

Vera Maria dos Santos Gomes Ferreira



UFPE

**FREQÜÊNCIA E FATORES DE RISCO DA DOENÇA
HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM
PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2
ATENDIDOS NO HC-UFPE**

RECIFE, 2008

Vera Maria dos Santos Gomes Ferreira



UFPE

**FREQÜÊNCIA E FATORES DE RISCO DA DOENÇA
HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM
PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2
ATENDIDOS NO HC-UFPE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco; como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

ORIENTADORES

Prof. Dr. José Ricardo Barros Pernambuco

Professor Associado do Departamento de Medicina Clínica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Edmundo de Almeida Lopes Neto

Professor Adjunto do Departamento de Medicina Clínica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco

RECIFE, 2008

Ferreira, Vera Maria dos Santos Gomes

Freqüência e fatores de risco da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 atendidos no HC-UFPE / Vera Maria dos Santos Gomes Ferreira. – Recife: O Autor, 2008.

xv, 79 folhas; il. tab. graf.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Ciências da Saúde, 2008.

Inclui bibliografia, anexos e apêndice.

1. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica –
Diabetes Tipo 2. I Título

616.36

CDU (2.ed.)

UFPE

616.362

CDD (22.ed.)

CCS2008-121



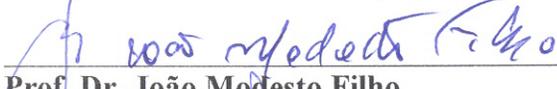
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE VERA MARIA DOS SANTOS GOMES FERREIRA, ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, TURMA INICIADA EM 2006 (DOIS MIL E SEIS)

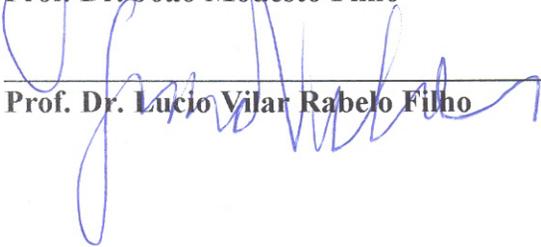
Às nove horas, do dia vinte e sete de agosto de dois mil e oito, no Auditório do Prédio das Pós-Graduações do CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Prof^o. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto, o trabalho de Defesa de Dissertação, da mestranda Vera Maria dos Santos Gomes Ferreira, para obtenção do **Grau de Mestre em Ciências da Saúde** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: **Dr. Edgar Guimarães Victor**, na qualidade de Presidente, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, **Dr. João Modesto Filho**, do Departamento de Medicina Interna da UFPB e **Dr. Lucio Vilar Rabelo Filho**, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. A Dissertação apresentada versou sobre: "Frequência e Fatores de Risco da doença Hepática Gordurosa não Alcoólica em Pacientes do ambulatório de Diabetes Mellitus no HC UFPE", tendo como orientador o Prof. Dr. José Ricardo Barros Pernambuco, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pela candidata, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pela candidata. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: "Aprovado". Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 27 de agosto de 2008.



Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor (Presidente)



Prof. Dr. João Modesto Filho



Prof. Dr. Lucio Vilar Rabelo Filho

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. José Thadeu Pinheiro

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETOR SUPERINTENDENTE

Prof. George da Silva Telles

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

Prof^a. Jocelene Madruga

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA

COORDENADOR

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

VICE-COORDENADORA

Prof^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

CORPO DOCENTE

Prof^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof^a. Ângela Luiza Pinto Duarte

Prof. Antônio Roberto Leite Campelo

Prof^a. Armele de Fátima Dornelas de Andrade

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof^a. Eliane Ribeiro de Vasconcelos

Prof^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Jair Carneiro Leão

Prof. Jocelene Tenório de Albuquerque Madruga Godoi

Prof. José Ângelo Rizzo

Prof. José Ricardo Barros Pernambuco

Prof^a. Luciane Soares de Lira

Prof. Lúcio Villar Rabelo Filho

Prof. Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva

Prof^a Magdala de Araújo Novaes

Prof^a. Maria de Fátima Militão de Albuquerque

DEDICATÓRIA

A meus pais, que com muito amor, souberam transmitir conhecimento, respeito, dignidade humana; e se empenharam na minha formação profissional.

A Geraldo pelo apoio incansável e afeto.

A Guilherme, Pedro e João pela doçura e compreensão nos momentos de ausência.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela dádiva da vida e um caminho a seguir.

A minha família, pelo carinho, acolhida e aceitação nos momentos difíceis.

Ao Dr. Moacir Britto de Freitas, que dando o primeiro passo possibilitou a realização de de inúmeros sonhos.

Às minhas amigas Dra. Elcy Falcão e Dra. Suzana Vasconcelos, pelo apoio e paciência nas ocasiões em que me ausentei do trabalho.

A todo o grupo da Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFPE, especialmente Dr. Lúcio Villar e Dra Eliane Moura pelo incentivo em todos os momentos.

A Dra. Ana Lúcia Coutinho pelo exemplo de ser humano e excelentes contribuições.

A Dra. Clarice Neuenschwander que me estendeu a mão quando mais precisei.

Aos funcionários do Laboratório do Hospital das Clínicas, particularmente à Janusy, pelo cuidado excepcional com os pacientes e amostras da pesquisa.

À enfermeira Cristina e à auxiliar Brito, que atenciosamente orientaram nossos pacientes durante a pesquisa.

Ao Prof. Ricardo Pernambuco que realizou todos os exames de ultra-sonografia, além de sua serenidade, competência e contribuições como coordenador.

Ao Prof. Edmundo Lopes que além do grande empenho na coordenação do mestrado, sempre esteve disponível a ajudar todos os mestrandos, e ainda pelas colaborações valiosas para realização desta tese.

Aos professores do Mestrado que contribuíram para minha formação.

Às secretárias do Mestrado, Esmeralda e Andréia, sempre solícitas e de extrema boa vontade.

Aos participantes da banca, pela aceitação, disponibilidade e contribuição.

A todos colegas do Mestrado, pela união durante a caminhada, e à Liana, Valdecir,
Cristina e Heloísa pelas sugetões e partilha de idéias.

Enfim, a todos os paciente que participaram do estudo, sem os quais não seria possível
sua realização.

“Eu sou a videira
e vós os ramos.
Aquele que permanece em mim e eu nele
produz muito fruto;
porque sem mim nada podeis fazer.
Não fostes vós que me escolhestes,
mas fui eu que vos escolhi
e vos designei
para irdes e produzirdes fruto
e para que o vosso fruto permaneça,
a fim de que tudo o que pedirdes ao Pai em meu nome
ele vos dê.”

Evangelho de São João, cap.15; v. 5 e 16

“Se não houver frutos,
Valeu a beleza das flores.
Se não houver flores,
Valeu a sombra das folhas.
Se não houver folhas,
Valeu a intenção da semente.”

Henfil (1944-1988)

RESUMO DA DISSERTAÇÃO

Fundamento: No mundo ocidental, onde os hábitos de vida contribuem para o aumento da obesidade, dislipidemia e diabetes, a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) já se tornou a doença hepática crônica mais freqüente, embora seu estudo tenha sido iniciado apenas na década de 1980. A DHGNA está fortemente associada com estados de resistência insulínica (RI) e quando associada ao Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), sua prevalência é de 35 a 75% dos indivíduos. Nestes pacientes, sua progressão a uma fase mais agressiva também é uma realidade, além dessa associação ser apontada por estudos recentes como fatores de risco cardiovascular e aumento de mortalidade.

Objetivos: Identificar a freqüência da DHGNA em pacientes com DM2, descrevendo características clínicas e laboratoriais através da identificação de seus fatores de risco.

Métodos: Inicialmente foi realizada uma revisão do tema, baseada em artigos publicados em periódicos científicos constantes no Medline, Pubmed, Lilacs e Google acadêmico; resultando no artigo de revisão. Posteriormente foram estudados 78 pacientes com DM2, de ambos os sexos, com idade entre 33 a 77 anos, que freqüentaram o ambulatório de DM2 do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), durante o período de julho a dezembro de 2007. Foram excluídos aqueles em uso de drogas hepatotóxicas, consumo excessivo de álcool, marcadores virais para hepatites B e C positivos e outras doenças hepáticas. Todos os pacientes foram submetidos à anamnese, exame físico, avaliação do perfil glicêmico e lipídico, enzimas hepáticas, “Homeostasis Model Assessment” (HOMA) e dosagem do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). A DHGNA foi diagnosticada através de ultrasonografia. Também foram avaliadas as variáveis peso, altura, circunferência abdominal, Índice de Massa Corpórea (IMC), Síndrome Metabólica (SM) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). Os dados foram submetidos à análise estatística e comparados resultando no artigo original.

Resultados: O primeiro artigo descreveu a revisão do tema “Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Diabetes Mellitus Tipo 2”. O segundo artigo, original, “Freqüência e Fatores de Risco da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2” identificou uma freqüência de esteatose hepática (EH) em 42,3% dos pacientes e as variáveis IMC, obesidade abdominal, dosagem de insulina, AST, ALT, γ GT, ácido úrico, triglicérides, HAS, SM, HOMA e TNF- α apresentaram diferenças estatisticamente significantes no grupo com esteatose.

Conclusão: A DHGNA é freqüente em pacientes com DM2, que apresentaram HAS, SM, IMC, obesidade abdominal, enzimas hepáticas, ácido úrico, TNF- α e HOMA, mais elevados nos pacientes com EH do naqueles sem EH.

Palavras-chave: Esteatose hepática, diabetes tipo 2, resistência insulínica, HOMA TNF- α .

DISSERTATION ABSTRACT

Proposal: In the Western world, where the lifestyle has contributed to an increase in obesity, dyslipidemia and diabetes, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) has already become the most common chronic liver disease, despite studies about it having only begun in the 1980s. NAFLD is closely linked to cases of insulin resistance (IR), and when linked with Type 2 Diabetes (T2D) its prevalence is between 35 to 75% of patients. These patients often suffer from a worsening of the disease, and recent studies have shown this link to contribute to cardiovascular risk and mortality.

Objectives: Identify the frequency of NAFLD in T2D patients, describing clinical and laboratorial characteristics by means of the identification of the risk factors.

Methods: First of all the subject was reviewed, through articles published in current scientific journals on Medline, Pubmed, Lilacs and Google Scholar, which led to the Literature Review. After this a group of 78 DT2 patients were studied between July and December 2007. This group was made up of male and female outpatients of the Hospital das Clínicas – UFPE, aged between 33 to 77 years old. This group did not include patients using hepatotoxic drugs, excessive alcohol drinkers and those with positive markers for hepatitis B or C, or other hepatic diseases. The patients were examined, medical histories were obtained and blood samples were taken to determine blood glucose level, lipid profile, hepatic enzymes, homeostasis model assessment (HOMA) and Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α). The NAFLD diagnosis was made by ultrasound. The following variables were also evaluated: weight, height, abdominal circumference, body mass index (BMI), Metabolic Syndrome (MS) and High Blood Pressure (HBP). The data was subjected to statistical analysis, which led to the original article.

Results: The first article described a review of the topic “Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes”. The second article, the original, “Frequency and Risk Factors of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetes Patients” identified a frequency of hepatic steatosis (HS) in 42.3% of the patients. Furthermore, the variables: BMI, abdominal obesity, insulin dose, AST, ALT, γ GT, uric acid, triglycerides, HBP, MS, HOMA and TNF- α were statistically observed to be considerably different in the group with steatosis.

Conclusion: NAFLD is frequent in T2D patients, who show HBP, MS, BMI, abdominal obesity, hepatic enzymes, uric acid, TNF- α and HOMA, higher in the patients with HS than in those without HS.

Key words: Hepatic Steatosis, type 2 diabetes, insulin resistance, HOMA, TNF- α .

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	xiii
LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS.....	xv
RESUMO DA DISSERTAÇÃO.....	viii
DISSERTATION ABSTRACT.....	ix
APRESENTAÇÃO.....	01
Referências	03
ARTIGO DE REVISÃO	
Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Diabetes Tipo 2.....	05
Resumo.....	06
Abstract.....	07
Introdução.....	08
Epidemiologia da DHGNA.....	09
Patogenia da DHGNA.....	09
Resistência insulínica.....	10
Adiposidade visceral, adipocinas e ácidos graxos livres.....	10
Estresse oxidativo.....	11
Manifestações clínicas e laboratoriais.....	12
Exames de imagem.....	14
Histologia.....	15
Tratamento.....	16
Esteatose, Esteatohepatite e Diabete Tipo 2.....	18
Referências.....	20

ARTIGO ORIGINAL**Freqüência e fatores de risco da Doença Gordurosa Não Alcoólica do Fígado****em pacientes com Diabetes Tipo 2.....28**

Resumo.....	29
Abstract.....	30
Introdução.....	31
Pacientes e Métodos.....	33
População de estudo.....	33
Métodos.....	33
Análise estatística.....	36
Resultados.....	37
Discussão.....	39
Conclusões.....	43
Comentários.....	43
Referências.....	44
Gráfico 1.....	50
Tabela 1.....	51
Tabela 2.....	52
Tabela 3.....	53
Tabela 4.....	54
Tabela 5.....	55
Tabela 6.....	56

ANEXOS.....	57
ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	58
ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	60
ANEXO C - Instrução para publicação do artigo de revisão na Revista Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.....	63
ANEXO D - Instrução para publicação do artigo original na Revista Endocrine Practice.....	72
APÊNDICE.....	76
APÊNDICE A - Questionário utilizado para obtenção dos dados da pesquisa.....	77-79

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
Anti- HCV	Anticorpo anti vírus da Hepatite C
ApoB	Apolipoproteína B
AST	Aspartato aminotransferase
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
EH	Esteatose hepática
ERO	Espécies reativas de oxigênio
γ GT	Gama glutamiltransferase
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb glic	Hemoglobina glicada
HBsAg	Antígeno de superfície da Hepatite B
HC	Hospital das Clínicas
HDL	Lipoproteína do colesterol de alta densidade
HOMA	“Homeostasis Model Assessment”
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IL-6	Interleucina - 6
IMC	Índice de Massa Corpórea
LDL	Lipoproteína do colesterol de baixa densidade
NAFLD	“Nonalcoholic fatty liver disease”
NASH	“Nonalcoholic steatohepatitis”
NHANES	“National Center for Health Statics”

PPAR- γ	Receptor ativado proliferador de peroxime gama
RI	Resistência insulínica
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
USG	Ultra-sonografia
VLDL	Lipoproteína do colesterol de muito baixa densidade

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1	Características clínicas de 78 pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 divididos de acordo com a presença ou ausência de esteatose hepática.....	50
Tabela 2	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes do Ambulatório de Diabetes do Hospital das Clínicas da UFPE-2007.....	51
Tabela 3	Características antropométricas de 78 pacientes com DM2 de acordo com a presença e ausência de esteatose hepática.....	52
Tabela 4	Perfil hepático dos pacientes diabéticos de acordo com a presença ou ausência de esteatose hepática.....	53
Tabela 5	Perfil metabólico dos pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 de acordo com a presença ou ausência de esteatose hepática.....	54
Tabela 6	Comparação dos grupos em relação à presença de Síndrome Metabólica.....	55
Gráfico 1	Distribuição de freqüência de 78 pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 segundo a presença ou ausência de esteatose hepática HC-UFPE, 2007.....	49

APRESENTAÇÃO

Considerada como a expressão hepática da Síndrome metabólica (SM) (1), a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) está presente em 20 a 30% da população geral italiana (2). Encontra-se diretamente correlacionada com a resistência insulínica (RI), obesidade e diabetes (3).

A DHGNA está sendo apontada como fator de risco para Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) (4). Pacientes com diabetes têm uma alta prevalência de doença hepática, assim como pacientes com doença do fígado apresentam uma alta prevalência de diabetes (5). O diagnóstico de certeza da DHGNA é feito pelo achado da deposição de gordura no fígado revelado através da biópsia, o que dificulta o conhecimento de sua real prevalência (6).

Sua apresentação se estende desde a presença de esteatose hepática (EH), de curso benigno, até esteato hepatite, um estado de inflamação que pode progredir para estágios avançados como fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular (7). A progressão da esteatose a graus avançados de esteato hepatite e fibrose se deve a vários fatores de risco, entretanto diabetes é considerado um fator de risco independente associado à fibrose (8).

Cerca de um terço dos pacientes com esteato hepatite apresenta diabetes ou anormalidades no teste de tolerância à glicose (9). A presença da DHGNA é um fator indicativo de diabetes tipo 2 independente de fatores de risco clássicos e em alguns estudos surge como um marcador precoce de aterosclerose, traduzido pelo aumento das enzimas hepáticas precedendo doença cardiovascular. Os mecanismos baseados na associação entre a DHGNA e RI revelam que o metabolismo lipídico prejudicado a nível hepático e o aumento do estresse oxidativo favorecem à deposição de gordura e ativação de várias citocinas, o que levaria à progressão do processo inflamatório e fibrose (7,10).

A prevalência mundial do DM2 atinge números alarmantes atualmente e aumenta com a idade. O total de pessoas com diabetes está projetado de 171 milhões em 2000 para 366 milhões em 2030 (11). Mesmo com o controle da obesidade estima-se o aumento de sua prevalência devido ao envelhecimento da população.

Como a DHGNA está fortemente associada ao DM2, presume-se que sua incidência nesses pacientes irá aumentar com o decorrer do tempo e assim, a possibilidade de estágios mais graves de doença hepática gordurosa e maior possibilidade de risco cardiovascular.

Visando esses aspectos houve o interesse de realizar a pesquisa desse tema em pacientes oriundos do ambulatório de DM2, no Hospital das Clínicas da UFPE.

Este estudo deu origem a dois artigos que compõem a dissertação de mestrado.

O primeiro artigo trata de uma revisão da literatura sobre a DHGNA. Intitulado “Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Diabetes Tipo 2” tem por objetivo destacar a importância da DHGNA como parte de um universo de fatores ligados à RI e risco cardiovascular em uma população já considerada de alto risco e ressaltar a atenção para fases mais graves da doença e morte.

O segundo artigo, original, intitulado “Frequência e fatores de risco da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em pacientes com diabetes tipo 2”, consistiu em um corte transversal em uma amostra de pacientes com DM2 da população do ambulatório do Hospital das Clínicas da UFPE, no período de julho a dezembro de 2007. Teve como objetivo identificar a frequência da DHGNA nestes pacientes e descrever os principais fatores de risco como IMC, obesidade central, HAS, níveis de AST, ALT, ferritina, relação AST/ALT, fosfatase alcalina, γ GT, perfis glicêmico e lipídico, HOMA-R e TNF- α .

Em anexo seguem as normas para publicação de ambos os artigos em suas respectivas revistas. (Anexos 1 e 2).

REFERÊNCIAS

1. Kang Hellan, Greenson JK, Omo JT, Chao C, Peterman D, Anderson L, et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NFLD. *Am J Gastroenterol*. 2006 May;101(10):2247-2253.
2. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Belletani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos Nutrition and Liver Study. *Hepatology*. 2005 April;42:44-52.
3. Albright SE, Bell DS. The liver, liver disease and Diabetes Mellitus. *The Endocrinologist*. 2003 Feb;1(13):58-66.
4. Shibata M, Kihara Y, Taguchi M, Tashiro M, Otsuki M. Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care*. 2007 July;30:2940-2944.
5. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care*. 2007 March;30(3):734-743.
6. Adams A, Angulo P, Lindor K. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ*. 2005 Mar;172(7):899-905.
7. Amarapurkar DN, Amarapurkar AD, Patel ND, Baigal R, Gupte P, Pramanik S. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with diabetes: predictor of liver fibrosis. *Annals of Hepatology*. 2006 March;5(1):30-33.
9. de Alvis N, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears. *Journal of Hepatology*. 2008;48:S104-112.

-
10. Musso G, Gambino R, Bo S, Uberti B, Biroli G, Pagano G, Cassander M. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome?: A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonebese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2008 March;31(3):562-568.
 11. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047-1053.

ARTIGO DE REVISÃO

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Diabetes Tipo 2

Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Type 2 Diabetes

Título resumido: Esteatose Hepática e Diabetes tipo 2

Vera Maria dos Santos Gomes Ferreira

José Ricardo Barros Pernambuco

Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Filho

Serviços de Endocrinologia e Hepatologia do Hospital das Clínicas,

Universidade Federal de Pernambuco

Endereço para correspondência:

Profa. Vera Maria dos Santos G. Ferreira

Departamento de Medicina Clínica do Centro de Ciências da Saúde

da Universidade Federal de Pernambuco

Av. Prof. Moraes Rego, S/N, Cidade Universitária, Recife, PE - Brasil

Tel.:(+5581) 91264365; e-mail: veraendocrino@gmail.com

RESUMO

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é considerada a doença crônica do fígado mais comum nos países ocidentais. Presente em um terço da população geral e em cerca da metade dos pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), está associada com resistência insulínica. O diagnóstico é baseado em exames de imagens, sendo o padrão ouro o histopatológico, o que dificulta o conhecimento real de sua prevalência e como agravante a maioria dos pacientes não apresenta sintomas. Seu tratamento ainda é controverso e baseado em mudanças de estilo de vida.

A farmacoterapia necessita de estudos controlados para comprovação de sua eficácia.

Este artigo de revisão tem por objetivo abranger a relação da Doença Hepática Gordurosa com o Diabetes Mellitus tipo 2. Discute-se de que forma estas duas alterações metabólicas se sobrepõem e como a resistência insulínica assume um fator central na sua patogênese, dirigindo-as para fases mais avançadas com aumento de risco de dano cardiovascular e hepático.

Descritores: Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica, Esteatohepatite Não Alcoólica, Diabetes Tipo 2, Resistência Insulínica.

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is considered the most common chronic liver disease in the Western world. It is found in a third of the general public and in about half of type 2 diabetes patients and is associated with insulin resistance. Diagnostic imaging exams are used, with the benchmark being histopathologic exams. This makes it more difficult to know the real prevalence of NAFLD, and to make matters worse the majority of patients are asymptomatic. The type of treatment is debatable and based on lifestyle changes. Controlled studies are needed to find the most efficient pharmacotherapy.

The aim of this review article is to understand the relationship between NAFLD and type 2 diabetes. It discusses how these two metabolic changes are connected and the central role of insulin resistance in their pathogenesis, leading them to more advanced stages, with a greater risk of cardiovascular and liver damage.

Keywords: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Steatohepatitis Non-alcoholic, Type 2 diabetes, Insulin resistance.

INTRODUÇÃO

Em 1980 o termo Esteato hepatite não alcoólica foi descrito pela primeira vez por Ludwig e colaboradores sendo caracterizada por alterações histopatológicas semelhantes às observadas em pacientes com hepatite alcoólica, porém sem o consumo de álcool (1).

Sabe-se hoje que a enfermidade denominada por Ludwig como Esteato hepatite não alcoólica (Nonalcoholic Steatohepatitis–NASH), constitui parte de uma entidade nosológica bem mais abrangente, a DHGNA, cujo universo se estende desde esteatose (infiltração gordurosa do fígado) até esteato hepatite (esteatose com inflamação e necrose do hepatócito) e cirrose (2).

Atualmente, considerada a doença hepática mais freqüente no ocidente (3), encontra-se em firme associação com obesidade, resistência insulínica (RI), diabetes e outros fatores da síndrome metabólica (SM), como hipertrigliceridemia e níveis séricos reduzidos das lipoproteínas do colesterol de alta densidade (HDL-col) (4).

Pacientes com diabetes apresentam alta prevalência de doença do fígado e pacientes com doença do fígado apresentam alta prevalência de diabetes (5). Estudos recentes sugerem que a presença de DHGNA em pacientes com diabetes tipo 2 pode estar ligada a riscos mais elevados de doença cardiovascular, independente de componentes da SM, embora essa hipótese necessite de verificação em grandes estudos (6).

O manuseio do diabetes em pacientes com doença do fígado é complicado pelas alterações relacionadas ao metabolismo lipídico e sinalização insulínica com seu papel pró-inflamatório, favorecendo a esteatose, esteato hepatite e fases mais avançadas da doença (6-8).

Esse artigo aborda a DHGNA e sua relação com DM2 com suas características clínicas e metabólicas.

EPIDEMIOLOGIA DA DHGNA

A prevalência da DHGNA não é bem conhecida devido a necessidade de avaliação histológica para seu diagnóstico de certeza, além de ocorrer uma grande proporção de pacientes assintomáticos (9).

Cerca de 15 a 20% dos adultos nos países ocidentais apresentam esteatose hepática (EH) na ultra-sonografia. Nos Estados Unidos a DHGNA está presente em 30% da população geral (10). A prevalência da DHGNA aumenta com a idade, elevando-se de 2,6% nas crianças para 26% das pessoas entre 49 a 50 anos na população americana (3). Aproximadamente 5% da população da Europa ocidental tem DM2 e mais da metade da população americana têm sobrepeso ou obesidade, os três principais fatores de risco para DHGNA (9). Esta se faz presente em 76% (11) dos obesos, e em 50% dos diabéticos (12). Diabetes, obesidade e síndrome metabólica são fatores de risco para Esteato hepatite, encontrada em 18,5% das pessoas obesas comparadas com 2,7% dos indivíduos magros e em praticamente 50% dos obesos graves com diabetes (8).

PATOGENIA DA DHGNA

Nos países industrializados a inatividade física e a dieta rica em gorduras estão contribuindo para o aumento da obesidade, inclusive a obesidade central, resistência insulínica e síndrome metabólica (13).

Day e James (14) em 1998 propuseram a hipótese dos “dois impactos” sobre o fígado para explicar a presença de EH leve e sua progressão para inflamação, esteato hepatite e cirrose. O primeiro impacto consiste no acúmulo de gordura no fígado sob a forma de ácidos graxos e triglicérides, ou seja, a esteatose simples-DHGNA em sua forma mais branda. O fígado esteatótico torna-se então vulnerável a danos secundários que podem levar a inflamação hepatocelular e fibrose (segundo impacto).

Vários fatores contribuem para este “segundo impacto”, como estresse oxidativo, hormônios derivados do tecido adiposo (adipocitocinas) e endotoxinas bacterianas derivadas do intestino, dentre outros (15).

Resistência Insulínica

A patogênese da RI é complexa, envolvendo polimorfismo genético, que influencia no grau de secreção de insulina e ação de fatores ambientais como sedentarismo e hábitos dietéticos promotores de obesidade e aparecimento de SM (16,17).

Como resultado da resistência à insulina, há maior síntese e retenção de triglicerídeos dentro do hepatócito, levando à esteatose macrovesicular. É provável que uma menor oxidação de ácidos graxos por disfunção mitocondrial possa contribuir para essa alteração (18).

De outra forma, a hiperinsulinemia associada à RI diminui a síntese da apolipoproteína B-100, componente essencial das lipoproteínas do colesterol de muito baixa densidade (VLDL-col) reduzindo assim o transporte de triglicerídeos para fora do hepatócito (19). A hiperinsulinemia crônica promove lipogênese *de novo* através da regulação de fatores transcriptores lipogênicos e podem ativar citocinas fibróticas, tais como fatores de crescimento do tecido conectivo promovendo inflamação e fibrose hepática (20).

Adiposidade visceral, Adipocinas e Ácidos Graxos Livres

A ligação entre obesidade central e esteatose hepática pode ser explicada pela RI e ação antilipolítica. Os mecanismos pelos quais a adiposidade visceral está associada à RI não estão claros, porém hormônios secretados pelo tecido adiposo exercem importante papel na sensibilização insulínica (21).

A adiponectina apresenta relação positiva com a sensibilidade insulínica e negativa com a gordura abdominal, estimulando o uso da glicose e a oxidação de ácidos graxos pelo fígado. Os níveis séricos de adiponectina estão significativamente mais baixos em pacientes com esteatose e esteato hepatite quando comparados com os dos controles pareados pelo IMC (22-24).

As citocinas inflamatórias fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6) também são secretadas pelo tecido adiposo e estão elevadas na obesidade, diabetes e RI (25). Observa-se maior expressão e produção do TNF- α hepático em pacientes com DHGNA. A produção do TNF- α também está relacionada ao aumento do estresse oxidativo e morte celular no fígado, potencializando o desenvolvimento de fibrose e progressão à Esteato hepatite (26).

A invasão de bactérias intestinais também parece exercer papel na patogênese da esteato hepatite, através da mediação de endotoxinas e TNF- α (26). Em contrapartida, o tratamento com antibiótico oral parece diminuir a intensidade da esteato hepatite (27).

Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo é um dos mecanismos responsáveis pela progressão do dano hepático na DHGNA.

Na esteatose hepática ocorre inibição ineficaz da lipólise pela insulina, resultando no aumento de ácidos graxos, com elevação da β -oxidação mitocondrial destes ácidos graxos e conseqüentemente, maior produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) (28). Os receptores ativados proliferadores do peroxissomo (receptores PPAR- γ) estão presente no tecido adiposo, células beta pancreáticas, endotélio vascular, macrófagos, músculo esquelético, fígado e coração. Sua ativação resulta em aumento da lipogênese no tecido adiposo, o que diminui os ácidos graxos livres séricos e incrementa a massa de tecido gorduroso subcutâneo.

Essa ação, juntamente com a adiponectina, levaria a maior sensibilidade do fígado à insulina, menor conteúdo hepático de gordura e inibição da produção hepática de glicose.

Adicionalmente, os ácidos graxos podem agir como antagonistas do receptor PPAR- γ , aumentando sua oxidação não apenas na mitocôndria, mas também nos microsomos e peroxissomos. O excesso da oxidação de ácidos graxos é o maior contribuinte para o estresse oxidativo no fígado (29). Esse estresse oxidativo, causa portanto, peroxidação de lipídeos na membrana do hepatócito e produção de citocinas que são, em parte, responsáveis pela progressão de esteatose para esteato hepatite e cirrose (30). O TNF- α também contribui para o dano mitocondrial pelo aumento da permeabilidade da membrana da mitocôndria. Como o dano progride (3), os hepatócitos carregados de gordura e a fibrose periportal dificultam o fluxo sanguíneo microvascular no fígado. Esse efeito pode diminuir a oxigenação e a oferta de nutrientes e assim estimular uma resposta inflamatória a um ciclo vicioso de dano hepático e vascularização insuficiente (31).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

A maioria dos pacientes não apresenta sintomas e o diagnóstico é usualmente é feito pela descoberta casual de alterações nas enzimas hepáticas em exame de rotina ou durante investigação de uma doença, ou ainda em exame de imagem para outros fins(19)

Para seu diagnóstico é necessário determinar a quantidade de álcool ingerida pelo paciente. Segundo a “Clinical Single Topic Conference” da Associação Americana para Estudo das Doenças do Fígado realizada em 2003, não existe um limite mínimo rígido para ingestão de álcool (32).

Muitos centros aceitam valores em torno de 14 a 28 unidades de etanol por semana (20 a 40 g/dia em homens e 20g/dia em mulheres; cerca de duas latas de cerveja ou três doses de destilados) enquanto outros utilizam um limite de 7 unidades por semana (10g/dia) ou menos (32).

A sintomatologia é inespecífica, como astenia, mal estar ou desconforto no hipocôndrio direito (33). Pacientes com DHGNA apresentam, na sua maioria, os componentes da SM, definida segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF) (34), como o aumento da circunferência abdominal (acima de 90 cm para homens e 80 cm para mulheres–sul americanos), além da presença de dois dos seguintes parâmetros:

- 1) Aumento dos triglicerídeos acima de 150mg/dl ou tratamento específico para hipertrigliceridemia.
- 2) Redução dos níveis do colesterol da alta densidade (HDL-col) abaixo de 40mg/dl em homens e 50mg/dl para mulheres.
- 3) Aumento da pressão arterial sistêmica acima de 130/85mmHg ou tratamento com anti-hipertensivo.

Quando presentes, as elevações enzimáticas são modestas e restritas a alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST).(15) Dados publicados no NHANES III (Third National Center for Health Statistics- USA) (35) associam significativamente elevações da ALT com RI, DM2 e SM. Ao contrário do que ocorre com a doença alcoólica do fígado, a relação AST/ALT é comumente menor que 1; porém quando este valor é maior que 1 há necessidade de uma investigação cuidadosa, pois associado a diabetes e obesidade, a possibilidade de fibrose hepática é elevada (31). Elevações moderadas da fosfatase alcalina e da gama glutamil transpeptidase (γ GT) são freqüentes. Por outro lado, os níveis de bilirrubinas e tempo de protrombina são comumente normais, estando elevados apenas nos cirróticos (3).

Dependendo da etiologia da DHGNA, observa-se freqüentemente elevação dos lipídeos séricos sobretudo hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Pacientes com DM2 usualmente apresentam um perfil peculiar de dislipidemia com hipertrigliceridemia, aumento da apolipoproteína B e HDL-col baixo (36).

A ferritina sérica geralmente encontra-se aumentada nos pacientes com a DHGNA, parecendo haver relação da sua progressão com as fases mais avançadas. Pacientes com esteatohepatite podem apresentar uma sobrecarga de ferro hepático acompanhado de aumento da saturação da transferrina (37).

O “Homeostasis Model Assessment” (HOMA) é um modelo utilizado para avaliação da resistência insulínica (HOMA-R), que utiliza níveis de glicemia e insulina séricos para seu cálculo, apresentando uma boa correlação com o “Clamp euglicêmico”, teste considerado como padrão ouro, porém de difícil execução, só realizado com o paciente internado (38). Segundo vários estudos, pacientes com DHGNA apresentam o HOMA-R significativamente mais elevado, quando comparados com aqueles sem a doença gordurosa (23).

EXAMES DE IMAGEM

Os estudos de imagem como ultra-sonografia (USG), tomografia computadorizada e ressonância magnética são precisos para detectar esteatose moderada a intensa (39).

Entretanto nenhum método de imagem é capaz de distinguir esteatose de esteato hepatite. A USG apresenta sensibilidade de 89% e especificidade de 93% para detecção de esteatose (40), possui menos custo e permite avaliação semi quantitativa da intensidade da doença. A gordura hepática causa ecogenicidade aumentada comparada com ecogenicidade do baço ou córtex supra-renal, além de atenuação sonora posterior e velamento dos vasos hepáticos (41).

HISTOLOGIA

Considerada como padrão ouro, atualmente a biópsia do fígado é o único meio para confirmação diagnóstica da DHGNA e sua diferenciação entre esteatose e esteatohepatite, permitindo determinar a gravidade da doença e a possibilidade de firmar o prognóstico (42). Entretanto, hoje ainda não existe consenso estabelecido sobre as indicações para realização da biópsia hepática. Ela possui limitações e muitos estudos mostraram uma variabilidade inter e intra observador na interpretação das espécimes (43,44). Em um estudo foi encontrado um percentual de erros para verificação do estágio de fibrose entre 24 a 37% das biópsias (45).

Vários fatores de risco para progressão da doença estão sendo identificados, podendo facilitar sobremaneira a seleção dos pacientes para biópsia do fígado. Em alguns estudos, idade acima de 45 anos, diabetes mellitus, obesidade e razão AST/ALT acima de 1 foram indicativos de fibrose hepática (46,47).

Em conclusão, a decisão de realização da biópsia do fígado permanece altamente individual, devendo ser discutida com o paciente, pesando-se os benefícios em contrapartida aos pequenos, mas definitivos, riscos de complicações.

TRATAMENTO

A DHGNA, uma manifestação hepática da síndrome metabólica (48), necessita de estratégias para melhorar a sensibilidade insulínica e modificar os fatores de riscos metabólicos (15).

Modificação do estilo de vida, incluindo a redução progressiva do peso, diminuição da ingestão de carboidratos e gordura saturada; acompanhada de exercícios físicos regulares, podem contribuir para o controle metabólico e melhorar as alterações hepáticas (49). Uma rápida perda de peso e longos períodos de jejum devem ser evitados por levarem ao aumento do fluxo dos ácidos graxos livres ao fígado (50).

Ultimamente, alguns estudos mostraram que uma perda moderada de peso com a cirurgia bariátrica concorreria para melhora do diabetes e da síndrome metabólica, além da redução da EH e da inflamação em casos bem documentados de esteato hepatite (51).

O tratamento farmacológico apenas deve ser iniciado após modificações adequadas do estilo de vida sem alteração do curso da doença. A farmacoterapia visa melhora da resistência insulínica, diminuição dos níveis lipídicos e do peso, além do controle do diabetes (52).

O uso de agentes sensibilizadores de insulina são os mais promissores. Dessa classe de drogas a Metformina é a droga de escolha no tratamento do diabetes tipo 2, na medida que reduz a gliconeogênese hepática, diminui a lipogênese hepática e aumenta a oxidação de ácidos graxos, diminuindo os níveis de ALT, a esteatose e a inflamação em ratos ob/ob com DHGNA (53,54).

As Tiazolidinedionas (Pioglitazona e Rosiglitazona), ligantes do PPAR- γ , são drogas sensibilizadoras que envolvem o metabolismo glicídico e lipídico através de ações antiinflamatórias e antifibróticas (55).

As pioglitazonas previnem a ativação de células hepáticas estreladas *in vitro*, melhoram a esteatose hepática e previnem a fibrose *in vitro* (56). Essas observações sugerem que as

tiazolidinedionas podem ser benéficas devido a seus efeitos no fígado em indivíduos com esteatose hepática, todavia grandes estudos ainda são necessários.

Outros agentes terapêuticos estão sendo utilizados na DHGNA. Pequenos estudos não controlados mostraram benefícios com estatinas (57-59), ácidos graxos ômega-3 e fibratos (60). Terapia antioxidante direcionadas ao estresse oxidativo, também são utilizados na tentativa de minimizar o dano hepático. A vitamina E é a mais utilizada, embora os resultados sejam variados (61).

O ácido ursodioxicolico está sendo utilizado como agente citoprotetor na esteato hepatite em pequenos estudos. Um grande estudo randomizado controlado por placebo com biópsia hepática num período de 2 anos demonstrou melhora, porém não houve diferença significativa entre a droga e o placebo (62).

É de importância fundamental o conhecimento do prognóstico para tratar a esteatose e esteato hepatite. Além da educação dietética, controle do metabolismo glicídico e lipídico, o papel do médico é essencial para o seu manuseio; através da identificação e tratamento adequado dos componentes da síndrome metabólica que contribuem para morbimortalidade hepática e cardiovascular.

ESTEATOSE – ESTEATOHEPATITE – DIABETES TIPO 2

Estima-se que 7% da população norte americana apresente diabetes (20,8 milhões) e que outras 5,2 milhões não estejam diagnosticadas (8). Cerca de 50 a 75% dos pacientes com diabetes tipo 2 têm alguma forma de esteatose e risco aumentado de evoluir para fibrose e cirrose. Dados recentes sugerem que a associação de DHGNA e diabetes tipo 2 possa estar ligada ao aumento do risco de doença cardiovascular independente dos componentes da síndrome metabólica (63,64).

Pacientes com diabetes tipo 2 têm um perfil lipídico aterogênico típico, caracterizado por hipertrigliceridemia, HDL-c baixo, partículas do colesterol de baixa densidade (LDL-c) pequenas e densas, e concentrações aumentadas de apolipoproteínas B100 (apo B). A alteração central parece ser um aumento na síntese hepática de triglicerídeos e na produção de VLDL-c, resultando na baixa do HDL-c e aumento na quantidade das partículas de LDL-c pequenas e densas (65).

Targher e col. relataram que nestes pacientes comparados com aqueles com diabetes sem DHGNA havia um distúrbio peculiar no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, caracterizado por aumento da excreção do cortisol urinário e diminuição da supressão do cortisol pela dexametasona (66). Outros distúrbios hormonais podem ainda estarem envolvidos, visto que a DHGNA rapidamente progressiva está presente no hipopituitarismo e doenças hipotalâmicas, embora os mecanismos patogênicos sejam desconhecidos (15).

Muitos pacientes apresentam curso benigno, porém o diabetes é um fator de risco independente para esteatohepatite e fibrose do fígado.

Em diabéticos além das mudanças de estilo de vida, as drogas sensibilizadoras de insulina têm recebido destaque especial, como metformina e em especial as tiazolidinedionas, porém não há ainda consenso mundial estabelecido (56).

DHGNA é extremamente freqüente em pacientes com diabetes tipo 2 e com o aumento na incidência dessas doenças, seu estudo nesses casos têm aumentado.

Enquanto a esteatose cursa com prognóstico benigno, pacientes com esteatohepatite devem ser tratados de maneira especial, além da redução do peso e exercícios físicos; entretanto uma terapia farmacológica padrão não foi estabelecida(67,68).

Assim é de vital importância a identificação da DHGNA em pacientes com diabetes , para melhorar a resistência insulínica e seus efeitos metabólicas, evitando progressão à fibrose, o que permitirá o aumento da expectativa de vida.

REFERÊNCIAS

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980; 55:434-438.
2. Crespo J, Canyo A, Pons-Romero F. Patogenia de La esteatohepatitis no alcohólica y potenciales dianas terapêuticas. *Gastroenterol Hepatol* 2004,27(1):15-23.
3. Adams LA, Angulo P, Lindor KD, Nonalcoholic fatty liver disease. *Canadian's Leading Medical Journal.* Mar 2005;172(7):899-905.
4. Clark JM. The Epidemiology of Fatty Liver Disease in Adults. *Clinical Gastroenterology.* Mar 2006;40(1):S5-S10.
5. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes: The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1999;22:756-761.
6. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcado G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* May 2007; 30(5):1212-1218.
7. Amarapurkar DN, Amarapurkar AD, Patel ND, Agal S, Baigal R, Gupte P, Pramanik S. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with diabetes: predictors of liver Fibrosis. *Annals of Hepatology.* Jan-March 2006;5(1):30-33.
8. Tolman K, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* March 2007;30(3):734-743.

-
9. Lidofsky S. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnosis and relation to metabolic syndrome and approach to treatment. *Current Diabetes Reports* 2008;8:25-30.
 10. Greenfield V, Cheung O, Sanyal AJ. Recent advance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. Jun 2008;24(3):320-327.
 11. Bugianesi E, Bellentani S, Bedogni G, Tiribelli C, Svegliani-Baroni G, Crocè L et al. Clinical update on non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis. *Annals of Hepatology*. April-June 2008;7(2):157-160.
 12. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, Baijal R, Kulshrestha P, Pramanik S et. al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes. *Gastroenterology and Hepatology*. August 2004;19(8):854-858.
 13. Ibdah AJ, Rector RS, Thyfaul JP, Wei Y. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World Journal of Gastroenterology*. January 2008; 14(2):185-192.
 14. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology*. 1998;114:842-845.
 15. Adams LA, Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetic Medicine*. 2005;22:1129-1133.
 16. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerlli F, Lenzi M, Manini R et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* January 2003;37:917-923.
 17. Collantes RS, Ong JP, Younossi ZM. The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver. *Panminerva Med*. Mar 2006;48(1):41-48.

-
18. Caballeria J, Rodes J. Nonalcoholic steatohepatitis. *Contributions to Science*. 2004; 2(4):455-465-20.
 19. Medina J, Fernandez-Salazar L, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care*. 2004;27:2057-2066.
 20. Tamura S, Shimomura I. Contribution of adipose tissue and de novo lipogenesis to Nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Clinical Investigation*. May 2005; 115(5):1139-1142.
 21. Schreuder T, Vervwer BJ, van Nieuwkerk C, Mulder C. Nonalcoholic fatty liver Disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterology*. April 2008;14(16):2474-2486.
 22. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in nash: TNF- α or adiponectin? *Hepatology*. Jun 2004;40(1):46-54.
 23. Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D et al. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *European Journal of Endocrinology*. 2005;152(1):113-118.
 24. Abiru S, Migita K, Maeda Y, Daikoku M, Ito M, Ohata K et al. Serum cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver International*. February 2006;26(1):39-45.
 25. Carter-Kent C, Zein NN, Feldstein AE. Cytokines in the pathogenesis of fatty liver disease progression to steatohepatitis: implications for treatment. *Am J Gastroenterol*. May 2008;103(4):1036-1042
 26. Zhao LF, Jia JM, Han DW. The role of enterogenous endotoxemia in the Pathogenesis of steatohepatitis. *Zhonghua Ganzanbing Zazhi* 2004; 12: 632

-
27. Wu Wan-Chun, Zhao W, Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the rats. *World J Gastroenterology*. January 2008; 14(2):313-317.
 28. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. January 2003;37:909-916.
 29. Pessayre D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. Jun 2007; 22(1): S20- S27.
 30. Perz-Carreras M, Del Hoyo P, Martin MA, Rubio JC, Martin A, Castellano G et al. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. Oct 2003;38(4):999-1007.
 31. Pérez-Aguilar F, Benlloch S, Berenguer M, Beltran B, Berenguer J. Non-alcoholic steatohepatitis: physiopathological, clinical and therapeutic implications. *Rev Esp Enferm Dig*. May 2004;9:628-648.
 32. Neuschwander-Tetri, Brent A, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology*. Feb 2003;37:1202-1219.
 33. Mofrad P, Conts MJ, Haque M, Sargent C, Fisher RA, Luketic VA et al. Clinical and histologic spectrum of non-alcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219.
 34. International Diabetes Federation 2005. IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome, (<http://www.idf.org.br>) accession in 18/07/2006.
 35. National Health and Nutrition Examination Survey. US Department of health and Human services (<http://www.cdc.gov/cdc>) accession in 23/05/2007.

-
36. Toledo G, Sninermon AD, Kelly DE. Influence of hepatic steatosis (fatty liver) on severity and composition of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29:1845-1850.
 37. Trombini P, Piperno A. Ferritin, metabolic syndrome and NAFLD: elective attractions and dangerous liaisons. *Journal of Hepatology*. 2007;46:549-552.
 38. Mathews DR, Wallace TM, Levy JC. Use of abuse HOMA Modeling. *Diabetes Care*. 2004; 27:1487-1495.
 39. Joy D, Thana UR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:539-543.
 40. Saaddeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M et al. The utility of radiological imaging in non-alcoholical fatty liver disease. *Gastroenterology*. Sep 2002;123:745-750.
 41. Hamer WO, Aguirre DA, Casola G et al. Fatty liver: imaging patterns and pitfalls. *Radiographics*. May 2006;26:1637-1653.
 42. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta, Behling C, Contos MS, Cummings OW, Ferrel LD et al. Design and validation of a histological scoring system for Nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-1321.
 43. Brunt E. Pathology of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology Research* 2005; 33(2):68-71.
 44. Dunvnjak M, Lerotic I, Barsic N, Tomasic V, Jukic V, Velagic V. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. Sep 2007;13(34):4539-4550.

-
45. Mendez P, Regev A, Molma E, Berho M, Bejarano P, Ladino M et al. Sampling error and reability of liver biopsy in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [abstract]. *Hepatology* 2003;38(1):673.
 46. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45:846-854.
 47. Tarantino G. Should nonalcoholic fatty liver disease be regard as a hepatic illness only? *World J Gastroenterology*. Sep 2007;13(35):4669-4672.
 48. Portincasa P, Grattagliano I, Palmieri VO, Palasciano G. The emerging problem of Nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Romanian J Gastroenterology* March 2005; 14(1):43-51.
 49. Tarantino Giovanni. Should nonalcoholic fatty liver disease be regard as a hepatic Illness only? *Wourld J Gastroenterology*. Sep 2007;13(35):4669-4672.
 50. Kulgelmas M, Hell D, Vivian B, Marsano L, Mc Clain C. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyles modification and vitamin E. *Hepatology*. 2003; 38:413-419.
 51. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, Goldberg JE, PulciniJP, Harrison SA. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterology*. 2006;101:368-373.
 52. Tolman K, Dalpiaz A. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2007;3(6):1153-1163.
 53. Marchesini G, Bianch G, Tomassett S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*. 2001;358:893-894.

-
54. Lin HZ, Yang SQ, Churckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Dihel AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med.* Sep 2000; 6:998-1003.
 55. Buckingham RE. Thiazolidinediones: pleiotropic drugs with potent anti-inflammatory Properties for tissue protection. *Hepatology Res.* 2005;33:167-170.
 56. Kawaguchi K, Sakaida I, Tsuchiya M, Omori K, Takami T, Okita K. Pioglitazone prevents hepatic steatosis, fibrosis, and enzyme-altered lesions in rat liver cirrhosis induced by choline- deficient L-amino acid-defined diet. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;315:187-195.
 57. Antonopoulos S, Mikros S, Mylonopoulos M, Kokkoris S, Giannoulis G. Rosuvastatin as a novel treatment of non-alcoholic fatty liver disease in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis.* 2006;184(1):233-234.
 58. Hatzilolios A, Savopoulos C, Lazaraki G, Sidiropoulos I, Hasitanti P, Lefkopoulos A, et al. Efficacy of omega-3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia. *Indian J Gastroenterol.* 2004; 23:131-134.
 59. Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasin AS. Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis.* 2004;174:193-196.
 60. Yuchi H, Kohichiron Y, Tetsuya T, Tomoki N, Hironori M, Masahito M et al. Fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist, reduces hepatic steatosis and lipid peroxidation in fatty liver Shionogi mice with hereditary fatty liver. *Liver International.* June 2006;5(8):613-620.
 61. Chang CY, Ango CK, Al-Osaim AM, Caldwell SH. Therapy of NAFLD: antioxidant and cytoprotective agents. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:S51-S60.

-
62. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote J, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*. 2004;39(3):770-778.
 63. Targher G, Bertolini L, Poli F, Rodella S, Scala L, Tessari R, Zenari L, Falezza G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2005;54:3541-3546.
 64. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Falezza G. Increased prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetic Med*. 2006;23:403-409.
 65. Albright ES, Bill DS. The liver, liver disease and diabetes mellitus. *The Endocrinologist*. 2003;13(1):58-66.
 66. Targher G, Bertolini L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Relationship of non-alcoholic hepatic steatosis to cortisol secretion in diet-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetic Med*. 2005;22:1146-1150.
 67. de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *Journal of Hepatology*. 2008;48: S104-S112.
 68. Siebler J, Galle PR. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(14):2161-2167.

ARTIGO ORIGINAL**FREQUÊNCIA E FATORES DE RISCO DA DOENÇA HEPÁTICA
GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA DO EM PACIENTES COM DIABETES
TIPO 2****FREQUENCY AND RISK FACTORS OF NON-ALCOOLIC FATTY LIVER
DISEASE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS**

Vera Maria dos Santos Gomes Ferreira¹

José Ricardo Pernambuco¹

Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Filho¹

Clarice Neuenschwander Lins de Moraes²

1- Professor do Departamento de Medicina Clínica da Universidade Federal de
Pernambuco–UFPE–Brasil

2- Pesquisadora do Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães da Fundação Oswaldo Cruz
Pernambuco–Brasil

Endereço para correspondência:

Rua Mariz Vilela nº 43, Prado – Recife–PE–Brasil. CEP: 50720–270

Tel.:(+5581) 91264365; e-mail: veraendocrino@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Identificar a frequência da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e descrever seus fatores de risco.

Pacientes e Métodos: Entre julho e dezembro de 2007 foram avaliados 78 pacientes do ambulatório do Hospital das Clínicas-UFPE. Foram excluídos aqueles em uso de drogas hepatotóxicas, consumo excessivo de álcool, marcadores para hepatites B e C positivos, ou outras doenças hepáticas. Em todos foi realizado anamnese e exame físico e colhido sangue para avaliação do perfil glicêmico e lipídico, enzimas hepáticas, TNF- α e HOMA-R. O diagnóstico da DHGNA foi realizado pela ultra-sonografia, por um único operador.

Resultados: Dos 78 pacientes 69% eram do sexo feminino e 31% do sexo masculino e a idade média foi 57 ± 10 . A frequência de este DHGNA foi de 42,3%. Os pacientes com DHGNA apresentaram mais HAS ($p<0,001$) e circunferência abdominal ($p<0,001$) do que aqueles sem e DHGNA. Os níveis de AST ($p=0,006$), ALT ($p=0,002$), γ GT ($p=0,001$) e ácido úrico ($p=0,04$) foram mais elevados no grupo com DHGNA. O HOMA-R foi maior nos pacientes com DHGNA ($p=0,007$). Síndrome metabólica foi encontrada em 94% do grupo com DHGNA e 73% no grupo sem DHGNA ($p=0,019$). O TNF- α foi mais elevado no grupo com DHGNA ($p=0,52$).

Conclusões: Pacientes com DM2 apresentam elevada frequência de DHGNA, os quais apresentaram enzimas hepáticas, ácido úrico, TNF- α e HOMA-R significativamente mais elevados no grupo com DHGNA do aqueles sem DHGNA.

Palavras-chave: DHGNA, diabetes tipo 2, resistência insulínica, HOMA-R, TNF- α .

ABSTRACT

Objective: Identify the frequency of NAFLD in patients with type 2 diabetes (DT2) and describe the risk factors.

Patients and methods: Seventy-eight outpatients of the Hospital das Clínicas – UFPE were evaluated between July and December 2007. This group did not include patients using hepatotoxic drugs, excessive alcohol drinkers and those with positive markers for hepatitis B or C, or other hepatic diseases. The patients were examined, medical histories were obtained and blood samples were taken to determine blood glucose level, lipid profile, hepatic enzymes, TNF- α and homeostasis model assessment (HOMA). The diagnosis of NAFLD was made by ultrasound, by the same operator.

Results: Of the 78 patients, 69% were female and 3% male, and the average age was 57 ± 10 . The frequency of NAFLD was 42.3%. Patients with NAFLD had more high blood pressure ($p < 0,001$) and larger abdominal circumference ($p < 0,001$) than those without NAFLD. The levels of AST ($p = 0,006$), ALT ($p = 0,002$), γ GT ($p = 0,001$) and uric acid ($p = 0,04$) were higher in the group without NAFLD. The HOMA-R level was higher in the patients with NAFLD ($p = 0,007$). Metabolic syndrome was diagnosed in 94% of the group with NAFLD and in 73% of the group without NAFLD ($p = 0,019$). The TNF- α level was higher in the group with NAFLD ($p = 0,52$).

Conclusion: Type 2 diabetes patients demonstrate a high frequency of NAFLD; they demonstrated hepatic enzymes, uric acid, TNF- α and HOMA-R level significantly higher in the group with NAFLD, than in the group without NAFLD.

Key words: NAFLD, type 2 diabetes, insulin resistance, HOMA-R, TNF- α .

INTRODUÇÃO

A DHGNA considerada a doença do fígado mais comum no mundo ocidental (1) acomete cerca de um terço da população geral e sua prevalência encontra-se associada com condições de resistência insulínica como DM2, obesidade, e dislipidemia (2).

A prevalência do Diabetes Mellitus atinge proporções epidêmicas na atualidade. Estima-se que 20,8 milhões de pessoas nos Estados Unidos apresentem diabetes e outros 5,2 milhões não sejam diagnosticados (3). No Brasil cerca de 7,6 % da população tem diabetes e sua incidência vem aumentando (4). Mesmo que a estimativa da prevalência da obesidade para o ano de 2030 permaneça estável, o número de pacientes diabéticos duplicará como consequência do aumento da idade da população e da urbanização (5).

A DHGNA caracteriza-se pelo acúmulo de gordura hepática sem o consumo de álcool (<20g/dia de etanol para homens e <10g/dia para mulheres) (6). O diagnóstico é baseado em métodos de imagem (ultra-sonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética), entretanto o padrão ouro é a biópsia hepática. O conhecimento de sua real prevalência é difícil, tendo em vista que a grande maioria dos pacientes é assintomática. Seu espectro histológico varia desde esteatose simples (presença de gordura em 5% dos hepatócitos) até esteatose com evidência de inflamação e dano hepatocelular (esteatohepatite não alcoólica) que pode ser complicada com fibrose progressiva, cirrose e carcinoma hepatocelular (7). Sua fisiopatologia está ligada à resistência insulínica no fígado, músculos e tecido adiposo, associado ao acúmulo de lipídeos em sítios ectópicos, uma condição referida como lipotoxicidade (8,9).

A DHGNA está sendo considerada a expressão hepática da síndrome metabólica (SM) (10) Estudos recentes apontam DM2 como fator preditor de fibrose do fígado independente de outros fatores da síndrome metabólica (11) Pacientes com DHGNA e DM2 apresentam doença hepática mais intensa, maior risco de progressão para cirrose e maior mortalidade (12)

O estudo de Verona constatou que a doença do fígado constitui uma importante causa de morte em pacientes com DM2 (13). Outros estudos recentes revelam que a associação de diabetes com DHGNA constitui um fator de risco cardiovascular (14), inclusive sendo um preditivo de resistência insulínica no nível miocárdio e disfunção coronariana (15). Em outro estudo encontrou-se maior associação entre doença renal e DHGNA em pacientes com DM2 (16).

Devido a essas considerações é interessante o diagnóstico precoce da DHGNA em pacientes com DM2 e identificação dos fatores de risco dessa enfermidade a fim de que sejam tomadas medidas de prevenção e tratamento nas suas fases iniciais e dessa maneira melhorar a qualidade e expectativa de vida nestes pacientes. O objetivo deste estudo, portanto, é identificar a frequência da DHGNA em pacientes com DM2 e descrever seus fatores de risco.

PACIENTES E MÉTODOS

População de estudo

Foram incluídos no estudo 102 pacientes com DM2 de ambos os sexos, idade acima de 18 anos, do ambulatório de diabetes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), avaliados consecutivamente durante o período de julho a dezembro de 2007.

Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: consumo de álcool >20g/dia de etanol para homens e >10g/dia para mulheres (3); presença de outras doenças hepáticas; Antígeno de superfície da Hepatite B (HbsAg) e Anticorpos anti vírus da Hepatite C (Anti-HCV) positivos, uso de drogas hepatotóxicas como corticosteróides, amiodarona, isoniazida, tamoxifen (5). Foram excluídos do estudo 24 pacientes (24%); sendo 11 pacientes por fibrose periportal à ultra-sonografia secundárias a esquistossomose mansônica, 9 não concluíram o estudo e 4 pacientes por apresentarem marcadores virais para hepatite positivos. Finalmente 78 pacientes permaneceram para serem analisados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde do HC/UFPE, e os pacientes selecionados receberam informação em linguagem acessível e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Métodos

Foi aplicado um questionário padronizado pelo pesquisador para obtenção de dados como idade, sexo, tempo de diabetes, consumo de álcool, tabagismo, prática de exercícios; antecedentes de doenças hepáticas, cardiovasculares e inflamatórias e informações sobre uso de medicamentos.

No exame físico a presença de obesidade foi caracterizada através do IMC, dividindo-se o peso em quilogramas (Kg) pelo quadrado da altura em metros (Kg/m^2). Admitiu-se obesidade quando o $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg}/\text{m}^2$. Foram medidos a circunferência abdominal em centímetros (cm); tomada no ponto médio entre o bordo inferior da costela e o ponto superior da crista ilíaca, e a medida dos quadris em centímetros. A obesidade visceral foi definida segundo a razão cintura/quadril $\geq 0,90$ em homens e $\geq 0,80$ em mulheres (18).

A aferição da pressão arterial sistêmica em milímetros de mercúrio (mmHg) foi realizada por meio de um esfigmomanômetro com o paciente em decúbito dorsal.

Todos os pacientes foram submetidos a uma ultra-sonografia (USG) para diagnóstico de DHGNA por profissional experiente. Foi considerado como critério diagnóstico de esteatose pela USG a presença de ecogenicidade do fígado maior que a do córtex renal e do baço, presença de atenuação hepática na onda do ultra-som, e perda da definição do diafragma e delineação pobre da vascularização intra-hepática (17). A ultra-sonografia foi realizada com aparelho Aloka SSD 500 com transdutor convexo 3,5 MJHZ.

Para avaliação laboratorial foram obtidas amostras de sangue de veia periférica e dosadas no laboratório do HC-UFPE os seguintes exames: Alanino aminotransferase (ALT)- valores normais (vn) em homens $\leq 41 \text{ U/L}$ e em mulheres $\leq 31 \text{ U/L}$; Aspartato aminotransferase (AST) vn: homens $\leq 35 \text{ U/L}$ e em mulheres $\leq 31 \text{ U/L}$; Bilirrubinas vn: 0,5 a 1,2 mg/dl; Taxa Normalizada Internacional da Protrombina (INR),vn: $\leq 1,3$; Fosfatase alcalina vn: 53 a 128U/L em homens e em mulheres 42 a 141U/L;

Gama glutamil transpeptidase (γ GT), vn em homens 0 a 55 U/L e em mulheres 0 a 38 U/L; Ferritina, vn em homens 28 a 365ng/ml e em mulheres 5 a 148ng/ml; Glicemia vn de jejum<100mg/dl; Glicemia pós-prandial vn \leq 140mg/dl; Colesterol Total vn <200 ; Colesterol HDL vn <50 em mulheres e <40 em homens; Colesterol LDL<100mg/dl; Triglicerídeos \leq 150mg/dl; ácido úrico vn em homens 3,6 a 8,2 e em mulheres 2,3 a 6,1mg/dl; creatinina vn em homens 0,7 a 1,3 e em mulheres 0,6 a 1,1; Hemoglobina glicada, vn <6,5. Além destes foram feitas pesquisas do antígeno de superfície da Hepatite B (HBSAg) e anticorpo do vírus da Hepatite C (Anti-HCV).

A dosagem de Insulina foi realizada através de ensaio imuno-enzimático de micropartículas (MEIA) AxSYM Insulin (ABBOTT[®]) para determinação quantitativa da insulina no soro e plasma humano, tendo como valor normal \leq 45mU/L.

O grau de resistência insulínica foi determinado pelo (HOMA) (19), usando-se a fórmula:

$$\text{Resistência Insulínica (RI)} = \frac{\text{Insulina} \times \text{Glicose (0,0555 em } \frac{\text{mg}}{\text{dl}})}{22,5}$$

Para dosagens quantitativas do Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) no soro foi utilizado o “Kit Quantikine Human TNF α /TNFSF1A Immunoassay”, que emprega uma técnica enzimática “immnoassay sandwich” com sensibilidade para valores de TNF- α entre 0,5 a 5,5 pg/ml.

Os componentes da SM⁽¹⁹⁾ foram determinados segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF): presença de obesidade central (circunferência abdominal ≥ 90 cm para homens e ≥ 80 cm em mulheres sul-americanas), com a presença de dois dos seguintes fatores:

1-Diabetes Mellitus (nesta pesquisa todos os indivíduos possuem diagnóstico prévio de diabetes tipo 2)

2-Níveis de triglicérides > 150 mg/dl ou tratamento para hipertrigliceridemia.

3-Níveis de colesterol-HDL < 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres

4-Pressão arterial sistêmica acima de 130 X 85 mmHg ou tratamento específico.

Análise estatística

Foram considerados estatisticamente significantes os resultados cujos níveis descritivos (p valor) foram inferiores a 0,05; intervalo de confiança de 95%.

Para esta análise técnica utilizou-se os softwares: MSOffice Excel versão 2003 para o gerenciamento do banco de dados e “SPSS for Windows versão 12.0–Statistical Package for the Social Science” para execução dos dados estatísticos, elaboração e edição de gráficos.

Com o objetivo de caracterizar a amostra estudada foram utilizadas frequências relativas (%) e absolutas (N) das classes de cada variável qualitativa. Para verificar diferenças entre os grupos nas diversas categorias, utilizou-se o Teste do Qui-quadrado de Pearson ou o Teste exato de Fisher nas situações onde os valores esperados foram inferiores a 5.

Em relação às variáveis quantitativas foram utilizadas médias e desvios-padrão mínimo e máximo para indicar a variabilidade dos dados. Para a comparação entre os grupos foi aplicado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para as variáveis Insulina, Bilirrubinas, HbA₁C, Ferritina, Glicose, AST, ALT, AST/ALT>1, γ GT, Glicose pós-prandial, HOMA-R e TNF- α , pois estas não apresentaram distribuição normal. Para o restante das variáveis quantitativas foi aplicado o teste t-Student.

RESULTADOS

Foram avaliados 78 pacientes, sendo 24 (31%) do sexo masculino e 54 (69%) do sexo feminino. A idade média foi de 57 anos, variando de 31 a 77 anos (Tabela 1).

Dos 78 pacientes estudados 33 (42,3%) apresentaram DHGNA (Gráfico 1).

Em relação às variáveis qualitativas como sexo, uso de álcool, fumo, prática de exercício e hipertensão arterial sistêmica (HAS), apenas HAS apresentou diferença significativa ($p < 0,001$), pois os pacientes com DHGNA tinham em sua maioria HAS (90,90%) enquanto que no grupo sem DHGNA apenas 48,9% apresentavam HAS (Tabela 1).

Os pacientes com DHGNA apresentaram maior peso do que os sem DHGNA ($p < 0,001$); maior IMC ($p < 0,001$) e circunferência abdominal que naqueles sem DHGNA ($p < 0,001$); entretanto não houve diferença significativa quando analisada a relação cintura/quadril (Tabela 2).

A análise dos exames laboratoriais (Tabela 2) revelou valores significativamente mais elevados no grupo de pacientes com DHGNA para AST ($p=0,006$); ALT ($p=0,002$); γ GT ($p=0,001$); insulina($p=0,004$) e ácido úrico ($p=0,041$). Para níveis elevados de triglicerídeos no grupo com DHGNA foi encontrado um p valor= $0,060$.

O HOMA entre os pacientes com DHGNA foi maior do que naqueles sem DHGNA ($p=0,007$). Os níveis de TNF- α foram maiores nos pacientes com DHGNA do que naqueles sem DHGNA ($p=0,052$).

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em relação aos valores de bilirrubinas, ferritina, INR, AST/ALT >1 , fosfatase alcalina, colesterol total, HDL, LDL, hemoglobina glicada e glicose pós-prandial.

Na ocasião em que as variáveis quantitativas foram recodificadas através das faixas da normalidade, o resultado apresentou um número significativo para IMC ($p=0,006$); o que não foi revelado pela circunferência abdominal e relação cintura/quadril (Tabela 3).

Tratando-se das provas hepáticas, nenhuma das variáveis estudadas apresentou resultado significativo, entretanto 42,4% dos pacientes com DHGNA apresentaram ferritina alterada contra 22,2% dos pacientes sem DHGNA ($p=0,056$). Também foi observado nos pacientes com DHGNA maior percentual de elevação dos níveis séricos de insulina, $p=0,029$; triglicerídeos, $p=0,012$ e alteração do HOMA-R , $p=0,007$. (Tabela 5). Finalmente, em relação à presença de SM, pode-se afirmar que existe diferença estatisticamente significativa entre aqueles com DHGNA, ($p<0,05$), nos quais o percentual foi maior que o grupo sem DHGNA (93,9% x 73,3%) (Tabela 6).

DISCUSSÃO

A maioria dos estudos utiliza os exames de imagem para o diagnóstico de DHGNA. Em nosso estudo foi utilizada a ultra-sonografia, que apresenta uma sensibilidade de até 90% e especificidade de até 100% (21) embora esta não possa fazer a distinção entre esteatose e esteato hepatite (22).

DHGNA está presente em 21 a 78% dos pacientes com DM2 (23). Neste estudo foi encontrada frequência de DHGNA em 42,3% dos pacientes com DM2. Esta frequência provavelmente poderia ser maior, visto que a USG pode deixar de diagnosticá-la em torno de 10 a 30% dos casos, sobretudo quando em graus leves (2).

Procurou-se minimizar este erro pela utilização de um único profissional para realizar todos os exames e com experiência neste diagnóstico.

A idade e o sexo não foram relacionados à presença de DHGNA, assim como a ingestão de álcool, fumo e prática de exercício; resultados semelhantes também descritos na literatura (7, 24, 25)

Quando diabetes, obesidade, hipertensão e dislipidemia estão associados à DHGNA, há aumento no risco de progressão para fases mais avançadas da doença do fígado, assim como o risco de doenças cardiovasculares (8, 26).

Em nossa pesquisa, o peso, IMC e a circunferência abdominal aumentados estiveram fortemente relacionados com a presença de DHGNA, situações em que a resistência insulínica é o fator predominante (1, 7, 27).

A síndrome metabólica, comum em indivíduos com DM2 (1), foi encontrada em 82,1% dos indivíduos estudados, entretanto, 93,9% dos pacientes com DHGNA tinham SM, contra 73,3% daqueles sem DHGNA. (Tabela 6)

Outro dado interessante foi a constatação de HAS em maior frequência nos pacientes com DHGNA, presente em 90,9% desses pacientes em contrapartida daqueles sem DHGNA (48,9%). (Tabela 1)

Estes achados ressaltam a afirmação de que a DHGNA constitui a expressão hepática da síndrome metabólica (28) e que quando associada à obesidade visceral e HAS poderia ser utilizada como um dos critérios diagnósticos para SM (27).

Foram encontrados neste estudo níveis de ALT e AST, γ GT, triglicédeos, ácido úrico e insulina mais elevados nos pacientes com DHGNA. A associação entre níveis de transaminases elevadas e resistência insulínica está bem estabelecida (29). Níveis elevados de ALT, AST e γ GT são considerados consequência de dano hepático devido a infiltração de ácidos graxos e estímulo inflamatório. Estudos recentes indicam que os níveis séricos dessas enzimas estão associados com componentes da síndrome metabólica. Dados publicados no “Third National Health and Nutrition Survey” (NHANES III) mostraram associação significativa com elevações de ALT e resistência insulínica, DM2 e SM (30). A γ GT está ligada à obesidade, HAS, sedentarismo, hiperinsulinemia, dislipidemia, inflamação e estresse oxidativo (26). Concentrações elevadas de γ GT foram também encontradas em associação com HAS e adiposidade central (11) sugerindo uma potencial relação patogênica entre DHGNA, disfunção endotelial e risco cardiovascular (31). Sabe-se que pacientes com DM2 têm um tipo de dislipidemia peculiar com aumento de triglicédeos e HDL-c baixo (32) e que pacientes com DHGNA também apresentam este perfil lipídico (33).

Embora não se tenha encontrado diferença entre os dois grupos referentes à diminuição do HDL-c, os pacientes com DHGNA mostraram hipertrigliceridemia mais acentuada, assim constatando maior aporte de ácido graxo ao fígado, resistência insulínica e possibilidade de progressão à esteato hepatite (22), no presente estudo.

Os níveis de ácido úrico significativamente mais elevados em pacientes com DHGNA, encontrados neste estudo, foram também descritos em outros trabalhos, estando associados ao aumento do lobo esquerdo do fígado e gordura hepática (34), adiposidade visceral (35) e resistência insulínica (36). Um estudo recente destacou a associação de DHGNA, hiperuricemia e risco de doença coronariana incidente (37).

Os níveis de glicemia de jejum e pós-prandial, hemoglobina glicada, bilirrubinas, AST/ALT>1, ferritina, INR, fosfatase alcalina, colesterol total, HDL-c, LDL-c não apresentaram diferenças significativas; contudo 42,4% dos pacientes com esteatose tiveram níveis de ferritina mais elevados, $p=0,056$. Foram descritos níveis mais altos de ferritina em pacientes com aumento da gordura visceral ou SM (29, 38); e quando associado a idade>45anos, IMC>30 e DM2 apresentam maior risco de progressão à fibrose hepática (1).

Quando a relação AST/ALT>1 é encontrada na doença gordurosa já é indicativa de doença progressiva e fibrose; sendo menos freqüente na esteatose benigna (7).

O HOMA foi utilizado neste estudo para constatar o grau de resistência insulínica. Embora se saiba que o HOMA perca em acurácia como um marcador da resistência insulínica na presença de diabetes mellitus em fases de queda da produção de insulina (39) encontrou-se o HOMA mais elevado em 66,7% dos pacientes com DHGNA, e apenas em 35,6% dos diabéticos sem DHGNA, indicando um grau de resistência insulínica mais acentuado nos pacientes diabéticos com DHGNA. A resistência insulínica determinada pelo HOMA está associada com um alto grau de esteatose em pacientes com DHGNA (40).

A resistência insulínica exacerba a DHGNA por dois caminhos. Na periferia por uma distribuição prejudicada dos ácidos graxos, levando maior sobrecarga destes ao fígado, e no fígado por alteração no metabolismo lipídico, onde estes ácidos graxos sofrem oxidação (anormal) extra-mitocondrial levando ao estresse oxidativo.

A liberação de partículas reativas de oxigênio geradas no estresse oxidativo, pode a nível dos hepatócitos aumentar o dano mitocondrial e ampliar a oxidação extra-mitocondrial dos ácidos graxos. Podem ainda estimular os macrófagos vizinhos (células de Kupffer) a liberar o fator de necrose tumoral- α (6). O TNF- α interfere na sensibilidade insulínica aumentando a resistência à insulina. Para progressão da DHGNA é importante uma alteração no equilíbrio entre duas adipocinas antagônicas, ou seja, o TNF- α e a adiponectina, um hormônio com ação sensibilizadora insulínica. Em particular, na obesidade central a produção de TNF- α pelos adipócitos está aumentada e a adiponectina está diminuída. O TNF- α é a citocina que mais contribui para o dano hepático (34). Na DHGNA as concentrações séricas de adiponectina estão baixas, e em alguns, mas não em todos os estudos, as concentrações de TNF- α estão elevadas (41, 42). Nesta pesquisa os níveis de TNF- α foram mais elevados em indivíduos com doença gordurosa, $p=0,052$.

Este estudo, entretanto apresenta algumas limitações. Primeiramente, foi realizado com um número relativamente pequeno de indivíduos, uma amostra altamente selecionada em um hospital universitário de referência da região. É provável que se o mesmo fosse realizado com um maior número de pacientes, os níveis de TNF- α certamente seriam mais significativos. Em segundo lugar, embora a ultra-sonografia tenha sensibilidade e especificidade relativamente altas, para detecção de DHGNA ela pode diagnosticar incorretamente em 10-35% dos casos (2, 22).

Mesmo assim, nossos resultados permitiram compará-los aos da literatura tendo obtido respostas significantes na população estudada.

CONCLUSÕES

1-A frequência de DHGNA nos pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 foi de 42,3%.

2-Os fatores de risco associados à DHGNA nesses foram peso, IMC, circunferência abdominal, HAS, SM, níveis elevados de AST e ALT, γ GT, insulina, triglicerídeos, HOMA e TNF- α .

COMENTÁRIOS

Apesar de ter sido realizado em uma população altamente selecionada, esse estudo constatou alta frequência de DHGNA em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, onde há alto grau de resistência insulínica e componentes da SM.

Como sugestão, pacientes com diabetes tipo 2 poderiam ser submetidos a uma investigação de rotina para verificar a presença de DHGNA, através de uma ultrasonografia e dosagem de enzimas hepáticas, com a finalidade de detecção precoce da DHGNA e seguimento desses pacientes, melhorando sua sobrevida a longo prazo e diminuindo o risco de evolução da doença hepática e aparecimento de complicações cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. de Alwis NM, Day P. Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears. *Journal of Hepatology*. 2008;48:S104-S112.
2. Hamaguchi M, Fujii K, Takeda N et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of Internal Medicine*. 2005;143(10):722-728.
3. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care*. July 2007;30(3):734-743.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Multicenter study about the prevalence of diabetes mellitus in Brazil, (<http://bases.bireme.br>) accessed in 15/07/2006.
5. Wild S, Roglic G, Green A et al. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care*. Jan 2004;27(5):1047-1053.
6. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic Steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. Feb 2003;37:1202-1219.
7. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ*. Mar 2005;172(7):899-905.
8. Duvnjak M, Lerotic I, Barsic N et al. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterology*. Sep 2007; 13(34):4539-4550
9. Utzschneider KM, Kahn SE. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *JCEM*. 2006;91(12):4753-476

-
10. Bugianesi E, Bellentani S, Bedogni G et al. Clinical update on non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis. *Annals of Hepatology*. Apr-Jun 2008;7(2):157-160.
 11. Amarapurkar DN, Amarapurkar AD, Patel ND et al. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with diabetes: predictors of liver disease. *Annals of Hepatology*. January-March 2006;5(1):30-33.
 12. Younossi MZ, Gramlich T, Matteoni CA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. March 2004;2(3): 262-265.
 13. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G et al. Cause-specific mortality in type 2 diabetes: The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999;22:756-761.
 14. Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. Feb 2007;30(5):1212-1218.
 15. Lautämäki R, Borra R, Iozzo P et al. Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Feb 2006;291:E282-E290.
 16. Targher G, Bertolini L, Rodella S et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2008;51(3):444-450.
 17. Hamer WO, Aguirre DA, Casola G et al. Fatty liver: imaging patterns and pitfalls. *Radiographics*. May 2006;26:1637-1653.

-
18. Chew GT, Gan SK, Watts GF. Revisiting the metabolic syndrome. *MJA*. 2006; 185(8):445-449.
 19. Wallace TM, Levy JC, Mathews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004; 27:1487-1495.
 20. International Diabetes Federation 2005. IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome, (<http://www.idf.org.br>); accession in 18/7/2006.
 21. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *American J Gastroenterology*. Dec 2007; 102(12):2708-2715.
 22. Schreuder T, Verwer BJ, van Nieuwkerk MJC, Mulder JJC. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterology*. Apr 2008;14(16):2474-2486.
 23. Albright ES, Bell SHD. The liver , liver disease, and diabetes mellitus. *The Endocrinologist*. Feb 2003;13(1):58-66.
 24. Kang H, Greenson JK, Omo JT et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD *Am J Gastroenterol*. Nov 2006;101:2247-2253.
 25. Bedogni G, Miglioli L, Matsutti F et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysios nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005;42:44-52.
 26. Pessayre D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterology Hepatol*. Jun 2007;22(1):S20-S27.

-
27. Tarantino G. Should nonalcoholic fatty liver disease be regarded as a hepatic illness only? *World J Gastroenterology*. Sep 2007;13(35):4669-4672.
 28. Carter-kent C, Zein NN, Feldstein AE. Cytokines in the pathogenesis of fatty liver disease progression to steatohepatitis: implications for treatment. *Am J Gastroenterol*. May 2008;103(4):1036-1042.
 29. Iwasaki S, Nakagima Y, Yoneda M et al. Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area. *Diabetes Care*. 2005;28:2486-2491.
 30. Liangpunsakul S, Chalasani N. Unexplained elevations in alanine aminotransferase in individuals with the metabolic syndrome: results from the Third National Health and Nutrition Survey (NHANES III). *Am J Med Sci*. 2005;329:111-116.
 31. Stranges S, Trevisan M, Dorn JM et al. Body distribution, liver enzymes, and risk of hypertension: evidence from the Western New York Study. *Hypertension*. 2005;46:1186-1193.
 32. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Diabetic dyslipidaemia. *Current Opin Lipidol*. 2005;16:421-427.
 33. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Diabetic dyslipidaemia. *Current Opin Lipidol*. 2005;16:421-427.
 34. Santini F, Giannetti M, Mazzeo S et al. Ultrasonographic evaluation of liver volume and metabolic syndrome in obese women. *J Endocrinol Invest*. Feb 2007;30(2):104-110.

-
35. Fenkci S, Rota S, Sabir N, Akdag B. Ultrasonographic and biochemical evaluation of visceral obesity in obese women with non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Med Res.* Feb 2007;26(2):68-73.
 36. Kim H, Kim HJ, Lee K et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med.* Oct 2004;164:2169-2175.
 37. Baba T, Amasaki Y, Soda M et al. Fatty liver and acid uric levels predict incident coronary heart disease but not stroke among atomic bomb survivors in Nagasaki. *Hypertens Res* 2007;30:823-829.
 38. Trombini P, Piperno A. Ferritin, metabolic syndrome and NAFLD: Elective attractions and dangerous liaisons. *Journal of Hepatology.* 2007;46:549-552.
 39. Lyssenko V, Almgren P, Anevski D et al. Predictors of and longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion preceding onset of type 2 diabetes. *Diabetes.* Apr 2005;54:166-174.
 40. Pagano C, Soardo C, Esposito E, Fallo F et al. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *European J Endocrinology.* 2005; 152(1):113-118.
 41. Perez-Carreras M, Del Hoyo P, Marti MA et al. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* Oct 2003;38(4):999-1007.

42. Aller R, de Luis DA, Fernandez L et al. Influence of insulin resistance and adipokines in the grade of steatosis of nonalcoholic fatty liver disease.

Dig Dis Sci. Apr 2008;53(4):1088-1092.

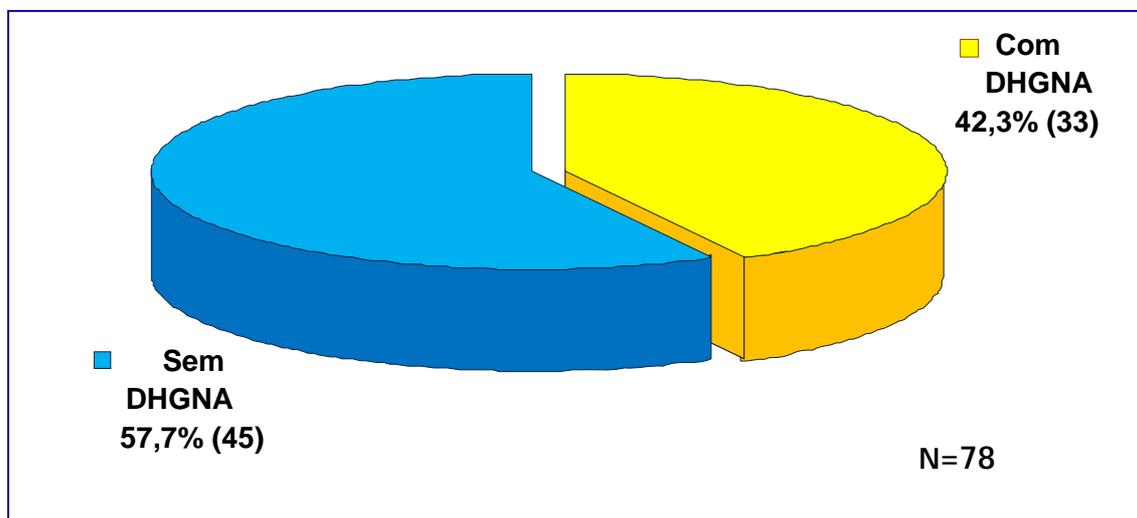
TABELAS E GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribuição de frequência dos 78 pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2 segundo a presença de DHGNA-HC-UFPE, 2007.

Tabela 1: Características clínicas de 78 pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 divididos de acordo com a presença ou ausência de DHGNA

Variáveis	N total=78	Esteatose		p-valor
		Negativo (n=45)	Positivo (n=33)	
Sexo				
Masculino	24 (30,8%)	14 (31,1%)	10 (30,3%)	0,939 _Q
Feminino	54 (69,2%)	31 (68,9%)	23 (69,7%)	
Etilismo				
Não	69 (88,5%)	39 (86,7%)	30 (90,9%)	0,726 _F
Sim	9 (11,5%)	6 (13,3%)	3 (9,1%)	
Fumo				
Não	74 (94,9%)	43 (95,6%)	31 (93,9%)	> 0,999 _F
Sim	4 (5,1%)	2 (4,4%)	2 (6,1%)	
Exercício				
Não	42 (53,8%)	22 (48,9%)	20 (60,6%)	0,305 _Q
Sim	36 (39,4%)	23 (51,1%)	13 (39,4%)	
HAS				
Não	26 (33,3%)	23 (51,1%)	3 (9,1%)	< 0,001 _F *
Sim	52 (66,7%)	22 (48,9%)	30 (90,9%)	

Base: 78 pacientes

Q: Teste Qui-Quadrado de Pearson

F: Teste Exato de Fisher

* estatisticamente significante

Tabela 2: Características clínicas e laboratoriais dos pacientes do Ambulatório de Diabetes do Hospital das Clínicas da UFPE-2007

Variáveis	Média ± DP Total	Variação Total	DHGNA		p-valor
			Negativo	Positivo	
Idade(anos)	57,3 ± 10,3	31 - 77	57,1 ± 10,9	57,6 ± 9,5	0,818
Peso(kg)	71,8 ± 14,4	48 - 124	66,0 ± 11,7	79,8 ± 14,1	<0,001*
Altura(m)	1,6 ± 0,1	1,4 - 1,8	1,5 ± 0,1	1,6 ± 0,1	0,039*
IMC (kg/m ²)	29,5 ± 4,8	20,6 - 39,7	27,7 ± 4,4	31,9 ± 4,3	<0,001*
Cintura (cm)	100,8 ± 11,8	75 - 130	96,4 ± 11,0	106,8 ± 10,3	<0,001*
Quadril (cm)	104,4 ± 10,5	85 - 149	100,3 ± 8,0	110 ± 11	<0,001*
C/Q	1,0 ± 0,1	0,8 - 1,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,432
Insulina	14,8 ± 17,8	1,1 - 102,9	10,3 ± 10,4	20,9 ± 23,3	0,004*
BT	0,5 ± 0,2	0,1 - 1,3	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,3	0,284
BD	0,2 ± 0,1	0,1 - 0,7	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,2	0,327
Hglic.	8,8 ± 2,7	5,7 - 22,8	8,8 ± 3,0	8,8 ± 2,1	0,605
Ferritina	177,9 ± 164,9	1,5 - 798	152,8 ± 137,5	212,2 ± 193,1	0,144
INR	1,0 ± 0,1	0,9 - 1,2	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,197
Glicose	175,8 ± 74,2	61,2 - 474	174,5 ± 81,3	177,7 ± 64,4	0,344
AST	18,9 ± 5,7	11 - 44	17,8 ± 6,0	20,3 ± 4,9	0,006*
ALT	21,8 ± 10,3	7,0 - 65,0	19,1 ± 9,0	25,4 ± 11,0	0,002*
AST/ALT	1,0 ± 0,4	0,4 - 2,9	1,1 ± 0,5	0,9 ± 0,2	0,134
F.alcal	93,8 ± 28,3	42 - 176	95,1 ± 29,8	92,0 ± 26,4	0,635
GGT	50,5 ± 54,2	13 - 337	39,1 ± 26,4	66,0 ± 59,4	0,001*
Colest. total	204,7 ± 49,5	87,8 - 359,4	211,3 ± 51,5	195,9 ± 46,0	0,177
HDL	48,4 ± 10,4	23,6 - 80,1	48,7 ± 9,9	48,0 ± 11,2	0,781
LDL	122,3 ± 41,3	46 - 252	129,8 ± 42,4	112,2 ± 38,0	0,064
Triglicerídeo	164,1 ± 84,4	35,4 - 455,6	148,7 ± 87,4	185 ± 76,4	0,060
Ácido úrico	4,4 ± 1,6	2,0 - 7,9	4,1 ± 1,4	4,9 ± 1,8	0,041*
Gpp	217,6 ± 114,4	87,4 - 575	225,9 ± 131,5	206 ± 85,3	0,672
HOMA	6,9 ± 12,0	0,5 - 96,9	4,4 ± 4,4	10,2 ± 17,4	0,007*
TNF-α ⁺	10,9 ± 7,3	0,7 - 30,1	9,8 ± 7,8	12,4 ± 6,4	0,052

Base: 78 pacientes

* estatisticamente significante

+ Foram considerados apenas 72 pacientes, 6 casos foram excluídos (5 com valor zero e 1 não tinha a informação)

Tabela 3: Características antropométricas dos 78 pacientes com Diabetes Mellitus

Tipo 2 de acordo com a presença e ausência de DHGNA

Variáveis	N total	DHGNA		p-valor
		Negativo (n=45)	Positivo (n=33)	
IMC				
Normal	14 (17,9%)	13 (28,9%)	1 (3,0%)	0,006 _Q *
Sobrepeso	35 (44,9%)	20 (44,4%)	15 (45,5%)	
Obesidade	29 (37,2%)	12 (26,7%)	17 (51,5%)	
Cintura				
Normal	24 (30,8%)	17 (37,8%)	7 (21,2%)	0,117 _Q
Alterado	54 (69,2%)	28 (62,2%)	26 (78,8%)	
Relação C/Q				
Normal	6 (7,7%)	3 (6,7%)	3 (9,1%)	0,694 _F
Alterado	72 (92,3%)	42 (93,3%)	30 (90,9%)	

Base: 78 pacientes

Variáveis recodificadas para valores normais e alterados de acordo com a presença e ausência de esteatose

Q: Teste Qui-Quadrado de Pearson

F: Teste Exato de Fisher

* estatisticamente significativa

Tabela 4: Perfil hepático dos pacientes diabéticos de acordo com a presença e ausência de DHGNA

Variáveis	N total	DHGNA		p-valor
		Negativo (n=45)	Positivo (n=33)	
BT⁺				
Normal	76 (98,7%)	45 (100%)	31 (96,9%)	0,416 _F
Alterado	1 (1,3%)	0 (0%)	1 (3,1%)	
BD				
Normal	76 (97,4%)	45 (100%)	31 (93,9%)	0,176 _F
Alterado	2 (2,6%)	0 (0%)	2 (6,1%)	
Ferritina				
Normal	54 (69,2%)	35 (77,8%)	19 (57,6%)	0,056 _Q
Alterada	24 (30,8%)	10 (22,2%)	14 (42,4%)	
AST⁺				
Normal	75 (97,4%)	44 (97,8%)	31 (96,9%)	>0,999 _F
Alterado	2 (2,6%)	1 (2,2%)	1 (3,1%)	
ALT				
Normal	68 (87,2%)	42 (93,3%)	26 (78,8%)	0,086 _F
Alterado	10 (12,8%)	3 (6,7%)	7 (21,2%)	
AST/ALT⁺				
Normal	48 (62,3%)	24 (53,3%)	24 (75%)	0,053 _Q
Alterado	29 (37,7%)	21 (46,7%)	8 (25%)	
F.Alcalina				
Normal	72 (92,3%)	40 (88,9%)	32 (97%)	0,235 _F
Alterado	6 (7,7%)	5 (11,1%)	1 (3%)	
GGT				
Normal	48 (61,5%)	31 (68,9%)	17 (51,5%)	0,119 _Q
Alterado	30 (38,5%)	14 (31,1%)	16 (48,5%)	

Base: 78 pacientes

Variáveis recodificadas para valores normais e alterados de acordo com a presença e ausência de esteatose

Q: Teste Qui-Quadrado de Pearson

F: Teste Exato de Fisher

* estatisticamente significativa

+ 1 paciente não tinha a informação

Tabela 5: Perfil metabólico dos pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 de acordo com a presença e ausência de DHGNA

Variáveis	N total	GHGNA		p-valor
		Negativo (n=45)	Positivo (n=33)	
Glicose				
Normal	5 (6,4%)	3 (6,7%)	2 (6,1%)	0,613 _F
Controlada	27 (34,6%)	18 (40%)	9 (27,3%)	
Moderado	23 (29,5%)	11 (24,4%)	12 (36,4%)	
Alto	23 (29,5%)	13 (28,9%)	10 (30,3%)	
GPP+				
Normal	43 (55,8%)	26 (57,8%)	17 (53,1%)	0,685 _Q
Alterado	34 (44,2%)	19 (42,2%)	15 (46,9%)	
Hglic+				
Normal	20 (26%)	12 (26,7%)	8 (25%)	0,980 _Q
Moderada	28 (36,4%)	16 (35,6%)	12 (37,5%)	
Elevada	29 (37,7%)	17 (37,8%)	12 (37,5%)	
Insulina				
Normal	74 (94,9%)	45 (100%)	29 (87,9%)	0,029 _{F*}
Alterado	4 (5,1%)	0 (0%)	4 (12,1%)	
HOMA				
Normal	40 (51,3%)	29 (64,4%)	11 (33,3%)	0,007 _{Q*}
Alterado	38 (48,7%)	16 (35,6%)	22 (66,7%)	
Colest. Total				
Normal	41 (52,6%)	21 (46,7%)	20 (60,6%)	0,223 _Q
Alterado	37 (47,4%)	24 (53,3%)	13 (39,4%)	
HDL+				
Normal	34 (44,2%)	21 (47,7%)	13 (39,4%)	0,466 _Q
Alterado	43 (55,8%)	23 (52,3%)	20 (60,6%)	
LDL+				
Normal	28 (36,4%)	14 (31,8%)	14 (42,4%)	0,338 _Q
Alterado	49 (63,6%)	30 (68,2%)	19 (57,6%)	
Triglicerídeo				
Normal	39 (50%)	28 (62,2%)	11 (33,3%)	0,012 _{Q*}
Alterado	39 (50%)	17 (37,8%)	22 (66,7%)	
Ácido úrico				
Normal	56 (71,8%)	35 (77,8%)	21 (63,6%)	0,170 _Q
Alterado	22 (28,2%)	10 (22,2%)	12 (36,4%)	

Base: 78 pacientes

Q: Teste Qui-Quadrado de Pearson

F: Teste Exato de Fisher

* estatisticamente significante

+ 1 paciente não tinha a informação

Tabela 6: Comparação dos grupos com relação à Síndrome Metabólica.

		DHGNA		Total
		Negativo	Positivo	
Síndrome Metabólica Não	N	12	2	14
	%	26,7%	6,1%	17,9%
Sim	N	33	31	64
	%	73,3%	93,9%	82,1%
Total	N	45	33	78
	%	100,0%	100,0%	100,0%

p-valor = 0,019 (teste Qui-Quadrado de Pearson)

ANEXOS

ANEXO A

Aprovação do Comitê de Ética



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 094/2007 - CEP/CCS

Recife, 03 de maio de 2007

Registro do SISNEP FR – 127444

CAAE – 0067.0.172.000-07

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 069/07

Título: "Frequência e fatores de risco da doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2"

Pesquisador Responsável: Vera Maria dos Santos Gomes Ferreira

Senhora Pesquisadora:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 02 de maio de 2007, com a seguinte recomendação: "colocar no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) a quantidade de sangue que será retirado a mais que aquele necessário para os exames de rotina para atender às necessidades da pesquisa".

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar relatório ao final da pesquisa (31/03/2008).

Atenciosamente


Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS/UFPE

A
Mestranda Vera Maria dos Santos Gomes Ferreira
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e do Idoso – CCS/UFPE

ANEXO B

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIMENTO

Pesquisa: Frequência e Fatores de Risco da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2

Estamos realizando uma pesquisa em pacientes diabéticos com a finalidade de diagnosticar e estudar a Doença Gordurosa do Fígado de causa não alcoólica.

Esta pesquisa tenta estudar a associação dessas duas doenças que quando juntas podem levar a danos progressivos no fígado, como cirrose e câncer.

Além disso, queremos proporcionar um melhor seguimento a esses doentes por elas acometidos, visto que, no início a doença não produz sintomas, visando prevenir as complicações das mesmas.

Para esta pesquisa nós iremos necessitar de uma coleta de sangue (10 ml) que será realizada durante a retirada de sangue que já é feita para a realização dos exames complementares para acompanhamento do seu diabetes.

Com o seu sangue serão feitos exames que irão procurar identificar a presença dos vírus HCV (Hepatite C), HVB (Hepatite B).

A retirada de sangue proporciona riscos mínimos de sangramento, mas do ponto de vista individual o benefício seria o diagnóstico de uma doença infecciosa que é mais bem tratada quanto mais cedo for sua descoberta.

Será também realizada uma ultra-sonografia de abdômen superior para detectar se há gordura no seu fígado.

O seu nome não será divulgado em nenhum momento. A assinatura desse procedimento é livre, podendo haver desistência a qualquer momento sem nenhum prejuízo em seu acompanhamento, pois continuaremos a atendê-lo da mesma maneira, com toda atenção.

Como sua participação é voluntária, não haverá nenhum tipo de pagamento ou remuneração pela realização dos exames e sua participação nessa pesquisa.

Caso o Sr.(a) concorde em participar desta pesquisa favor assinar este termo de consentimento em duas vias, declarando que leu e compreendeu o que estava escrito e que as suas duvidas foram explicadas pelo pesquisador e que o Sr.(a) está de acordo em participar da pesquisa.

Nome: _____

Endereço: _____

Fone: _____ Data: ____/____/____

Assinatura: _____

Fui testemunha da assinatura deste termo de compromisso:

Primeira testemunha: _____

Segunda testemunha: _____

Nome do investigador: Vera Maria dos Santos Gomes Ferreira

Fone: (81) 32273350-32275066 – (81) 91264365

Data: ____/____/____

Assinatura: _____

ANEXO C

Instruções para Publicação do Artigo de Revisão nos Arquivos

Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia



ISSN 0004-2730 *versão impressa*
ISSN 1677-9487 *versão online*

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- [Objetivo e política editorial](#)

Objetivo e política editorial

A revista ABE&M aceita contribuições em Endocrinologia Clínica e Básica e ciências afins, nas seguintes categorias: (1) Artigo Original, (2) Artigo de Revisão, (3) Apresentação de Caso Clínico, (4) Caso Especial, (5) Perspectiva, (6) Controvérsias, (7) Memórias, (8) Editoriais e (8) Cartas ao Editor.

Os manuscritos devem ser redigidos em português ou inglês e estar de acordo com as instruções do Comitê Internacional dos Editores de Revistas Médicas - "International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)", também conhecido como Normas de Vancouver.

Autoria

Todas as pessoas designadas como autores devem responder pela autoria do MS e ter participado suficientemente do trabalho para assumir responsabilidade pública pelo seu conteúdo. O crédito de autoria deve ser baseado apenas por contribuições substanciais durante: (i) concepção, planejamento, execução, análise e interpretação dos resultados, (ii) redação ou revisão do MS de forma intelectualmente importante e, (iii) aprovação final da versão a ser publicada. A participação limitada à obtenção de fundos, coleta de dados, supervisão geral ou chefia de um grupo de pesquisa não justifica autoria.

Os Editores podem solicitar justificativa para a inclusão de autores durante o processo de revisão, especialmente se o total de autores exceder seis. Os autores devem explicitar se há ou não há potencial conflito de interesse, informação que deve ser incluída na seção Agradecimentos.

Os conceitos e fundamentos epistemológicos, dados, experiências, fontes de pesquisa e conclusões emitidos nos trabalhos assinados são da inteira responsabilidade do(s) seu(s) autor(es). Os trabalhos submetidos ao ABE&M serão passíveis de revisão lingüística por revisores e relatores qualificados pelo Conselho Editorial, sem perda do crédito de autoria e do vínculo de responsabilidade do autor em relação à obra de criação intelectual.

Submissão dos artigos

A partir de 1º de janeiro de 2008, toda submissão de manuscrito (MS) deverá ser realizada por meio eletrônico através do endereço <http://www.abemsbem.org.br/>. O MS deve estar em formato Word (arquivo .doc) com opção de inclusão de arquivos suplementares. Todo artigo deve destinar-se exclusivamente para a revista ABE&M.

Processo de avaliação

Todos os MSs submetidos aos ABE&M que estiverem de acordo com as "Instruções para Autores" e com a política editorial da revista, são analisados pelo Conselho Editorial para avaliar seu mérito e adequação científica. Aprovados nesta fase, o MS é encaminhado aos avaliadores de reconhecida competência no assunto para seu parecer (peer review), cujo anonimato é garantido durante todo o processo de julgamento. A decisão final sobre a aceitação ou rejeição do MS é tomada pelos Editores.

Manuscritos aceitos

Todo o MS publicado tornam-se propriedade da revista "Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia" e não poderão ser reproduzido, republicado ou divulgado por meio eletrônico sem autorização. Os autores após a aceitação do seu artigo para publicação, transferem implicitamente seus direitos à ABE&M.

Por razões editoriais, os Editores reservam-se o direito de proceder a pequenas modificações gráficas ou redacionais no texto, sem interferir em seu conteúdo.

Elaboração dos Manuscritos

1. ARTIGO ORIGINAL

É uma contribuição científica destinada a divulgar resultados de pesquisa original que não tenha sido publicada ou submetida em outros meios de divulgação. O MS deve ser digitado em espaço duplo, formatado em papel carta (216 x 279mm) ou A4 (212 x 297mm) com pelo menos 2,5cm de margens de cada lado. Cada uma das seguintes seções devem ser iniciadas em uma nova página: (A) Página título, (B) Resumo e Descritores, (C) Abstract (resumo em inglês) e Keywords, (D) Texto completo, (E) Agradecimentos, (F) Referências, (G) Tabelas (cada uma com título e rodapé), (H) Legendas das figuras e (I) Figuras. As páginas devem ser numeradas consecutivamente começando com a página título.

A. Página Título

Deve conter: (a) título do MS (em português e inglês), (b) nome e filiação institucional de todos os autores, (c) nome do(s) Serviço(s) e/ou Departamento(s) e Instituição(ões) onde o trabalho foi realizado, (d) nome e endereço completo (incluindo email) do(a) autor(a) responsável pela correspondência, (e) "título abreviado", com até 40 caracteres (incluindo espaços entre palavras).

B/C. Resumo e Abstract

A segunda página deve conter um Resumo semi-estruturado do trabalho (contendo: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões), com até 150 palavras.

Em página separada, apresentar o Abstract, que deve ser a tradução fiel do resumo para o idioma inglês.

Ao final do Resumo e do Abstract devem ser fornecidos 4 a 6 descritores do MS (e keywords correspondentes), para facilitar sua indexação posterior.

Estes descritores devem estar de acordo com os padrões do Index Medicus, que podem ser consultados no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br/>.

D. Texto

Deve ser dividido nas seguintes seções: (I) Introdução, (II) Métodos, (III) Resultados e (IV) Discussão.

I. Introdução: deve conter o propósito do trabalho, resumindo os motivos do estudo e relevância científica. A revisão do assunto deve ser sucinta e deve evitar a inclusão de resultados ou conclusões do estudo a ser apresentado.

II. Métodos: deve conter uma descrição do modelo experimental empregado (pacientes ou animais de laboratório) com indicação de que o estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital ou Instituição de Pesquisa onde o estudo foi realizado, seguindo a Declaração de Helsinki e os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Descrição dos métodos empregados citando os principais aparelhos e equipamentos utilizados (nome do fabricante e/ou origem do material entre parênteses) com detalhes técnicos suficientes dos procedimentos que possam permitir a reprodução do estudo apresentado. Métodos amplamente estabelecidos podem ser citados através de referências. Os métodos estatísticos devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a verificação dos resultados àqueles que tiverem acesso.

III. Resultados: devem ser apresentados em seqüência lógica no texto, evitando repetir dados apresentados em tabelas ou figuras; somente as observações importantes devem ser enfatizadas.

Unidades de Medidas - As medidas e as respectivas abreviaturas devem obedecer a Unidade do Sistema Internacional (SI, <http://physics.nist.gov/cuu/Units>). Medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser relatadas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma, litro) ou seus múltiplos decimais; temperaturas em graus centígrados (°C); pressão arterial em milímetro de mercúrio (mmHg) e os valores hematimétricos e químicos devem ser fornecidos no sistema métrico tradicional.

IV. Discussão: deve comentar os aspectos novos e importantes obtidas do estudo em relação ao acervo da literatura disponível. Ainda nessa seção deve-se focalizar as conclusões obtidas. Evitar repetir resultados ou informações já apresentadas em outras seções. Deve-se ressaltar as implicações dos achados, suas limitações e mesmo recomendações para estudos futuros.

E. Agradecimentos

Em nova página, incluir: (i) contribuições que necessitam agradecimentos, mas não justificam autoria, (ii) agradecimentos a auxílio técnico, financeiro e material, incluindo auxílio governamental e/ou de laboratórios farmacêuticos e, (iii) descrever as colaborações financeiras que possam representar potencial conflito de interesse e/ou declarar que não há conflito de interesse que possa interferir na imparcialidade do trabalho científico.

F. Referências

Devem ser numeradas consecutivamente em ordem de aparecimento no texto e identificadas por numerais arábicos entre parênteses, conforme o exemplo: "Houve uma atualização da medicina molecular (3), seguida de avanços na área de genética aplicada (4-6), que ...".

Quando houver referências em tabelas e figuras, deverá obedecer a ordem correspondente à localização onde as tabelas e figuras estão mencionadas no texto.

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus e seguindo o formato de citação recomendado pelo ICMJE.

A exatidão das referências constantes da listagem e a correta citação no texto são de responsabilidade do autor.

Trabalhos aceitos mas ainda não publicados podem ser incluídos, fornecendo-se o nome do periódico seguido do ano e da informação: (no prelo). Deve-se evitar a citação de resumos apresentados em congressos.

Recomendamos a utilização de programas de editoração de referências bibliográfica (Ex: EndNote, Reference Manager) selecionando-se a opção de estilo Vancouver.

Alguns exemplos:

- **Artigo em Revistas** (listar todos os autores, mas se o número exceder seis, acrescentar: et al.):
Suszko MI, Lo DJ, Suh H, Camper SA, Woodruff TK. Regulation of the rat follicle-stimulating hormone beta-subunit promoter by activin. *Mol Endocrinol* 2003; 17(3): 318-32.
Thomas TZ, Wang H, Niclasen P, O'Bryan MK, Evans LW, Groome NP, et al. Expression and localization of activin subunits and follistatins in tissues from men with high grade prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(11): 3851-8.

- **Artigo eletrônico na "Internet" publicado antes da versão impressa:**
Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3828-31. Epub 2002 Jul 5.
- **Artigo eletrônico na "Internet" sem versão impressa:**
Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from:
<http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>
- **Capítulo de Livro:**
Conte FA, Grumbach MM. Abnormalities of sexual determination and differentiation. In: Greenspan FS, Gardner DG, editors. *Basic & clinical endocrinology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.p.509-46.
- **Livro:**
Leder P, Clayton DA, Rubenstein E. *Introduction to molecular medicine*. New York: Scientific American; 1994.
- **Base de dados na "Internet":**
Jablonski S. Online Multiple Congenital Anomaly/Mental Retardation (MCA/MR) Syndromes [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). c1999 [updated 2001 Nov 20; cited 2002 Aug 12]. Available from:
http://www.nlm.nih.gov/archive//20061212/mesh/jablonski/syndrome_title.html
MeSH Browser [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2002 - [cited 2003 Jun 10]. Meta-analysis; unique ID: D015201; [about 3 p.]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> Files updated weekly

G. Tabelas

Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, digitada em espaço duplo e numerada em arábico, conforme seu aparecimento no texto; deve conter um breve título na parte superior e as explicações, legenda e estatística indicadas adequadamente no rodapé.

H/I. Figuras e Legendas

As figuras deverão ser preparadas originalmente em arquivo TIFF (Tagged Image File Format) ou EPS (Encapsulated PostScript) ou GIF (Graphics Interchange Format). As letras, números e símbolos inseridas nas figuras devem ser claros e de tamanho suficiente para serem legíveis mesmo após redução substancial para publicação. Os títulos e legendas das figuras devem ser fornecidos em folha separada, e nunca na própria figura.

Por ocasião da submissão inicial, as figuras, poderão estar inseridas no arquivo word ou powerpoint, no entanto, quando aceito o MS, deverão ser enviadas as figuras nos arquivos originais com resolução mínima de 300 dpi. A publicação padrão contempla somente duas cores (preto - cinza) por isso devem ser evitadas figuras multicoloridas. A inclusão de figura colorida implicará no encargo financeiro (R\$ 900,00/cada figura) que será custeado pelo autor, oportunamente solicitada pelo editor.

2. ARTIGO DE REVISÃO

Constitui uma avaliação crítica ampliada e sistematizada da literatura sobre determinado assunto, devendo conter os procedimentos adotados, esclarecendo a delimitação e os limites do tema, e finalizando com conclusões do autor. Os artigos desta categoria são habitualmente encomendados pelos editores a autores com experiência comprovada na área. A revista aceita, entretanto, a submissão de material não encomendado, desde que necessariamente expresse a experiência publicada do(a) autor(a) e não resulte de simples revisão ou levantamento da literatura como os destinados à introdução de tese e projeto.

Deve apresentar Título (português e inglês), Título Resumido de até 40 caracteres, Resumo/Abstract (sem necessidade de estruturação), Descritores/Keywords, Texto (com ou sem subtítulos), Agradecimentos e Referências. As instruções gerais para a Página Título, Figuras/tabelas e Referências são as mesmas dos artigos originais.

As revisões não devem ultrapassar 30 laudas, incluindo o máximo de 60 referências e, as mini-revisões não devem ultrapassar 15 laudas com máximo de 20 referências. A menção de artigos previamente publicados na revista, assim como a inclusão de ilustrações do tipo tabelas, figuras, gráficos, ou uma combinação deles são recomendadas. Mencionar a fonte e/ou solicitar autorização para utilização de figuras previamente publicadas.

3. APRESENTAÇÃO DE CASOS CLÍNICOS

Esta seção destina-se à publicação de casos clínicos interessantes e que apresentem alguma originalidade, curiosidade ou aspecto não convencional. Deverá mostrar aspectos clínicos, laboratoriais e evolutivos de interesse, devendo estar suficientemente documentados. As instruções gerais para a Página Título, Resumo/Abstract, Descritores/Keywords, Texto, Figuras/tabelas e Referências são as mesmas dos artigos originais.

4. CASO ESPECIAL

Nesta seção são contemplados casos de interesse didático especial, que tenham sido devidamente estudados e apresentados em reuniões clínicas de centros ou serviços de Endocrinologia reconhecidos nacionalmente. O MS deve incluir, necessariamente, o resumo do caso e a discussão geral do público presente naquela reunião, com nomes completos e titulação explicitados. O material deverá ser previamente editorado por um responsável pelo caso ou pela reunião científica. Os autores do MS devem se limitar ao(s) apresentador(es) e discutidor(es) do caso, devendo constar data e local da apresentação e nome e endereço do(a) responsável pelo MS. Incluir Página Título, Resumo, Abstract, descritores e keywords.

5. PERSPECTIVAS

O propósito desta seção é servir como veículo de divulgação de novas idéias e conceitos em Endocrinologia, tanto na área básica, como na aplicada ou, ainda, na que trata de ensino e treinamento. Os artigos podem abranger: (a) ensaios interpretativos que utilizem dados de pesquisa próprios do(a) autor(a) para o desenvolvimento de novas idéias, (b) propostas de pesquisa para estudos colaborativos entre diversos centros, (c) ensaios inovadores que tratem da interrelação da Endocrinologia com outras áreas, (d) quadros da história da Endocrinologia Brasileira ou Internacional que incluam a análise crítica de eventos, figuras ou instituições. As instruções gerais são as mesmas dos artigos originais ou revisões.

6. CONTROVÉRSIAS

O objetivo desta seção é o de apresentar temas de Endocrinologia clínica, especialmente no aspecto de diagnóstico e tratamento de doenças endócrinas da prática corrente, que não tenham conduta suficientemente uniformizada e que possam, portanto, apresentar diferentes opções de manuseio. Os MS apresentados nesta seção são encomendados pelos Editores a dois ou mais especialistas no assunto, que tenham necessariamente opiniões e/ou condutas diversas em relação ao tema escolhido.

7. MEMÓRIAS

Esta seção visa lembrar e homenagear pessoas, instituições e situações que foram importantes ou historicamente relevantes para a Endocrinologia, especialmente brasileira. O MS pode ser submetido espontaneamente ou encomendado pelos editores aos autores que tenham tido maior convivência com a referida pessoa, lugar ou situação.

8. EDITORIAIS

Os editoriais são escritos ou encomendados pelos Editores, abordando temas diversos da especialidade e/ou relativos à revista, ou discutindo um ou mais artigos publicados naquele número da revista, e que apresentam interesse especial para os leitores. O autor do editorial deve ressaltar as contribuições do artigo apontado e comentar aspectos semelhantes eventualmente já publicados pela nossa revista em manuscritos anteriores quando pertinentes. Os editoriais não devem ultrapassar 4 laudas e 10 referências.

9. CARTAS AO EDITOR

Inclui cartas que visam comentar ou discutir artigos recentes publicados na revista ou relatar resumidamente pesquisas originais ou achados científicos significativos. Não devem ultrapassar 8 laudas e 15 referências.

[\[Home\]](#) [\[Sobre esta revista\]](#) [\[Corpo editorial\]](#) [\[Assinaturas\]](#)

© 2001-2008 *Federação Brasileira de Sociedades de Endocrinologia e Metabologia*

Rua Botucatu, 572, Conjunto 83
04023-062 São Paulo SP Brasil

Tel./Fax: +55 11 5575-0311 / 5549-9089



abem@uol.com.br

ANEXO D

Instruções para Publicação do Artigo Original na Endocrine Practice


 The logo for 'ENDOCRINE PRACTICE' is displayed in a large, serif, all-caps font. The letters are white and set against a dark grey rectangular background. The text is arranged in two lines: 'ENDOCRINE' on the top line and 'PRACTICE' on the bottom line.

INFORMATION FOR AUTHORS

General Information

Prepare manuscripts in accordance with the "Uniform Requirements of Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (see

Ann Intern Med. 1997;126:36-47 or www.icmje.org). Specific requirements for *Endocrine Practice* follow.

Peer Review and Editing

Manuscripts will be sent for peer review without prior editing. All manuscripts accepted for publication will be edited in the

journal offices. Authors will receive an approval copy of page proofs before publication.

Title Page

Provide a title and brief running title ("35 characters and spaces). Include complete first name, middle initial, last name,

degrees, and affiliation of each author. Indicate the name and address of the author to whom correspondence and reprint

requests should be addressed.

Abstract

Limit the abstract to 250 words. Use a structured format, including Objective, Methods, Results, and Conclusion. Provide

3-6 key words for indexing.

Text

Articles should be written in clear, concise English, following the recommendations for scientific writing found in the *American Medical Association Manual of Style* (9th ed, 1998) and *The Chicago Manual of Style* (14th ed, 1993).

Minimize use

of abbreviations; any abbreviations used must be defined at first mention (except for units of measurement when used with

numbers). Abbreviations may be used in tables and figures for space considerations but must be defined in the accompanying

footnotes or legends. The *AMA Manual of Style* lists standard scientific abbreviations. In general, use generic names for drugs.

To maintain anonymity, do not use patient names, initials, or any unnecessary identifying details. (Individual cases should be

labeled as "case 1," "case 2," and so forth.)

Units

Express measurements in conventional units (not SI units).

Conflict of Interest and Acknowledgments

Authors are required to disclose any potential conflict of interest. Acknowledgments should list brief statements of assistance, financial support, and prior publication of the study in abstract form, if applicable.

References

Number references sequentially as they are cited in the text; the reference numbers should be cited on the line and enclosed

in parentheses at the proper point in the text. Type the reference list completely double-spaced. Avoid use of abstracts as

references when possible. Unpublished data should be cited parenthetically in the text and not included in the reference list. For

journal references, Index Medicus journal abbreviations should be used. Include names and initials of all authors (if more than

6, list only the first 3 followed by "et al").

Journal. **Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al.** Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359-1367. *Book*

2. **Falk SA, ed.** *Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1997.

Chapter in Book

3. **Flier JS, Foster DW.** Eating disorders: obesity, anorexia nervosa, and bulimia nervosa. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1998: 1061-1097.

Illustrations

Provide a legend for each figure; define any abbreviations that appear on the illustrations. Specify stain and magnification for photomicrographs. For any photographs with a recognizable patient, a release form signed by the patient must be provided.

Figures must be saved in TIFF, GIF, JPG, PDF, or EPS format.

Tables

Type all tabular material double-spaced; each table should be on a separate page. Provide a title for each table, and define

all abbreviations in a footnote. Limit the width of tables to 6.5 inches (16.5 cm). Do not submit turn-page material (tabulations

typed across the vertical dimension of the page).

Original Articles

Original Articles should be restricted to clinical or basic studies, particularly translational research, which add new information to the etiology, treatment, and outcomes of endocrine disorders that have not been published previously. These

manuscripts should be restricted to 3,500 words, no more than 40 references, and no more than 10 figures or tables (total). Cover letter, title page and abstract are required.

Case Reports

Case reports should consist of unusual case(s) and a brief review of the literature pertaining to these case(s), that add new

information to the endocrine literature. These case reports should be restricted to 1,500 words, 20 references, and 4 figures or

tables (total). Cover letter, title page and abstract are required.

Review Articles

All review articles are subjected to the same peer-review and editorial processes as Original Articles. The text of Review

Articles must be limited to 3,500 words, with a maximum of 6 figures and tables (total) and up to 80 references.

Cover letter,

title page and abstract are required.

Endocrine Fellows Case Conference

Authorship of contributions for this section of the Journal must include an endocrinology fellow-in-training, who should be

identified as such in the affiliation information. The material should consist of an original brief educational case report and

pertinent discussion of clinical relevance. Limit the length to 750 words. Include no more than 4 authors, 5 references, and

1 figure or table. No abstract is needed, but *all* other guidelines for submission of manuscripts should be followed.

Commentaries

Commentaries should reflect the author's views on a timely topic of interest to the endocrine community, limited to 1,500

words, 1 figure or table, and 15 references. Abstract and cover letter are not needed, however, all other instructions in the

Information for Authors must be followed.

Letter to the Editor

Letters to the Editor must be original material that has not been submitted or published elsewhere. Restrict length to 500

words and include no more than 3 authors, 3 references, and 1 table or figure. Abstract, cover letter and title page are not

needed. However, please include the complete address, telephone and fax number, and e-mail address of the primary correspondent with your letter. Disclose any potential conflict of interest related to the contents of the letter. Letters published

in *Endocrine Practice* are edited and may be abridged at the discretion of the Editor.

Visual Vignettes

Visual Vignettes should serve as an educational 2-paragraph “show-and-tell” exercise. These contributions are limited to 1 printed page in the Journal (maximum of 400 words, 3 illustrations, and 3 references). The introductory paragraph, labeled “Case Presentation,” should briefly review the pertinent history, physical findings, and accompanying illustrative material and should conclude with the question, “What is the diagnosis?” The illustrations must be of high quality and sufficiently large to demonstrate the object lesson (addition of identifying arrows is recommended). The second paragraph, labeled “Answer,” should disclose the diagnosis, present pertinent follow-up (if applicable), and briefly discuss what was gleaned from the specific case.

Manuscript Submission

All manuscripts for *Endocrine Practice* must be submitted via our Online Manuscript System. Information on electronic submission is available at <http://endocrinepractice.alltrack.net/> and should be carefully reviewed before the online submission process is begun. For assistance with the online submission process, please contact Anna Gramkow at Support@alltrack.net or telephone 1-800-627-0326, ext. 274.

Contact Information

It is very important that contact information, including e-mail addresses and fax numbers, for authors is current so that follow-up regarding manuscripts is possible. Any changes in such information should be sent to Sandra Law at slaw@aace.com.

Checklist

- Indicate type of article (for example, Original Article, Case Report, Review Article, Endocrine Fellows Case Conference, Commentary, or Visual Vignette)
- Provide complete names, degrees, and affiliations for all authors
- Designate a corresponding author, with complete mailing and e-mail addresses and telephone and fax numbers
- Provide a structured abstract of 250 words and 3-6 key words for subject indexing
- Cite references, figures, and tables consecutively in text
- Check all references for completeness and accuracy
- Submit each table on a separate page
- Clearly number figures and indicate orientation
- Identify and provide permission for reuse of any previously published material
- Disclose any potential conflict of interest
- Submit manuscript via the Internet at <http://endocrinepractice.alltrack.net/>

APÊNDICES

APÊNDICE A

Questionário Utilizado para Obtenção dos Dados da Pesquisa

QUESTIONÁRIO PREPARADO PARA PESQUISA: FERQUÊNCIA E FATORES DE RISCO DA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 ATENDIDOS NO HC-UFPE

Data: ___/___/___ **Identificação:**

- 1) Nome do paciente: _____ 2) Registro: _____
3) Endereço: _____ 4) Telefone: _____
5) Data de nascimento: _____ 6) Idade ___ anos
7) Naturalidade: _____ 8) Procedência; _____
9) Sexo: 1 () Masculino 2 () Feminino

Hábitos:

- 1) Consome bebida alcoólica ? 1 () Sim 2 () Não
2) Fuma ? 1 () Sim 2 () Não 3
Quantos cigarros por dia ? 1 () 1-5 cigarros/dia; 2 () 6-10/dia;
3 () 11-20/dia 4 () mais de 20/dia 5 () não aplicável
3) Faz atividade física regularmente ? (30 ou mais minutos diariamente ou 30 ou mais minutos 3x/semana)
1 () Sim 2 () Não
Há quanto tempo ? 1 () Menos de 6 meses 2 () 6 meses ou mais
3 () Não aplicável

Passado Mórbito:

- 1) Tem doença inflamatória ? 1 () Sim 2 () Não. Qual ? _____
- 2) Tem doença cardiovascular ? 1 () Sim 2 () Não. Qual ? _____
- 3) Tem Hipertensão Arterial Sistêmica? 1 () Sim 2 () Não
- 4) Algum dos pais já teve infarto ou AVC ? 1 () Sim 2 () Não
- 5) Tempo de diagnóstico de Diabetes
1 () 0 a 10 anos 2 () 11 a 15 anos 3 () 16 a 20 anos 4 () > 20 anos

Dados Antropométricos:

- 1) Pressão sanguínea: PAS (Pressão arterial sistêmica) _____ _____
- 2) Peso ____ Kg; Altura: ____ m
- 3) IMC: _____
- 4) Cintura abdominal: _____
- 5) Relação cintura / quadril _____
- 6) Fígado palpável: 1 () sim 2 () não

Ultra-sonografia:

- 1 () com esteatose 2 () sem esteatose