(3):112-119. doi: 10.1002/jgh3.12019. PMID: 30483546; PMCID: PMC6207043. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6207043/>

Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol*. 2009 Sep;51(3):433-45. doi: 10.1016/j.jhep.2009.05.023. Epub 2009 Jun 11. PMID: 19604596. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(09\)00390-0/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(09)00390-0/fulltext)

Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2011 Jan;21(1):87-97. doi: 10.1007/s00330-010-1905-5. Epub 2010 Jul 31. PMID: 20680289; PMCID: PMC2995875. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2995875/>

Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, Dimick-Santos L; American Association for the Study of Liver Diseases; United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology*. 2015 Apr;61(4):1392-405. doi: 10.1002/hep.27678. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25557690; PMCID: PMC4900161. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25557690/>

Weingarten TN, Swain JM, Kendrick ML, Charlton MR, Schroeder BJ, Lee RE, Narr BJ, Ribeiro TC, Schroeder DR, Sprung J. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) does not increase complications after laparoscopic bariatric surgery. *Obes Surg*. 2011 Nov;21(11):1714-20. doi: 10.1007/s11695-011-0521-z. PMID: 21948267. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21948267/>

Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, Ghabril M, Saxena R, Cummings OW, et al. Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic



Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. *Hepatology* [Internet]. 2020 Feb 6;71(2):495–509. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hep.30368>

Sumida Y, Yoneda M, Tokushige K, Kawanaka M, Fujii H, Yoneda M, et al. Antidiabetic Therapy in the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Mar 11;21(6):1907. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/6/1907>

Cernea S, Cahn A, Raz I. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2017 May 4;10(5):535–47. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2017.1300059>

mechanisms and treatment options. *JHEP Reports* [Internet]. 2019 Oct;1(4):312–28. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589555919300795>

Lo L, McLennan S V., Williams PF, Bonner J, Chowdhury S, McCaughan GW, et al. Diabetes is a progression factor for hepatic fibrosis in a high fat fed mouse obesity model of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* [Internet]. 2011 Aug;55(2):435–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827810011700>

Mantovani A, Byrne CD, Scorletti E, Mantzoros CS, Targher G. 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* [Internet]. 2020 Jan; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1262363620300021>

Strey CBM, Carli LA de, Pioner SR, Fantinelli M, Gobbato SS, Bassols GF, et al. Impact of Diabetes Mellitus and Insulin on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Morbidly Obese. *Ann Hepatol* [Internet]. 2018 Jul;17(4):585–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1665268119304818>

Nascimbeni F, Aron-Wisnewsky J, Pais R, Tordjman J, Poitou C, Charlotte F, et al. Statins, antidiabetic medications and liver histology in patients with diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastroenterol* [Internet]. 2016 Mar;3(1):e000075. Available from: <http://bmjopengastro.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjgast-2015-000075>

Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: From Mechanisms of Action to Therapies. *Cell Metab* [Internet]. 2014 Dec;20(6):953–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413114004410>

Kothari S, Dhama-Shah H, Shah SR. Antidiabetic Drugs and Statins in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2019 Nov;9(6):723–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0973688319301574>

Smith BK, Marcinko K, Desjardins EM, Lally JS, Ford RJ, Steinberg GR. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: role of AMPK. *Am J Physiol Metab* [Internet]. 2016 Oct 1;311(4):E730–40. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00225.2016>

Rinella ME, Lominadze Z, Loomba R, Charlton M, Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH, et al. Practice patterns in NAFLD and NASH: real life differs from published guidelines. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2016 Jan 22;9(1):4–12. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756283X15611581>

Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Eslam M, et al. Type 2 Diabetes and Metformin Use Associate With Outcomes of Patients With Non-alcoholic



Steatohepatitis-related, Child-Pugh A Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 May; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356520306339>

Iogna Prat L, Tsochatzis EA. The effect of antidiabetic medications on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hormones* [Internet]. 2018 Jun 17;17(2):219–29. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s42000-018-0021-9>

Sumida Y, Seko Y, Yoneda M. Novel antidiabetic medications for non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res* [Internet]. 2017 Mar;47(4):266–80. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/hepr.12856>

Horn P, Newsome PN. Commentary: advances in the pharmacotherapy of NASH-anti-diabetic drugs and beyond. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 Jan;51(1):199–200. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.15509>

Ganesh S, Rustgi VK. Current Pharmacologic Therapy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2016 May;20(2):351–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089326115001063>

Cholankeril R, Patel V, Perumpail B, Yoo E, Iqbal U, Sallam S, et al. Anti-Diabetic Medications for the Pharmacologic Management of NAFLD. *Diseases* [Internet]. 2018 Oct 3;6(4):93. Available from: <http://www.mdpi.com/2079-9721/6/4/93>

Pinyopornpanish K, Leerapun A, Pinyopornpanish K, Chattipakorn N. Effects of Metformin on Hepatic Steatosis in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes: Insights from the Cellular to Patient Levels. *Gut Liver*. 2021 Nov 15;15(6):827–840. doi: 10.5009/gnl20367. PMID: 33820884; PMCID: PMC8593497. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8593497>

Mills EP, Brown KPD, Smith JD, Vang PW, Trotta K. Treating nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a review of efficacy and safety. *Ther Adv Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 Jan 7;9(1):15–28. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042018817741852>

Portillo-Sanchez P, Cusi K. Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2016 Dec 12;2(1):9. Available from: <http://clindiabetesendo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40842-016-0027-7>

Khneizer G, Rizvi S, Gawrieh S. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes Mellitus. In 2020. Available from: http://link.springer.com/10.1007/5584_2020_532

Serfaty L. Traitements pharmacologiques de la NASH. *Presse Med* [Internet]. 2019 Dec;48(12):1489–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498219304014>

Said A, Akhter A. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Pharmacologic Agents in Non-alcoholic Steatohepatitis. *Ann Hepatol* [Internet]. 2017 Jul;16(4):538–47. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1665268119310907>

Lee HW, Lee JS, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Kim SU. Evolution of liver fibrosis and steatosis markers in patients with type 2 diabetes after metformin treatment for 2 years. *J Diabetes Complications*. 2021 Jan;35(1):107747. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107747. Epub 2020 Oct 9.



PMID: 33616043. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1056872720305286?via%3Dihub>

Pan CS, Stanley TL. Effect of Weight Loss Medications on Hepatic Steatosis and Steatohepatitis: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020 Feb 21;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2020.00070/full>

Blazina I, Selph S. Diabetes drugs for nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Syst Rev* [Internet]. 2019 Dec 29;8(1):295. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-019-1200-8>

Feng W-H, Bi Y, Li P, Yin T-T, Gao C-X, Shen S-M, et al. Effects of liraglutide, metformin and gliclazide on body composition in patients with both type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: A randomized trial. *J Diabetes Investig* [Internet]. 2019 Mar;10(2):399–407. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdi.12888>

Feng W, Gao C, Bi Y, Wu M, Li P, Shen S, et al. Randomized trial comparing the effects of gliclazide, liraglutide, and metformin on diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes* [Internet]. 2017 Aug;9(8):800–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/1753-0407.12555>

García Díaz E, Guagnozzi D, Gutiérrez V, Mendoza C, Maza C, Larrañaga Y, et al. Efecto de las terapias incretínicas comparadas con pioglitazona y gliclazida en la esteatosis hepática no alcohólica de los pacientes diabéticos no controlados solo con metformina: estudio observacional piloto. *Endocrinol y Nutr* [Internet]. 2016 May;63(5):194–201. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1575092216000401>

Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug- Induced Liver Injury. NCBI NLM NIH.gov. 2018.

Maffioli P, Fogari E, D'Angelo A, Perrone T, Derosa G. Ultrasonography modifications of visceral and subcutaneous adipose tissue after pioglitazone or glibenclamide therapy combined with rosuvastatin in type 2 diabetic patients not well controlled by metformin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013 Sep;25(9):1113–22. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00042737-201309000-00016>

Tolman KG, Freston JW, Kupfer S, Perez A. Liver Safety in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Pioglitazone. *Drug Saf* [Internet]. 2009 Sep;32(9):787–800. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/11316510-000000000-00000>

Sanz-Serra P, Pedro-Botet J, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Chillarón JJ. Dapagliflozina: Más allá del control glucémico en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Clínica e Investig en Arterioscler* [Internet]. 2015 Jul;27(4):205–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0214916814001697>

Aso Y, Kato K, Sakurai S, Kishi H, Shimizu M, Jojima T, et al. Impact of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on serum levels of soluble dipeptidyl peptidase-4 in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2019 May;73(5):e13335. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijcp.13335>

Tobita H, Sato S, Miyake T, Ishihara S, Kinoshita Y. Effects of Dapagliflozin on Body Composition and Liver Tests in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis Associated with Type 2 Diabetes



Mellitus: A Prospective, Open-label, Uncontrolled Study. *Curr Ther Res* [Internet]. 2017;87:13–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0011393X17300061>

Mantovani A, Petracca G, Csermely A, Beatrice G, Targher G. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Metabolites*. 2020 Dec 30;11(1):22. doi: 10.3390/metabo11010022. PMID: 33396949; PMCID: PMC7823667. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7823667/>

Zhang E, Zhao Y, Hu H. Impact of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Nonalcoholic Fatty Liver Disease Complicated by Diabetes Mellitus. *Hepatol Commun*. 2021 Apr 2;5(5):736–748. doi: 10.1002/hep4.1611. PMID: 34027265; PMCID: PMC8122372. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.15202>

Lyra R, Oliveira M, Lins D, Cavalcanti N, Gross JL, Maia FFR, et al. Sociedade Brasileira de Diabetes. Vol. 5, Diabetes Mellitus Tipo 1 e Tipo2. 2020. 709–717 p.

Eshraghian A. Current and emerging pharmacological therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Nov 14;23(42):7495–504. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i42/7495.htm>

Jeznach-Steinhagen A, Ostrowska J, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Boniecka I, Shahnazaryan U, Kuryłowicz A. Dietary and Pharmacological Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2019 May 20;55(5):166. Available from: <https://www.mdpi.com/1010-660X/55/5/166>

Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* [Internet]. 2016 Sep 6;165(5):305. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M15-1774>

Lazaridis N, Tsochatzis E. Current and future treatment options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Apr 3;11(4):357–69. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474124.2017.1293523>

Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Mar 16;53(3):362–76. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00535-017-1415-1>

Kawaguchi-Suzuki M, Cusi K, Bril F, Gong Y, Langae T, Frye RF. A Genetic Score Associates With Pioglitazone Response in Patients With Non-alcoholic Steatohepatitis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018 Jul 17;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2018.00752/full>

Hung CK, Bodenheimer HC. Current Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2018 Feb;22(1):175–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089326117300739>

Budd J, Cusi K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: What Does the Primary Care Physician Need to Know? *Am J Med* [Internet]. 2020 May;133(5):536–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934320301005>



Corey KE, Rinella ME. Medical and Surgical Treatment Options for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2016 May 4;61(5):1387–97. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-016-4083-8>

Gawrieh S, Chalasani N. Pharmacotherapy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2015 Sep 17;35(03):338–48. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0035-1562951>

Issa D, Wattacheril J, Sanyal AJ. Treatment options for nonalcoholic steatohepatitis - a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2017 Aug 3;16(8):903–13. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14740338.2017.1343299>

Neuschwander-Tetri BA. Pharmacologic Management of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* [Internet]. 2018 Oct;14(10):582–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30846912>

Perazzo H, Dufour J. The therapeutic landscape of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* [Internet]. 2017 May 7;37(5):634–47. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/liv.13270>

Hamed AE, Elsahar M, Elwan NM, El-Nakeep S, Naguib M, Soliman HH, et al. Managing diabetes and liver disease association. *Arab J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Dec;19(4):166–79. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1687197918300650>

Chen M-M, Cai J-J, Yu Y, She Z-G, Li H. Current and Emerging Approaches for Nonalcoholic Steatohepatitis Treatment. *Gene Expr* [Internet]. 2019 Nov 4;19(3):175–85. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/10.3727/105221619X15536120524171>

Bril F, Kalavalapalli S, Clark VC, Lomonaco R, Soldevila-Pico C, Liu I-C, et al. Response to Pioglitazone in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With vs Without Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Apr;16(4):558-566.e2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356517314246>

Portillo-Sanchez P, Bril F, Lomonaco R, Barb D, Orsak B, Bruder JM, et al. Effect of pioglitazone on bone mineral density in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A 36-month clinical trial. *J Diabetes* [Internet]. 2019 Mar;11(3):223–31. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/1753-0407.12833>

Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2017 May 1;177(5):633. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2016.9607>

Hossain N, Kanwar P, Mohanty SR. A Comprehensive Updated Review of Pharmaceutical and Nonpharmaceutical Treatment for NAFLD. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2016;2016:1–17. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/grp/2016/7109270/>

Townsend SA, Newsome PN. Review article: new treatments in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2017 Sep;46(5):494–507. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.14210>

Brunner KT, Henneberg CJ, Wilechansky RM, Long MT. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Obesity Treatment. *Curr Obes Rep* [Internet]. 2019 Sep 3;8(3):220–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13679-019-00345-1>



Caldwell S. NASH Therapy: omega 3 supplementation, vitamin E, insulin sensitizers and statin drugs. *Clin Mol Hepatol* [Internet]. 2017 Jun 25;23(2):103–8. Available from: <http://www.e-cmh.org/journal/view.php?doi=10.3350/cmh.2017.0103>

Banini BA, Sanyal AJ. Current and future pharmacologic treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2017 May;33(3):134–41. Available from: <https://journals.lww.com/00001574-201705000-00006>

Wong VW-S, Chitturi S, Wong GL-H, Yu J, Chan HL-Y, Farrell GC. Pathogenesis and novel treatment options for non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 Sep;1(1):56–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468125316300115>

Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunol Cell Biol* [Internet]. 2016 Feb;94(2):146–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/icb.2015.101>

Cradock KA, ÓLaighin G, Finucane FM, Gainforth HL, Quinlan LR, Ginis KAM. Behaviour change techniques targeting both diet and physical activity in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act* [Internet]. 2017 Dec 8;14(1):18. Available from: <http://ijbnpa.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12966-016-0436-0>

Kirwan JP, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2017 Jul;84(7 suppl 1):S15–21. Available from: <https://www.ccjm.org/lookup/doi/10.3949/ccjm.84.s1.03>

Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet* [Internet]. 2017 Oct;117(10):1659–79. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212267217303325>

Wang DD, Hu FB. Precision nutrition for prevention and management of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2018 May;6(5):416–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213858718300378>

Dasgupta K, Rosenberg E, Joseph L, Cooke AB, Trudeau L, Bacon SL, et al. Physician step prescription and monitoring to improve ARTERial health (SMARTER): A randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2017 May;19(5):695–704. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/dom.12874>