

REVISÃO DE LITERATURA

TERAPÊUTICAS UTILIZADAS NA REGRESSÃO DA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA) E DA ESTEATO HEPATITE NÃO ALCOÓLICA (EHNA)

THERAPEUTICS USED IN THE REGISTRATION OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFL) AND NON-ALCOHOLIC STEATOPATITIS (NASH)



ACESSO LIVRE

Citação: Fleury YFBC, Silva KCO, Moura T, Rippel SR, Turci MA (2020) Terapêuticas utilizadas na regressão da doença hepática gordurosa não alcoólica (dhgna) e da esteato hepatite não alcoólica (ehna). Revista de Patologia do Tocantins, 7(2):.

Instituição: ¹Acadêmicos do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano. ²Docente do curso de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano.

Autor correspondente: Yane Flávia de Barros Curado Fleury, Email: yanefleury@hotmail.com. Rua Professor Moraes, número 72, bairro Savassi. Belo Horizonte, CEP 30150370

Editor: Carvalho A. A. B. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 27 de julho de 2020.

Direitos Autorais: © 2020 Fleury et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

Yane Flávia de Barros Curado Fleury¹, Kamila Cristina de Oliveira Silva¹, Tiago Moura¹, Sara Raquel Rippel¹, Maria Aparecida Turci².

RESUMO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é atualmente a afecção hepática mais comum em todo o mundo. A esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) é a forma mais agressiva da DHGNA, podendo levar à cirrose e suas complicações. Existe uma grande dificuldade na realização mudanças no estilo de vida dos pacientes em geral, tornando necessária a pesquisa de medicamentos eficazes, afim de minimizar complicações da doença. A revisão teve como objetivo avaliar a qualidade de artigos e ao mesmo tempo, a eficácia das terapias consideradas mais promissoras no tratamento da DHGNA, Pioglitazona e Vitamina E, baseado no método PRISMA.

Palavras-chave: treatment; E vitamin; pioglitazone; non alcoholic steatohepatitis; non alcoholic fatty liver

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently the most common hepatic impairment worldwide. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is the most aggressive form of NAFLD, which may lead to cirrhosis and its complications. There is a great difficulty in achieving changes in the lifestyle of patients in general, making it necessary to research effective medications in order to minimize complications of the disease. The review aimed to evaluate the quality of articles and at the same time, the efficacy of therapies considered more promising in the treatment of (NAFLD), pioglitazone and vitamin E based on the PRISMA method.

Keywords: treatment; E vitamin; pioglitazone; non alcoholic steatohepatitis; non alcoholic fatty liver.

INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é atualmente a afecção hepática mais comum em todo o mundo, cuja prevalência aumentou progressivamente nos últimos 10 anos, podendo atingir até 30% da população.¹ No Brasil estudos realizados por Edison Roberto Parise e Helma Pinchemel Cotrim encontraram em torno de 20% de esteatose hepática na população geral.² A esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) é a forma mais agressiva da DHGNA, sendo caracterizada por necrose dos hepatócitos, inflamação lobular e, muitas vezes, fibrose hepática, podendo levar à cirrose e suas complicações.³

A DHGNA geralmente tem um curso clínico relativamente favorável. Contudo, a EHNA evolui muito mais frequentemente para cirrose e carcinoma hepatocelular.⁴

A DHGNA é uma condição poligênica e multifatorial, na qual a associação de genes relacionados é exuberante e a atuação do ambiente, associados à dieta e ao sedentarismo, desempenham papéis fundamentais.⁵ No que se refere à EHNA são fatores que contribuem para a sua progressão: a resistência à insulina com uma liberação aumentada de ácidos graxos livres, estresse oxidativo e ativação de citocinas inflamatórias.³

Um estudo de coorte prospectivo analisou os principais fatores de risco dessas doenças para auxiliar no diagnóstico e início de tratamento. A idade, a circunferência da cintura, os níveis séricos de ALT e os níveis séricos de triglicerídeos e obesidade foram considerados marcadores preditivos eficientes.⁵

Devido à dificuldade que se tem em alterar os hábitos alimentares e o estilo de vida na maioria dos pacientes, é necessária uma abordagem farmacológica a fim de regredir a evolução da EHNA. Como medidas terapêuticas há a Pioglitazona e a Vitamina E.³

A vitamina E é um antioxidante que age sobre TGF- β 1, receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR) e genes reguladores da apoptose. A vitamina E atua na diminuição dos níveis das aminotransferases, além de melhorar a histologia do fígado em pacientes adultos com EHNA, não cirróticos e sem diabetes.⁶

Em uma revisão sistemática, a pesquisa revelou baixa ingestão dietética e baixos níveis de concentração sérica de vitaminas antioxidantes na população estudada. Foi evidenciado que a suplementação de vitaminas A, C e E (antioxidantes) melhorou os marcadores de progressão da doença, como os níveis séricos de alanina aminotransferase e as características histológicas de inflamação lobular e lesão hepatocelular. Isso foi relacionado com o fato de a vitamina E, encontrada no plasma e na partícula de lipoproteína de baixa densidade (LDL colesterol), ter papel protetor para os lipídeos diante da oxidação; e a capacidade da Vitamina C de participar do sistema de regeneração da vitamina.⁷

Estudos de metanálise consideraram que a suplementação de vitamina E tem suma importância para regressão da esteatose e redução da inflamação lobular e até mesmo na fibrose quando comparado com o tratamento de grupos controle.^{4,8}

A Pioglitazona é uma medicação que reduz a resistência à insulina e melhora o controle glicêmico e lipídico, sendo então associada a uma melhora da inflamação e da esteatose. Ainda

não está claro se atua na regressão da fibrose, que é um forte indicador de mortalidade, sendo necessário mais estudos dentro da área.^{9,10}

No entanto, a compreensão da patogênese e da progressão da EHNA têm evoluído a fim de atingir várias novas terapias promissoras e, possivelmente, reverter o estágio de fibrose, tornando a perspectiva futura da terapia medicamentosa mais otimista.⁹

Considerando-se a relevância deste tema e a inexistência de um consenso na literatura, o objetivo desta revisão foi analisar a eficácia das terapêuticas - Vitamina E e Pioglitazona na regressão ou até mesmo no tratamento da EHNA, assim como avaliar a qualidade das revisões sistemáticas analisadas segundo o método PRISMA.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura com seleção de artigos a partir de estratégia de busca definida pela base de dados PUBMED. As palavras chaves utilizadas foram: ("Non alcoholic fatty liver disease" OR NAFL) AND ("vitamin E" OR pioglitazone) AND ("treatment outcome" OR cure). Os autores extraíram os dados de maneira independente. A análise dos dados dos artigos incluiu os critérios: número de participantes incluídos na pesquisa, tempo de uso da Vitamina E e/ou da Pioglitazona, efeitos adversos e a porcentagem de regressão e/ou cura da EHNA comprovada através de exames de imagem. Os estudos selecionados, foram analisados no método PRISMA com o objetivo de avaliar a qualidade das revisões sistemáticas. Os desfechos clínicos a serem estudados foram o impacto do tratamento com a Pioglitazona e a Vitamina E na regressão da EHNA.

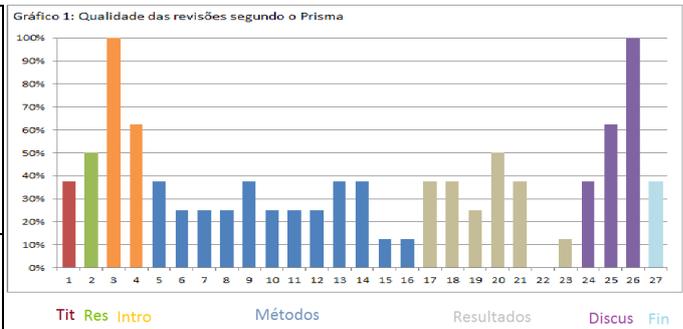
RESULTADOS

Utilizando-se dos critérios de inclusão e itens das recomendações PRISMA o resultado da pesquisa apresentou 8 artigos conforme descrito na tabela 1.

Tabela 1 – Características dos artigos selecionados

Revista; autor(es); ano	Título C	Objetivo
Medicine (Baltimore) Sawangjit R, Chongmelaxme B, Phisalprapa P, et al; 2016	Comparative efficacy of interventions on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis.	Comparar a eficácia da Pioglitazona e da Vitamina E na resolução dos diversos estágios histológicos da EHNA.
Semin Liver Dis Gawrieh S, Chalasani N; 2015	Pharmacotherapy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease	Analisou a eficácia dos agentes farmacológicos na resolução da EHNA.

Drug Des Devel Ther Milic S, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnac I, et all; 2015	Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options.	Investigou a eficácia de variados agentes terapêuticos na segurança a longo prazo na resolução da EHNA.
World Gastroenterology; Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H. et. Al; 2015	Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis.	Revisar as terapias farmacológicas existentes e potenciais para a doença hepática gordurosa não alcoólica/esteatohepatite não alcoólica.
World Gastroenterology; Baran B, Akyüz F; 2014	Non-alcoholic fatty liver disease: what has changed in the treatment since the beginning?	Revisar as opções terapêuticas medicamentosas disponíveis atualmente para tratamento da EHNA e comorbidades.
World Gastroenterology; Juan P Arab, Roberto Candia, Rodrigo Zapata et. Al; 2014	Management of nonalcoholic fatty liver disease: An evidence-based clinical practice review	Construir um consenso entre especialistas chilenos, baseado em uma análise estruturada da literatura atual sobre o manejo adequado de pacientes com doença hepática não alcoólica (DHGNA) na prática clínica.
World Gastroenterology; Del Ben M, Polimeni L, Baratta F; 2014	Modern approach to the clinical management of non-alcoholic fatty liver disease.	Examinar as diferentes abordagens empregadas no tratamento clínico da DHGNA.
Sarkhy AA, Al-Hussaini AA, Nobili V; 2014	Does vitamin E improve the outcomes of pediatric nonalcoholic fatty liver disease? A systematic review and meta-analysis.	Avaliar sistematicamente a eficácia da vitamina E adjuvante nos resultados da EHNA na população pediátrica.



Na classificação por categoria, os itens mais atendidos estão nos tópicos Resumo, Resultados e Discussão dos artigos avaliados. Por outro lado, alguns dos itens que compõem as categorias Título, Métodos e Financiamento foram os menos atendidos segundo os critérios de recomendações PRISMA. O item 22 (Resultados) não foi atendido em nenhum dos 8 artigos avaliados. Já os itens 15, 16 (Métodos), e 23 (Resultados) foram atendidos em poucos estudos (Gráfico 1).

Em relação a eficácia dos medicamentos, Pioglitazona e Vitamina E, no tratamento da DHGNA e EHNA, de maneira geral foram observados melhora nos padrões histológicos (inflamação e esteatose), e queda nos níveis de aminotransferases.(Tabela 2)

Em relação a atuação da Pioglitazona e da Vitamina E no estágio agressivo da DHGNA, que é a EHNA, em que ocorre fibrose hepática, na grande maioria da literatura avaliada não foi evidenciado nenhuma ação de ambas as medicações nesse processo.^{12,14,15,16,17,18}

Dois estudos evidenciaram uma regressão desse processo de fibrose, pelo uso isolado da Pioglitazona, não tendo sido evidenciado os mecanismos da ação da medicação nesse processo.^{11,13}

Em relação ao uso isolado da Vitamina E, observou-se melhora nos padrões histológicos em relação ao placebo, não tendo sido identificadas nenhuma ação no processo de fibrose. Um estudo considerou controversa a atuação isolada da vitamina E.^{11,12,13,14,15,16,17,18}

Foi evidenciado com uso combinado das drogas, melhora nos padrões histológicos (inflamação, esteatose e balonismo hepatocelular), não tendo sido identificados ação no processo de fibrose.¹⁵

Figura1: Itens dos artigos segundo o PRISMA

1º Autor	Ano	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Sawangit R	2016	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Gawrieh S	2015			✓	✓	✓								✓							✓	✓				✓	✓	✓
Milic S	2015			✓																	✓						✓	✓
Takahashi Y	2015		✓	✓	✓																							✓
Baran B	2014			✓																								✓
Arab JP	2014	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓						✓	✓				✓	✓	✓
Del Ben M	2014			✓																							✓	✓
Sarkhy AA	2014	✓	✓	✓					✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	

Analisando-se os artigos foi possível constatar que apenas 3 contemplavam mais da metade dos itens das recomendações PRISMA. A média percentual dos artigos que seguiram as recomendações PRISMA nos artigos selecionados foi de 37,5%. (Gráfico 1)

Tabela 2: Resultados e conclusões dos estudos analisados.

Identificação do estudo	Resultados	Conclusão
1	A Pioglitazona e a Vitamina E apresentaram significativa resolução da EHNA e melhoraram a inflamação e a esteatose por análise histológica. Enquanto que apenas a Pioglitazona melhorou a fibrose em relação ao placebo.	O estudo analisa a eficácia potencial destes medicamentos na melhora de alguns estágios histológicos da EHNA, contribuindo para resolução da mesma.
2	A Pioglitazona evidenciou e melhorou na esteatose, inflamação lobulillar e no balonismo hepatocelular. Já a Vitamina E mostrou melhora na inflamação hepática e quando foi associada a Pioglitazona evidenciou redução dos níveis de ALT, na redução da esteatose e da inflamação. Nenhuma das duas drogas evidenciou efeito significativo na fibrose hepática.	Além do exercício e da perda de peso, a Vitamina E e a Pioglitazona demonstraram eficácia na melhora histológica em pacientes não-diabéticos e não cirróticos.
3	A uso da Pioglitazona levou a melhora no padrão histológico do fígado, incluindo a fibrose. A vitamina E promoveu queda dos níveis de aminotransferase e também melhorou o padrão histológico da EHNA.	Vitamina E e Pioglitazona são atualmente as que apresentam melhor evidência terapêutica na modificação do curso da EHNA, mas ainda há poucas evidências clínicas que comprove a eficácia e/ou segurança destas medicações na resolução da EHNA.
4	A pioglitazona evidenciou melhora nas aminotransferases, inflamação histológica e esteatose, vitamina E evidenciou melhora de parâmetros histológicos. Ambas as medicações não evidenciaram efeitos sobre a fibrose.	Pioglitazona e vitamina E são as melhores opções em pacientes não-diabéticos com EHNA comprovada por biópsia; Vitamina E, pode ser a escolha inicial em pacientes sem resistência à insulina, apesar de seu perfil de segurança questionável.
5	Pioglitazona e vitamina E induziram melhorias significativas nos níveis séricos de aminotransferase e histologia do fígado (esteatose, inflamação, balonismo hepatocelular). Porém não evidenciaram melhorias em relação a fibrose	Pioglitazona e vitamina E parecem ser as medicações mais promissoras. No entanto, devido a presença de efeitos colaterais de seu uso prolongado é necessária uma melhor compreensão da segurança e eficácia destes fármacos antes de serem totalmente incorporados na prática clínica.
6	Foi evidenciado com o uso de vitamina E e pioglitazona reduções nas aminotransferases séricas e melhorias histológicas na esteatose hepática e inflamação (mas não na fibrose). O uso de vitamina E é bem suportado para adultos não diabéticos com EHNA comprovada por biópsia por estudos recentes mostrando melhorias histológicas e resultados laboratoriais. O perfil de segurança da pioglitazona não foi avaliado	As opções terapêuticas atuais estão limitadas às mudanças de estilo de vida e ao uso de Vitamina E e Pioglitazona em pacientes selecionados com EHNA. Todos os pacientes com DHGNA precisam ser avaliados usando uma abordagem focada que considere os riscos de desenvolver doença hepática, diabetes e eventos cardiovasculares.
7	Houve melhora histológica com o uso da Vitamina E em pacientes adultos não-diabéticos com EHNA, mas nenhum dos agentes foi superior ao placebo para atingir o desfecho primário esperado.	A terapia com vitamina E demonstrou uma melhora significativa na esteatose, inflamação, balonismo e na resolução da Esteatohepatite.
8	Estudos conflitantes sobre os efeitos nas alterações histológicas em pacientes que usam vitamina E, mas nenhum ensaio encontrou efeito sobre o estágio da fibrose.	Não houve conclusão definitiva sobre os efeitos benéficos da vitamina E sobre as alterações histológicas e também não encontrou resultados significativos da vitamina E adjuvante sobre o placebo na normalização da ALT sérica.

DISCUSSÃO

Considerando a importância epidemiológica da DHGNA e a gravidade de sua forma mais agressiva, a EHNA, é muito importante que se analise a eficácia das intervenções medicamentosas, afim de que se possa estabelecer e oferecer a população tratamentos mais eficazes, visando reduzir as complicações oriundas dessas doenças.¹

Além disso, os fatores de risco para a EHNA são fatores de alta prevalência na população em geral, fatores como Diabetes mellitus tipo 2 e obesidade, que tem aumentado incidência e prevalência, podendo tornar essas afecções hepáticas cada vez mais comuns.¹⁶

Existe uma dificuldade muito grande em realizar uma mudança de estilo de vida na maioria dos pacientes, por isso, apesar de atividade física, mudança nos hábitos alimentares e perda de peso se mostrarem medidas satisfatórias na prevenção e auxílio no tratamento da DHGNA, entende-se que seja suma importância a introdução de medidas terapêuticas, com o intuito de impedir a progressão da DHGNA para EHNA e até mesmo regredir a evolução dessas.³

Dentre as intervenções medicamentosas avaliadas, a vitamina E e a Pioglitazona são as drogas que vem demonstrando melhores resultados em relação a evolução e até mesmo regressão da doença.

Apesar de a minoria dos estudos avaliados terem evidenciado que a pioglitazona pode apresentar benefícios na regressão do processo de fibrose da EHNA, é importante destacar que foi considerada pela maioria como uma medicação com potencial de melhorar dos padrões histológicos (inflamação, esteatose e balonismo hepatocelular) e redução dos valores de aminotransferases.^{11,12,13,14,15,16,17,18}

Diferente da Pioglitazona, em nenhum artigo avaliado sobre a vitamina E foram evidenciados efeitos sobre o processo de fibrose e apesar de alguns estudos considerarem o seu uso

questionável e sem efeito sob a evolução da doença, a grande maioria evidenciou bons resultados em relação a redução dos padrões inflamatórios e esteatose por análise histológica, além de redução dos níveis de aminotransferases.^{11,12,13,14,15,16,17,18}

Em relação ao perfil de segurança das drogas, tem se considerado questionável para ambas necessitando mais estudos. Foram citados aumento de risco cardiovascular, aumento do risco de câncer de bexiga e perda de massa óssea no uso contínuo da Pioglitazona. Estudos realizados em relação ao uso de vitamina E por dois anos não evidenciaram efeitos colaterais, apesar de ser citado na literatura um possível aumento no risco de câncer de próstata relacionado a medicação.^{11,12,13,14,15,16,17,18}

No que se refere a qualidade das revisões sistemáticas analisadas pelo método PRISMA, concluímos que há uma baixa adesão as recomendações do método e que uma maior adesão a estas recomendações poderia repercutir positivamente na qualidade das revisões sistemáticas publicadas.

CONCLUSÃO

Considerando-se a importância epidemiológica do tema e o aumento da incidência e prevalência de seus fatores de risco associados, deve-se considerar a aplicação da Pioglitazona e da vitamina E na prática clínica, levando em consideração seus efeitos positivos para a doença e potenciais efeitos colaterais. É importante que mais estudos sobre o tema sejam realizados e que aplicação do método PRISMA pode repercutir positivamente na qualidade desses estudos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrade GC, Fuijse LH, Santana JE Filho, Oliveira F, Silda R de C. 4. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in different populations: A clinical and epidemiological study - sample of São José do Rio Preto. Rev Assoc Med Bras (1992). 2016 May-Jun;62(3):218-26. http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/revista_monotemati_co_hepato.pdf
- Perazzo H, Dufour JF. The therapeutic landscape of non-alcoholic steatohepatitis. Liver Int 2016 Oct 11. Xu R, Tao A, Zhang S, Deng Y, Chen G. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015 Mar 15;8(3):3924-34
- Morita S, Neto Dde S, Morita FH, Morita NK, Lobo SM. Prevalence of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis Risk Factors in Patients Undergoing Bariatric Surgery. Obes Surg. 2015 Dec;25(12):2335-43.
- Barb D, Portillo-Sanchez P, Cusi K. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease. Metabolism clinical and experimental 2016 65(8):1183-1195.
- Ued F de V, Weffort VRS. Vitaminas antioxidantes no contexto da doença hepática gordurosa não alcoólica em crianças e adolescentes obesos; Rev. Paul Pediatr 2013;31(4):523-30.
- Sato K, Gosho M, Yamamoto T, Kobayashi Y, Ishii N, Ohashi T, Nakade Y, Ito K, Fukuzawa Y, Yoneda M. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-

- analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2015 Jul-Aug;31(7-8):923-30.
7. Oseini AM, Sanyal AJ. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver Int* 2017 Jan;(37):97-103.
 8. Boettcher E, Csako G, Pucino F, Wesley R, Loomba R. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jan;35(1):66-75.
 9. Sawangjit R, Chongmelaxme B, Phisalprapa P, Saokaew S, Thakkinstian A, Kowdley KV, et al. Comparative efficacy of interventions on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug; 95(32).
 10. Gawrieh S, Chalasani N. Pharmacotherapy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2015 Aug; 35(3): 338 – 348.
 11. Milic S, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnica I, Stanic M, Poropat G, Stimac D, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Aug; 20(9): 4835-4845.
 12. Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, Fukusato T. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2015 Apr; 21(13): 3777-3785.
 13. Baran B, Akyüz F. Non-alcoholic fatty liver disease: what has changed in the treatment since the beginning?. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct; 20(39): 14219-14229.
 14. Arab JP, Candia R, Zapata R, Muñoz C, Arancibia JP, Piniachik J, et al. Management of nonalcoholic fatty liver disease: An evidence-based clinical practice review. *World J Gastroenterol*. 2014 Sep; 20(34): 12182-12201.
 15. Del Ben M, Polimeni L, Baratta F, Pastori D, Loffredo L, Angelico F. Modern approach to the clinical management of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul; 20(26): 8341-8350.
 16. Sarkhy AA, Al-Hussaini AA, Nobili V. Does vitamin E improve the outcomes of pediatric nonalcoholic fatty liver disease? A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2014 May-Jun; 20(3): 143-153.