

## Doença hepática gordurosa não alcoólica: sua relação com Diabetes Mellitus

### Nonalcoholic fatty liver disease: its relation to Diabetes Mellitus

DOI:10.34119/bjhrv6n3-099

Recebimento dos originais: 10/04/2023

Aceitação para publicação: 15/05/2023

#### **Andrey Melo Campos**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT)

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: campos.andreym@gmail.com

#### **Horley Soares Britto Neto**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT)

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: horleyneto2@gmail.com

#### **Mathias Luca Melo Alves**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT)

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: mathias.melo2015@gmail.com

#### **Monalysa da Cruz Nascimento**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT)

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: monalysa.cruz@souunit.com.br

#### **Pedro Henrique Santos de Jesus**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT)

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: pedro.jesus00@souunit.com.br

#### **Ronny Almeida Meira**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT)

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: ronny\_eu@hotmail.com

**Victória Silveira Abril**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT)

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: victoria.silveira@souunit.com.br

**Josilda Ferreira Cruz**

Doutora em Saúde e Ambiente

Instituição: Universidade Tiradentes (UNIT)

Endereço: Av. Murilo Dantas, 300, Farolândia, Aracaju - SE, CEP: 49032-490

E-mail: josildaacruz@gmail.com

**RESUMO**

Introdução: A doença hepática alcoólica não gordurosa tem uma forte relação com a síndrome metabólica e por consequência com a resistência insulínica que desencadeia o aparecimento do diabetes mellitus tipo 2. O objetivo deste estudo foi comprovar a relação entre esteatose hepática não alcoólica e a diabetes mellitus tipo 2. MÉTODOS: Estudo clínico, transversal, descritivo, tipo survey, com abordagem analítica quantitativa. Os dados foram coletados em um centro de referência de ultrassonografia e foram incluídos na pesquisa adultos de ambos os sexos de 18 a 85 anos. Resultados: Foram avaliados no total 89 pacientes dos quais 31 (34,8%) tinham grau 0, 22 (24,7%) tinham grau 1, 31 (34,8%) grau 2 e apenas 5 (5,6%) grau 3 de infiltração gordurosa. Em relação a Diabetes Mellitus tipo 2, 21 (23,6%) eram diabéticos e 68 (76,4%) não diabéticos. o diabetes mellitus esteve presente em 100% dos pacientes portadores de esteatose hepática em graus mais avançados. Conclusão: O presente estudo comprovou uma associação estatisticamente significativa entre esteatose hepática não alcoólica e diabetes mellitus tipo 2.

**Palavras-chave:** infiltração gordurosa hepática, ultrassonografia, Diabetes Mellitus 2.

**ABSTRACT**

Introduction: non-fatty alcoholic liver disease has a strong relationship with the metabolic syndrome and consequently with insulin resistance that triggers the onset of type 2 diabetes mellitus. Type 2. Methods: clinical, cross-sectional, descriptive, survey-type study with a quantitative analytical approach. Data were collected at an ultrasound reference center and adults of both sexes aged 18 to 85 years were included in the survey. Results: a total of 89 patients were evaluated, of which 31 (34.8%) had grade 0, 22 (24.7%) had grade 1, 31 (34.8%) grade 2 and only 5 (5.6%) grade 3 fatty infiltration. Regarding type 2 diabetes mellitus, 21 (23.6%) were diabetic and 68 (76.4%) were non-diabetic. Diabetes mellitus was present in 100% of patients with more advanced degrees of hepatic steatosis. Conclusion: The present study proved a statistically significant association between non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus.

**Keywords:** hepatic fatty infiltration, ultrasound, Diabetes Mellitus 2.

**1 INTRODUÇÃO**

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é definida como uma entidade patológica na qual ocorre o acúmulo excessivo de gordura no fígado, em forma de triglicerídeos,

em indivíduos que não consomem álcool ou que consomem em pequenas quantidades ( KOSMALSKI et al., 2018). A DHGNA está entre as desordens hepáticas mais prevalentes e frequentes na população, sendo uma doença silenciosa. ( TENDLER et al., 2019). Se associado a um processo inflamatório, chamamos de esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), ou NASH (do inglês Nonalcoholic steatohepatitis) que pode levar à fibrose avançada, cirrose, hepatocarcinoma celular (ARMSTRONG MJ et al., 2019), sendo uma das principais causas de insuficiência hepática e transplante de fígado (HERMES et al.,2020) .O principal mecanismo da DHGNA está relacionado com a síndrome metabólica e seus potenciais de resistência à insulina, porém a falta de exercícios físicos e péssimos hábitos alimentares também são grandes fatores de agressão hepática. Trata-se de uma doença de alta prevalência, sendo um problema de saúde pública (DE FARIAS et al., 2019). Entre as desordens metabólicas que constituem a síndrome metabólica destaca-se a obesidade e a resistência à insulina como sendo as principais no desenvolvimento e progressão da DHGNA (MENEZES et al, 2019).

O diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) é uma doença que se caracteriza por maior resistência à insulina (MAEYAMA et al, 2020). Depois da obesidade, fator de risco mais correlacionado com a DHGNA, o DM2 se associa a formas mais graves de lesões histopatológicas hepáticas (GIACOMAZZI et al, 2020). Pacientes com DHGNA e DM2 compartilham muitos mecanismos fisiopatológicos em comum, como o aumento da resistência à insulina, e tal fato se reflete em dados epidemiológicos, sendo a presença de DHGNA em pacientes diabéticos variando de 25% a 69,5% (COELHO et al., 2019). Quando avaliados pela ultrassonografia, pacientes diabéticos têm prevalência de 70% em relação à presença de esteatose hepática não alcoólica (COELHO et al., 2019).

Estudos demonstram também que 70 - 75% dos pacientes com DM2 e DHGNA, possuem um risco maior de desenvolver esteato-hepatite não alcoólica e têm entre duas a quatro vezes mais risco de desenvolver complicações graves como cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (HERMES et al., 2020).

O objetivo do presente estudo foi verificar a relação entre a esteatose hepática não alcoólica e dm2, haja vista a íntima relação fisiopatológica dessas duas patologias. Aprofundar na temática dessa relação é de muita importância para que medidas de intervenção sendo implantadas para evitar maiores repercussões e desfechos desfavoráveis aos pacientes.

## 2 METODOLOGIA

Estudo clínico, transversal, descritivo, tipo survey, com abordagem analítica quantitativa. Os dados foram coletados em um centro de referência de ultrassonografia e os

exames de ultrassonográficos realizados por um único médico, no mesmo equipamento com boa resolução de imagem.

Foram incluídos na pesquisa adultos de ambos os sexos de 18 a 85 anos de idade. Como critérios de exclusão Foi estabelecido o Consumo de álcool  $\geq 140$ g/semana nos homens e  $\geq 70$ g/semana nas mulheres; Portadores de neoplasias malignas primárias do fígado; Portadores de doenças crônicas do fígado; Deficiência cognitiva uso regular de drogas indutoras de esteatose como esteróide, amiodarona e tamoxifeno, por exemplo).

Para a realização da pesquisa foi aplicado aos pacientes um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) conforme as normas do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde explicitadas na resolução 196/96. Este projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Tiradentes (CEP), situado em Aracaju - SE, e foi aprovado (parecer 2.061.044).

Analisou-se as seguintes variáveis independentes: sexo, idade, diabetes mellitus em relação a variável dependente esteatose hepática não alcoólica diagnosticada pela ultrassonografia.

O procedimento de coleta foi dividido em três etapas:

Na primeira etapa, todos os pacientes, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, responderam a um questionário com informações sociodemográficas, comorbidades e de medicamentos. No referido questionário constou informações sobre as seguintes variáveis: nome, idade, data de nascimento, naturalidade, frequência de etilismo, comorbidades associadas como hepatopatias prévias e uso de medicamentos.

Para se formular a hipótese diagnóstica de DHGNA o consumo de álcool semanal foi considerado  $\leq 140$  g/semana para homens e  $\leq 70$  g/semana para mulheres, através do questionário sociodemográfico com informações sobre hábitos etílicos. A presença e frequência de etilismo foi conhecida e o consumo foi calculado, utilizando-se a fórmula: dose em ml x grau x 0,8 / 100, onde os graus ou teor alcoólico das bebidas são conhecidos, a saber: cerveja 4, vinho 12, conhaque 40, rum 40, uísque 43, pinga 46 (MINCIS et al., 2011).

Na segunda etapa, foi realizado o exame de ultrassonografia abdominal modo B com transdutor convexo, dinâmico (com formação da imagem contínua e automática), de frequência de 3,75 MHz. Os pacientes se apresentavam com preparo adequado, ou seja, jejum de no mínimo 6 horas e uso de antiflatulento.

No exame ultrassonográfico abdominal modo B foi observada a ecogenicidade do parênquima hepático e classificada a esteatose hepática em graus (SAADEH et al., 2002). Sendo o grau 0: Ecogenicidade Normal; grau 1: Esteatose Leve, com visualização de ecos finos

do parênquima hepático, visualização normal do diafragma e de vasos intra-hepáticos; grau 2: Esteatose Moderada, com aumento difuso nos ecos finos, visualização prejudicada dos vasos intra-hepáticos e diafragma; grau 3: Esteatose severa, com aumento importante dos ecos finos, com visualização prejudicada ou ausente dos vasos intra-hepáticos.

E na terceira etapa, os pacientes que não usavam hipoglicemiante oral ou insulina foram encaminhados para realização de exame bioquímico de glicemia em laboratório clínico. A coleta de sangue foi realizada com jejum de 12 e 14 horas.

A metodologia utilizada para a dosagem da glicemia foi a oxidase.

Para diagnóstico do diabetes mellitus foi considerado glicemia > 126mg/dl, uso de hipoglicemiante oral ou insulinoterapia.

Para obtenção dos resultados foram obtidas variáveis qualitativas nominais e variáveis quantitativas, onde a análise dos dados foi realizada de duas formas, descritiva e inferencial.

Na análise descritiva, as variáveis quantitativas foram expressas em média  $\pm$  desvio-padrão (DP), mínimo e máximo, e as variáveis qualitativas em frequência e porcentual.

Na análise inferencial, a relação entre os graus esteatose hepática não alcoólica e DM 2 foi medida através do teste de exato de Fisher.

Adotando um nível de significância de 5%, sempre que o p-valor calculado for menor que 0,05 diremos que há associação entre as variáveis analisadas. O software utilizado foi o R, versão 4.2.2

### 3 RESULTADOS

Foram avaliados no total 89 pacientes com idade variando de 16 anos e a 85 anos, apresentando uma idade média de 47,5 ( $\pm 14,7$ ) anos. A maioria dos pacientes eram do sexo feminino ( $n = 64$ ; 71,9%).

Em relação aos graus de esteatose hepática não alcoólica 31 (34,8%) tinham grau 0, 22 (24,7%) tinham grau 1, 31 (34,8%) grau 2 e apenas 5 (5,6%) grau 3.

Dos 89 pacientes, 21 (23,6%) eram diabéticos e 68 (76,4%) não diabéticos.

Tabela 1: Características gerais dos pacientes

Variável	Média	Desvio-Padrão	Mínimo	Máximo
Idade	47,5	14,7	16,0	85,0
Variável/Categoria	Frequência		Percentual	
<b>Sexo</b>				
Feminino	64		71,9	
Masculino	25		28,1	
<b>Grau de Esteatose</b>				
0	31		34,8	
1	22		24,7	

	2	31	34,8
	3	5	5,6
<b>Diabético</b>			
Não	68		76,4
Sim	21		23,6

Na Tabela 2, apresenta a relação entre o grau de esteatose hepática não alcoólica e a presença de Diabetes Mellitus tipo 2 nos pacientes. Houve associação estatisticamente significativa quanto à presença de DM2 e aos graus de esteatose hepática não alcoólica (p-valor menor que o nível de significância de 5%).

Tabela 2: Relação entre o grau de esteatose hepática não alcoólica e a presença de diabetes mellitus tipo 2 nos pacientes.

Variável/Categoria	Diabetes		P-valor
	Não	Sim	
<b>Grau de Esteatose</b>			
0	28 (90,3)	3 (9,7)	0,00020
1	19 (86,4)	3 (13,6)	
2	21 (67,7)	10 (32,3)	
3	0 (0,0)	5 (100,0)	

#### 4 DISCUSSÃO

A DHGNA é uma das doenças crônicas não transmissíveis mais prevalentes no mundo. No Brasil, o estudo de Cruz, et al (2016) mostrou uma prevalência de 29,1% dos adultos examinados pelo método ultrassonográfico. Além disso, é observado que a história natural da infiltração gordurosa hepática está amplamente ligada a fatores genéticos, ambientais e metabólicos, sendo a resistência insulínica um grande potencializador desta patologia (LANKARANI et al., 2013).

Segundo Bendogni et al. (2014) a gravidade da DHGNA foi inversamente associada à sensibilidade da insulina e a função das células beta pancreáticas. Pereira et al. (2010) perceberam uma prevalência de 42% de diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com DHGNA. Já Damiani et al. (2011) demonstraram forte relação entre a resistência à insulina e a gordura hepática. O presente estudo verificou que 100% dos pacientes que apresentaram esteatose hepática não alcoólica grau 3 eram diabéticos e que a maioria (90,3%) dos pacientes que não apresentavam nenhum grau de infiltração gordurosa também não tinham diabetes, fato que entra em confluência com os estudos anteriores.

Além disso, podemos perceber analisando as tabelas do estudo atual que aproximadamente 61,9% dos diabéticos tinham graus 1 ou 2 de esteatose hepática, enquanto a

porcentagem dos não diabéticos nesse grupo era de 58,82%. Portanto, percebe-se que a influência da diabetes mellitus tipo 2 como fator de gravidade da infiltração gordurosa está presente também nos graus 1 e 2 da DHGNA.

Sobre a potencialidade da DM 2 ser um fator de gravidade na DHGNA, o estudo em questão abre novos caminhos para futuras pesquisas sobre como o tratamento adequado e precoce do DM 2 influenciará no prognóstico da esteatose hepática gordurosa não alcoólica.

## **5 CONCLUSÃO**

O presente estudo comprovou uma associação estatisticamente significativa entre esteatose hepática não alcoólica e DM2. Desta forma, é possível afirmar que há uma relação de gravidade entre diabetes mellitus tipo 2 e infiltração gordurosa hepática não alcoólica.

A Diabetes Mellitus tipo 2 e a esteatose hepática não alcoólica tem grande impacto na saúde pública mundial e devem ser vistas sempre em conjunto, a fim de minimizar problemas econômicos e sociais.



## REFERÊNCIAS

- ARMSTRONG, Matthew James et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*, v. 387, n. 10019, p. 679-690, 2016.
- BAGHERI, Iankarani Kamran et al. Non Alcoholic Fatty Liver Disease in Southern Iran: A Population Based Study. 2013.
- BEDOGNI, Giorgio et al. Relationship between glucose metabolism and non-alcoholic fatty liver disease severity in morbidly obese women. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 37, p. 739-744, 2014.
- CRUZ, Josilda Ferreira; REZENDE, Karla Freire; DE SANTANA, D. S. Relação entre a esteatose hepática não alcoólica e as alterações dos componentes da síndrome metabólica e resistência à insulina. *Rev Soc Bras Clin Med*, v. 14, n. 2, p. 79-83, 2016.
- DAMIANI D, Kuba VM, Cominato L, DAMIANI D, DICHTCHEKENIAN V, Menezes Filho HC. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes: dúvidas na terminologia, mas não nos riscos cardiometabólicos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55(8):576-82.
- DE FARIAS, Sônia Maria Pires; DOS ANJOS, Andara Lilyanne Bezerra; CLEMENTE, Sonaly Maria. doença hepática gordurosa não-alcoólica: uma revisão bibliográfica.
- DHARMALINGAM, Mala; YAMASANDHI, P. Ganavi. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, v. 22, n. 3, p. 421, 2018.
- GIACOMAZZI, Caroline Becker. Correlação entre os níveis de ferritina sérica e doença hepática gordurosa não-alcoólica em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica. 2020.
- HERMES, Diego Handeri et al. Terapêutica disponível para a Doença hepática gordurosa não alcoólica e sua relação com a evolução do diabetes melito tipo 2: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 4, p. 11131-11145, 2020.
- KOSMALSKI, Marcin et al. Changes in the immune system—the key to diagnostics and therapy of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Central European Journal of Immunology*, v. 43, n. 2, p. 231-239, 2018.
- MAEYAMA, Marcos Aurélio et al. Aspectos relacionados à dificuldade do controle glicêmico em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 na Atenção Básica. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 7, p. 47352-47369, 2020.
- MANTOVANI A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Journals*, v. 41, p. 372-382, 2018.
- MENEZES, Gisele Barreto Lopes et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica e síndrome metabólica: revisão sistemática. SEMOC-Semana de Mobilização Científica-Alteridade, Direitos Fundamentais e Educação, 2019.
- MINCIS, Moyses; MINCIS, Ricardo. Álcool e o fígado. *Gastroenterologia Endoscopia Digestiva (GED)*, v. 30, n. 4, p. 152-62, 2011.



PEREIRA vs, PERNAMBUCO rb, LOPES ep, MORAIS cn, RODRIGUES mc, ARRUDA mj, et al. Frequency and risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(4):362-8.

R CORE TEAM et al. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.R-project.org/>, 2016.

SAADEH, Sherif et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, v. 123, n. 3, p. 745-750, 2002.

TENDLER, David A. Pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. UpToDate. Jun 2019. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease?search=NASH&topicRef=3625&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease?search=NASH&topicRef=3625&source=see_link)>. Acesso em: 10/02/23.