



O papel da vitamina E no tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica

The role of vitamin E in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease

El papel de la vitamina E en el tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica

Lethicya Alves Sousa Carvalho¹, Luiza Araújo Castro¹, Brenda Miranda Aidar², Ana Paula Vilela Miranda¹, Bianca Leite Carnib de Sousa³, Alexandre Sampaio Rodrigues Pereira¹.

RESUMO

Objetivo: Explorar os dados clínicos disponíveis sobre a suplementação da vitamina E no tratamento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DGHNA). **Métodos:** Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, que foi conduzida por meio de uma busca abrangente de artigos em bancos de dados eletrônicos, incluindo PubMed, Medline e Science Direct. A pesquisa foi realizada utilizando combinações de palavras-chave em inglês, como "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease", "supplementation", "treatment" e "vitamin E". A triagem dos artigos foi baseada na data de publicação, abrangendo os últimos 5 anos de pesquisas sobre o tema e o tratamento da DGHNA com vitamina E. **Resultados:** Após realizar a pesquisa de artigos em diversas bases selecionadas, foram encontradas 6 publicações na ScienceDirect, 191 na Medline e 31 na Pubmed, totalizando 222 publicações. Aplicando os critérios estabelecidos neste estudo, foi identificado 13 artigos aptos para esta revisão. O tratamento com a suplementação vitamina E pode reduzir e/ou reverter o quadro de DGHNA. **Considerações finais:** Diante da falta de novas opções terapêuticas mais eficazes, a vitamina E se torna uma alternativa segura e acessível, oferecendo uma perspectiva promissora para pacientes afetados pela DHGNA.

Palavras-chave: DGHNA, Suplementação, Vitamina E.

ABSTRACT

Objective: To explore available clinical data on vitamin E supplementation in the treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). **Methods:** This study consists of an integrative literature review conducted through a comprehensive search of articles in electronic databases, including PubMed, Medline, and Science Direct. The search was performed using combinations of English keywords such as "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease", "supplementation", "treatment," and "vitamin E." Article screening was based on the publication date, covering the last 5 years of research on the topic of NAFLD treatment with vitamin E. **Results:** After conducting the article search across various selected databases, 6 publications were found in ScienceDirect, 191 in Medline, and 31 in PubMed, totaling 222 publications. Applying the criteria established in this study, we identified 13 articles suitable for this review. Treatment with vitamin E supplementation has been shown to reduce and/or reverse the NAFLD condition. **Final considerations:** Faced with the lack of more effective therapeutic options, vitamin E emerges as a safe and accessible alternative, offering a promising outlook for patients affected by NAFLD.

Keywords: NAFLD, Supplementation, Vitamin E.

¹ Centro Universitário de Brasília (UniCEUB), Brasília – DF.

² Universidade Evangélica de Goiás (UniEvangélica), Anápolis – GO.

³ Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia - GO.

RESUMEN

Objetivo: Explorar los datos clínicos disponibles sobre la suplementación de vitamina E en el tratamiento de la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA). **Métodos:** Este estudio consiste en una revisión integradora de la literatura realizada mediante una búsqueda exhaustiva de artículos en bases de datos electrónicas, incluyendo PubMed, Medline y Science Direct. La búsqueda se realizó utilizando combinaciones de palabras clave en inglés, como "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease", "supplementation", "treatment" y "vitamin E". La selección de artículos se basó en la fecha de publicación, abarcando los últimos 5 años de investigaciones sobre el tema y el tratamiento de la EHGNA con vitamina E. **Resultados:** Después de realizar la búsqueda de artículos en diversas bases de datos seleccionadas, se encontraron 6 publicaciones en ScienceDirect, 191 en Medline y 31 en PubMed, con un total de 222 publicaciones. Aplicando los criterios establecidos en este estudio, fue identificado 13 artículos aptos para esta revisión. El tratamiento con suplementación de vitamina E ha demostrado reducir y/o revertir el cuadro de la EHGNA. **Consideraciones finales:** Ante la falta de opciones terapéuticas más efectivas, la vitamina E emerge como una alternativa segura y accesible, ofreciendo una perspectiva prometedora para los pacientes afectados por la EHGNA.

Palabras clave: EHGNA, Suplementación, Vitamina E.

INTRODUÇÃO

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) representa 40% das condições hepáticas em todo o mundo. É caracterizada pelo acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos, manifestando-se em distintos graus de alterações histológicas. Ela se refere ao acúmulo de gordura em mais de 5% dos hepatócitos no interior do fígado, caracterizado pela ausência de outras condições, tais como consumo de álcool, abuso de drogas, infecções por hepatite viral ou presença de doenças genéticas e autoimunes (PENNER N, et al., 2022).

A progressão da doença pode levar à fibrose ou cirrose hepática, aumentando o risco de hepatocarcinoma (JARVIS, H, et al., 2020). Sua etiologia é multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais e individuais. A crescente prevalência global da obesidade está intimamente associada ao aumento da incidência dessa doença, embora a DHGNA magra também tenha sido descrita, consolidando-a como a principal doença hepática crônica na Europa e nos Estados Unidos (OTT-FONTES PR, et al., 2020). A DHGNA emergiu como uma preocupação crescente de saúde pública, apresentando desafios significativos em sua gestão. No cenário em constante evolução da pesquisa médica, a busca por estratégias terapêuticas eficazes tem levado à investigação do potencial benefício da vitamina E no tratamento da DHGNA (PRESA N, et al., 2019). A vitamina E, foi descoberta por Katherine J. Bishop e Herbert M. Evans em 1922 como sendo um fator dietético que prevenia a reabsorção fetal em ratos (EVANS HM e BISHOP KS, 1922).

O termo vitamina E se refere a uma família de oito compostos lipofílicos, compreendendo α -, β -, γ - e δ -tocoferol e α -, β -, γ - e δ -tocotrienol, todos caracterizados por um anel de cromanol conectado a uma cadeia lateral alquil saturada, nos tocoferóis, ou a uma cadeia lateral de isopreno insaturada, nos tocotrienóis. A designação das letras gregas é determinada pelo número e posição de até três grupos metil ligados ao anel de cromanol. A cadeia lateral saturada possui três centros quirais, podendo estar em configuração R ou S, resultando em oito estereoisômeros distintos (RRR, RRS, RSR, SRR, RSS, SRS, SSR e SSS). Embora todos os oito congêneres estejam presentes na dieta e sejam absorvidos pelo organismo, apenas o α -tocoferol (α T) em sua conformação RRR é retido seletivamente e incorporado em VLDL (KAYDEN HJ e TRABER MG, 1993), ao passo que os congêneres não- α T são preferencialmente metabolizados e excretados (FRANK J, et al., 2008; GREBENSTEIN N, et al., 2014).

Dessa forma, a investigação sobre a eficácia da vitamina E como uma intervenção terapêutica assume relevância significativa, uma vez que esta vitamina possui propriedades antioxidantes que podem influenciar positivamente a progressão da doença. Além disso, a complexidade multifatorial da DHGNA, que abrange desde aspectos genéticos até questões ambientais, torna crucial a identificação de estratégias de tratamento acessíveis e efetivas. Compreender o papel específico da vitamina E não apenas enriquece a base de conhecimento sobre as opções terapêuticas disponíveis, mas também pode contribuir para o desenvolvimento de abordagens mais personalizadas e eficientes no manejo dessa condição hepática desafiadora.

Ao explorar os dados clínicos disponíveis, possíveis mecanismos de ação e considerações sobre a segurança da suplementação de vitamina E, este artigo busca fornecer informações valiosas para profissionais de saúde envolvidos no manejo da DHGNA. A compreensão abrangente desses aspectos é crucial para orientar as decisões clínicas, otimizando assim a abordagem terapêutica para pacientes afetados por esta condição hepática desafiadora. Visto isso, o objetivo deste estudo é explorar os dados clínicos disponíveis sobre a suplementação da vitamina E no tratamento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DGHNA).

MÉTODOS

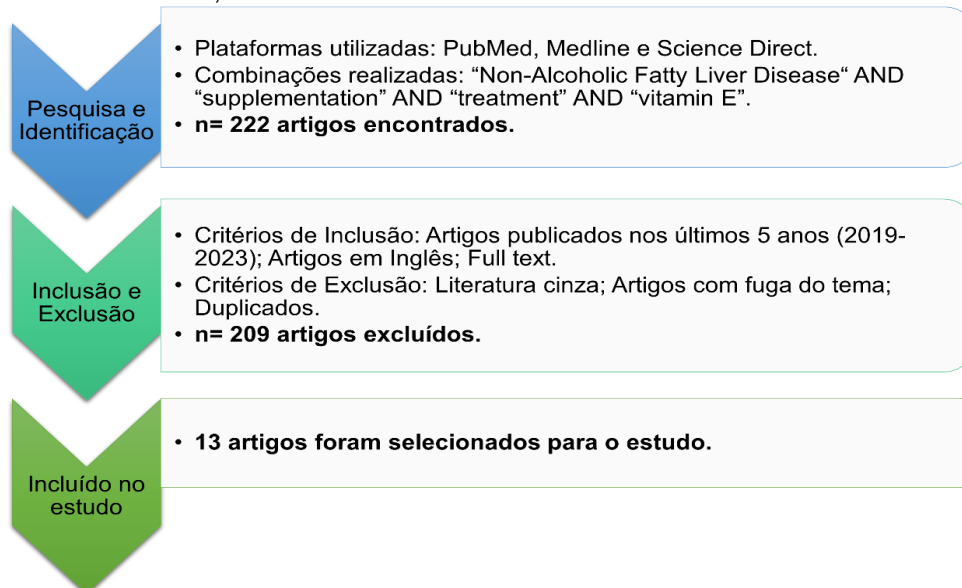
O presente estudo é uma revisão que integra dados da literatura, onde foram realizadas a busca de artigos em bancos de bases eletrônicas, como PubMed, Medline e Science Direct. Em cada plataforma foram utilizadas as combinações das palavras-chaves em inglês: “Non-Alcoholic Fatty Liver Disease”, “supplementation”, “treatment” e “vitamin E”. Os descritores citados foram usados apenas na língua inglesa e podem ser encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

Em seguida foi feita uma triagem dos artigos por meio da data de publicação, onde considerou-se os últimos 5 anos (2019-2023) de pesquisa sobre o tema. Estudos da literatura cinza como, registros, revisões de literatura, relatórios técnicos, protocolos e literatura não inglesa (resumos e teses acadêmicas), artigos duplicados e que não estavam escritos em inglês foram excluídos. Após esta etapa, títulos e resumos foram selecionados por meio de uma leitura individual ou o texto completo, em alguns casos, garantindo que os resultados fossem relevantes para o tema. Durante a leitura dos artigos foi realizada a montagem de uma planilha no Excel 2019, onde as seguintes variáveis foram utilizadas para a confecção dos quadros deste estudo, título, autores, ano, alvo do estudo, dose, forma de tratamento e principais resultados.

RESULTADOS

Após a busca dos artigos nas diferentes bases selecionadas foram identificadas 6 publicações na ScienceDirect, 191 na Medline e 31 na Pubmed, com um total de 222 publicações. A partir dos critérios definidos neste estudo, 13 artigos foram considerados aptos para esta revisão, conforme apresentado na (Figura 1).

Figura 1- Fluxograma de identificação e seleção dos artigos triados nas bases de dados PubMed, Medline e Science Direct.



Fonte: Alves L, et al., 2024.

Dos 13 artigos selecionados, 53,85% relatam o tratamento para DHGNA somente com a suplementação de vitamina E, enquanto que 46,15 deles relacionam a vitamina E com outros compostos, como por exemplo, silimarina, pentoxifilina, hidroxitirosol e telmisartan. Os valores da dose de vitamina E foram variáveis e não existiu um consenso na unidade de medida, como pode ser observado no **Quadro 2**.

Quadro 2 – Doses de vitamina E suplementadas durante o tratamento da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA).

Autor	Dose de vitamina E
Presa N, et al. (2018)	0,5 g/kg
Bai Y, et al. (2023)	30 UI/kg/dia
Penera N, et al. (2022)	10 mg/kg
Poulos JE, et al. (2022)	200 UI
Yodoshi T, et al. (2020)	Não específica
Zhao B, et al. (2023)	75mg/kg
Lahmi A, et al (2023)	200 mg/kg
Scorletti E, et al. (2022)	Não específica
Kedarisetty C K, et al. (2021)	800 UI/dia
Mosca A, et al. (2021)	Não específica
Podszun MC, et al. (2020)	200-800 UI/dia
Alam S, et al. (2020)	200-800 UI/dia
Hasenour CM, et al. (2020)	500 UI /kg

Fonte: Carvalho LAS, et al., 2024.

Após análise dos artigos, identificou-se que 46,15% é feito com ratos e/ou camundongos e no geral, os autores investigam se a suplementação de vitamina E atenua o desenvolvimento da DHGNA, após a indução da mesma com comida rica em gordura. Ainda, 53,85% dos estudos são realizados com humanos, que vão desde metodologias mecanicistas, investigando as vias de acumulação de triglicerídeos intra-hepáticos à normalização da alanina aminotransferase (ALT) e sua redução. Apenas um dos artigos selecionados abordam sobre a DHGNA na pediatria, onde 151 crianças que já tinham o diagnóstico da doença foram acompanhadas durante o estudo que durou de 6 a 24 meses. Nele, foram investigados os valores de fosfatase alcalina (ALP), o grau de esteatose e a ALT.

Os principais resultados dos estudos estão relacionados a redução do estresse oxidativo no fígado, da inflamação, do acúmulo de gordura hepática, do balonismo de hepatócitos e dos níveis de triglicerídeos. Diminuição da ALT e do aspartato aminotransferase (AST), dos triglicerídeos intra-hepáticos e do grau de esteatose. Além disso, a vitamina E pode causar a melhora da homeostase metabólica e do estado pró-inflamatório do fígado, entre outros que podem ser observados no (**Quadro 2**). Neste estudo não se encontrou nenhum artigo que obteve como resultado a redução da fibrose em humanos, apenas em camundongos.

Quadro 2 - Síntese dos principais achados sobre a suplementação da vitamina E no tratamento de DHGNA.

N	Autor	Principais achados
1	Presa N, et al. (2018)	Redução do estresse oxidativo no fígado, inflamação e fibrose
2	Bai Y, et al. (2023)	Redução do acúmulo de gordura hepática, do balonismo de hepatócitos e dos níveis de triglicerídeos
3	Penera N, et al. (2022)	Redução da Fibrose
4	Poulos JE, et al. (2022)	Não houve resultados em relação a vitamina E (tendência na redução de níveis séricos de glicose e insulina)
5	Yodoshi T, et al. (2020)	Redução da Alanina Aminotrasferase (ALT) e do grau de esteatose
6	Zhao B, et al. (2023)	Redução da doença hepática gordurosa não alcoólica

7	Lahmi A, et al (2023)	Redução da AST, ALT, ferritina e gene MAPK
8	Scorletti E, et al. (2022)	Proteção contra o desenvolvimento de DHGNA
9	Kedarisetty C K, et al. (2021)	A combinação reduz a fibrose, com melhor homeostase metabólica e melhoria do estado pró-inflamatório
10	Mosca A, et al. (2021)	Redução da inflamação sistêmica relacionada a DHGNA, melhora na esteatose e hipertrigliceridemia
11	Podszun MC, et al. (2020)	Redução de triglicerídeos intra-hepáticos
12	Alam S, et al. (2020)	Redução na esteatose e inflamação lobular
13	Hasenour CM, et al. (2020)	A vitamina E não preveniu a progressão da NASH

Fonte: Carvalho LAS, et al., 2024.

DISCUSSÃO

As principais formas de diagnosticar a DHGNA envolvem uma combinação de métodos clínicos, laboratoriais e de imagem. Inicialmente, a avaliação clínica inclui a análise detalhada do histórico médico do paciente, especialmente em relação a fatores de risco como obesidade, diabetes e dislipidemia. Exames laboratoriais, como a medição das enzimas hepáticas e a avaliação do perfil lipídico, são cruciais para identificar possíveis anormalidades hepáticas (CHEN BR e PAN CQ, 2022; RIVERA J, et al., 2023). Contudo, o diagnóstico definitivo muitas vezes requer métodos de imagem, como a ultrassonografia abdominal, que pode revelar a presença de esteatose hepática.

A elastografia hepática, que avalia a rigidez do tecido hepático, é outra ferramenta útil na detecção de fibrose associada à DHGNA. Em casos mais complexos, a ressonância magnética e a biópsia hepática podem ser indicadas para uma avaliação mais aprofundada das alterações histológicas e do grau de comprometimento do fígado (GIGI E, et al., 2023). A combinação criteriosa desses métodos é crucial para assegurar um diagnóstico preciso e, assim, possibilitar uma intervenção terapêutica efetiva e personalizada.

Na presença de esteatose hepática, observa-se um aumento no influxo de ácidos graxos provenientes da circulação sanguínea e/ou da lipogênese de novo, frequentemente acompanhado por uma redução na oxidação de ácidos graxos. Indivíduos com DHGNA frequentemente apresentam uma diminuição nos complexos da cadeia respiratória mitocondrial, o que resulta em um aumento na geração de espécies reativas de oxigênio (ROS). Esse aumento de ROS pode levar ao estresse oxidativo que se manifesta quando há uma disparidade entre a geração de espécies reativas de oxigênio e os mecanismos de defesa antioxidante (PODSZUN MC, et al., 2020). No contexto hepático, a elevação do estresse oxidativo e a presença de inflamação crônica são identificadas como características cruciais no avanço da esteatose hepática simples para a DHGNA (PRESA N, et al., 2018).

O tratamento da DHGNA adota uma abordagem abrangente com o propósito de atenuar a esteatose hepática e impedir a progressão para estágios mais avançados da enfermidade. A modificação do estilo de vida emerge como uma peça central nesse contexto, compreendendo alterações na alimentação, aumento da atividade física e a redução de elementos de risco, tais como obesidade e resistência à insulina. Estratégias nutricionais, incluindo dietas com reduzido teor de gordura saturada e açúcares refinados, têm evidenciado efeitos benéficos na diminuição da gordura no fígado e na melhoria dos indicadores metabólicos (BAI Y, et al., 2023).

Além disso, os estudos atuais, têm investigado o potencial terapêutico de diferentes medicamentos no tratamento da DHGNA, como a pioglitazona e a pentoxifilina, que em particular, têm sido consideradas, especialmente em pacientes com DHGNA associada à resistência à insulina (DE OLIVEIRA LB EDOS SANTOS TORRES MR, 2021). Kedarisetty CK et al. (2021), buscaram compreender a eficácia na combinação de pentoxifilina, que possui capacidade de reduzir a inflamação e fibrose hepática, com a vitamina E em pacientes com DHGNA. Ao final do estudo, eles concluíram que quando suplementadas em conjunto há uma maior eficácia na regressão da fibrose em comparação com a suplementação apenas de vitamina E. Já, Lahmi A, et al. (2023) tiveram como conclusão, que pacientes com doença hepática gordurosa podem se

beneficiar do uso de suplementos de vitamina E e timol, dada a falta de alternativas terapêuticas mais eficazes. Esse achado destaca a importância potencial desses compostos na gestão da DHGNA, fornecendo uma alternativa viável para aqueles que enfrentam desafios na modificação do estilo de vida.

O uso da vitamina E emerge como uma estratégia promissora, revelando benefícios substanciais com base nas evidências apresentadas nos artigos deste estudo. Eles destacam que o potencial antioxidante lipossolúvel da vitamina E, não apenas melhora a lesão hepática, mas também exerce um impacto significativo na redução da esteatose, um aspecto crucial da DHGNA (ALAM S, et al, 2020). Uma observação essencial é a redução bem-sucedida dos níveis de triglicerídeos intra-hepáticos (IHTG) após o tratamento com essa vitamina.

A diminuição relativa de $\geq 25\%$ no IHTG, detectada por meio de espectroscopia de ressonância magnética, destaca a eficácia da vitamina E na mitigação da acumulação de lipídios no fígado (PODSZUN MC, et al.,2020). Os experimentos *in vitro*, utilizando células HepG2 e hepatócitos humanos primários, fortaleceram a evidência ao mostrar que o αT (vitamina E) inibe a lipogênese hepática de novo (DNL) induzida pela glicose, influenciando o processamento de SREBP¹ e a expressão gênica lipogênica. Este mecanismo, dependente da capacidade antioxidante do αT , sugere uma interação direta entre o antioxidante e os processos metabólicos responsáveis pela esteatose hepática (PODSZUN MC, et al.,2020).

Por meio dos estudos foi observado que a redução significativa nos níveis de estresse oxidativo (OS) e a positiva regulação de enzimas antioxidantes, como Superóxido Dismutase (SOD) e Glutathiona Peroxidase (GSH-Px), enfatizam ainda mais o papel crucial do αT na promoção do equilíbrio redox e na proteção contra danos hepáticos associados à DHGNA (DELLI BOVI AP, et al, 2021). Yodoshi T, et al. (2020) concluíram em seu estudo que o tratamento com vitamina E apresentou uma resposta significativa de ALT em 38% das crianças estudadas. Além disso, observou-se uma associação entre os níveis séricos basais de ALP e o grau de esteatose com a resposta ao tratamento. Esses resultados sugerem que a vitamina E pode ter um impacto positivo na normalização dos níveis de ALT em crianças com a condição estudada, sendo que características específicas, como os níveis iniciais de ALP e a gravidade da esteatose, podem influenciar a eficácia do tratamento.

A ALT e a AST são enzimas hepáticas cruciais para o funcionamento adequado do fígado, ambas desempenham papéis importantes na avaliação da saúde hepática. Essas enzimas são liberadas no sangue em resposta a danos nas células hepáticas, sendo frequentemente utilizadas como marcadores de lesão hepática e disfunção. Em condições normais, a ALT está presente em quantidades mínimas na corrente sanguínea. No entanto, quando ocorre lesão hepática, a ALT é liberada, elevando os níveis sanguíneos e indicando problemas no fígado. Portanto, os níveis de ALT são frequentemente monitorados para diagnosticar e avaliar a progressão de doenças hepáticas, incluindo a DHGNA (LAHMI A, et al., 2023). Similarmente, a AST é outra enzima hepática, mas também está presente em outros órgãos, como músculos e coração. Elevações nos níveis de AST podem indicar lesões no fígado, mas também podem estar relacionadas a condições que afetam outros órgãos. Na DHGNA, o aumento dessas enzimas muitas vezes reflete a inflamação e o dano hepático associados à condição (YODOSHI T, et al., 2020).

A relevância da monitorização dessas enzimas na DHGNA reside na habilidade de avaliar o alcance do dano hepático e orientar estratégias terapêuticas. A observação regular dos níveis de ALT e AST oferece insights valiosos sobre a evolução da doença, possibilitando ajustes nas abordagens terapêuticas conforme necessário. Adicionalmente, essas enzimas desempenham um papel crucial no diagnóstico precoce e na prevenção de complicações mais graves associadas à DHGNA, permitindo intervenções oportunas para aprimorar a saúde hepática global do paciente.

A suplementação de vitamina E, embora tenha sido estudada em contextos terapêuticos para a DHGNA, não demonstrou consistentemente redução na fibrose hepática em humanos. A fibrose hepática é um processo caracterizado pelo acúmulo excessivo de tecido cicatricial no fígado, resultante de danos persistentes. Na DHGNA é uma etapa crucial que pode levar a complicações graves, como cirrose (ALAM S, et al., 2020). Portanto, apesar dos benefícios potenciais da vitamina E na DHGNA, é importante explorar

abordagens adicionais para enfrentar a progressão da fibrose e melhorar os desfechos clínicos nessa condição hepática. Penea N, et al. (2022) utilizaram um modelo de rato com fibrose associada à DHGNA, eles foram tratados com hidroxitirosol associado a Vitamina E, como resultado eles observaram uma significativa diminuição no padrão de fibrose tanto em avaliações histológicas quanto na expressão gênica. Apesar do resultado positivo, os autores reforçam que o achado é fruto de um estudo pioneiro, com isso, são necessários mais trabalhos com esta vertente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Numa perspectiva mais ampla, a conclusão dos estudos fornece uma visão otimista sobre a eficácia do tratamento com vitamina E na DHGNA. Além de seus efeitos positivos na redução da esteatose, essa vitamina tem impacto na progressão da fibrose hepática, sugerindo que seu uso pode ter implicações não apenas na gestão da esteatose, mas também na prevenção de complicações mais avançadas da DHGNA. Portanto, a partir dessas observações ficam claros que os benefícios do uso de vitamina E no tratamento da DHGNA são robustos e multidimensionais. Desde a redução dos triglicerídeos intra-hepáticos até a modulação de processos metabólicos e a proteção contra estresse oxidativo, a vitamina E se destaca como uma intervenção terapêutica significativa. No entanto, é crucial continuar pesquisas para elucidar completamente os mecanismos subjacentes e otimizar as abordagens terapêuticas para beneficiar amplamente os indivíduos afetados pela DHGNA.

REFERÊNCIAS

1. ALAM S, et al. Effect of telmisartan and vitamin E on liver histopathology with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, open-label, noninferiority trial. *JGH Open*, 2020; 4(4): 663-669.
2. BAI Y, et al. Aerobic exercise and vitamin E improve high-fat diet-induced NAFLD in rats by regulating the AMPK pathway and oxidative stress. *European Journal of Nutrition*, 2023; 1-12.
3. CHEN BR e PAN CQ. Non-invasive assessment of fibrosis and steatosis in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 2022; 46(1): 101755.
4. DELLI BOVI AP, et al. Oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease. An updated mini review. *Frontiers in medicine*, 2021; 8: 165.
5. DE OLIVEIRA LB e DOS SANTOS TORRES MR. Prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica apontada por ultrassonografia em pacientes com diabetes tipo 2 hospitalizados. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 2021; 20(2): 307-313.
6. EVANS HM e BISHOP KS. On the existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction. *Science*, 1922; 56(1458): 650-651.
7. FRANK J, et al. Sex differences in the inhibition of γ -tocopherol metabolism by a single dose of dietary sesame oil in healthy subjects. *The American journal of clinical nutrition*, 2008; 87(6): 1723-1729.
8. GIGI E, et al. The clinical significance of transient elastography and cap in the diagnosis and surveillance of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 2023; 78: S730.
9. GREBENSTEIN N, et al. α -Tocopherol transfer protein is not required for the discrimination against γ -tocopherol in vivo but protects it from side-chain degradation in vitro. *Molecular nutrition & food research*, 2014; 58(5): 1052-1060.
10. HASENOUR CM, et al. Vitamin E does not prevent Western diet-induced NASH progression and increases metabolic flux dysregulation in mice. *Journal of Lipid Research*, 2020; 61(5): 707-721.
11. JARVIS H, et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS medicine*, 2020; 17(4): 1003100.
12. KAYDEN HJ e TRABER MG. Absorption, lipoprotein transport, and regulation of plasma concentrations of vitamin E in humans. *Journal of lipid research*, 1993; 34(3): 343-358.
13. KEDARISSETTY CK, et al. Efficacy of combining pentoxifylline and vitamin E versus vitamin E alone in non-alcoholic steatohepatitis - A randomized pilot study. *Indian Journal of Gastroenterology*, 2021; 40: 41-49.
14. LAHMI A, et al. Comparative effects of thymol and vitamin E on nonalcoholic fatty liver disease in male Wistar rats. *Brazilian Journal of Biology*, 2023; 84.

15. MOSCA A, et al. Antioxidant activity of Hydroxytyrosol and Vitamin E reduces systemic inflammation in children with paediatric NAFLD. *Digestive and Liver Disease*, 2021; 53(9): 1154-1158.
16. OTT-FONTES PR, et al. Comparison of the severity of non-alcoholic fatty liver disease in diabetic and non-diabetic obese patients. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 2020; 47.
17. PANERA N, et al. Combination treatment with hydroxytyrosol and vitamin e improves nafld-related fibrosis. *Nutrients*, 2022; 14(18): 3791.
18. PODSZUN MC, et al. Vitamin E treatment in NAFLD patients demonstrates that oxidative stress drives steatosis through upregulation of de-novo lipogenesis. *Redox Biology*, 2020; 37: 101710.
19. POULOS JE, et al. The effects of vitamin E, silymarin and carnitine on the metabolic abnormalities associated with nonalcoholic liver disease. *Journal of Dietary Supplements*, 2022; 19(3): 287-302.
20. PRESA N, et al. Vitamin E alleviates non-alcoholic fatty liver disease in phosphatidylethanolamine N-methyltransferase deficient mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 2019; 1865(1): 14-25.
21. RIVERA J, et al. SAT-460 - Evaluation of serum biomarkers for the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in the general population: a cross-sectional Spanish population-based study, *Journal of Hepatology*, 2023; 78(1): S693-S694.
22. SCORLETTI E, et al. Dietary vitamin E intake is associated with a reduced risk of developing digestive diseases and nonalcoholic fatty liver disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 2022; 117(6): 927-930.
23. VOGLI S, et al. The Effect of Vitamin E Supplementation on Serum Aminotransferases in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 2023; 15(17): 3733.
24. YODOSHI T, et al. Identifying predictors of response to vitamin E for the treatment of pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of parenteral and Enteral Nutrition*, 2020; 44(7): 1301-1307.
25. ZHAO B, et al. Study on the mechanism of vitamin E alleviating non-alcoholic fatty liver function based on non-targeted metabolomics analysis in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2023; 1-9.