

O RASTREAMENTO DA ESTEATOSE HEPÁTICA NO DIABETES MELLITUS TIPO 2

SCREENING FOR HEPATIC STEATOSIS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

DETECCIÓN DE ESTEATOSIS HEPÁTICA EN DIABETES MELLITUS TIPO2

Marina Corrêa da Silva¹
Christiane Guedes Carneiro²
Louise Moreira Vieira³
Marina Kengen França⁴
Peter Allison Soares Cerqueira⁵
Adriana Rodrigues Ferraz⁶

RESUMO: O objetivo desse estudo foi analisar a alta prevalência entre esteatose hepática e diabetes mellitus tipo 2, o aumento da morbimortalidade pela associação dos dois quadros clínicos, identificar fármacos que fossem eficazes e acessíveis para o tratamento e elucidar um método diagnóstico também acessível e de baixo custo à saúde pública. Foi realizada uma busca por trabalhos preexistentes nas plataformas SciELO e BVS e um total de 28 artigos científicos foram incluídos após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão. Através dos estudos analisados, foi observada a alta prevalência entre as duas patologias e o aumento da morbimortalidade pelos riscos representados e somados pelos dois quadros clínicos, sendo os cardiovasculares os principais. A classe farmacológica com melhor ação terapêutica e profilática no manejo das duas patologias foi a dos inibidores do cotransportador de sódio-glicose-2 (iSGLT₂). Os exames complementares utilizados para o diagnóstico da DHGNA em DM₂ foram os exames laboratoriais de hemograma e lipidograma associados ao exame de imagem por ultrassonografia ou tomografia computadorizada de abdome comprovando algum grau de esteatose hepática, tornando o diagnóstico mais barato e mais acessível à saúde pública. Em suma, é importante que os profissionais de saúde saibam a necessidade do rastreamento da DHGNA no manejo do diabetes mellitus tipo 2, a fim de que esses pacientes sejam abordados de forma precoce e correta e tenham sua morbimortalidade alterada.

146

Palavras-chave: Rastreamento. Esteatose Hepática. Diabetes Mellitus tipo 2.

¹Discente do curso de Medicina pela Instituição Universidade de Vassouras.

²Discente do curso de Medicina pela Instituição Universidade de Vassouras.

³Discente do curso de Medicina pela Instituição Universidade de Vassouras.

⁴Discente do curso de Medicina pela Instituição Universidade de Vassouras.

⁵Discente do curso de Medicina pela Instituição Universidade de Vassouras.

⁶Médica pela Universidade de Vassouras, professora da disciplina de Gastroenterologia e orientadora pela Instituição Universidade de Vassouras.

ABSTRACT: The objective of this study was to analyze the high prevalence between hepatic steatosis and type 2 diabetes mellitus, the increase in morbidity and mortality due to the association of the two clinical conditions, to identify drugs that were effective and accessible for the treatment and to elucidate a diagnostic method that is also accessible and of low cost to public health. A search was carried out for pre-existing works on the SciELO and VHL platforms and a total of 28 scientific articles were included after applying inclusion and exclusion criteria. Through the studies analyzed, a high prevalence was observed between the two pathologies and the increase in morbidity and mortality due to the risks represented and added by the two clinical conditions, the cardiovascular ones being the main ones. The pharmacological class with the best therapeutic and prophylactic action in the management of the two pathologies was the sodium-glucose cotransporter-2 (iSGLT₂) inhibitors. The complementary exams used for the diagnosis of NAFLD in DM₂ were the laboratory tests of blood count and lipidogram associated with imaging examination by ultrasound or computed tomography of the abdomen proving some degree of hepatic steatosis, making the diagnosis cheaper and more accessible to public health. In short, it is important for health professionals to know the need for NAFLD screening in the management of type 2 diabetes mellitus, so that these patients are addressed early and correctly and have their morbidity and mortality altered.

Keywords: Screening. Hepatic Steatosis. Type 2 Diabets Mellitus.

RESUMEN: El objetivo de este estudio fue analizar la alta prevalencia entre la esteatosis hepática y la diabetes mellitus tipo 2, el aumento de la morbimortalidad por la asociación de las dos condiciones clínicas, identificar fármacos que fueran efectivos y accesibles para el tratamiento y dilucidar un método diagnóstico que además sea accesible y de bajo costo para la salud pública. Se realizó una búsqueda de trabajos preexistentes en las plataformas SciELO y BVS y se incluyeron un total de 28 artículos científicos luego de aplicar criterios de inclusión y exclusión. A través de los estudios analizados se observó una alta prevalencia entre las dos patologías y el aumento de la morbimortalidad por los riesgos que representan y suman las dos condiciones clínicas, siendo las cardiovasculares las principales. La clase farmacológica con mejor acción terapéutica y profiláctica en el manejo de las dos patologías fue la de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (iSGLT₂). Los exámenes complementarios utilizados para el diagnóstico de EHGNA en la DM₂ fueron las pruebas de laboratorio de hemograma y lipidograma asociadas al examen de imagen por ecografía o tomografía computarizada de abdomen demostrando algún grado de esteatosis hepática, abaratando y haciendo más accesible el diagnóstico a la salud pública. En definitiva, es importante que los profesionales sanitarios conozcan la necesidad del cribado de EHGNA en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2, para que estos pacientes sean abordados precoz y correctamente y tengan alterada su morbimortalidad.

Palabras clave: Detección. Esteatosis Hepática. Diabetes Mellitus Tipo 2.

INTRODUÇÃO

A esteatose hepática caracteriza-se pelo infiltrado de gordura no citoplasma dos hepatócitos, apresentando um grande espectro de alterações clínicas e histológicas, podendo estar associada ou não a alterações inflamatórias e algum grau de fibrose. Nesse caso passa a ser denominada esteato-hepatite, podendo inclusive evoluir para cirrose hepática e, menos frequentemente para carcinoma hepatocelular (DIRETRIZ DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA da SBH, 2015).

Quando essas alterações ocorrem em pacientes sem história prévia de consumo excessivo de álcool, comprovadamente nos últimos cinco anos (< 20g/dia ou 140g de etanol/semana para mulheres e < 30g/dia ou 210g etanol/semana para homens) e, sem outra patologia ou fator causal, como o medicamentoso, recebe o nome de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Ela, por sua vez, está intimamente associada à síndrome metabólica (DIRETRIZ DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA da SBH, 2015).

A DHGNA possui como principais e mais frequentes fatores de risco o diabetes mellitus tipo 2, a obesidade e a dislipidemia. Além disso, essa patologia também se associa a outros distúrbios metabólicos e cardiovasculares como a resistência insulínica e a hipertensão arterial. Por esse motivo, a DHGNA é reconhecida como a expressão hepática da síndrome metabólica (Diretriz de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica da SBH, 2015). Esse quadro também pode estar relacionado ao uso de alguns medicamentos, toxinas ambientais, esteroides anabolizantes e a outras patologias como síndrome da apneia do sono, hipotireoidismo e síndrome do ovário policístico (QUILICI A, et al., 2019).

Existe uma estreita relação entre a resistência insulínica (IR) e a DHGNA, com prevalência cinco vezes maior de DHGNA em pacientes com diabetes tipo 2 (DM₂) em comparação com pacientes sem DM₂. A IR está envolvida na progressão de doenças como esteatose e DHGNA, bem como na progressão da fibrose hepática. Os mecanismos subjacentes a esses processos envolvem fatores genéticos, acúmulo de gordura hepática, alterações no metabolismo energético e sinais inflamatórios derivados de vários tipos de células, incluindo células imunes (FUJII H e KAWADA N, 2020).

Uma metanálise de 24 estudos, envolvendo 35.599 indivíduos, demonstrou a prevalência média de DHGM de 60% em pacientes com DM₂ (DAI W, et al., 2017). Em outra metanálise

de 80 estudos, contendo 49.419 indivíduos, foi evidenciada prevalência global de DHGNA de 55,5% em pacientes com DM₂, configurando estreita relação entre DHGNA e DM₂ (YOUNOSSI Z M, et al., 2019).

A mortalidade em pacientes com DHGNA é maior do que na população normal e as doenças cardiovasculares (DCV) são as causas mais comuns, seguidas pelas complicações da cirrose e do carcinoma hepatocelular. A doença cardiovascular também é a principal causa de mortalidade entre pessoas com diabetes (68% dos pacientes diabéticos e com idade > 65 anos morrem de DCV). Com isso, os dois quadros associados exercem um sinergismo no risco de morte por doença cardiovascular. Em paralelo, a DHGNA ocupa a posição de segunda maior causa de transplante hepático no mundo (WONG R J, et al., 2015).

A grande maioria dos pacientes não apresenta sinais e/ou sintomas, pois é uma doença silenciosa. Por esse motivo, geralmente a esteatose hepática é diagnosticada de forma incidental, ou seja, ela é identificada por ultrassonografia de abdome (USG) em busca de outras patologias ou em um exame de rotina (WONG R J, et al., 2015).

Apesar do padrão-ouro para diagnóstico de DHGNA ser a biópsia hepática (método invasivo) ou a elastografia hepática de forma substituta não invasiva, a DHGNA é facilmente diagnosticada em pacientes diabéticos por exames complementares mais simples, como os exames laboratoriais das enzimas hepáticas, lipidograma demonstrando os níveis séricos de colesterol total e frações e triglicerídeos, glicemia e insulina. Além dos exames de imagem como ultrassonografia, tomografia computadorizada e/ou ressonância nuclear de abdome (GODOY-MATOS A, et al., 2022).

O diagnóstico da doença hepática gordurosa não alcoólica secundário ao diabetes mellitus tipo 2 pode ser feito basicamente pela elevação do valor das enzimas hepáticas sugerindo lesão hepatocelular (AST-ALT/TGO-TGP), junto à hipertrigliceridemia, à hiperglicemia e à hiperinsulinemia. O exame de imagem de mais fácil acesso pelo SUS e que sugere a presença de esteatose hepática é a USG de abdome (GODOY-MATOS A, et al., 2022).

De acordo com a Diretriz de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica de 2015 da Sociedade Brasileira de Hepatologia, não existe nenhuma política de rastreamento para avaliação de pacientes com alto risco de DHGNA. E segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, é recomendado o rastreamento da doença hepática gordurosa não alcoólica em todos os indivíduos adultos com diabetes mellitus tipo 2, por sua alta prevalência em pacientes com DM₂.

A realização do rastreamento é recomendada preferencialmente por ultrassonografia abdominal e dosagem de aminotransferases séricas (QUILICI A, et al., 2019). No entanto, essa política de rastreamento também não é instituída de acordo com o Ministério da Saúde no manejo do diabetes, possuindo, até o momento, apenas o rastreamento de complicações microvasculares (nefropatia, retinopatia e neuropatia diabéticas) e macrovasculares (doença cardiovascular e doença arterial periférica) (COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DA DIABETES, 2014).

O tratamento não medicamentoso para DHGNA em pacientes obesos ou com sobrepeso consiste em dietas equilibradas com baixa ingestão de carboidratos e baixo teor de calorias associadas à atividade física para o controle da doença. Associado a ele, encontra-se o tratamento medicamentoso baseado no uso de fármacos como a metformina com ação na melhora da resistência insulínica e o inibidor do cotransporte de sódio e glicose 2 agindo também na resistência insulínica periférica, diminuindo a produção e a oxidação de ácidos graxos, contribuindo para a perda de peso (CHALASANI N, et al., 2018).

Em decorrência da alta prevalência da esteatose hepática/doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, o presente estudo tem como objetivo demonstrar a importância em instituir o rastreamento precoce nesses pacientes no manejo do paciente diabético, tendo como base o diagnóstico e o tratamento de fácil realização e baixo custo, de forma a impactar positivamente na saúde pública a partir da redução dos riscos cardiovasculares associados e somados pelos dois quadros clínicos e com a diminuição da morbimortalidade conferida pelas duas patologias em questão.

MÉTODOS

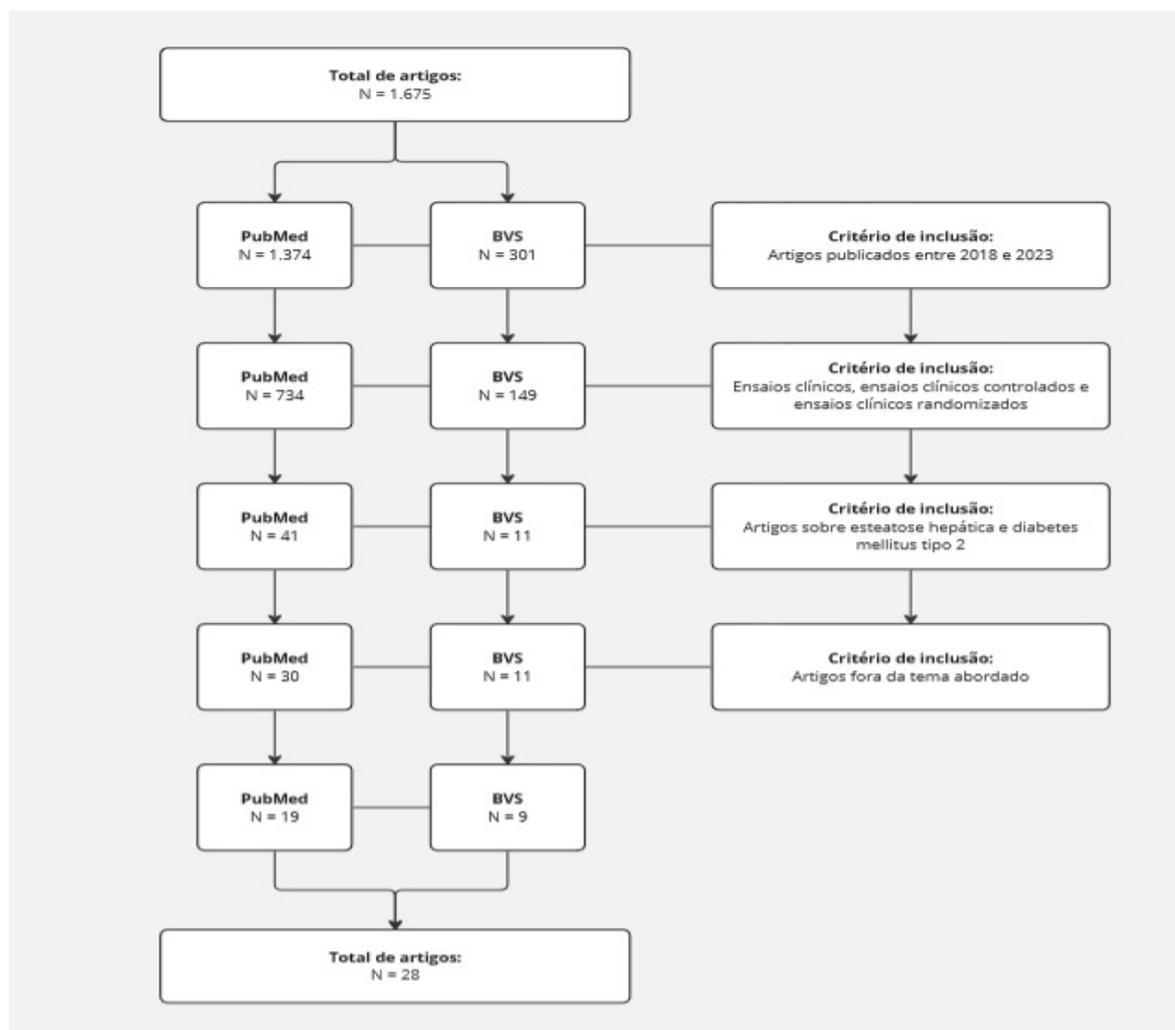
Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “screening”, “hepatic steatosis” e “type 2 diabetes mellitus”, utilizando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 5 anos

(2018-2023) e artigos cujos estudos eram do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado e ensaio clínico randomizado. Foram excluídos os artigos que não tinham definição clara de embasamento teórico e temático de acordo com os objetos do estudo, que não trabalhavam a associação da esteatose hepática/doença hepática gordurosa não alcoólica em diabéticos tipo 2 e artigos fora do tema abordado.

RESULTADOS

A busca resultou em um total de 1.675 trabalhos. Foram encontrados 1.374 artigos na base de dados PubMed e 301 na base de dados BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 19 artigos da base de dados PubMed e 9 artigos da base de dados BVS, conforme apresentado no fluxograma abaixo.

Figura 1 – Fluxograma de identificação dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS.



Fonte: DA SILVA, Marina, et al., 2024.

Dos 28 estudos selecionados, tanto os do PubMed quanto os do BVS, todos os 28 são ensaios clínicos randomizados. Dos artigos selecionados, 23 estudaram a abordagem com diferentes fármacos para o tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) em pacientes diabéticos tipo 2, 4 artigos abordaram a alta prevalência da doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes diabéticos tipo 2 e os riscos associados e 1 artigo abordou sobre o diagnóstico da doença hepática gordurosa não alcoólica a partir de exames laboratoriais. Desses estudos, os principais medicamentos utilizados no tratamento da DHGNA no diabetes mellitus tipo 2, com eficácia comprovada, foram diferentes fármacos da classe iSGLT2 (inibidor do cotransportador de sódio e glicose 2) associados ou não à metformina e a estatinas. Os riscos cardiovasculares aumentando a morbimortalidade foram os principais riscos associados ao quadro clínico combinado entre DM2 e DHGNA. Além disso, o diagnóstico foi dado por exames laboratoriais de dosagem sérica evidenciando hiperglicemia, hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia e exame de imagem por USG de abdome comprovando algum grau de esteatose hepática, sem a necessidade de exames invasivos, conforme mostrado no quadro 1.

Quadro 1 – Caracterização dos artigos conforme ano e principais achados sobre a abordagem da DHGNA no DM2, a prevalência da DHGNA em pacientes DM2 e o diagnóstico de forma não invasiva.

Autor	Ano	Principais conclusões
Masanori Shimizu, et al	2018	A dapagliflozina (iSGLT2) melhorou a esteatose hepática em diabéticos tipo 2 com DHGNA e atenuou a fibrose hepática em pacientes com fibrose hepática significativa.
Mohammad Shafi Kuchay, et al	2018	Quando incluída no tratamento-padrão para diabetes tipo 2, empagliflozina reduziu a gordura hepática e melhorou os níveis de ALT (enzima hepática) em pacientes com diabetes tipo 2 e DHGNA.
Wen-Huan Feng, et al	2018	Comparado com glicazida, monoterapias com liraglutida ou metformina resultaram em grande perda de peso, redução de massa gorda corporal e melhoraram o controle glicêmico sanguíneo em pacientes diabéticos tipo 2 com DHGNA. Reduções de peso, massa gorda e circunferência abdominal afetam favoravelmente a função hepática.
Arun Sanyal, et al	2018	O tratamento administrado com pegbelfermin subcutâneo por 16 semanas reduziu significativamente a fração lipídica hepática em pacientes diabéticos tipo 2 com DHGNA.
Kuat Oshakbayev, et al	2018	O estudo mostrou benefícios com o tratamento com rápida perda de peso na esteatose e na fibrose hepáticas e nos resultados bioquímicos e metabólicos em pacientes com DHGNA severa e diabetes tipo 2.
Herath Mudiyansele Meththananda Herath, et al	2018	A prevalência de DHGNA em pacientes com DM2 e obesidade central e global é comum em pacientes do Sri Lanka. O uso de pioglitazona pareceu ser protetor contra o desenvolvimento de DHGNA. Essas descobertas reforçam a necessidade da manutenção

		do peso como medida preventiva de DHGNA em pacientes com DM ₂ .
Jinhua Yan, et al	2019	Combinados com metformina, tanto a liraglutida quanto a sitagliptina, mas não a insulina glargina, reduziram o peso corporal, o lipídeo intra-hepático e o tecido adiposo visceral, além da melhora do controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2 e DHGNA.
Nathalie C Leite, et al	2019	O tratamento durante 2 anos com diacereína reduziu significativamente a fibrose hepática em pacientes diabéticos com DHGNA.
Leite, Nathalie C, et al	2019	O estudo demonstrou que o tratamento de 2 anos com diacereína reduziu significativamente a fibrose hepática em pacientes diabéticos com DHGNA.
Shimizu, Masanori, et al	2019	Com base nos resultados, o inibidor do cotransportador de sódio-glicose-2, dapagliflozina, melhora a esteatose hepática em pacientes com diabetes tipo 2 e DHGNA e atenua a fibrose hepática apenas em pacientes com fibrose hepática significativa, embora não se possa excluir a possibilidade de que uma redução no peso corporal ou no tecido adiposo visceral pela dapagliflozina pode estar associado a uma diminuição da esteatose hepática ou fibrose.
Masato Yoneda, et al	2020	Tofogliflozina (iSGLT ₂) foi bem tolerada e reduziu os níveis MRI-PDF da DHGNA em pacientes diabéticos tipo 2.
Mohammad S Kuchay, et al	2020	Quando incluída no tratamento-padrão do diabetes tipo 2, dulaglutida reduziu significativamente o conteúdo lipídico hepático e melhorou níveis de gama-GT em pacientes com DHGNA. A dulaglutida pode ser considerada no tratamento precoce de DHGNA em diabéticos tipo 2.
Lars Johansson, et al	2020	Dapagliflozina plus saxagliptina associada à metformina reduziu significativamente a gordura hepática e o volume do tecido adiposo, diminuindo os níveis séricos das enzimas hepáticas, indicando um perfil metabólico favorável em pacientes diabéticos tipo 2 em comparação à monoterapia com metformina.
Miele, Luca, et al	2020	O estudo mostrou que pacientes com DHGNA e rs2542151 T-G da PTPN ₂ possuem uma maior severidade na doença hepática gordurosa e na prevalência de DM ₂ . Os resultados sugerem que a susceptibilidade genética individual para a permeabilidade intestinal pode desempenhar um papel na progressão da doença hepática.
Loomba, Rohit, et al	2020	Os resultados sugerem que a inibição antisense de DGAT ₂ (diacylglycerol-O-acyltransferase 2) pode ser uma estratégia segura e eficaz para o tratamento em pacientes com DHGNA comprovada por biópsia. Com base no alvo farmacológico, a resposta observada pode se estender à população mais ampla de DHGNA.
Cusi, Kenneth.	2020	Tratar diabetes e DHGNA com uma combinação de pioglitazona, GLP-1RAs e SGLT ₂ i pode ser uma estratégia econômica para tratar ambas as doenças, reduzindo seu alto risco cardiovascular. Futuras terapias de combinação provavelmente combinarão agentes para diabetes existentes com novos medicamentos específicos para DHGNA em desenvolvimento. Esta revisão destaca as lacunas de conhecimento atuais e propõe direções futuras para o tratamento de DHGNA em diabetes.
Athyros, Vasilios G	2020	Drogas antidiabéticas mais recentes (SPPARMs, GLP-1 RA e SGLT ₂ i) sozinhas ou em combinação e atuando isoladamente ou com terapia potente com estatinas recomendadas no DM ₂ , podem contribuir substancialmente para a melhora da NAFLD/NASH, possivelmente reduzindo não apenas doenças hepáticas específicas,

		mas também a morbidade cardiovascular. Essas observações garantem ensaios randomizados controlados por placebo de longo prazo com poder e resultados apropriados, com foco na população em geral e mais especificamente no DM2 com DHGNA. Certas estatinas podem ser úteis no tratamento de DHGNA, enquanto reduzem substancialmente o risco de doença cardiovascular.
Susrichit Phrueksotsai, et al	2021	O tratamento por 12 semanas com dapagliflozina está associado à melhora do conteúdo lipídico hepático, à diminuição da gordura visceral e do peso corporal, aprimorou o controle glicêmico e melhorou a bioquímica hepática em diabéticos tipo 2 com DHGNA.
J Jendle, et al	2021	Comparado com glimepiride, o tratamento com liraglutida apresentou grandes mudanças na circulação metabólica e particularmente no metabolismo lipídico. Os achados sugerem benefícios cardiovasculares pelo uso de análogos do receptor de GLP-1.
Anne Flint, et al	2021	O agonista GLP-1, semaglutide, não demonstrou resultado significativo na DHGNA, porém, reduziu a esteatose hepática comparado ao placebo, melhorando as enzimas hepáticas e os parâmetros metabólicos, sugerindo impacto positivo na atividade da doença e no perfil metabólico.
Timea Kurdiova, et al	2021	Indivíduos com pré-diabetes e diabetes tipo 2 apresentaram níveis séricos mais altos de afamina. A afamina foi mais estritamente relacionada ao acúmulo de lipídeos hepáticos, dano hepático e resistência insulínica do que à obesidade.
Ciardullo, Stefano, Perseghin, Gianluca	2021	Diabéticos tipo 2 têm risco aumentado de DCV e fibrose hepática avançada relacionada à DHGNA. O uso de estatina é conhecido por reduzir incidência de DCV, enquanto o efeito na gravidade da DHGNA é limitado. É recomendado iniciar ensaio clínico randomizado para terapias de ação na DHGNA e na fibrose.
Kupriyanova, Yuliya, et al	2021	O rápido aumento no HCl durante o curso inicial do DM2 provavelmente resulta do aumento do volume do tecido adiposo e da resistência à insulina em resposta à adaptação mitocondrial hepática prejudicada.
Li, Mengyuan, et al	2021	A acupuntura provou ser um método efetivo e seguro no tratamento para DM2 com DHGNA em comparação às limitações e reações adversas do tratamento medicamentoso.
Amalia Gastaldelli, et al	2022	A tirzepatide (análogo do GLP-1) comparada à insulina degludeca (insulina de ação ultralonga) demonstrou eficácia na redução do conteúdo lipídico hepático em diabéticos tipo 2.
Kathrine Aglen Seeberg, et al	2022	Pacientes com obesidade mórbida e diabetes tipo 2 demonstraram altos níveis de fração lipídica hepática e foi demonstrado que a esteatose hepática, mas não a fibrose, estava associada às diferentes medidas da sensibilidade à insulina.
Esmée J Grobbee, et al	2022	Esse estudo demonstrou melhoria nos testes não invasivos para esteatose hepática e fibrose depois de iniciar o tratamento com duplo agonista PPAR- α/γ , além da evidência de que esse tratamento possui potencial para o tratamento da DHGNA.
Tsuyoshi Okura, et al	2022	Apesar do número pequeno de pacientes, os resultados sugeriram que o tratamento com iSGLT2 melhoraram a função hepática, reduziram a resistência insulínica hepática e aumentaram o clearance de insulina, apesar da pequena redução do peso.

Fonte: DA SILVA, Marina, et al., 2024.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostraram que, dos vinte e oito artigos selecionados, quatro abordavam a alta prevalência da doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes diabéticos tipo 2. A DHGNA possui como um dos principais e mais frequentes fatores de risco o diabetes mellitus tipo 2, existindo uma forte associação entre a resistência insulínica e a DHGNA, com prevalência cinco vezes maior de DHGNA em pacientes com diabetes tipo 2 em comparação com pacientes sem DM₂, confirmando uma estreita relação entre os dois quadros clínicos (YOUNOSSI Z M, et al., 2019).

A mortalidade em pacientes com DHGNA é maior do que na população normal e as doenças cardiovasculares são as causas mais comuns. Além disso, a doença cardiovascular também é a principal causa de mortalidade entre pessoas com diabetes. Dessa forma, a alta prevalência de associação das duas patologias determina aumento substancialmente a morbimortalidade desse grupo de pacientes (WONG R J, et al., 2015).

Os resultados deste estudo mostraram que, dos vinte e três artigos selecionados que demonstravam abordagens farmacológicas para o tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica em diabéticos tipo 2, quinze tinham como objeto de avaliação medicamentos da classe farmacológica iSGLT₂ na redução dos estágios da DHGNA e da DM₂.

A eficácia dos fármacos da classe iSGLT₂ é dada pela melhora da função hepática a partir da diminuição dos valores das enzimas hepáticas de lesão hepatocelular (aminotransferases) e dos níveis de triglicérido (hipertrigliceridemia), redução da resistência insulínica hepática que conferia a hiperinsulinemia, aumento do clearance de insulina e melhora do controle glicêmico. Com isso, todos os fármacos da classe iSGLT₂ comprovaram a eficácia e a superioridade em comparação aos demais medicamentos estudados no tratamento dos dois quadros clínicos.

O controle glicêmico dado pela classe iSGLT₂ é considerada uma forma mais eficaz e mais buscada pelos médicos no tratamento dos diabéticos tipo 2, pois age diminuindo o nível glicêmico pela inibição do cotransportador de sódio e glicose 2, como ação no túbulo renal, não permitindo a reabsorção de glicose por essa porção dos rins. Com isso, o controle glicêmico é determinado pelo aumento da excreção da glicose pela urina (glicosúria), não realizando hipoglicemia – o principal efeito colateral e o que mais deve ser evitado pelos fármacos hipoglicemiantes.

Além disso, os fármacos dessa classe se mostraram eficazes na redução dos riscos cardiovasculares representados pelos dois quadros clínicos associados após a melhora dos níveis séricos patológicos encontrados nos pacientes com DHGNA e DM₂. Concomitante a isso, em um dos artigos, a pioglitazona – também um iSGLT₂ – se demonstrou ser protetor contra o desenvolvimento da DHGNA em pacientes com DM₂ e obesidade central, reforçando, ainda, a necessidade da manutenção do peso como medida preventiva de DHGNA. (HERATH H M M, et al, 2019)

Outros três artigos sobre abordagens farmacológicas no tratamento da DHGNA em DM₂ defenderam o uso da estatina para redução da gordura hepática e diminuição dos riscos cardiovasculares conferidos pelas duas patologias em comparação ao placebo. Contribuindo mais para a diminuição do risco de desenvolvimento das doenças cardiovasculares.

Um estudo demonstrou que o tratamento de 2 anos com diacereína reduziu significativamente a fibrose hepática em pacientes diabéticos com DHGNA, mostrando-se eficaz na redução da progressão da DHGNA. (NATHALIE C LEITE, et al., 2019).

Os demais artigos sobre fármacos de outras classes medicamentosas para o tratamento da DHGNA em DM₂ como análogos do GLP-1 não demonstraram superioridade em comparação à classe iSGLT₂, portanto, não se tornariam estratégias importantes no tratamento e na prevenção das duas patologias associadas com os estudos observados até o momento.

Apesar do padrão-ouro para diagnóstico de DHGNA ser a biópsia hepática, um método invasivo, ou a elastografia hepática de forma substituta não invasiva, o artigo sobre o diagnóstico de DHGNA em DM₂ demonstrou a efetividade do diagnóstico com exames complementares de mais fácil acesso e de mais baixo custo à saúde pública, como hemograma e lipidograma, demonstrando a elevação do valor das enzimas hepáticas sugerindo lesão hepatocelular (AST-ALT/TGO-TGP), junto à hipertrigliceridemia, à hiperglicemia e à hiperinsulinemia.

Além desses resultados, a associação com resultados de exames de imagem como ultrassonografia, tomografia computadorizada e/ou ressonância nuclear de abdome demonstrando algum grau de esteatose hepática torna-se necessária para a confirmação do diagnóstico. O exame de imagem de mais fácil acesso pelo SUS e que sugere a presença de esteatose hepática é a USG de abdome (GODOY-MATOS A, et al., 2022).

CONCLUSÃO

Os riscos cardiovasculares somados pela doença hepática gordurosa não alcoólica e pelo diabetes mellitus tipo 2 aumentam significativamente a morbimortalidade desses pacientes. Apesar de o rastreamento para DHGNA em todos os indivíduos adultos com DM2 ser recomendado pela Sociedade Brasileira de Diabetes, não existe nenhuma política de rastreamento instituída pelo Ministério da Saúde no manejo dos pacientes diabéticos. A realização do rastreamento é recomendada preferencialmente por USG abdominal e dosagem de aminotransferases séricas – exames de baixo custo, fácil acesso e realização pelo Sistema Único de Saúde. Além disso, uma única classe de fármaco adicionado ao tratamento do diabetes mellitus tipo 2 – associado aos demais cuidados necessários, já conhecidos e prescritos –, seria capaz de alterar a progressão dessas duas patologias e o desfecho desses pacientes. Dessa forma, é fundamental que os profissionais de saúde compreendam a importância do rastreamento da DHGNA em pacientes diabéticos tipo 2 e da abordagem precoce desses dois quadros clínicos para que seja possível reduzir os riscos associados conferidos por eles que levam à alta morbimortalidade com a progressão das duas patologias.

REFERÊNCIAS

1. ATHYROS V G, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Treatment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus; New Kids on the Block. *Curr Vasc Pharmacol*, p. 172–181, 2020.
2. CIARDULLO S; PERSEGHIN, G. Statin use is associated with lower prevalence of advanced liver fibrosis in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, p. 154752–154752, 2021.
3. CUSI K. A diabetologist’s perspective of non-alcoholic steatohepatitis (NASH): Knowledge gaps and future directions. *Liver Int*, p. 82–88, 2020.
4. DAI W, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Medicine*. 2017;96:e8179.
5. FENG W, 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. *Journal of Diabetes Investigation*, v. 10, n. 2, p. 399–407, 1 mar. 2019.
6. FLINT A, et al. Randomised clinical trial: semaglutide versus placebo reduced liver steatosis but not liver stiffness in subjects with non-alcoholic fatty liver disease assessed by magnetic resonance imaging. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 54, n. 9, p. 1150–1161, 27 set. 2021.

7. FUJII H, KAWADA N. The Role of Insulin Resistance and Diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 11, p. 3863, 29 maio 2020.
8. GASTALDELLI A, et al. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, abr. 2022.
9. GROBBEE EJ, et al. Improvement of non-invasive tests of liver steatosis and fibrosis as indicators for non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus patients with elevated cardiovascular risk profile using the PPAR- α/γ agonist aleglitazar. *PloS One*, v. 17, n. 11, p. e0277706, 2022.
10. HERATH H M M, et al. Prevalence and associations of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Sri Lankan patients with type 2 diabetes: A single center study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 13, n. 1, p. 246–250, jan. 2019.
11. JENDLE J, et al. Pharmacometabolomic profiles in type 2 diabetic subjects treated with liraglutide or glimepiride. *Cardiovascular Diabetology*, v. 20, n. 1, dez. 2021.
12. JOHANSSON L, et al. Dapagliflozin plus saxagliptin add-on to metformin reduces liver fat and adipose tissue volume in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 22, n. 7, p. 1094–1101, 9 mar. 2020.
13. KUCHAY M S, et al. Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and NAFLD: randomised controlled trial (D-LIFT trial). *Diabetologia*, v. 63, n. 11, p. 2434–2445, 31 ago. 2020.
14. KUCHAY M S, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care*, v. 41, n. 8, p. 1801–1808, 12 jun. 2018.
15. KUPRIYANOVA Y, et al. Early changes in hepatic energy metabolism and lipid content in recent-onset type 1 and 2 diabetes mellitus. *J Hepatol*, p. 1028–1037, 2021.
16. KURDIOVA T, et al. Serum Afamin a Novel Marker of Increased Hepatic Lipid Content. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, p. 670425, 2021.
17. LEITE N C, et al. Efficacy of diacerein in reducing liver steatosis and fibrosis in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, v. 21, n. 5, p. 1266–1270, 1 maio 2019.
18. LI M, et al. Acupuncture for type 2 diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, p. e26043–e26043, 2021.

19. LOOMBA R, et al. Novel antisense inhibition of diacylglycerol O-acyltransferase 2 for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, p. 829–838, 2020.
20. MIELE L, et al. Genetic susceptibility of increased intestinal permeability is associated with progressive liver disease and diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, p. 2103–2110, 2020.
21. OKURA T, et al. The sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin improves liver function and insulin resistance in Japanese patients with type 2 diabetes. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, 3 fev. 2022.
22. OSHAKBAYEV K, et al. Severe nonalcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes: liver histology after weight loss therapy in a randomized clinical trial. *Current Medical Research and Opinion*, v. 35, n. 1, p. 157–165, 28 nov. 2018.
23. PHRUEKSOTSAI S, et al. The effects of dapagliflozin on hepatic and visceral fat in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, v. 36, n. 10, p. 2952–2959, 1 out. 2021.
24. QUILICI F A, et al. A gastroenterologia no século XXI: Manual do Residente da Federação Brasileira de Gastroenterologia. Disponível em: Minha Biblioteca, Editora Manole, 2019.
25. SANYAL A, et al. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *The Lancet*, v. 392, n. 10165, p. 2705–2717, dez. 2018.
26. SEEBERG K A, et al. Association between hepatic steatosis and fibrosis with measures of insulin sensitivity in patients with severe obesity and type 2 diabetes - a cross-sectional study. *BMC Gastroenterology*, v. 22, n. 1, 7 nov. 2022.
27. SHIMIZU M, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 21, n. 2, p. 285–292, 2 out. 2018.
28. TSCHIEDEL B. Complicações crônicas do diabetes. v. 102, 2014.
29. WONG R J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148:547- 55.
30. YAN J, et al. Liraglutide, Sitagliptin, and Insulin Glargine Added to Metformin: The Effect on Body Weight and Intrahepatic Lipid in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, v. 69, n. 6, p. 2414–2426, 22 fev. 2019.