

**Síndrome Metabólica e Carcinoma
Hepatocelular**
*Metabolic Syndrome and Hepatocellular
Carcinoma*

Mariana Martins Conceição da Silva Lopes

ORIENTADO POR: DRA. LUCIANA PATRÍCIA DE LIMA TEIXEIRA
COORIENTADO POR: DOUTORA ELSA MARIA NUNES DE MADUREIRA

REVISÃO TEMÁTICA
1.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2020



Resumo

A síndrome metabólica e os seus componentes individuais - obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensão arterial - estão associados ao carcinoma hepatocelular (CHC). O objetivo desta revisão temática é avaliar qual o impacto da síndrome e o papel da dieta no desenvolvimento de CHC.

As bases de dados *PubMed*, *ScienceDirect* e *Scopus* foram utilizadas para a recolha da literatura. Os termos de pesquisa incluíram “*hepatocellular carcinoma*” e “*liver cancer*”, combinados com “*metabolic syndrome*”, “*obesity*”, “*diabetes mellitus*”, “*dyslipidemia*”, “*hyperlipidemia*”, “*hypertension*” e “*diet*”. Foi feita uma primeira análise dos artigos e os mais relevantes foram selecionados. As referências foram geridas com o *software EndNote X8*.

A obesidade, diabetes, dislipidemia e hipertensão arterial aumentam de forma independente a propensão para a ocorrência de CHC, pelo que a síndrome metabólica representa um importante fator de risco para o seu desenvolvimento. O estilo de vida é um fator modificável que permite influenciar a origem e progressão da síndrome metabólica e do CHC. Além do exercício físico, a adesão a um padrão alimentar saudável, em especial a dieta mediterrânica, parece ter um impacto benéfico nestas patologias, representando a melhor via preventiva a seguir.

Palavras-Chave: Carcinoma hepatocelular; Síndrome metabólica; Estilo de vida; Alimentação saudável; Dieta Mediterrânica

Abstract

The metabolic syndrome and its individual components - obesity, diabetes mellitus, dyslipidemia and hypertension - are associated with hepatocellular carcinoma. The aim of this review is to assess the impact of this syndrome and the role of diet in the development of hepatocellular carcinoma.

The literature search was performed on PubMed, ScienceDirect and Scopus databases. Search terms include “hepatocellular carcinoma” and “liver cancer”, combined with “metabolic syndrome”, “obesity”, “diabetes mellitus”, “dyslipidemia”, “hyperlipidemia”, “hypertension” and “diet”. A first analysis of the articles was conducted and the most relevant were selected. The references were managed using the EndNote X8 software.

Obesity, diabetes, dyslipidemia and hypertension independently increase the propensity for the occurrence of hepatocellular carcinoma, making the metabolic syndrome an important risk factor for its development.

Lifestyle is a modifiable factor that allows influencing the origin and progression of the metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma. In addition to physical exercise, adherence to a healthy dietary pattern, especially the Mediterranean diet, seems to have a beneficial impact on these pathologies, representing the best preventive route to follow.

Key-words: Hepatocellular carcinoma; Metabolic syndrome; Lifestyle; Healthy diet; Mediterranean diet

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

ADO - Antidiabéticos Orais

AGL - Ácidos Gordos Livres

AHA - *American Heart Association*

CHC - Carcinoma Hepatocelular

DM - *Diabetes Mellitus*

HbA1c - Hemoglobina Glicada

HDL - *High Density Lipoprotein*

HTA - Hipertensão Arterial

IDF - *International Diabetes Federation*

IGF-1 - *Insulin-like Growth Factor 1*

IL-6 - Interleucina-6

IMC - Índice de Massa Corporal

LDL - *Low Density Lipoprotein*

NAFLD - *Non-alcoholic Fatty Liver Disease*

NCEP ATP3 - *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*

OMS - Organização Mundial de Saúde

iv

PC - Perímetro da Cintura

ROS - *Reactive Oxygen Species*

SMet - Síndrome Metabólica

TG - Triglicerídeos

TNF- α - *Tumor Necrosis Factor alpha*

Sumário

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	iii
Introdução	1
Objetivos.....	1
Metodologia.....	2
Carcinoma Hepatocelular.....	2
Síndrome Metabólica e Carcinoma Hepatocelular	3
Obesidade	5
Diabetes <i>mellitus</i>	6
Dislipidemia.....	8
Hipertensão arterial	9
Influência da dieta.....	10
Análise crítica	12
Conclusões	15
Agradecimentos	16
Referências	17
ANEXOS	24

Introdução

O carcinoma hepatocelular (CHC) é um cancro hepático agressivo⁽¹⁾, que tem vindo a tornar-se uma das principais causas de morte por cancro no mundo^(1, 2). É uma patologia que habitualmente não provoca sintomas evidentes⁽³⁾, o que implica que seja frequentemente diagnosticada numa fase avançada^(1, 3), tornando muitas vezes impossível um tratamento com propósito curativo⁽¹⁾. Assim, a gestão ativa desta patologia deve concentrar-se, principalmente, na prevenção e deteção precoce de indivíduos em risco⁽⁴⁾.

Alguma evidência científica tem demonstrado que, a par de outros fatores de risco de CHC já estabelecidos⁽²⁾, a síndrome metabólica (SMet) poderá representar, também, um importante fator etiológico para o desenvolvimento e progressão desta doença oncológica⁽⁵⁾. Esta condição tem-se tornado um sério problema de saúde pública mundial⁽⁵⁻⁷⁾, prevendo-se que ganhe maior importância no futuro, tendo em conta que a prevalência de obesidade, estilos de vida sedentários e dietas desequilibradas estão a aumentar⁽⁵⁾.

Objetivos

Esta revisão temática tem como principal objetivo averiguar se, e de que forma, a SMet interfere com o risco de desenvolvimento de CHC. Para tal, pretende-se avaliar o impacto dos seus componentes individuais - obesidade, diabetes *mellitus*, dislipidemia e hipertensão arterial - no CHC. Tenciona-se, ainda, perceber se, e de que modo, a dieta pode modular a SMet e o CHC.

Metodologia

Para a recolha da literatura foram utilizadas as bases de dados *PubMed*, *ScienceDirect* e *Scopus*. Foram usados como termos de pesquisa “*hepatocellular carcinoma*”, “*liver cancer*”, “*metabolic syndrome*”, “*obesity*”, “*diabetes mellitus*”, “*dyslipidemia*”, “*hyperlipidemia*”, “*hypertension*” e “*diet*”, tendo estes sido relacionados entre si. Após uma seleção inicial, com base no resumo de cada artigo, foram escolhidos os de maior relevância para o âmbito desta revisão. As referências dos artigos selecionados foram também analisadas, por forma a identificar outros estudos pertinentes e as sugestões dadas nas bases de dados foram também averiguadas. Foram incluídos apenas estudos realizados em humanos e limitados às línguas portuguesa e inglesa. A gestão das referências bibliográficas foi feita com recurso ao *software EndNote X8*, sendo usada a norma bibliográfica *FCNAUP_2010*.

Carcinoma Hepatocelular

O CHC é o cancro hepático primário mais comum⁽²⁾, correspondendo, globalmente, a 70-90% dos casos de cancro primário no fígado⁽⁸⁾. Durante as últimas décadas, tem-se vindo a verificar um aumento progressivo nas suas taxas de incidência⁽⁹⁾ e de mortalidade⁽¹⁰⁾, com o cancro hepático a ocupar, em 2018, a nível mundial, o sexto lugar no que toca a novos casos, sendo também a terceira principal causa de morte por cancro⁽¹¹⁾. Com uma taxa de mortalidade (8,5 por 100 000 habitantes) bastante próxima da sua taxa de incidência (9,3 por 100 000 habitantes)⁽¹¹⁾, e associada a um prognóstico bastante desfavorável⁽¹²⁾, esta patologia é responsável por morbilidade e mortalidade substanciais⁽⁹⁾. A história natural do desenvolvimento de CHC, no contexto de doença hepática

fibrótica progressiva, inicia-se com a instalação de uma hepatite crónica⁽¹⁰⁾. Esta inflamação crónica provoca danos contínuos no fígado e causa lesões nos hepatócitos, induzindo, entre outros, a libertação de diversos mediadores e a síntese de colagénio⁽¹³⁾. Como forma de tentar reparar os danos, os hepatócitos são gradualmente substituídos por tecido conjuntivo, levando à produção de cicatrizes espessas⁽¹⁾ e, conseqüentemente, à evolução da doença para fibrose^(1, 13). Com a deposição progressiva de tecido fibroso, ocorre uma alteração da estrutura normal e crescimento das células, criando um bloqueio ao fluxo sanguíneo através do fígado^(14, 15). Esta fibrose avançada causa modificações na arquitetura hepática, que é característica da cirrose⁽¹⁵⁾. Presente em 70 a 90% dos doentes, a cirrose, de qualquer etiologia, é o principal fator de risco para o desenvolvimento de CHC^(2, 9). Também as hepatites virais são condições predisponentes para o surgimento desta patologia, em particular, as que se devem a infeção por vírus das hepatites B e C, sendo observado um maior risco em caso de co-infeção⁽²⁾. Outros fatores de risco incluem o consumo excessivo de etanol, NAFLD (*Non-alcoholic Fatty Liver Disease*), SMet e hemocromatose⁽²⁾. Ainda que a maioria dos CHC surja devido a fibrose avançada e cirrose, causadas por inflamação hepática crónica⁽¹²⁾, sabe-se hoje que o desenvolvimento deste carcinoma pode ocorrer diretamente pela inflamação e na ausência de cirrose, estando esta evolução associada a alterações metabólicas^(1, 16-18).

Síndrome Metabólica e Carcinoma Hepatocelular

A SMet é uma condição patológica que se caracteriza por um conjunto de alterações metabólicas, nomeadamente obesidade, em especial a abdominal,

dislipidemia, hipertensão arterial (HTA), resistência à insulina^(7, 19) e diabetes⁽¹⁹⁾. Este complexo estado fisiopatológico tem origem num desequilíbrio entre o consumo e gasto energéticos, sendo também afetado por fatores genéticos dos indivíduos^(7, 20), qualidade e composição da dieta e microbiota intestinal, com o predomínio de um estilo de vida sedentário a representar uma importante força motriz para o aumento da sua prevalência⁽⁷⁾.

Em 2009, em Portugal, e à semelhança de outros países ocidentais, a prevalência de SMet era consideravelmente elevada⁽⁵⁾, apresentando valores entre os 36,5% e os 43,1%, tendo em conta a definição utilizada⁽²¹⁾.

Na Tabela 1, em anexo, encontram-se os critérios utilizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP3), *American Heart Association* (AHA) e *International Diabetes Federation* (IDF) para definir síndrome metabólica^(7, 22). Ainda que as diferentes descrições apresentem apenas ligeiras variações, em 2009 chegou-se a consenso com vista a harmonizar a definição, incorporando os dados do IDF e AHA⁽²³⁾.

Para além do risco significativo de desenvolvimento de patologias cardiovasculares a que os doentes com SMet estão sujeitos^(6, 19), esta condição parece, ainda, promover o surgimento de outras alterações prejudiciais, nomeadamente a doença oncológica^(5, 19). Nos indivíduos com SMet, o risco de ocorrência de CHC está significativamente aumentado^(8, 19), agravando-se em 1,5 a 2,3 vezes^(6, 19). Para além disso, dos doentes com CHC, os que apresentam SMet têm uma taxa de sobrevivência geral, aos 3 anos, significativamente menor⁽⁸⁾.

Apesar do mecanismo subjacente à associação entre SMet e CHC não ser ainda completamente conhecido⁽⁵⁾, pensa-se que poderá estar relacionado com alguns

processos moleculares, nomeadamente stresse oxidativo e espécies reativas de oxigénio (ROS)⁽¹⁹⁾, níveis elevados de IGF-1 e alteração na regulação de citocinas pró-inflamatórias^(8, 19, 24).

Obesidade

Ao longo das últimas décadas, tem-se verificado um aumento do número de casos de obesidade, representando, atualmente, um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI⁽³⁾. De acordo com a OMS, a nível mundial, a obesidade triplicou desde 1975, registando-se, em 2016, 1,9 biliões de adultos com excesso de peso, dos quais 650 milhões eram obesos⁽²⁵⁾.

A obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) representa um fator de risco independente para o desenvolvimento de CHC^(9, 10, 26, 27), sendo que um IMC elevado está associado, de forma significativa, com o risco de cancro hepático^(10, 18). Esta patologia aumenta o risco de ocorrência de CHC em 1,5 a 4 vezes^(2, 9) e parece influenciar o seu prognóstico⁽²⁶⁾, verificando-se uma maior mortalidade nos doentes com CHC que, simultaneamente, são obesos^(9, 27). Mesmo em caso de excesso de peso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) existe um aumento da hepatocarcinogénese, sendo, também esta condição, um fator potenciador de CHC^(9, 26).

Ainda que o IMC seja o indicador mais utilizado para determinar obesidade, apresenta algumas limitações no que toca à avaliação da massa gorda⁽³⁾. O perímetro da cintura (PC), por outro lado, constitui um parâmetro mais preciso para a avaliação da gordura abdominal⁽³⁾, que se correlaciona diretamente com a adiposidade visceral⁽²⁸⁾. Desta forma, o PC torna-se relevante uma vez que a gordura visceral, em detrimento do peso corporal total, tem demonstrado estar

mais fortemente associada ao risco de CHC⁽²⁶⁾. Aumentos de 5 cm no PC estão associados a um maior risco de cancro hepático, verificando-se uma relação dose-resposta linear significativa entre ambos, com uma incidência de cancro hepático superior a ocorrer nos indivíduos com maior PC⁽³⁾. Mais do que isso, os homens obesos, em comparação com as mulheres, parecem ter um risco mais elevado de desenvolver CHC^(29, 30) e de mortalidade por este cancro⁽²⁹⁾. Esta distinção parece dever-se a diferenças na distribuição e composição da gordura corporal, visto que os homens possuem quase mais 30% de gordura visceral⁽²⁹⁾. Para além da acumulação de lípidos no interior dos hepatócitos, que ocorre na obesidade⁽⁹⁾, o desenvolvimento de CHC é predisposto pelo excesso de tecido adiposo visceral^(18, 26), que segrega diversas substâncias pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6^(5, 26, 31), induzindo uma inflamação crónica de baixo grau^(5, 9, 18, 26). Além disso, na obesidade, o tecido adiposo liberta menores quantidades de adiponectina, o que promove um estado de resistência à insulina^(4, 32). Assim, o PC torna-se um dos indicadores antropométricos mais significativos quanto à previsão do risco de ocorrência de CHC⁽³⁾.

Diabetes mellitus

A diabetes *mellitus* (DM), em particular do tipo 2, é uma patologia metabólica^(33, 34) caracterizada pela desregulação da glicemia sérica e da insulina⁽³³⁾, nomeadamente com hiperglicemia, hiperinsulinemia e resistência à insulina⁽³⁴⁾. De acordo com os dados da IDF, em 2019, no mundo, aproximadamente 463 milhões de adultos viviam com diabetes, estimando-se que este valor aumente para os 700 milhões em 2045⁽³⁵⁾. Esta condição é responsável por morbilidade e

mortalidade elevadas⁽³⁴⁾, sendo que a DM tipo 2 é geralmente acompanhada por obesidade, em especial a abdominal⁽³⁶⁾, referida acima.

A DM^(18, 33, 34, 36), mas também a hiperinsulinemia⁽³⁶⁾ e a resistência à insulina⁽³³⁾, representam fatores de risco independentes para o CHC, estando associados, tal como a hiperglicemia, a um aumento da ocorrência de cancro^(18, 33, 34, 36). Em doentes com DM, observa-se um risco 2 a 3 vezes superior de desenvolver CHC^(2, 19, 33), parecendo haver um aumento desta possibilidade naqueles cuja duração da DM é superior a 10 anos⁽³³⁾. Verifica-se também que, comparativamente com indivíduos sem DM, os diabéticos têm maior risco de mortalidade por CHC⁽⁹⁾.

Ainda que não sejam completamente conhecidos os mecanismos que relacionam a DM com o CHC⁽³³⁾, pensa-se que o potencial carcinogénico da hiperglicemia^(33, 36) e os efeitos proliferativos da insulina estejam envolvidos na carcinogénese, atuando em simultâneo com os efeitos inflamatórios da obesidade⁽³³⁾. A hiperglicemia parece exercer o seu efeito carcinogénico pela formação de compostos reativos e ROS⁽³⁴⁾ e através da glicosilação da hemoglobina, processo este que liberta ferro e leva à produção de radicais livres, causando stresse oxidativo⁽³³⁾. A resistência à insulina, muito associada à obesidade abdominal^(4, 26, 28), relaciona-se de forma independente com a progressão de fibrose no fígado⁽³³⁾ e leva ao desenvolvimento de hiperinsulinemia^(28, 34) e hiperglicemia⁽⁴⁾. A hiperinsulinemia consiste na resistência que surge nos tecidos hepático, muscular e adiposo^(4, 33) às concentrações e ações normais da insulina⁽⁴⁾. Promove a secreção de precursores da fibrose hepática⁽³³⁾ e aumenta os níveis de IGF-1, que estimula a proliferação celular^(5, 8, 33, 34) e inibe a apoptose no fígado^(19, 28).

Para além disto, a hiperinsulinemia leva ao aumento de produção de ROS, que interagem com diversos componentes celulares, incluindo o ADN⁽³⁴⁾.

Dislipidemia

A dislipidemia é caracterizada por concentrações séricas elevadas de triglicérides (TG) e colesterol LDL e baixos níveis de colesterol HDL^(20, 37).

Como descrito anteriormente, o tecido adiposo visceral contribui para o surgimento de resistência à insulina. Nesta situação, em que os efeitos da insulina estão reduzidos⁽³⁸⁾, há uma alteração da inibição da lipólise⁽³⁹⁾, aumentando a sua taxa⁽³⁸⁾. Isto leva a um aumento dos ácidos gordos livres (AGL) em circulação e, conseqüentemente, a um maior aporte destes lípidos para o fígado^(5, 31, 39). A maior concentração destes AGL, lipotóxicos para os hepatócitos⁽²⁶⁾ e células β do pâncreas⁽³⁹⁾, leva a uma maior síntese de TG e de colesterol LDL no fígado^(31, 39). Para além disso, a produção anormal de adipocinas, como a adiponectina, leptina e resistina, por parte do tecido adiposo visceral, contribui para um estado pró-inflamatório, havendo evidências de que estas substâncias potenciam a dislipidemia⁽³¹⁾.

Sabe-se que o desequilíbrio destes lípidos leva ao aumento do risco de desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica em 2 vezes⁽⁴⁰⁾, contudo, a sua relação com o CHC é algo controversa, sendo descritas associações opostas⁽¹⁹⁾. Por um lado, parece haver uma relação positiva entre concentrações elevadas de TG, níveis baixos de colesterol HDL e o risco de desenvolver CHC, sendo que estes últimos parecem elevar o risco em 16%⁽¹⁸⁾. Por outro, níveis elevados de colesterol total parecem estar inversamente associados

ao risco de CHC⁽¹⁸⁾, com a hiperlipidemia a relacionar-se com uma redução da probabilidade de ocorrência em 12%⁽²⁴⁾.

Hipertensão arterial

Segundo a OMS, a HTA é uma das principais causas de morte prematura no mundo⁽⁴¹⁾. Afeta aproximadamente 1,13 bilhões de pessoas⁽⁴¹⁾ e constitui um dos fatores de risco de doença cardiovascular⁽³⁷⁾. Devido à sua elevada prevalência, e à projeção de um aumento de até 80% no número de novos indivíduos hipertensos em 2025, a HTA torna-se um grande desafio de saúde pública⁽³¹⁾.

Um dos fatores de risco para o surgimento desta patologia é o excesso de peso e a obesidade⁽⁴¹⁾. Alguns dos mecanismos propostos para explicar esta relação, e que parecem atuar em conjunto⁽²⁰⁾, têm em comum a resistência à insulina, que aparenta ser responsável pelo desenvolvimento de HTA^(20, 39). Nos indivíduos com resistência à insulina, a elevação dos níveis de resistina e leptina, produzidas pelos adipócitos, contribui para a patogênese da HTA⁽³¹⁾. Parece dar-se também uma ativação do sistema nervoso simpático e um aumento da reabsorção de sódio nos rins^(20, 39). A resistência à insulina contribui, ainda, para o desenvolvimento de HTA pela perda do efeito vasodilatador da insulina e pela vasoconstrição causada pelos AGL⁽³⁹⁾. Também a IL-6 tem sido encontrada em níveis elevados no tecido adiposo de doentes com SMet, tendo sido reportada uma associação entre as concentrações aumentadas desta citocina pró-inflamatória e a HTA⁽³⁸⁾. Por outro lado, a adiponectina tem sido considerada um fator protetor de desenvolvimento de HTA⁽³⁹⁾, sendo encontrada hipoadiponectinemia em diversas alterações metabólicas, incluindo a HTA⁽³¹⁾.

Desta forma, o aumento da massa gorda abdominal parece também ser responsável pela patogénese da HTA⁽³¹⁾.

Quanto à sua relação com o cancro, a HTA parece ser responsável por um aumento do risco de cancro em 2,8 vezes, comparativamente com indivíduos com pressão arterial mais baixa⁽⁶⁾. Está associada de forma significativa com o desenvolvimento de CHC^(6, 16, 24, 42), representando outro fator de risco independente para a ocorrência desta patologia oncológica⁽²⁴⁾, estando associada ainda a um aumento da sua mortalidade^(24, 32).

Influência da dieta

A gestão da SMet envolve 2 abordagens terapêuticas: a intervenção farmacológica e a alteração do estilo de vida⁽³⁹⁾. No que toca aos fármacos, as opções terapêuticas atuais limitam-se ao tratamento individual dos componentes da SMet⁽³⁸⁾, particularmente a HTA, dislipidemia e DM^(20, 38), com recurso a anti-hipertensores, estatinas e antidiabéticos orais (ADO), respetivamente⁽²⁰⁾.

Uma vez que a maioria dos indivíduos com SMet é obesa e sedentária⁽²⁰⁾, a alteração do estilo de vida é uma estratégia, preventiva e de gestão, essencial⁽³⁹⁾. Estão indicadas medidas de controlo alimentar⁽³⁸⁾, com restrição energética para perda de peso⁽²⁰⁾, e exercício físico regular^(20, 38), que para além de melhorar a forma física⁽²⁰⁾, favorece o equilíbrio energético e reduz a resistência à insulina^(7, 20, 43). Tem ainda a capacidade de reduzir a inflamação sistémica⁽⁴⁾ e o risco de diferentes cancros⁽²⁷⁾, incluindo o CHC⁽⁴⁾.

Para além da restrição energética, outras modificações alimentares contribuem para a gestão de componentes da SMet⁽³⁹⁾. Uma baixa ingestão de gordura saturada e trans, colesterol, sódio e açúcares simples tem efeitos positivos na

dislipidemia, DM e hipertensão⁽³⁹⁾. Além disso, o consumo de alguns compostos parece ter benefícios na prevenção e controlo da SMet^(7, 39), nomeadamente a capsaicina, luteolina⁽⁷⁾, curcumina^(7, 39), canela^(7, 39), polifenóis como a quercetina^(7, 39) e o resveratrol⁽³⁹⁾, alecrim, azeite, chá verde⁽⁷⁾, alho e ácidos gordos polinsaturados⁽³⁹⁾, entre outros.

Da mesma forma, a prevenção do CHC passa pela alteração do estilo de vida, com foco na alimentação e na inclusão de exercício físico regular^(4, 32). Uma dieta saudável parece ter um papel importante na redução do seu risco^(27, 43). Foram reportados efeitos benéficos com uma menor ingestão de açúcar e um maior consumo de fibra^(4, 43), fruta^(4, 27, 43) e vegetais⁽⁴⁾, sendo que uma baixa ingestão destes últimos parece aumentar o risco de CHC^(27, 43). Foi ainda encontrada uma relação inversa entre o consumo de leite e iogurte, carne branca e ovos e o risco de CHC⁽⁴³⁾. Verificou-se que um maior consumo de café^(4, 30, 43) está inversamente relacionado com o CHC⁽⁴⁴⁾, podendo levar a uma redução do risco de cancro hepático em cerca de 40%⁽⁴³⁾.

Por outro lado, o consumo de álcool, tabaco e refrigerantes tem um efeito nefasto. O tabagismo, que está associado à ocorrência de diversos tipos de cancro, aumenta também o risco de CHC⁽⁴³⁾. O consumo etanólico em excesso é, também, uma causa comum de CHC, especialmente em países ocidentais⁽³³⁾, potenciando esta doença oncológica através do desenvolvimento de cirrose⁽⁴³⁾. A ingestão de refrigerantes adoçados artificialmente foi associada de forma significativa com o risco de CHC, verificando-se um aumento de 6% a cada incremento de 1 dose de 330 ml⁽⁴⁵⁾. Também o consumo excessivo de frutose, usada frequentemente para adoçar bebidas com açúcar, apresenta efeitos

nocivos no fígado e contribui para a instalação da SMet⁽⁴⁶⁾. Contudo, mais do que nutrientes específicos, é a promoção da obesidade e DM, pela sobrealimentação e dietas energeticamente densas, que parece aumentar o risco de CHC⁽⁴³⁾.

Finalmente, foi relatado que uma dieta “ocidental”, com maior consumo de carne vermelha e processada, cereais refinados e açúcar⁽⁴⁷⁾, está associada a um maior risco de desenvolver SMet^(38, 47). Por outro lado, a adoção de um padrão alimentar mais saudável tem um efeito protetor da SMet⁽⁴⁷⁾, tendo sido observada uma associação benéfica entre a adoção de uma dieta mediterrânica tradicional e a sua prevenção⁽⁷⁾. Para além disso, verificou-se que o grau de adesão a este tipo de dieta está inversamente relacionado com o risco de CHC, tendo sido observado que uma maior adesão à dieta mediterrânica pode reduzir a incidência deste cancro em cerca de 50%⁽⁴⁸⁾. Esta dieta, declarada património cultural imaterial da humanidade pela UNESCO em 2010, caracteriza-se por uma combinação equilibrada de fruta, vegetais, peixe, cereais e gorduras polinsaturadas, um consumo moderado de álcool, particularmente vinho tinto, e uma ingestão reduzida de carne e laticínios⁽⁴⁹⁾. Os nutrientes encontrados em abundância na dieta mediterrânica contribuem para a manutenção do estado de saúde, tendo sido mostrado que este padrão alimentar é o mais eficaz na prevenção de diversas doenças, incluindo a SMet e o CHC⁽⁴⁹⁾. A Tabela 2, em anexo, descreve as metas nutricionais desta dieta para a população em geral.

Análise crítica

O CHC tem vindo a tornar-se uma causa de morbilidade e mortalidade de grande relevo. Atualmente, as hepatites virais, por infeção com vírus da hepatite B e C, são as etiologias mais comuns de cirrose⁽⁹⁾, o principal fator de risco de CHC.

Contudo, ainda que a incidência destas infecções hepáticas crônicas tenha vindo a diminuir, o mesmo não se verifica para o CHC⁽²⁶⁾, tendo sido observado um aumento paralelo ao da incidência da obesidade, diabetes e SMet⁽²⁴⁾.

A prevalência desta condição metabólica é elevada a nível mundial, porém, varia tendo em conta a localização geográfica, fatores sociodemográficos^(38, 39, 42) e os critérios utilizados para a definir^(7, 21, 38). Para além disso, uma vez que a SMet é definida pela presença de pelo menos 3 critérios alterados, indivíduos com SMet podem apresentar diferentes combinações dos componentes individuais, cuja prevalência varia, também, consoante a região⁽⁵⁰⁾. De um modo geral, a SMet caracteriza-se por um estado pró-inflamatório e pró-trombótico, cujo mecanismo não está ainda bem esclarecido⁽³⁸⁾. Apesar disso, sabe-se que a sua origem reside na obesidade abdominal e resistência à insulina^(31, 38, 49), que promovem a ocorrência de DM, dislipidemia e hipertensão, aumentando o risco de diversas patologias, incluindo o CHC. A gordura visceral é superior nos homens, o que pode explicar o maior risco e incidência de CHC no género masculino⁽²⁹⁾. Assim, as diferenças na distribuição e composição da gordura corporal, em detrimento do IMC, foram sugeridas como sendo determinantes do prognóstico de CHC⁽²⁹⁾. Deste modo, também a avaliação do PC parece ser fulcral na identificação de indivíduos em risco de desenvolver CHC.

Não só a SMet no seu todo, mas os seus componentes - obesidade, DM, dislipidemia e HTA - parecem estar associados de forma individual ao aumento do risco de CHC, atuando de modo sinérgico entre si e amplificando-o^(18, 26). Contudo, nem sempre foi comprovada este tipo de relação entre alguns dos componentes da SMet e o risco de CHC^(18, 24, 51, 52). Estas discrepâncias poderão

dever-se a diferenças nos estudos, como as características da população estudada, nomeadamente localização geográfica e média das idades, os parâmetros avaliados, a forma como os dados são recolhidos e ainda a eventual falta de inclusão ou controlo de variáveis, como a utilização de fármacos e a existência de hepatites virais ou outras doenças hepáticas. Em países onde as hepatites são endémicas, não existe uma conclusão definitiva quanto ao impacto de fatores como a DM e obesidade no CHC, uma vez que é menos provável que um doente obeso ou diabético desenvolva CHC sem hepatite viral concomitante⁽⁵²⁾. O CHC devido a SMet parece ocorrer em idades mais avançadas que o de outras etiologias, pelo que a idade média dos doentes incluídos nos estudos poderá ajudar a explicar estas diferenças⁽²⁴⁾. A definição de DM através da glicémia em jejum, e não da HbA1c, pode ter implicado a exclusão de doentes com DM bem controlada e inclusão de indivíduos com apenas uma situação de hiperglicemia⁽⁵²⁾. O tratamento da dislipidemia, com recurso a estatinas, pode também ter efeito nestes resultados, uma vez que a sua utilização parece reduzir o risco de CHC^(18, 24, 27). A utilização de fármacos na diabetes poderá ter influência, visto que o uso de metformina, ao contrário de outros ADO⁽²⁴⁾, parece reduzir significativamente o risco de CHC em diabéticos^(16, 24, 27), enquanto a insulina parece ter o efeito oposto, aumentando-o^(16, 24).

Desta forma, verifica-se a necessidade de desenvolver mais estudos^(24, 36) que permitam continuar a explorar os mecanismos envolvidos na SMet e na sua relação com o CHC^(38, 43), com o objetivo de melhorar estratégias de prevenção e tratamento desta doença oncológica⁽⁹⁾.

O CHC é um tipo de cancro altamente relacionado com o estilo de vida⁽⁴³⁾. Uma vez que as opções terapêuticas para a doença avançada são limitadas⁽⁴⁾, o foco

deve ser a prevenção. A intervenção ao nível do estilo de vida permite reverter fatores de risco metabólico⁽²⁰⁾ e regular os componentes da SMet, prevenindo-a, e, concomitantemente, prevenindo o CHC. Assim, uma alimentação saudável, associada à prática de exercício físico regular, torna-se de extrema importância. Apesar de haver evidências de que o consumo de alguns alimentos ou compostos pode ter efeitos benéficos sobre a SMet e o CHC, continuam a ser necessários mais estudos que comprovem estas relações, não sendo recomendados como substitutos de eventuais terapias farmacológicas⁽³⁹⁾.

A alimentação representa um importante fator de risco modificável que afeta diretamente o desenvolvimento de SMet⁽⁴⁷⁾ e, conseqüentemente, o CHC. Assim, a adoção de uma dieta saudável, em especial a mediterrânica, pode ter impacto na prevenção de patologias que apresentam consequências nefastas. Este padrão alimentar, mais que uma dieta, representa um modo de vida, que pode não só garantir uma maior longevidade, como melhorar a própria qualidade de vida⁽⁴⁹⁾.

Conclusões

O CHC é uma patologia agressiva e de mau prognóstico, que se relaciona diretamente com o estilo de vida. A SMet e os seus componentes individuais - a obesidade, DM, dislipidemia e HTA - têm um efeito negativo nesta doença oncológica, pelo que o seu controlo é fundamental. O impacto preventivo de um estilo de vida saudável, com a inclusão de um padrão alimentar equilibrado e a prática regular de exercício físico, é notável. A adesão a uma dieta mediterrânica parece contribuir positivamente para a prevenção de diversas doenças, sendo ainda um fator protetor do desenvolvimento de SMet e CHC.

Agradecimentos

Após a realização deste trabalho, devo manifestar a minha gratidão àqueles que me ajudaram a concretizá-lo. Assim, gostaria de agradecer à minha orientadora, Dra. Luciana Teixeira, pelo acompanhamento, apoio e orientação. À minha coorientadora Doutora Elsa Madureira, por toda a sua disponibilidade e colaboração. Aos meus pais, pela ajuda e incentivo. A todos os que, de alguma forma, me ajudaram ao longo deste trabalho, o meu obrigado.

Referências

1. Rossetto A, De Re V, Steffan A, Ravaioli M, Miolo G, Leone P, et al. Carcinogenesis and Metastasis in Liver: Cell Physiological Basis. *Cancers*. 2019; 11(11)
2. Trad D, Bibani N, Sabbah M, Elloumi H, Gargouri D, Ouakaa A, et al. Known, new and emerging risk factors of hepatocellular carcinoma (review). *Presse Med*. 2017; 46(11):1000-07.
3. Rahmani J, Kord Varkaneh H, Kontogiannis V, Ryan PM, Bawadi H, Fatahi S, et al. Waist Circumference and Risk of Liver Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of over 2 Million Cohort Study Participants. *Liver Cancer*. 2020; 9(1):6-14.
4. Reeves HL, Zaki MY, Day CP. Hepatocellular Carcinoma in Obesity, Type 2 Diabetes, and NAFLD. *Digestive diseases and sciences*. 2016; 61(5):1234-45.
5. Mendonça FM, de Sousa FR, Barbosa AL, Martins SC, Araújo RL, Soares R, et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: which link? *Metabolism: clinical and experimental*. 2015; 64(2):182-9.
6. Ren H, Wang J, Gao Y, Yang F, Huang W. Metabolic syndrome and liver-related events: a systematic review and meta-analysis. *BMC endocrine disorders*. 2019; 19(1):40.
7. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current hypertension reports*. 2018; 20(2):12.
8. Li Y, Shi J, Liu X, Deng Q, Huang Y, Yang Z. Metabolic syndrome relates to high risk in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Discov Med*. 2018; 26(144):185-96.

9. Mak LY, Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, Torres HA, LoConte NK, Rice JP, et al. Global Epidemiology, Prevention, and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018; 38:262-79.
10. Fujiwara N, Friedman SL, Goossens N, Hoshida Y. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine. *J Hepatol*. 2018; 68(3):526-49.
11. Global Cancer Observatory. World. International Agency for Research on Cancer; 2018.
12. Sakurai T, Kudo M. Molecular Link between Liver Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2013; 2(3-4):365-6.
13. O'Rourke JM, Sagar VM, Shah T, Shetty S. Carcinogenesis on the background of liver fibrosis: Implications for the management of hepatocellular cancer. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(39):4436-47.
14. Smith ME, Morton DG. 6 - Liver and Biliary System. In: *The Digestive System (Second Edition)*. Churchill Livingstone; 2010. p. 85-105.
15. Shackel NA, Patel K, McHutchison J. Cirrhosis. In: *Genomic and Personalized Medicine*. 2013. p. 935-54.
16. Menon S, Mathew R. Association between metabolic syndrome and hepatobiliary cancers: A case-control study. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*. 2019; 38(1):61-68.
17. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2016; 14(1):124-31.e1.

18. Nderitu P, Bosco C, Garmo H, Holmberg L, Malmström H, Hammar N, et al. The association between individual metabolic syndrome components, primary liver cancer and cirrhosis: A study in the Swedish AMORIS cohort. *International journal of cancer*. 2017; 141(6):1148-60.
19. Jinjuvadia R, Patel S, Liangpunsakul S. The association between metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: systemic review and meta-analysis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2014; 48(2):172-7.
20. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends in cardiovascular medicine*. 2016; 26(4):364-73.
21. Raposo L, Severo M, Barros H, Santos AC. The prevalence of the metabolic syndrome in Portugal: the PORMETS study. *BMC public health*. 2017; 17(1):555.
22. America Heart Association. About Metabolic Syndrome. 2016. Disponível em: <https://www.heart.org/en/health-topics/metabolic-syndrome/about-metabolic-syndrome>.
23. Tsoulfas G. Hepatocellular carcinoma and metabolic syndrome: The times are changing and so should we. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(29):3842-48.
24. Kasmari AJ, Welch A, Liu G, Leslie D, McGarrity T, Riley T. Independent of Cirrhosis, Hepatocellular Carcinoma Risk Is Increased with Diabetes and Metabolic Syndrome. *The American journal of medicine*. 2017; 130(6):746.e1-46.e7.
25. World Health Organization. Obesity and overweight. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

26. Agosti P, Sabbà C, Mazzocca A. Emerging metabolic risk factors in hepatocellular carcinoma and their influence on the liver microenvironment. *Biochimica et biophysica acta Molecular basis of disease*. 2018; 1864(2):607-17.
27. Saitta C, Pollicino T, Raimondo G. Obesity and liver cancer. *Annals of hepatology*. 2019; 18(6):810-15.
28. Wainwright P, Scorletti E, Byrne CD. Type 2 Diabetes and Hepatocellular Carcinoma: Risk Factors and Pathogenesis. *Current diabetes reports*. 2017; 17(4):20.
29. Cheung OK, Cheng AS. Gender Differences in Adipocyte Metabolism and Liver Cancer Progression. *Frontiers in genetics*. 2016; 7:168.
30. World Cancer Research Fund International. Liver cancer: How diet, nutrition and physical activity affect liver cancer risk. 2018. Disponível em: https://www.wcrf.org/dietandcancer/liver-cancer#download_block.
31. Kumari R, Kumar S, Kant R. An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2019; 13(4):2409-17.
32. Uzunlulu M, Telci Caklili O, Oguz A. Association between Metabolic Syndrome and Cancer. *Annals of nutrition & metabolism*. 2016; 68(3):173-9.
33. Li X, Wang X, Gao P. Diabetes Mellitus and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *BioMed research international*. 2017; 2017:5202684.
34. Singh MK, Das BK, Choudhary S, Gupta D, Patil UK. Diabetes and hepatocellular carcinoma: A pathophysiological link and pharmacological management. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2018; 106:991-1002.

35. International Diabetes Federation. Diabetes facts & figures. 2020. Disponível em: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
36. Fujita K, Iwama H, Miyoshi H, Tani J, Oura K, Tadokoro T, et al. Diabetes mellitus and metformin in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(27):6100-13.
37. Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism: clinical and experimental*. 2016; 65(8):1109-23.
38. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in dermatology*. 2018; 36(1):14-20.
39. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2017; 11(8):215-25.
40. Karr S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. *The American journal of managed care*. 2017; 23(9 Suppl):S139-s48.
41. World Health Organization. Hypertension. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
42. Rahman R, Hammoud GM, Almashhrawi AA, Ahmed KT, Ibdah JA. Primary hepatocellular carcinoma and metabolic syndrome: An update. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2013; 5(9):186-94.
43. Saran U, Humar B, Kolly P, Dufour JF. Hepatocellular carcinoma and lifestyles. *J Hepatol*. 2016; 64(1):203-14.

44. Petrick JL, Freedman ND, Graubard BI, Sahasrabudde VV, Lai GY, Alavanja MC, et al. Coffee Consumption and Risk of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma by Sex: The Liver Cancer Pooling Project. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2015; 24(9):1398-406.
45. Stepien M, Duarte-Salles T, Fedirko V, Trichopoulou A, Lagiou P, Bamia C, et al. Consumption of soft drinks and juices and risk of liver and biliary tract cancers in a European cohort. *European journal of nutrition*. 2016; 55(1):7-20.
46. Taskinen MR, Packard CJ, Borén J. Dietary Fructose and the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2019; 11(9)
47. Fabiani R, Naldini G, Chiavarini M. Dietary Patterns and Metabolic Syndrome in Adult Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019; 11(9)
48. Turati F, Trichopoulos D, Polesel J, Bravi F, Rossi M, Talamini R, et al. Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014; 60(3):606-11.
49. Di Daniele N, Noce A, Vidiri MF, Moriconi E, Marrone G, Annicchiarico-Petruzzelli M, et al. Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget*. 2017; 8(5):8947-79.
50. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, Cockcroft J, Cunha PG, Mañas LR, et al. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *European journal of preventive cardiology*. 2015; 22(4):486-91.

51. El-Serag HB, Richardson PA, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans. *The American journal of gastroenterology*. 2001; 96(8):2462-7.
52. Chen CT, Chen JY, Wang JH, Chang KC, Tseng PL, Kee KM, et al. Diabetes mellitus, metabolic syndrome and obesity are not significant risk factors for hepatocellular carcinoma in an HBV- and HCV-endemic area of Southern Taiwan. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2013; 29(8):451-9.

ANEXOS

Índice de anexos

Tabela 1: Critérios estabelecidos pela OMS, NCEP-ATP3, AHA e IDF para definição de SMet	25
Tabela 2: Metas nutricionais da Dieta Mediterrânea para a população em geral	26

Tabela 1: Critérios estabelecidos pela OMS, NCEP-ATP3, AHA e IDF para definição de SMet. Adaptado de (7, 22).

OMS (1999)	NCEP-ATP3 (2005) e AHA	IDF (2006)
<p>Critério necessário:</p> <p>Resistência à insulina ou Glicose em jejum > 110 mg/dl (>6,1mmol/L) ou Glicose 2h >140mg/dl (>7,8mmol/L)</p>	<p>Presença de 3 ou mais critérios:</p> <p><u>Glicose em jejum</u> >100 mg/dl (>5,6 mmol/L) ou tratamento farmacológico para glicose sérica elevada</p>	<p>Critério necessário:</p> <p>Perímetro da cintura Homens: > 94 cm Mulheres: > 80 cm</p>
<p>+</p> <p>2 ou mais critérios:</p> <p><u>Colesterol HDL</u> Homens: < 35 mg/dl (<0,9mmol/L) Mulheres: < 40 mg/dl (<1,0mmol/L)</p> <p><u>Triglicerídeos</u> > 150 mg/dl (>1,7mmol/L)</p> <p><u>Razão cintura/anca</u> Homens: > 0,9 Mulheres: > 0,85 ou IMC > 30 kg/m²</p> <p><u>Pressão arterial</u> >140/90 mmHg</p>	<p><u>Colesterol HDL</u> Homens: < 40 mg/dl (<1.0 mmol/L) Mulheres < 50 mg/dl (<1,3 mmol/L) ou tratamento farmacológico para HDL baixo</p> <p><u>Triglicerídeos</u> > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/L) ou tratamento farmacológico para TG elevados</p> <p><u>Perímetro da cintura</u> Homens: > 102 cm Mulheres: > 88 cm</p> <p><u>Pressão arterial</u> > 130/85 mmHg ou tratamento farmacológico para HTA</p>	<p>+</p> <p>2 ou mais critérios:</p> <p><u>Glicose em jejum</u> >100 mg/dl (>5,6 mmol/L) ou diagnóstico de diabetes</p> <p><u>Colesterol HDL</u> Homens: < 40 mg/dl (<1.0 mmol/L) Mulheres < 50 mg/dl (<1,3 mmol/L) ou tratamento farmacológico para HDL baixo</p> <p><u>Triglicerídeos</u> >150 mg/dl (> 1,7 mmol/L) ou tratamento farmacológico para TG elevados</p> <p><u>Pressão arterial</u> >130/85 mmHg ou tratamento farmacológico para HTA</p>

HTA - Hipertensão Arterial; IMC - Índice de Massa Corporal; TG - Triglicerídeos

Tabela 2: Metas nutricionais da Dieta Mediterrânea para a população em geral.Adaptado de ⁽⁴⁹⁾.

Nutrientes	% Valor Energético Total
Gordura total	15-30%
Ácidos gordos saturados	<10%
Ácidos gordos polinsaturados (PUFA)	6-10%
PUFA n-3	5-8%
PUFA n-6	1-2%
Ácidos gordos monoinsaturados	*
Ácidos gordos trans	<1%
Hidratos de carbono	55-75%
Proteína	10-15%
Outros componentes da dieta	Valores diários
Colesterol	< 300mg/dia
Sal	< 5g/dia
Fruta e Vegetais	≥ 400g/dia
Fibra	> 25-30g/dia

* Este valor é calculado: Gordura total - (Ácidos gordos saturados + PUFA + Ácidos gordos trans)

