

Doença Hepática Esteatótica Associada a Disfunção Metabólica: Uma Atualização do Rastreio e Opções Terapêuticas

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: An Update on Screening and Therapeutic Options

Luís Neto Fernandes , Sofia Osório de Castro, Sara S. Santos, Sérgio Gomes Ferreira, Luís Andrade, Cátia Henriques 

Resumo:

A doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica, em inglês *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (MASLD), previamente conhecida como fígado gordo não alcoólico, é das formas mais comuns de doença hepática crônica, estando particularmente associada com a obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2. A sua prevalência tem aumentado nos últimos anos, afetando, neste momento, cerca de 25% da população mundial. A gênese da sua fisiopatologia reside na insulinoresistência e acumulação de gordura no interior dos hepatócitos. Existem vários scores clínicos que permitem o seu rastreio de forma custo-efetiva, como o FIB-4 e NFS. Apesar de ser considerada como *gold-standard*, a biópsia hepática pode ser dispensada na maioria das vezes através do uso da elastografia hepática. Inúmeros fármacos utilizados na diabetes têm potencialidade terapêutica na doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica, sendo a classe mais estudada os agonistas do recetor GLP-1. A associação fisiopatológica bidirecional entre a doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica e a diabetes irá permitir o desenvolvimento desta área e o surgimento de novas terapêuticas.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Doença Hepática Gordá Não Alcoólica; Fígado Gordó; Síndrome Metabólico.

Abstract:

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is one of the most common forms of chronic liver disease, particularly associated with obesity and type 2 diabetes *mellitus*. The prevalence has been increasing in recent years, currently affecting around 25% of the world's population. The hallmark of its pathophysiology lies in insulin resistance and the accumulation of fat inside hepatocytes. Several clinical scores allow cost-effective screening, such as FIB-4 and NFS. Although it is considered the gold standard, liver biopsy can often be avoided by using hepatic

elastography. Numerous drugs used in diabetes have therapeutic potential in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, with the most studied class being GLP-1 receptor agonists. The bidirectional pathophysiological association between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and diabetes will enable the development of this field and the emergence of new therapies.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 2; Fatty Liver; Metabolic Syndrome; Non-alcoholic Fatty Liver Disease.

Introdução

A doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica, *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (MASLD), anteriormente denominada de fígado gordo não alcoólico, é a forma mais frequente de lesão hepática crônica, podendo variar de um aumento da quantidade de gordura hepática, até formas de esteato-hepatite associada a disfunção metabólica, *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* (MASH), com fibrose, cirrose, carcinoma hepatocelular e morte.^{1,2} A obesidade, insulinoresistência e, particularmente, a diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), estão particularmente associadas a MASLD.³

Métodos

Para a presente revisão narrativa, foi utilizado o motor de busca científica PubMed. Foram utilizados os seguintes termos MeSH (*Medical Subject Headings*): "*Non-alcoholic Fatty Liver Disease*", "*Diabetes Mellitus, Type 2*", "*Obesity*", "*Hypoglycemic Agents*", cruzados com termos adicionais de pesquisa não-MeSH, como agonistas do recetor GLP-1, inibidores do recetor SGLT-2, "glitazona". Não houve restrições quanto ao período de publicação dos artigos, embora os mais recentes fossem preferidos. Para assegurar a adequação dos artigos, estes foram submetidos a uma revisão pelo título e resumo e posteriormente a uma revisão pelo texto completo. As bibliografias dos artigos relevantes também foram consultadas para encontrar artigos adicionais. Apenas artigos escritos em inglês ou português foram incluídos. Foi adotada a nova nomenclatura proposta de acordo com o consenso de Delphi em 2023.^{4,5}

Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

<https://doi.org/10.24950/rspmi.2522>

EPIDEMIOLOGIA

A MASLD está a tornar-se uma doença cada vez mais reconhecida a nível mundial, afetando cerca de 25% da população.⁶ Não é surpresa que a prevalência de MASLD seja muito semelhante à da obesidade, uma vez que esta representa o principal fator de risco. Adicionalmente, cerca de 70% dos diabéticos apresentam MASLD. Deste grupo, e dependendo das séries, cerca de 10% a 37% dos indivíduos demonstram já algum grau de lesão hepatocitária, com MASH e fibrose variável.^{7,8}

O diagnóstico de MASLD duplica a mortalidade por todas as causas e a relacionada com a doença hepática, nos doentes com DM2.⁹ A prevalência de fibrose avançada, neste grupo de doentes, está estimada em cerca de 5%, sendo este o maior preditor de mortalidade.⁸

FISIOPATOLOGIA

A apresentação de MASLD pode variar desde esteatose hepática não complicada até MASH, que pode estar associada a cirrose ou até mesmo a carcinoma hepatocelular (Fig. 1).¹ A fisiopatologia permanece desconhecida. Todavia, a acumulação de gordura nos hepatócitos parece ser a condição *sine qua non* para a sua ocorrência.¹⁰ São numerosos os fatores que afetam a clearance hepática de gorduras e contribuem para o desenvolvimento e progressão de MASLD, incluindo a resistência à insulina, a gordura visceral, o sedentarismo e a DM2.⁸

Em indivíduos saudáveis, a hidrólise dos triglicéridos pela lipase hormono-sensível e a subsequente libertação de ácidos gordos livres (AGL) do tecido adiposo para a circulação é diretamente inibida pela insulina. Contudo, em indivíduos obesos, a lipase hormono-sensível é resistente à ação da insulina, que, em conjunto ao inerente aumento da massa adipocitária,

aumenta significativamente os AGL em circulação, especialmente na veia hepática.⁸ Desta forma, a captação de AGL pelos hepatócitos aumenta.¹⁰

Curiosamente, o fígado apenas desenvolve uma resistência *parcial* à insulina, ao contrário do que ocorre no músculo esquelético e tecido adiposo.⁸ De facto, a lipogénese hepática mantém a sua sensibilidade à insulina mesmo na presença de estados de resistência à insulina avançados, levando à acumulação de triglicéridos nos hepatócitos.⁸ Além disso, a insulina diminui também a síntese hepática de apolipoproteína B100 e a produção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL).⁸

Como resultado, a insulina aumenta o conteúdo hepático de triglicéridos, tanto estimulando a sua produção, como diminuindo a sua exportação através da secreção de VLDL. Os triglicéridos hepáticos levam à geração de espécies reativas de oxigénio que vão promover a produção de moléculas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), contribuindo para a atividade necroinflamatória e balonização dos hepatócitos, resultando em esteato-hepatite e fibrose.^{8,10}

CLÍNICA

Relativamente à clínica associada a MASLD, a maioria dos doentes é assintomática. Poderá haver referência a fadiga ou desconforto abdominal no quadrante superior direito do abdómen. Ao exame objetivo, achados possíveis são hepatomegalia ou sinais de insulinoresistência. Na presença de cirrose, vão existir estigmas clássicos de doença hepática crónica.¹¹

RASTREIO E DIAGNÓSTICO

O primeiro passo no diagnóstico é excluir outras patologias hepáticas que se apresentam de forma semelhante, nomeadamente, e de forma mais comum, a doença hepática alcoólica.

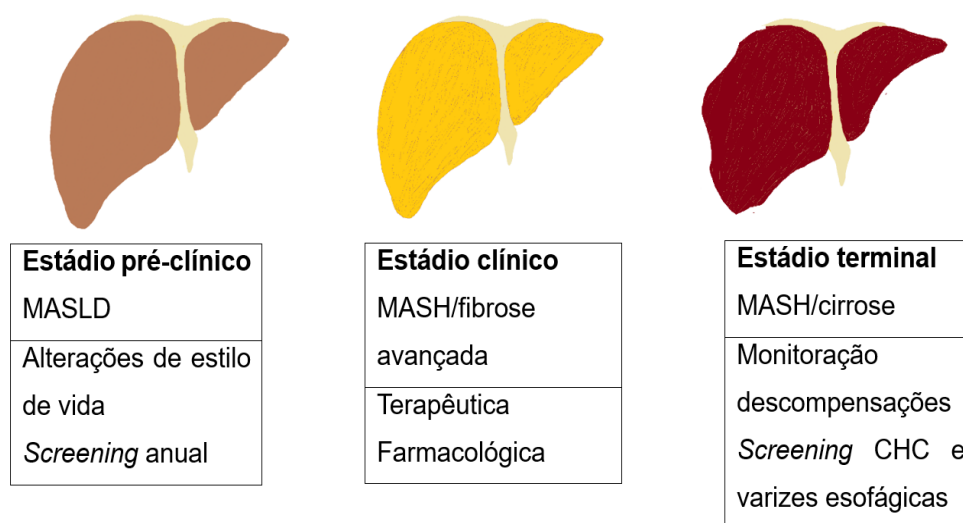


Figura 1: Diferentes estádios da MASLD e respetivas atuações. Adaptado com autorização de Pandeyarajan *et al.*²¹ CHC – carcinoma hepatocelular.

As ferramentas de diagnóstico de primeira linha devem idealmente consistir em *scores* não invasivos. O doseamento isolado das transaminases é insuficiente e perderá uma proporção considerável de casos, uma vez que pelo menos um quarto dos doentes com MASLD e um quinto daqueles com MASH terão valores normais.¹²

Análises prévias de custo-efetividade do rastreio de MASLD produziram resultados negativos. Corey *et al*¹³ compararam o rastreio de diabéticos com mais de 50 anos com ultrassonografia seguida de biópsia hepática e subsequente tratamento farmacológico com pioglitazona, com ausência de rastreio. Os resultados desanimadores foram impulsionados principalmente pelos efeitos colaterais da pioglitazona e a invasividade da biópsia. O diagnóstico precoce de carcinoma hepatocelular e a realização de transplante hepático não foram considerados.

Mais recentemente, investigadores da NASHNET¹⁴ usaram um algoritmo ligeiramente diferente, que consistia no doseamento das transaminases e ultrassonografia, seguida de elastografia transitória controlada por vibração (VCTE) ou Fibroscan®, verificando que, desta forma, o rastreio de MASLD entre os doentes com DM2 era mais rentável.

FIBROSIS-4 SCORE

Os investigadores da NASHNET¹⁴ advogam também o uso do *score* de Fibrose-4 (FIB-4), na medida em que o modelo preservaria a sua relação custo-eficácia se este *score* fosse utilizado. De facto, o FIB-4 é um *score* simples e barato, que agrega valores bioquímicos (plaquetas, ALT, AST) e idade, resultando num valor numérico.¹⁵

Apesar de ter sido desenvolvido para doentes com infeção crónica por hepatite C, foi extensivamente validado e recomendado em *guidelines* de MASH e DM2.^{1,16,17} O valor deste e de outros *scores* similares reside na capacidade de excluir fibrose avançada (com elevado valor preditivo negativo) e não no rastreio de doença precoce.⁸

Devido ao seu cálculo simples, o FIB-4 pode ter grande potencial de utilização na prática clínica. Um doente com um *score* FIB-4 inferior a 1,3 tem um baixo risco de fibrose avançada, enquanto um *score* FIB-4 superior a 2,67 está associado a um alto risco. Os doentes de risco intermédio (*score* FIB-4 $\geq 1,3$ e $< 2,67$) e alto devem ser avaliados por VCTE.⁸ Seguindo esta avaliação sequencial, é expectável que o número de biópsias hepáticas desnecessárias seja reduzido.^{18,19} No entanto, a biópsia hepática permanece o *gold standard* para diagnóstico e estadiamento, mas raramente é realizada devido à sua invasividade.⁸

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE FIBROSIS SCORE

O *nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score* (NFS) é um *score* alternativo, desenvolvido para o diagnóstico de fibrose hepática avançada em doentes com fígado gordo não alcoólico. Foi validado pela primeira vez em 2007²⁰ e utiliza a idade,

o índice de massa corporal, o estado de diabetes, as enzimas hepáticas, a albumina e as plaquetas para determinar a probabilidade de fibrose hepática avançada. O diagnóstico pode ser excluído (com um valor preditivo negativo de 93%) utilizando o *cut-off* de *score* baixo ($< -1,455$) ou considerado de forma confiável (com um valor preditivo positivo de 90%) utilizando o *cut-off* de *score* alto ($> 0,676$). Ao aplicar este modelo, é possível evitar a realização de biópsia hepática na grande maioria dos doentes.²⁰

RASTREIO SEQUENCIAL POR ETAPAS

Jafarov *et al*¹⁹ validaram um algoritmo para comparar os *scores* FIB-4 e NFS em associação com a VCTE. Foram incluídos 139 doentes com MASLD confirmado por biópsia. O uso de FIB-4 ($< 1,45$ para baixo risco de fibrose avançada e $> 3,25$ para alto risco de fibrose avançada) mais a medição da rigidez hepática ($< 8,8$ kPa para baixo risco de fibrose avançada e $> 10,9$ kPa para alto risco de fibrose avançada) revelou a melhor *performance* diagnóstica, com um valor preditivo positivo de 74% com uma sensibilidade de 89%, e um valor preditivo negativo de 93% com uma especificidade de 82%. Numa comparação direta, o FIB-4 pareceu ter melhor desempenho em relação ao NFS, sendo igualmente mais atraente, por contar com menos parâmetros de avaliação.

Um algoritmo simplificado para cuidados primários também foi sugerido.²¹ Doentes de alto risco (idade > 50 anos com DM2 ou síndrome metabólica) são rastreados pelo doseamento das transaminases e ultrassonografia abdominal. Subsequentemente, os *scores* de FIB-4 e NFS são utilizados para identificar aqueles com alta probabilidade de fibrose avançada, que devem ser encaminhados para uma consulta da especialidade (Fig. 2).

Outra modalidade de *screening* inclui o *score* Fibroscan®-AST (FAST), que consiste na realização de VCTE e no cálculo da relação alanina transaminase/aspartato transaminases (ALT/AST). Este modelo identifica igualmente aqueles com alto risco de progressão para fibrose.²²

TRATAMENTO

A modificação do estilo de vida, como restrição calórica e exercício físico, são atualmente a pedra angular do tratamento da MASLD, tal como acontece na DM2.²³

A dieta mediterrânica caracteriza-se pelo consumo de alimentos de origem vegetal e peixe, com reduzido consumo de carne e produtos lácteos. Esta dieta representa o *gold standard* na medicina preventiva, provavelmente devido à combinação harmónica de muitos alimentos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. A European Association for the Study of the Liver (EASLD) recentemente incentivou a dieta mediterrânica como uma forma de tratamento da MASLD.²³

Contudo, para muitos indivíduos, a alteração de hábitos de vida pode ser algo difícil de alcançar e manter, levando

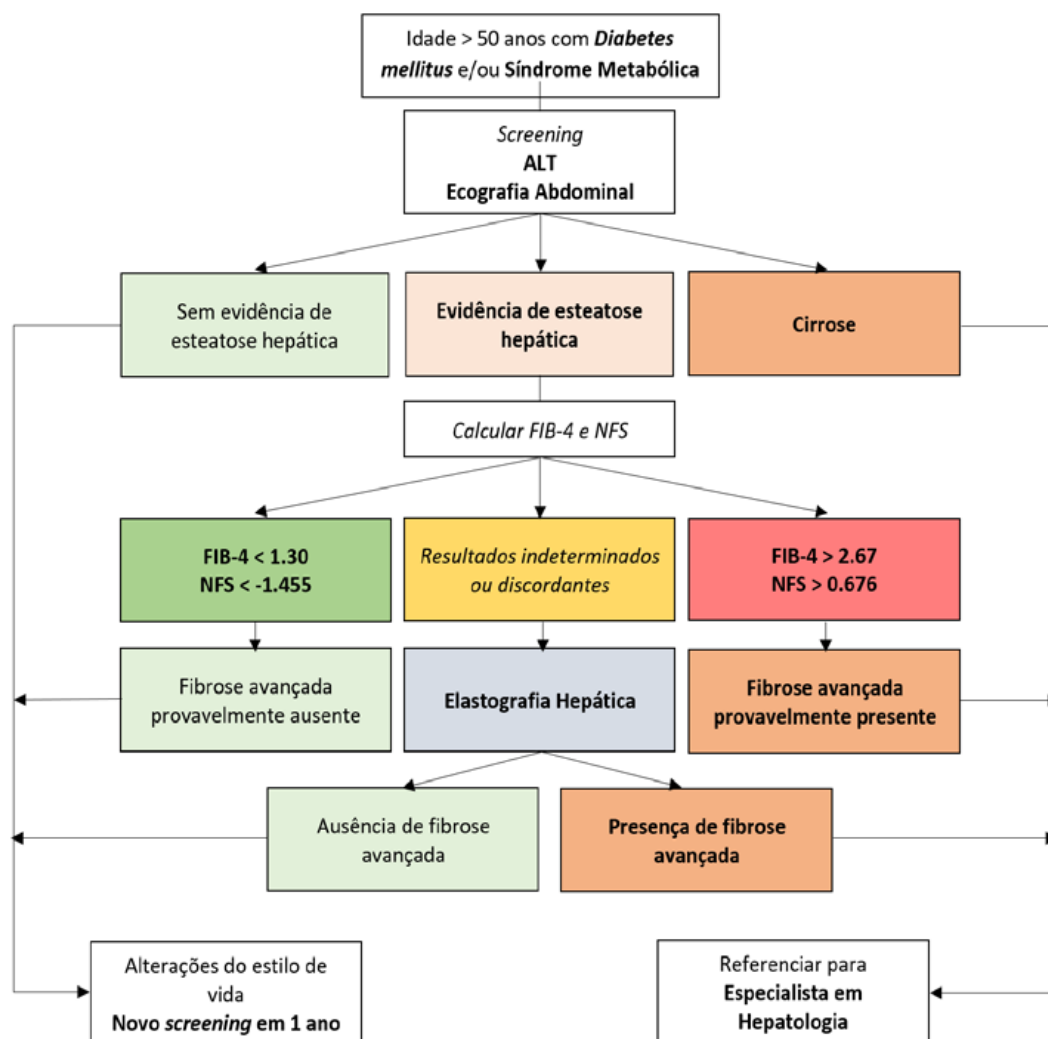


Figura 2: Proposta de rastreio sequencial de MASLD. Adaptado com autorização de Pandeyarajan *et al.*²¹

à discussão da potencialidade e necessidade do recurso à farmacoterapia.

Embora atualmente não haja terapêutica farmacológica aprovada especificamente para a MASLD/MASH, quer pela Federal Drug Administration (FDA) quer pela European Medicines Agency (EMA), vários agentes antidiabéticos já aprovados mostraram resultados promissores em ensaios clínicos no tratamento da MASLD. De acordo com as diretrizes dos Estados Unidos da América, Europa e Japão, a pioglitazona e a vitamina E são agora recomendados para o tratamento da MASH comprovada por biópsia, com e sem DM2, respetivamente.^{1,16,23} Ambos os agentes reduziram a esteatose, a inflamação e os níveis de enzimas hepáticas comparativamente ao placebo. No entanto, não houve melhoria nos scores de fibrose, o que levanta a necessidade da aprovação de agentes mais eficazes e modificares da evolução natural da MASLD.

Inibidores do recetor SGLT-2

Os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (iSGLT-2) causam uma redução da massa adipocitária pela

promoção da excreção renal de glicose, representando um potencial terapêutico na MASLD/MASH.²⁴

Num estudo prospetivo, Akuta *et al.*²⁵ incluíram nove doentes com MASLD comprovada por biópsia e DM2, que foram tratados com canagliflozina 100 mg 1 vez por dia, durante 24 semanas, com posterior reavaliação da histologia no final do período de tratamento. Todos os indivíduos apresentaram melhoria histológica ao final de 24 semanas de tratamento. Face ao estado pré-tratamento, verificou-se uma melhoria nos scores de esteatose, inflamação lobular, *ballooning* hepatocitário e no estadio de fibrose de 78%, 33%, 22% e 33%, respetivamente.

Um meta-análise,²⁶ que incluiu oito ensaios randomizados, avaliou a eficácia dos iSGLT-2 nos doentes com DM2 e MASLD. O *endpoint* primário avaliou as mudanças ao nível das enzimas hepáticas ALT, AST e gama-glutamil transpeptidase (GGT), e o *endpoint* secundário incluiu a avaliação do nível da resistência à insulina. Ao nível do *endpoint* primário, os resultados foram positivos para dois fármacos da classe - dapagliflozina e canagliflozina. Adicionalmente, a canagliflozina parece

causar uma maior redução da GGT, enquanto a dapagliflozina trouxe mais benefícios ao nível do controlo glicémico e resistência à insulina.

Estudos adicionais serão necessários para avaliar o potencial real desta classe farmacológica nos *outcomes* associados à MASLD.

Agonistas do recetor GLP-1

Os agonistas dos recetores do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (aGLP-1) promovem perda de peso, enfatizando o seu potencial papel no tratamento da MASLD/MASH. Os aGLP-1 têm também uma miríade de outros efeitos metabólicos benéficos, muitos relevantes para a fisiopatologia da MASLD.²⁷

O exenatide e o lixisenatide são exemplos de aGLP-1 de ação relativamente curta, enquanto as formulações de ação mais prolongada incluem o liraglutide e as formulações semanais de exenatide, dulaglutide, semaglutide e albiglutide. A sua estrutura química modificada, em comparação com o GLP-1 nativo, torna-os mais resistentes à degradação enzimática pela dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), permitindo uma duração prolongada da ação.²⁸

A melhoria da resistência hepática à insulina com o tratamento com os aGLP-1 tem sido demonstrada não só em indivíduos com DM2, mas também naqueles com MASH ou com obesidade mórbida.²⁸

EXENATIDE

Os efeitos do exenatide na MASLD foram avaliados em vários estudos em humanos. Foi demonstrada uma melhoria do índice de massa corporal, perímetro abdominal, hemoglobina glicada, glucose plasmática em jejum, ALT, AST e GGT, quando comparado com a metformina, em 170 doentes com DM2 e MASLD (diagnosticados por ultrassonografia), após 12 semanas de tratamento.²⁹

Doutor *et al*³⁰ mostraram que o exenatide (10 µg, duas vezes por dia) durante 26 semanas levou a uma redução significativa na hemoglobina A1c (HbA1c), peso, tecido adiposo epicárdico e conteúdo de triglicéridos hepáticos em 44 doentes obesos com DM2.

Liraglutide

O liraglutide tem demonstrado melhorar tanto as características bioquímicas como histológicas da MASLD/MASH em vários estudos em humanos.²⁷ Um estudo de coorte retrospectivo mostrou que o liraglutide (0,3-0,6 mg/dia), após 6 meses, reduziu significativamente o peso, ALT, AST, glucose plasmática em jejum e HbA1c em 26 doentes com DM2 e MASLD, avaliados por ultrassonografia.³¹ Da mesma forma, 6 a 12 meses de terapia com liraglutide (1,2 mg/dia) levaram a melhorias significativas nos níveis de glucose no sangue e lípidos (exceto o colesterol de lipoproteínas de alta densidade; HDL-C), bem como diminuição da AST, ALT e GGT em 424 doentes com DM2 complicada por MASLD.³²

No estudo Lira-NAFLD,³³ o liraglutide (1,2 mg/dia) diminuiu significativamente o peso corporal, HbA1c e conteúdo de gordura hepática (medido por espectroscopia magnética de prótons) em 68 doentes com DM2 inadequadamente controlados, após 6 meses.

No estudo LEAN (*liraglutide safety and efficacy in patients with nonalcoholic steatohepatitis*),³⁴ um estudo randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, de fase 2, o liraglutide (1,8 mg/dia) mostrou que resolveu a MASH comprovada por biópsia em 9 de 23 doentes, enquanto isso foi observado em apenas 2 de 22 doentes do grupo placebo (p = 0,019), após 48 semanas.

Para avaliar o efeito direto do fármaco na MASLD, independentemente da perda de peso, Matikainen *et al*³⁵ desenharam um estudo com um grupo de controlo com perda de peso induzida por dieta e outro com perda de peso induzida por liraglutide. A diminuição da gordura intra-hepática foi superior no grupo do liraglutide, contudo não foi estatisticamente significativa.

Dulaglutide

O dulaglutide é administrado uma vez por semana, proporcionando redução de HbA1c semelhante ao liraglutide, uma redução de peso semelhante ao exenatide, e um perfil de efeitos adversos semelhante.²³

De acordo com um estudo de série de casos japonês, o dulaglutide (0,75 mg uma vez por semana) melhorou significativamente os níveis séricos de AST, ALT e a rigidez hepática (medida por elastografia transitória), após 12 semanas de terapia em doentes com DM2 com MASH comprovada por biópsia. Também se observou uma melhoria significativa no índice de gordura corporal, sem alterações na massa muscular esquelética ou na água corporal total, seguido por redução no peso corporal e dos níveis de HbA1c nestes doentes.³⁶

Além disso, num total de 1499 doentes com DM2 provenientes de quatro ensaios clínicos randomizados - *Assessment of Weekly Administration of LY2189265* (dulaglutide) in Diabetes (AWARD-1, AWARD-5, AWARD-8 e AWARD-9), - o dulaglutide (1,5 mg uma vez por semana) reduziu significativamente os níveis plasmáticos de AST, ALT, GGT e a gordura hepática, em comparação com placebo, após 6 meses de tratamento.³⁷

Semaglutide

Para investigar o efeito do semaglutide na MASH, está em andamento um ensaio clínico randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, em fase 2, que compara a eficácia e a segurança de três doses diferentes de semaglutide subcutâneo uma vez ao dia, *versus* placebo, em 288 participantes com MASH (estadio 1-3 de fibrose) (estudo SEMA-NASH, NCT02970942).³⁸

O semaglutide tem três vantagens relativamente aos outros aGLP-1s. Primeiro, o estudo SUSTAIN-6 mostrou que o

semaglutide tem o benefício potencial de prevenir eventos cardiovasculares. Em subanálises do estudo SUSTAIN-6, o semaglutide reduziu significativamente os níveis de ALT, de forma dose-dependente, em indivíduos com DM2.³⁹ Em segundo lugar, o semaglutide é superior ao dulaglutide no controlo da glucose e perda de peso em doentes com DM2 (estudo SUSTAIN-7). SUSTAIN-7 é um estudo de eficácia e segurança de fase 3b, de 40 semanas, de 0,5 mg de semaglutide *versus* 0,75 mg de dulaglutide e 1 mg de semaglutide *versus* 1,5 mg de dulaglutide, ambos uma vez por semana, como um complemento à metformina, em 1201 pessoas com DM2.⁴⁰ Existe uma forma oral de semaglutide, mas ainda não há dados sobre os seus efeitos na MASLD/MASH.⁴¹

Tirzepatida

Tirzepatida é um fármaco agonista dos recetores GLP-1 bem como GIP (peptídeo inibitório gástrico), aprovado para a DM2, em monoterapia ou em associação. Também demonstrou melhoria do perfil tensional e da dislipidemia.⁴² A eficácia e segurança foram avaliadas no ensaio clínico randomizado e duplamente cego SURPASS-1, em que doentes com DM2 com mau controlo por dieta e exercício físico eram submetidos a administrações subcutâneas semanais (doses 5 mg, 10 mg, 15 mg), concluindo eficácia robusta do controlo glicémico e perda ponderal em comparação com o placebo.⁴³ Numa análise *post hoc*⁴⁴ com 316 doentes, concluiu-se que doses mais altas de tirzepatida reduziram as transaminases bem como levaram ao aumento da adiponectina em doentes com DM2. Contudo, a percentagem de doentes com MASH era desconhecida e não houve avaliação hepática dirigida.

Em suma, ensaios clínicos randomizados de grandes dimensões adicionais devem ser realizados para determinar se os aGLP-1s representam a terapêutica de primeira linha em doentes com MASLD/MASH, com ou sem DM2. Além disso, é necessário demonstrar se a melhoria da MASLD/MASH está associada a uma diminuição significativa de eventos vasculares.

Glitazonas

As glitazonas são uma classe de fármacos que atuam como agonistas dos recetores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR), um recetor nuclear associado à inflamação, sensibilização à insulina e metabolismo lipídico.^{8,28}

Parte do benefício clínico do uso de pioglitazona na MASH tem sido associado ao seu agonismo parcial nos PPAR- α , potenciando a oxidação dos ácidos gordos nos hepatócitos e alterações nas lipoproteínas que levam a uma redução nas concentrações plasmáticas de triglicéridos e um aumento nas concentrações de lipoproteínas de alta densidade.⁴⁵

Isto contrasta com a ação de um agonista puro de PPAR- γ , como a rosiglitazona, que tem um efeito limitado na inflamação/necrose na MASH, não apresenta nenhum efeito

nos níveis plasmáticos de triglicéridos e aumenta os níveis de colesterol LDL.^{28,45}

Ao restaurar a biologia adipocitária normal, a pioglitazona provoca uma mudança radical do tecido adiposo resistente à insulina para um estado de obesidade metabolicamente "saudável" (ou seja, levando a uma sensibilidade à insulina quase normal ou pelo menos significativamente melhorada). De facto, o ganho de peso durante o tratamento com pioglitazona muitas vezes indica uma melhoria na ação da insulina nos tecidos sensíveis à insulina (gordura, fígado, músculos), que está associada a aumento na adiponectina plasmática, redução de AGL plasmáticos, melhoria da inflamação subclínica e redução na gordura visceral.^{28,45}

Vários estudos tentaram estabelecer o papel desta classe farmacológica no tratamento da MASLD/MASH. Um ensaio clínico⁴⁶ randomizado, duplamente cego, reportou efeitos positivos do saroglitazar (uma glitazona) na melhoria do teor de gordura hepática quantificada por ressonância magnética, resistência à insulina, níveis de ALT e perfil lipídico, em doentes com MASLD. Cusi *et al*⁴⁷ concluíram que o tratamento prolongado com pioglitazona em doentes com pré-diabetes ou DM2 levou a melhorias na histologia hepática (esteatose, inflamação e *balloning*), sem agravamento da fibrose.

Contudo, a utilização destes fármacos na MASLD/MASH permanece controversa. Uma abordagem que está a ganhar ímpeto entre os hepatologistas é a prescrição de pioglitazona em baixa dose (15 mg/dia) e a titulação ao longo do tempo, conforme necessário, nos doentes com MASH. No entanto, a eficácia desta dose, nestes doentes, ainda está por ser estabelecida.^{28,45}

Adicionalmente, a segurança a longo prazo ainda necessita de ser avaliada, estabelecendo também a prevalência de efeito adversos potenciais como a retenção hidrossalina, precipitação de insuficiência cardíaca, fraturas ósseas e cancro de bexiga.^{8,28,48}

EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO

O prognóstico da esteatose não complicada é geralmente bom, principalmente se houver controlo de fatores de risco tais como obesidade e DM2, podendo até assistir à reversibilidade da esteatose. A análise por Younossi *et al*⁶ revelou uma incidência de carcinoma hepatocelular em doentes com esteatose não complicada de 0,44/1000 pessoas-ano e de 5,29/1000 pessoa-ano em doentes com MASH.

Conclusão

Esta revisão teve como principal objetivo demonstrar a associação entre MASLD e DM2. A associação fisiopatológica bidirecional entre estas duas entidades é amplamente estudada e conhecida. A existência de fármacos no tratamento da DM2 que possuem capacidades modificadoras de prognóstico na doença cardiovascular e regressão da acumulação de gordura no fígado vai permitir a melhoria de cuidados nestes doentes. ■

Declaração de Contribuição

CH, LF, SC, SS, SF, LA - Elaboração e revisão do artigo
 Todos os autores aprovaram a versão final a ser submetida.

Contributorship Statement

CH, LF, SC, SS, SF, LA - Drafting and revising the article
 All authors approved the final draft.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0 commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Cátia Henriques – catia.henriques@ulsedv.min-saude.pt
 Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal
 Rua Dr. Cândido Pinho, 5, 4520-211, Santa Maria da Feira

Recebido / Received: 2024/01/03

Aceite / Accepted: 2024/07/22

Publicado / Published: 2024/09/26

REFERÊNCIAS

- Sberna AL, Bouillet B, Rouland A, Brindisi MC, Nguyen A, Mouillot T, et al. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of their application in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2018;35:368-75. doi: 10.1111/dme.13565.
- Dewidar B, Kahl S, Pafili K, Roden M. Metabolic liver disease in diabetes - From mechanisms to clinical trials. *Metabolism.* 2020;111S:154299. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154299.
- Gancheva S, Bierwagen A, Kaul K, Herder C, Nowotny P, Kahl S, et al. Variants in Genes Controlling Oxidative Metabolism Contribute to Lower Hepatic ATP Independent of Liver Fat Content in Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2016;65:1849-57. doi: 10.2337/db16-0162.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol.* 2024;29:101133. doi: 10.1016/j.aohep.2023.101133.
- Ratziu V, Boursier J; AFEF Group for the Study of Liver Fibrosis. Confirmatory biomarker diagnostic studies are not needed when transitioning from NAFLD to MASLD. *J Hepatol.* 2024;80:e51-e52. doi: 10.1016/j.jhep.2023.07.017.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64:73-84. doi: 10.1002/hep.28431.
- Tilig H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14:32-42. doi: 10.1038/nrgastro.2016.147.
- Manka PP, Kaya E, Canbay A, Syn WK. A Review of the Epidemiology, Pathophysiology, and Efficacy of Anti-diabetic Drugs Used in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci.* 2021;66:3676-88. doi: 10.1007/s10620-021-07206-9.
- Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Agrawal R, Kaur I, Younossi Z, et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci.* 2013;58:3017-23. doi: 10.1007/s10620-013-2743-5.
- Dougherty JA, Guirguis E, Thornby KA. A Systematic Review of Newer Antidiabetic Agents in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Pharmacother.* 2021;55:65-79. doi: 10.1177/1060028020935105.
- Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, Yang W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord.* 2022;22:63. doi: 10.1186/s12902-022-00980-1.
- Ma X, Liu S, Zhang J, Dong M, Wang Y, Wang M, Xin Y. Proportion of NAFLD patients with normal ALT value in overall NAFLD patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2020;20:10. doi: 10.1186/s12876-020-1165-z.
- Corey KE, Klebanoff MJ, Tramontano AC, Chung RT, Hur C. Screening for nonalcoholic steatohepatitis in individuals with type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Dig Dis Sci.* 2016;61:2108-17. doi: 10.1007/s10620-016-4044-2.
- Noureddin M, Jones C, Alkhoury N, Gomez EV, Dieterich DT, Rinella ME, et al. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Persons with Type 2 Diabetes in the United States Is Cost-effective: A Comprehensive Cost-Utility Analysis. *Gastroenterology.* 2020;159:1985-7.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.050.
- Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology.* 2007;46:32-6. doi: 10.1002/hep.21669.
- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67:328-57. doi: 10.1002/hep.29367.
- Eslam M, Sarin SK, Wong VW, Fan JG, Kawaguchi T, Ahn SH, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int.* 2020;14:889-919. doi: 10.1007/s12072-020-10094-2.
- Petta S, Wong VW, Cammà C, Hiriart JB, Wong GL, Marra F, et al. Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values. *Hepatology.* 2017;65:1145-55. doi: 10.1002/hep.28843.
- Jafarov F, Kaya E, Bakir A, Eren F, Yilmaz Y. The diagnostic utility of fibrosis-4 or nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score combined with liver stiffness measurement by fibroscan in assessment of advanced liver fibrosis: a biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32:642-9. doi: 10.1097/MEG.0000000000001573.
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al.

- The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45:846-54. doi: 10.1002/hep.21496.
21. Pandeyarajan V, Gish RG, Alkhoury N, Nouredin M. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Primary Care Clinic. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;15:357-65.
 22. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan WK, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:362-73. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30383-8.
 23. Sumida Y, Yoneda M, Ogawa Y, Yoneda M, Okanoue T, Nakajima A. Current and new pharmacotherapy options for non-alcoholic steatohepatitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21:953-67. doi: 10.1080/14656566.2020.1744564.
 24. Brunton SA. The potential role of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in the early treatment of type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*. 2015;69:1071-87. doi: 10.1111/ijcp.12675.
 25. Akuta N, Kawamura Y, Watanabe C, Nishimura A, Okubo M, Mori Y, et al. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor on histological features and glucose metabolism of non-alcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus. *Hepatol Res*. 2019;49:531-9. doi: 10.1111/hepr.13304.
 26. Lee KW, Devaraj NK, Ching SM, Veettil SK, Hoo FK, Deuraseh I, et al. Effect of SGLT-2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease among patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Oman Med J*. 2021;36:e273. doi: 10.5001/omj.2021.62.
 27. Ranjbar G, Mikhailidis DP, Sahebkar A. Effects of newer antidiabetic drugs on nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis: Think out of the box! *Metabolism*. 2019;101:154001. doi: 10.1016/j.metabol.2019.154001.
 28. Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options. *JHEP Rep*. 2019;1:312-28. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.07.002.
 29. Fan H, Pan Q, Xu Y, Yang X. Exenatide improves type 2 diabetes concomitant with non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57:702-8. doi: 10.1590/s0004-27302013000900005.
 30. Dutour A, Abdesselam I, Ancel P, Kober F, Mrad G, Darmon P, et al. Exenatide decreases liver fat content and epicardial adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective randomized clinical trial using magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:882-91. doi: 10.1111/dom.12680.
 31. Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M, Ohsugi M, Yoshida H, Toda N, et al. The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:496453. doi: 10.1100/2012/496453.
 32. Zhang Z, Qi Y, Kong W, Jin Q, Wang X, Dong Y, et al. Efficacy and Clinical Value of Liraglutide for Treatment of Diabetes Mellitus Complicated by Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Med Sci Monit*. 2018;24:7399-404. doi: 10.12659/MSM.911062.
 33. Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, Denimal D, Bouillet B, Fourmont C, et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: The Lira-NAFLD Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:407-15. doi: 10.1210/jc.2016-2775.
 34. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387:679-90. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
 35. Matikainen N, Söderlund S, Björnson E, Pietiläinen K, Hakkarainen A, Lundbom N, et al. Liraglutide treatment improves postprandial lipid metabolism and cardiometabolic risk factors in humans with adequately controlled type 2 diabetes: A single-centre randomized controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:84-94. doi: 10.1111/dom.13487.
 36. Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Taketani H, Ishiba H, et al. Effect of 12-week dulaglutide therapy in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res*. 2017;47:1206-11. doi: 10.1111/hepr.12837.
 37. Cusi K, Sattar N, García-Pérez LE, Pavo I, Yu M, Robertson KE, et al. Dulaglutide decreases plasma aminotransferases in people with Type 2 diabetes in a pattern consistent with liver fat reduction: a post hoc analysis of the AWARD programme. *Diabet Med*. 2018;35:1434-9. doi: 10.1111/dme.13697.
 38. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384:1113-24. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.
 39. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
 40. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:275-86. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X.
 41. Hedrington MS, Davis SN. Oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20:133-41. doi: 10.1080/14656566.2018.1552258.
 42. Forzano I, Varzideh F, Avisato R, Jankauskas SS, Mone P, Santulli G. Tirzepatide: A Systematic Update. *Int J Mol Sci*. 2022;23:14631. doi: 10.3390/ijms232314631.
 43. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398:143-55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
 44. Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, Wilson JM, Nikoioenejad A, Bray R, et al. Effects of novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide on biomarkers of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes. *diabetes care*. 2020;43:1352-5. doi: 10.2337/dc19-1892.
 45. Bril F, Kalavalapalli S, Clark VC, Lomonaco R, Soldevila-Pico C, Liu IC, et al. Response to Pioglitazone in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis With vs Without Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:558-66.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.001.
 46. Gawrieh S, Nouredin M, Loo N, Mohseni R, Awasty V, Cusi K, et al. Saroglitazar, a PPAR- α/γ Agonist, for Treatment of NAFLD: A Randomized Controlled Double-Blind Phase 2 Trial. *Hepatology*. 2021;74:1809-24. doi: 10.1002/hep.31843.
 47. 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: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;165:305-15. doi: 10.7326/M15-1774.
 48. Tokushige K, Ikejima K, Ono M, Eguchi Y, Kamada Y, Itoh Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *Hepatol Res*. 2021;51:1013-25. doi: 10.1111/hepr.13688.