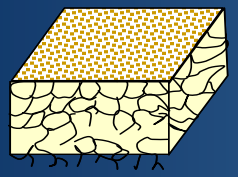
17º Congresso Brasileiro de Diabetes
2009

Esteatose / Esteato-Hepatite

na Sindrome Metabólica,
Diabetes Mellitus/Obesidade

NORMAL



Tecido adiposo

Fígado

músculo

SNC

RINS

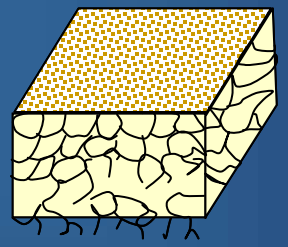
DM - 2

↓ Secreção Insulina ↓

Hiperglicemia

↑ Produção
↓ Captação
pós-prandial

Fígado



↓ Captação /
Consumo

Tecido Adiposo / Músculo

Resistência à Insulina

ANORMALIDADES METABÓLICAS

Fígado

DOENÇA GORDUROSA

DM Tipo 1

LIPÓLISE

AGL

Fígado

DOENÇA GORDUROSA

Doença Hepática Gordurosa Não Alcóolica

DEFINIÇÃO

DM2

- Lesão hepática indistinguível da causada pelo álcool
- Ausência de ingestão significativa de etanol (20g/dia), ou outras causas de doença hepática
- Seu conceito baseia-se em características:

  - clínicas (não alcoólica)

  - histológicas(esteatose/esteato-hepatite)

**5% -10%/peso -- macrovesicular

Doença Hepática Gordurosa Não Alcóolica

HISTÓRICO

- Associação ALTERAÇÕES HEPÁTICAS x DM 2

LEEVY CM. Fatty liver: a study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and review of the literature. Medicine (Baltimore). 1962 Sep;41:249-76.

OUTRAS DENOMINAÇÕES

- **Fígado Gorduroso**
- **Hepatite Gordurosa**
- **Hepatite do Diabético**
- **Esteatonecrose não alcoólica**
- **Hepatite *alcohol-like***

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

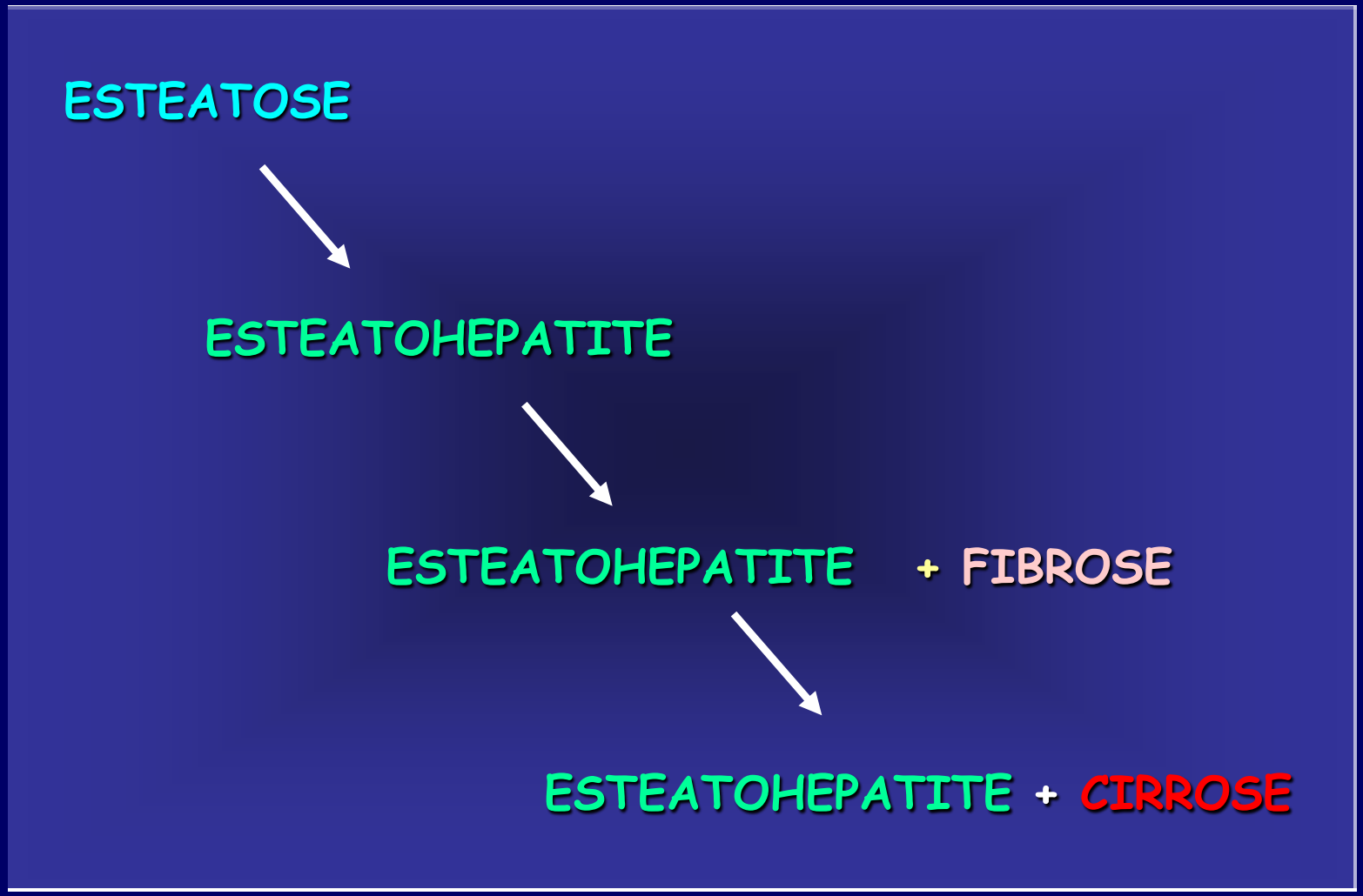
TERMINOLOGIA "Nonalcoholic steatohepatitis NASH"

LUDWIG et al., 1980

- **20 mulheres com ingestão alcoólica insignificante**
- **Síndrome caracterizada pela associação de ESTEATOSE E HEPATITE LOBULAR (PARENQUIMATOSA)**
- **Presença de obesidade moderada / diabetes mellitus**
- **Elevações leves de transaminases e hepatomegalia**
- **Presença de fibrose na maioria dos casos e cirrose em alguns**

Mayo Clin Proc. 1980 Jul;55(7):434-8.

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (NAFLD)



Matteoni et al, 1999

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

EPIDEMIOLOGIA

- **Prevalência na população geral**

> **~ 2-3% para NASH**
>
> **~ 20% para esteatose**

- **Cada vez mais casos tem sido diagnosticados em diferentes populações e em diferentes situações.**

- **No DM2 não é bem definida : ~70-75%**

CONDIÇÕES ASSOCIADAS

Condições Metabólicas Adquiridas

- obesidade
- diabetes mellitus
- dislipidemias
- sindrome metabólica
- nutrição parenteral total
- perda de peso rápida

Erros Inatos do Metabolismo

- doença de Wilson
- abetalipoproteinemia
- tirosinemia
- hipobetalipoproteinemia

Procedimentos Cirúrgicos

- bypass jejunoileal
- derivação biliopancreática
- ressecção maciça do intestino delgado

Drogas/Toxinas

- amiodarona
- glicocorticóides
- estrógenos sintéticos
- tamoxifeno
- isoniazida
- exposição a produtos petroquímicos

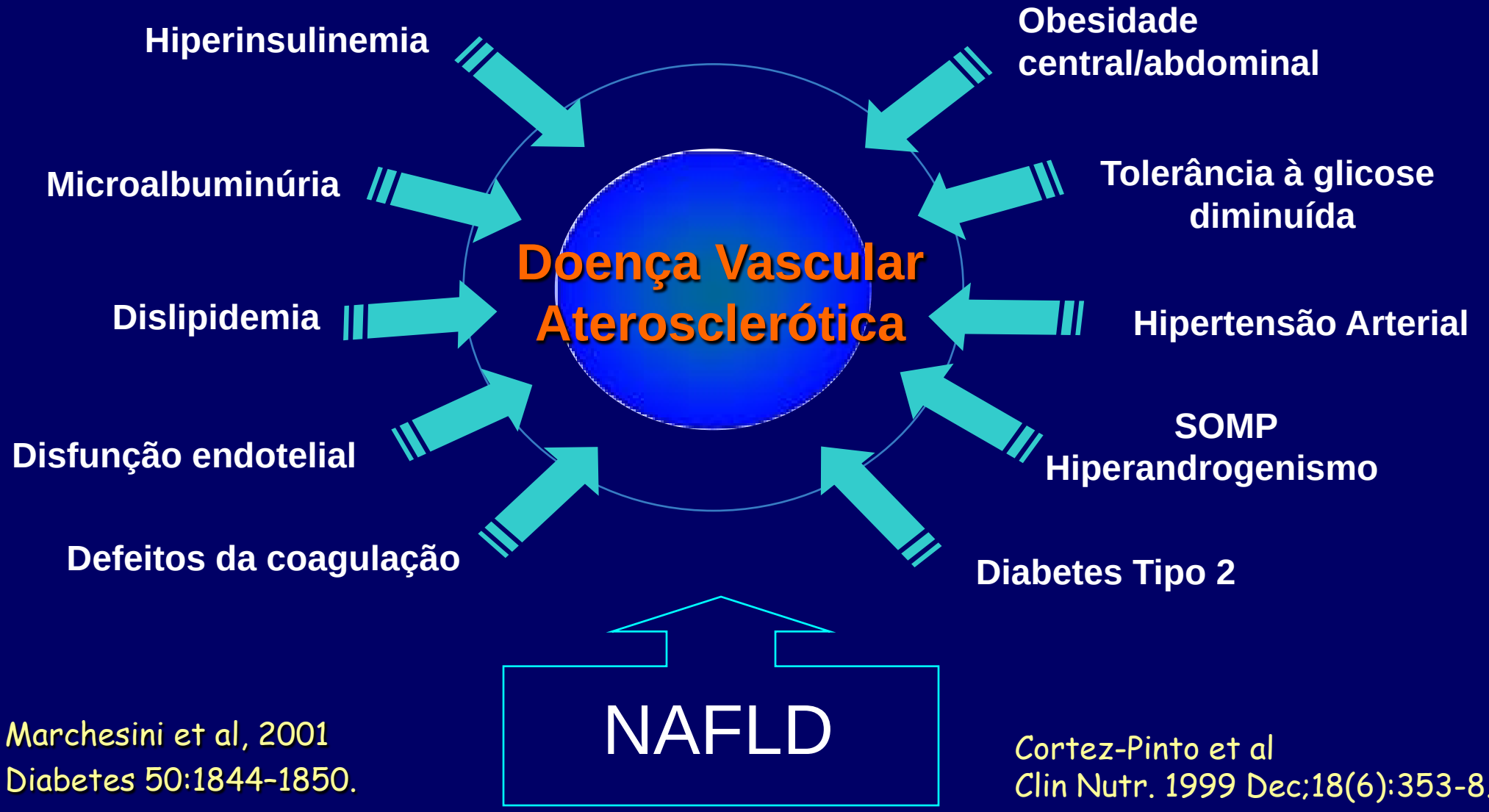
Outras

- lipodistrofias
- diverticulose jejunal com hiperproliferação bacteriana

Adaptado de Chitturi & Farrell, 2001

SINDROME METABÓLICA

RESISTÊNCIA INSULÍNICA



Marchesini et al, 2001
Diabetes 50:1844–1850.

Cortez-Pinto et al
Clin Nutr. 1999 Dec;18(6):353-8.

RESISTÊNCIA INSULÍNICA x NASH

- **MARCHESINI et al. (1999)** estudaram 46 pacientes com aumento de transaminases, esteatose à US e tolerância à glicose normais.

  Demonstraram que resistência insulínica, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia estavam associadas à NASH, independentemente de peso corpóreo, o IMC, o padrão de distribuição de gordura e a tolerância à glicose.

- **COMERT et al. (2001)** demonstraram hiperinsulinemia e resistência insulínica em pacientes com NASH na ausência de obesidade, diabetes ou dislipidemia.

- **CHITTURI et al. (2002)** avaliaram 66 pacientes com diagnóstico de NASH por biópsia hepática.

  Observaram resistência insulínica, independente de obesidade e apresentavam quadro de Sd. Metabólica.

Esteato-hepatite não alcoólica (NASH)

RESISTÊNCIA INSULÍNICA x NASH

- **MARCHESINI et al. (2001)** estudaram 30 pacientes com NAFLD diagnosticado por biópsia hepática, não obesos e c/ tolerância a glicose normal.

✓9 – esteatose pura

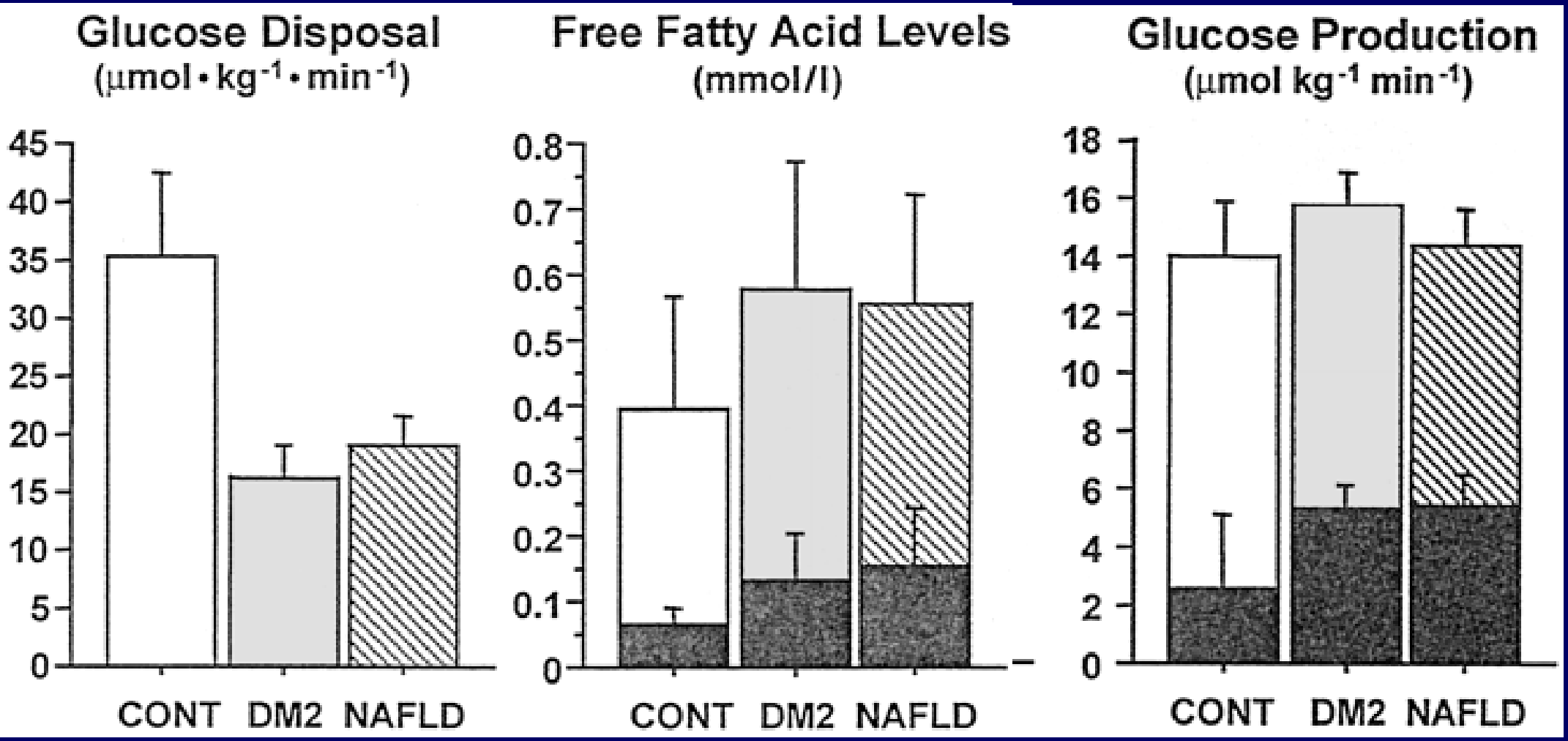
✓21 – esteatohepatite

- 10 pacientes com DM2 bem controlado / 10 controles normais

** Clamp euglicêmico hiperinsulinêmico

Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N 2001 Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. Diabetes 50:1844–1850

Marchesini et al. Diabetes 50:1844–1850



PATOGÊNESE

Teoria "Two-Hit"

Predisposição

⇩ Hit 1: obesidade, DM,...

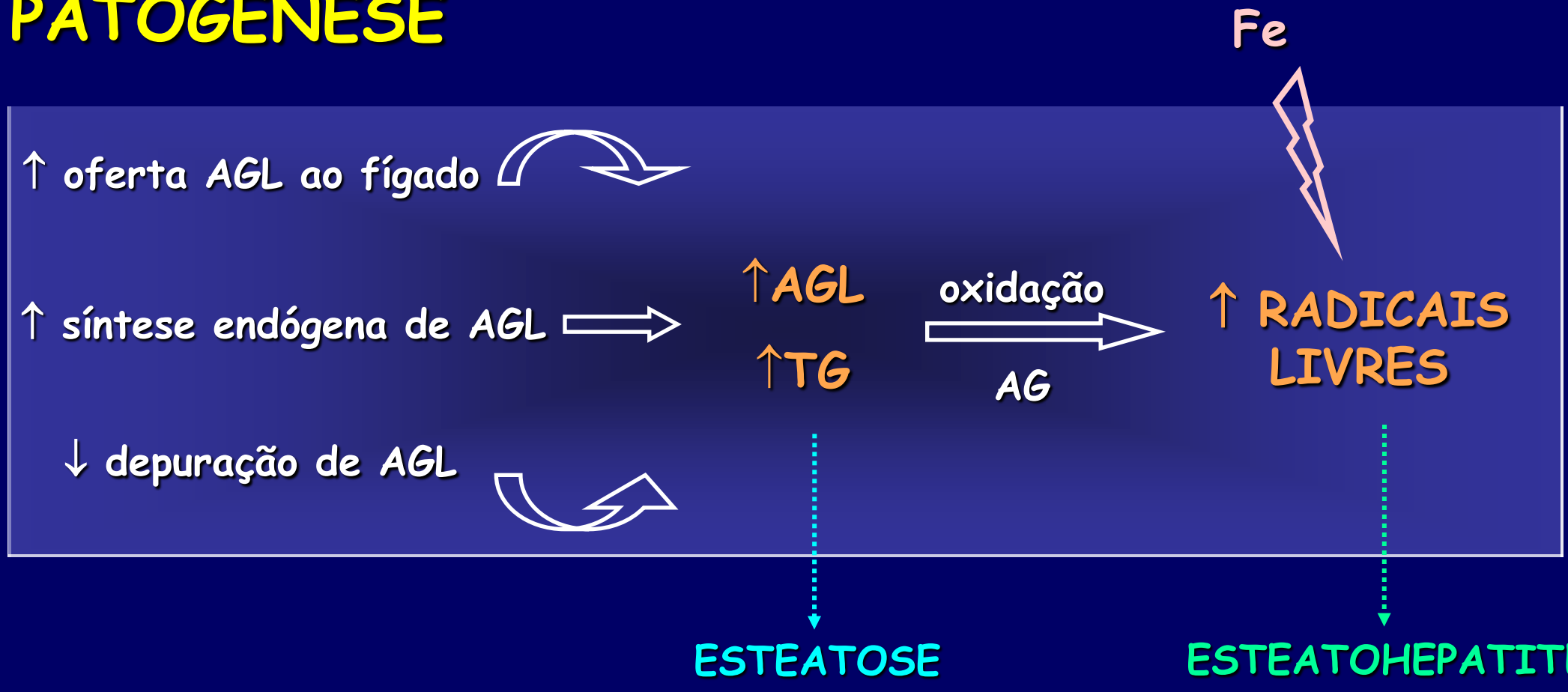
ESTEATOSE

⇩ Hit 2: radicais livres

ESTEATO-HEPATITE

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

PATOGÊNESE



RESISTÊNCIA INSULÍNICA: papel central

SOBRECARGA DE FERRO: resistência insulínica ~ NASH

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- **CLÍNICA:**
  - **Assintomático**
  - **Hepatomegalia**

- **BIOQUÍMICA:**
  - **ALT (TGP) > AST (TGO)**
  - **γGT é a 2ª alteração mais descrita**
  - **função hepática preservada (albumina, TP e bilirrubina normais)**

*** AUSÊNCIA DE OUTRAS CAUSAS DE DOENÇA HEPÁTICA**

EXAMES DE IMAGEM

- **ULTRA-SONOGRAFIA:**

ESTEATOSE: hiperecogenicidade hepática (“fígado brilhante”)

Sensibilidade: 89-95% / Especificidade: 84-93%

FIBROSE: ecotextura heterogênea

Sensibilidade: 57-77% / Especificidade: 85-89%

- **TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA**
- **RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

c/ Espectroscopia - avaliação quantitativa

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

DIAGNÓSTICO = HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA

ESTEATOSE

↓

ESTEATOHEPATITE

↓

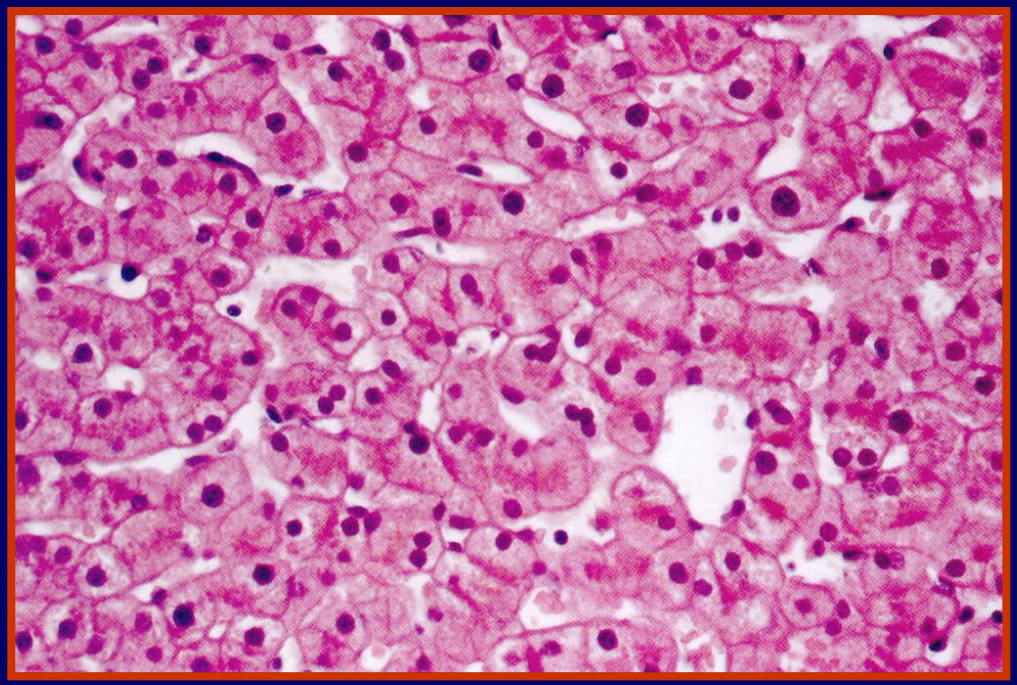
ESTEATOHEPATITE + FIBROSE(~50%)

↓

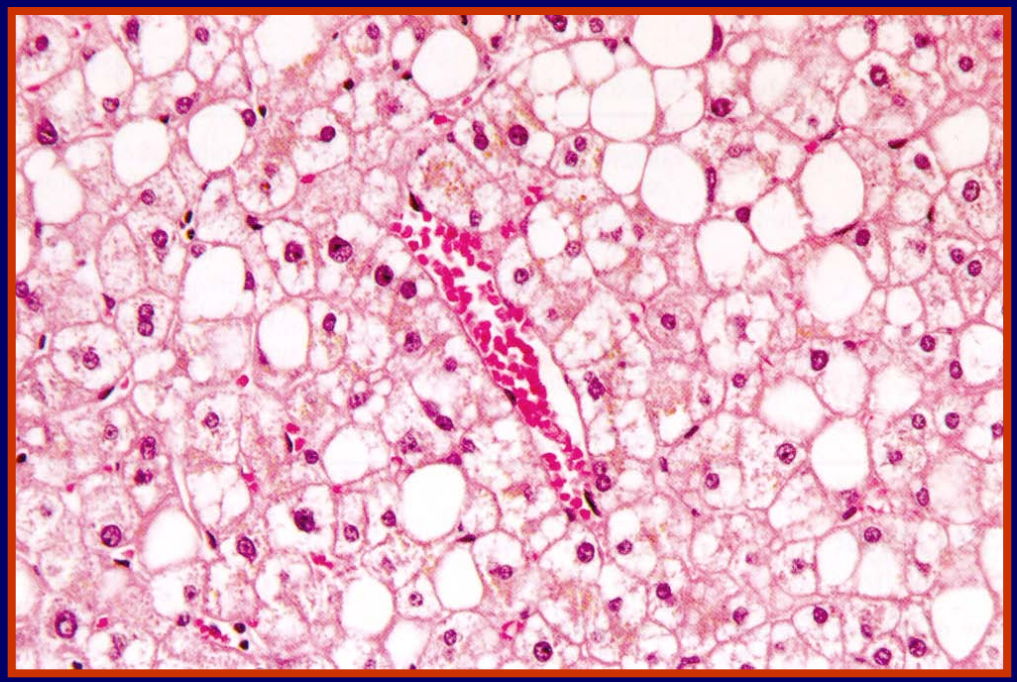
ESTEATOHEPATITE + CIRROSE(~15%)

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

- ✓ HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA



NORMAL



ESTEATOSE

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

DIAGNÓSTICO = HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA

ESTEATOSE

↓

ESTEATOHEPATITE

↓

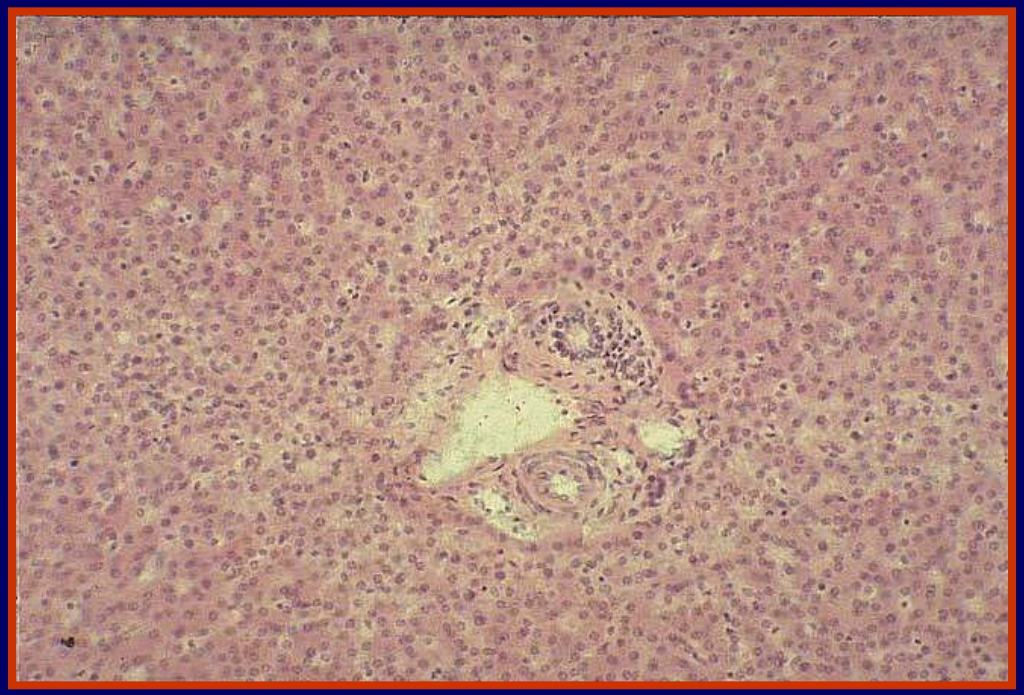
ESTEATOHEPATITE + FIBROSE(~50%)

↓

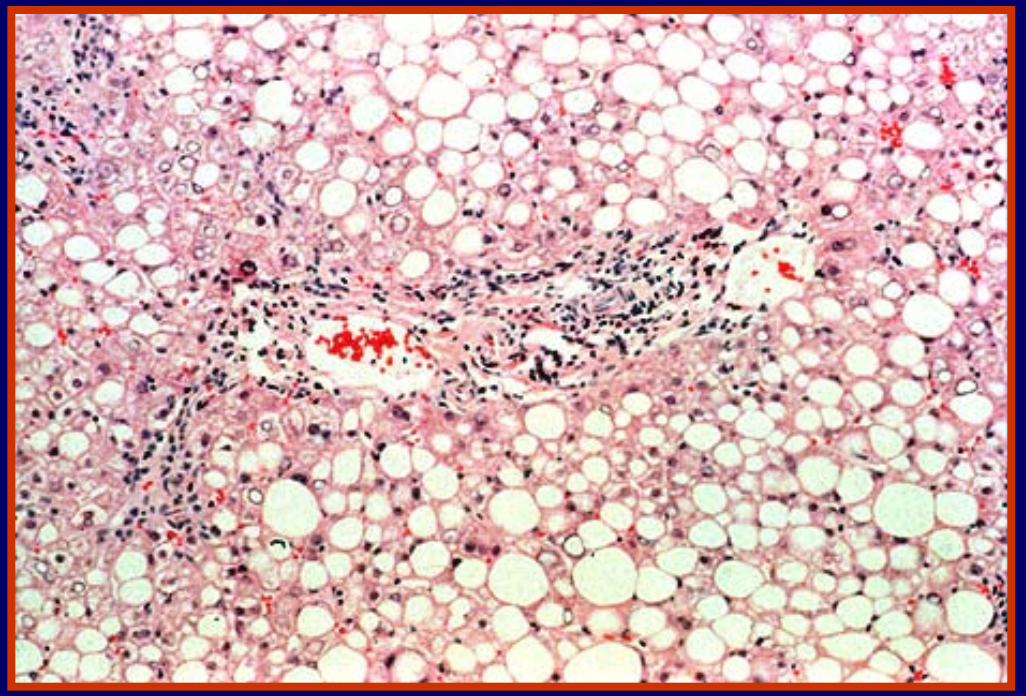
ESTEATOHEPATITE + CIRROSE(~15%)

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

- ✓ HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA



NORMAL



NASH

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

DIAGNÓSTICO = HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA

ESTEATOSE

↓

ESTEATOHEPATITE

↓

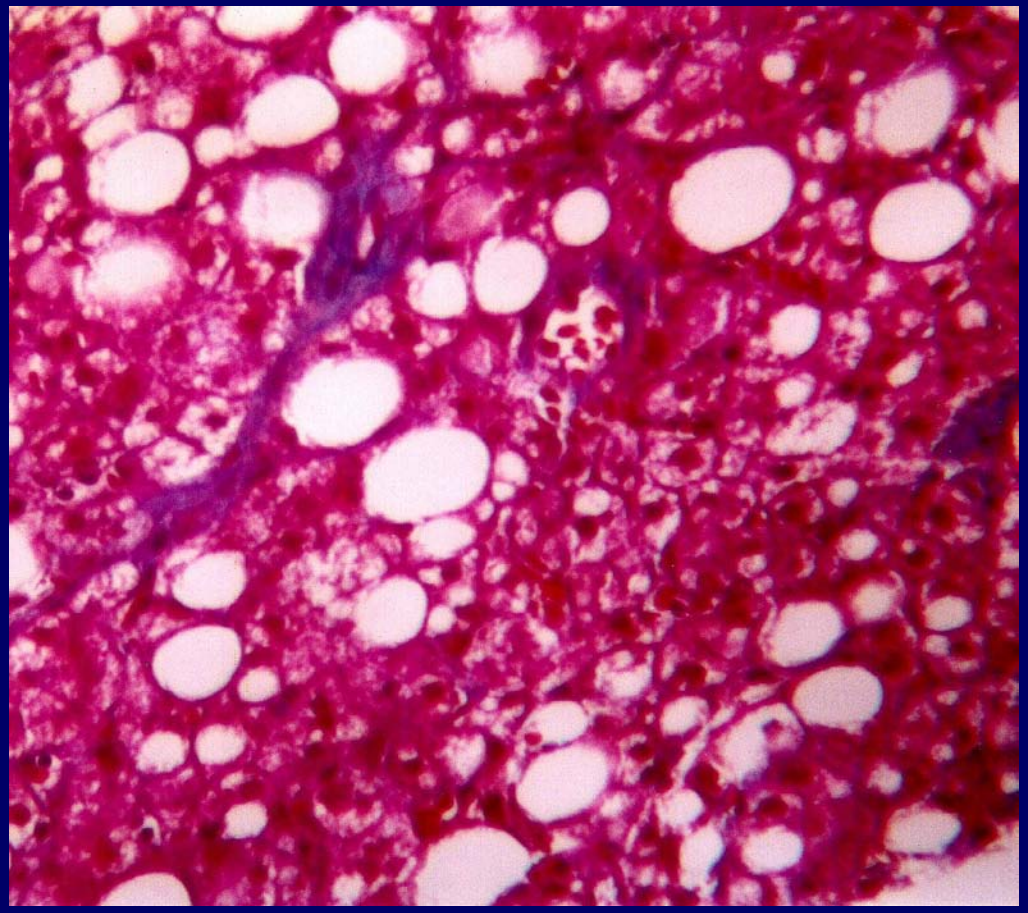
ESTEATOHEPATITE + FIBROSE(~50%)

↓

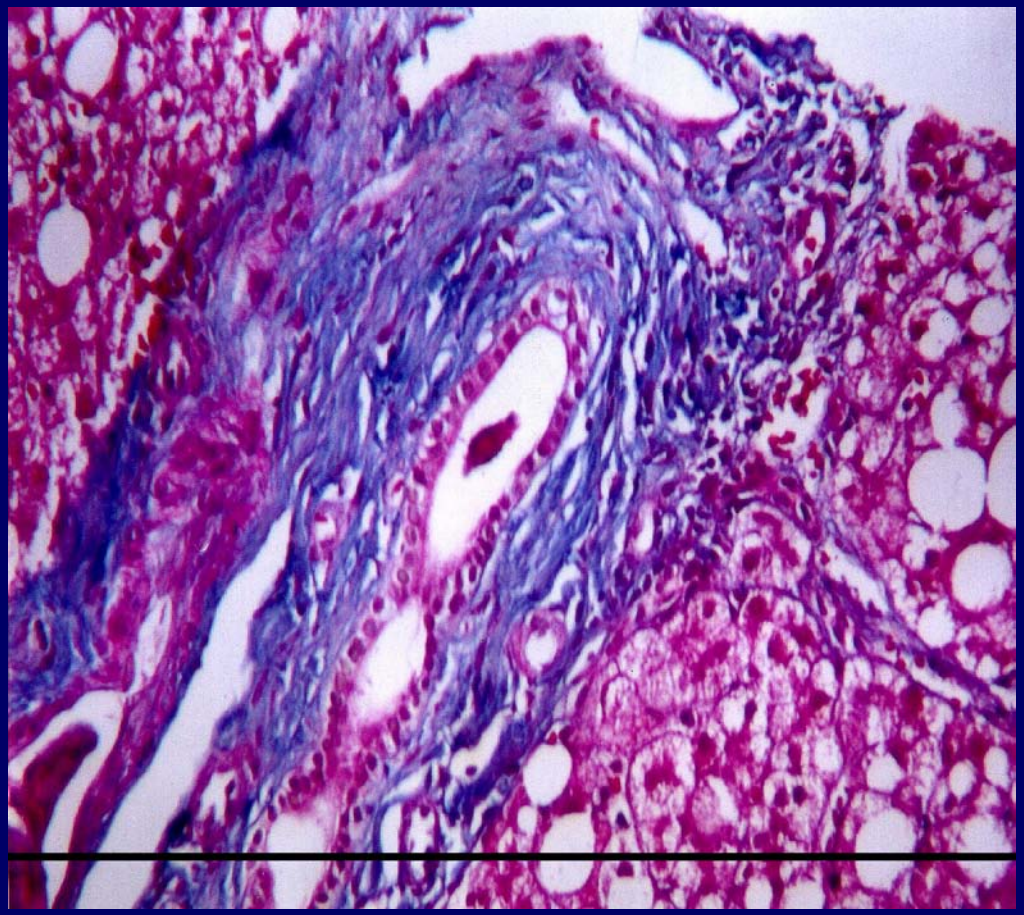
ESTEATOHEPATITE + CIRROSE(~15%)

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

✓ HISTOPATOLOGIA HEPÁTICA



FIBROSE PERISINUSOIDAL



FIBROSE NO ESPAÇO PORTA

TRATAMENTO

1. CONTROLE DAS CONDIÇÕES ASSOCIADAS

- **PERDA DE PESO:**

  Lenta e gradual, de pelo menos 10% do peso

- **CONTROLE DO DM:**

  Metformina

  Glitazonas

- **CONTROLE DA DISLIPIDEMIA:**

  Clofibrato

  Genfibrozila

  Atorvastatina

TRATAMENTO

2. DROGAS "HEPATOPROTETORAS"

- ÁCIDO URSODEOXICÓLICO (Ursacol)
- BETAINE (S-adenosilmetionina)
- N-ACETILCISTEÍNA (glutationa)
- VITAMINA E

Caracterização Bioquímica, Ultra-Sonográfica e Histológica da Esteato-Hepatite Não Alcoólica (NASH) associada à Lipodistrofia Parcial Familiar

Cyntia F.G. Viana
Renan M. Montenegro Jr.
Marcellus H.L.P. Souza
Leandra N.Z, Ramalho
Valdair F. Muglia
Jorge Elias Jr.
Sérgio Zucoloto
Ana L. C. Martinelli
Milton C. Foss

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

USP

Lipodistrofia Parcial Familiar

DEFINIÇÃO

- SÍNDROMES LIPODISTRÓFICAS:
  Diminuição da gordura corpórea
  +
  Alterações metabólicas graves
- PARCIAL: ↓ gordura em partes do corpo
- FAMILIAR: transmissão autossômica dominante
- DESCRITA POR DUNNIGAN (1974) E KOBBERLING (1975)
- RARA F ↑

Lipodistrofia Parcial Familiar

FENÓTIPO

- ✓ ↓ gordura em todos os membros
- ✓ Face e pescoço poupados
- ✓ Hipertrofia muscular
- ✓ Flebomegalia
- ✓ Hipotrofia mamária
- ✓ ↑ relação cintura-quadril

OBJETIVOS

- Avaliar o comprometimento hepático (NAFLD) em pacientes com lipodistrofia parcial familiar;

- Verificar sinais de sobrecarga de ferro no soro e no tecido hepático de pacientes com LPF;

- Verificar a presença de mutações do gene HFE em pacientes com LPF;

Sobrecarga Ferro x DM

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Pacientes com diagnóstico clínico de LPF

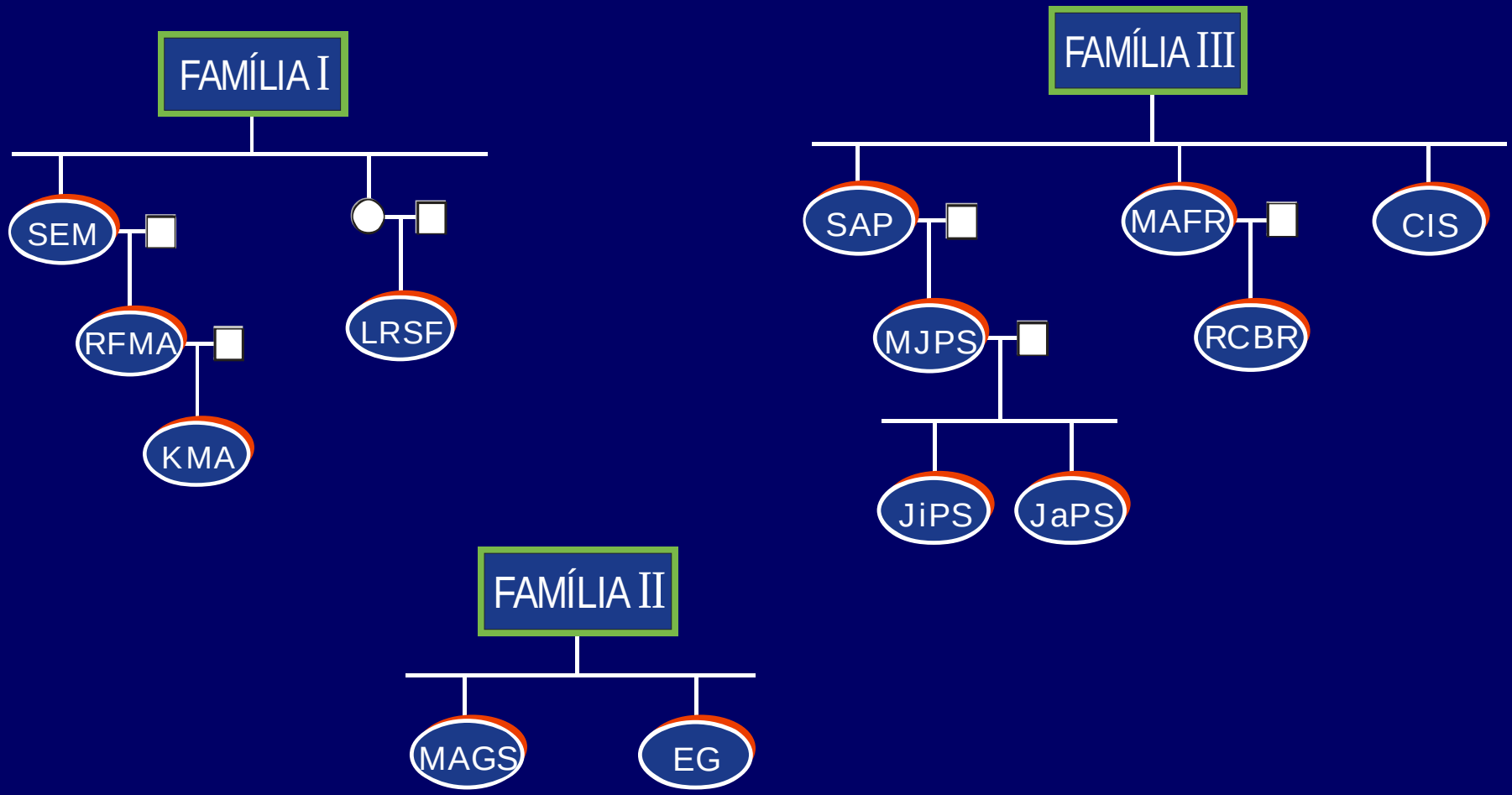
3 famílias = 13 pacientes

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Ingestão alcoólica >20g/dia, ou mal definida
- Presença de marcadores para outra doença hepática (HBsAg, anti-HCV, anti-músculo liso >1:80, anti-mitocôndria > 1:80, ceruloplamina diminuída, α_1-antitripsina diminuída)
- Uso das medicações: amiodarona, corticóide, estrógenos em altas doses, metrotexate

Lipodistrofia Parcial Familiar

RELAÇÃO DE PARENTESCO



MÉTODOS

- ✓ AVALIAÇÃO CLÍNICA (peso, altura, IMC, sinais de hepatopatia)
- ✓ AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA (metabólica, enzimas e provas de função hepática e avaliação de sobrecarga de ferro
- ✓ ULTRA-SONOGRAFIA HEPÁTICA
- ✓ AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DO FÍGADO (biópsia hepática percutânea guiada por US)
- ✓ PESQUISA DE FERRO NO TECIDO HEPÁTICO
- ✓ DETERMINAÇÃO DAS MUTAÇÕES DO GENE HFE

CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS PACIENTES COM LPF

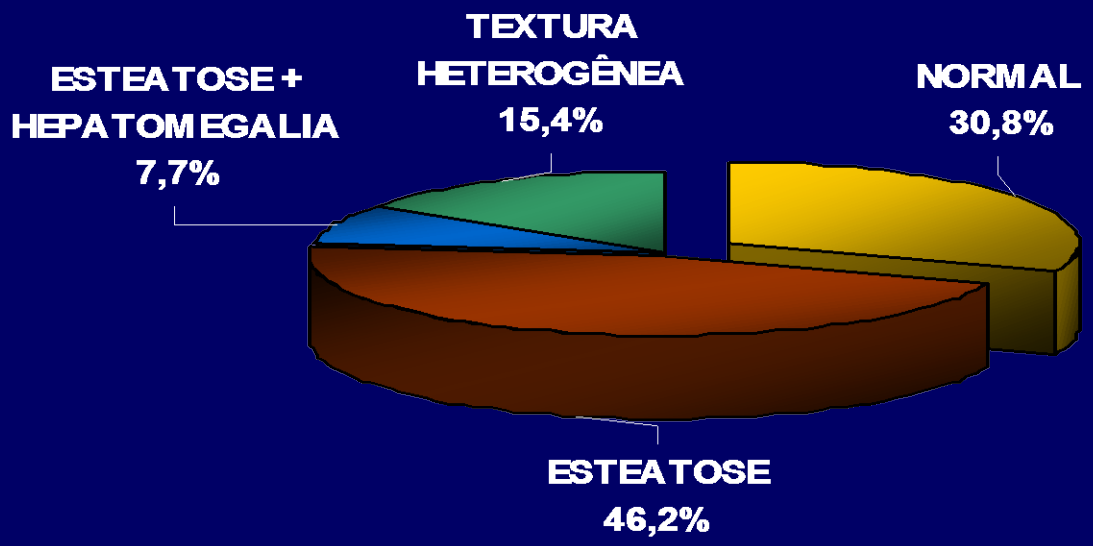
paciente	família I				família II		família III						
	LRSF	SEM	RFMA	KMA	EG	MAGS	SAP	MJPS	JiPS	JaPS	MAFB	RCBR	CIS
sexo	fem	fem	fem	fem	fem	fem	fem	fem	fem	fem	fem	fem	fem
idade (anos)	47	62	40	20	32	35	52	33	15	12	46	27	44
fenótipo	tipo 2	tipo 2	tipo 2	tipo 2	tipo 1	tipo 1	tipo 2	tipo 2	tipo 2	tipo 2	tipo 2	tipo 2	tipo 2
IMC (Kg/m^2)	23	21	28,7	21,6	25	26	25	24	18,5	23	22,4	26,3	30,8
HAS	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não

Lipodistrofia Parcial Familiar

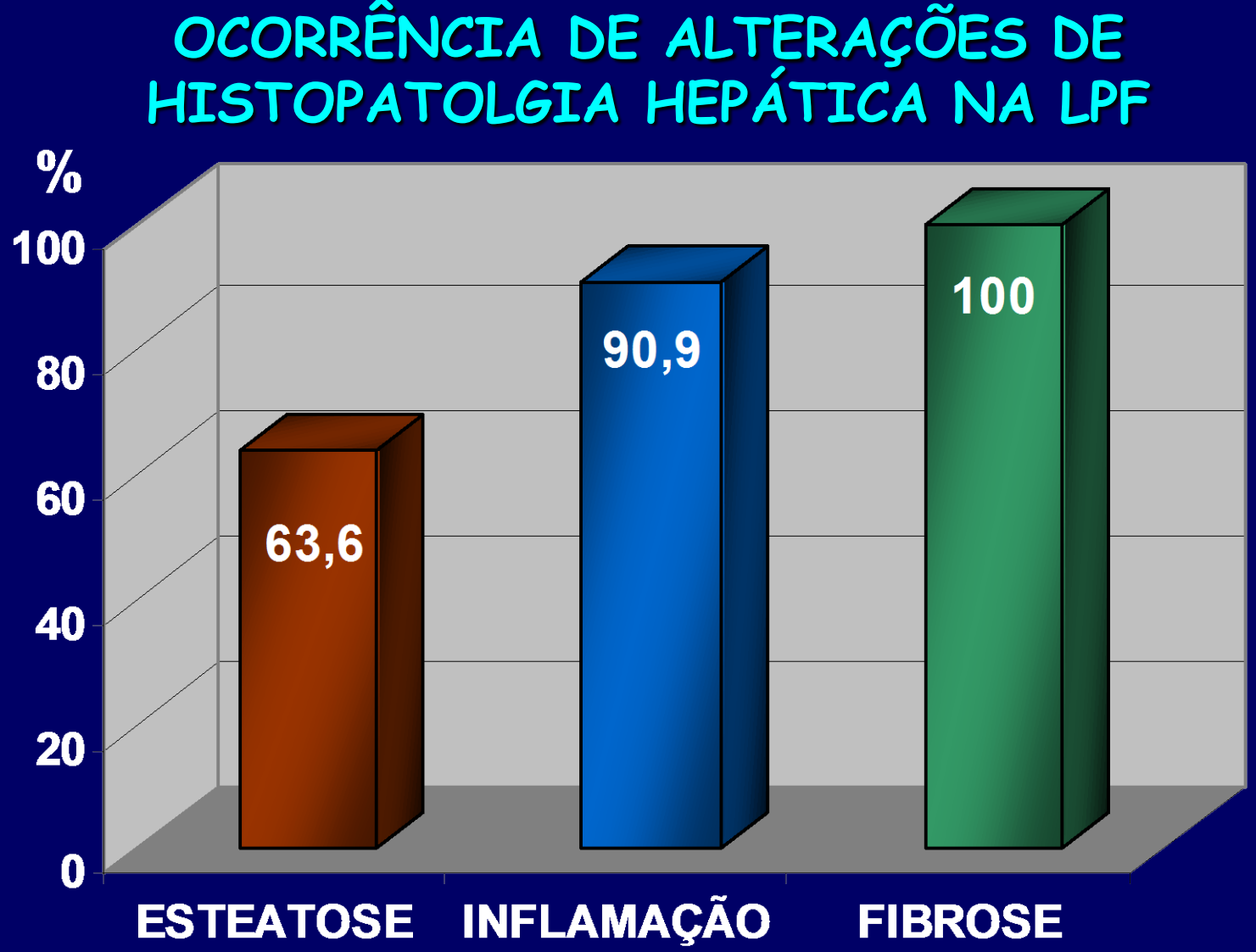
CARACTERÍSTICAS METABÓLICAS DAS PACIENTES COM LPF

paciente		família I				família II		família III						
		LRSF	SEM	RFMA	KMA	EG	MAGS	SAP	MJPS	JiPS	JaPS	MAFB	RCBR	CIS
colesterol (mg/dl)		329	194	240	262	444	178	172	223	215	192	148	130	167
HDL (mg/dl)		43	21,6	25	20,7	20	30	44	44	21	22	36	42	40
triglicérides (mg/dl)		600	319	387	228	1210	235	124	364	269	194	110	65	138
TOTG-75 (mg/dl)	zero	-	170	63	57	118	111	-	85	64	69	77	104	82
	30 min	-	209	113	79	211,6	172	-	133	95	97	156	126	150
	60 min	-	254	166	98	223	223	-	142	91	86	151	163	155
	90 min	-	297	167	104	176	181	-	144	92	90	177	201	160
	120 min	-	295	169	104	147	233	-	157	80	85	132	230	147
insulina basal (μU/ml)		16	31,2	43,7	30	23,1	55,4	35,7	37	18	21	4	2,8	10
insulina pico (μU/ml)		28	63	342,5	306	39,4	531,1	63,1	371	289	278	300	75	266

OCORRÊNCIA DE ALTERAÇÕES ULTRA-SONOGRÁFICAS NA LPF



Lipodistrofia Parcial Familiar



CONCLUSÕES

- ✓ **Todas as 11 pacientes biopsiadas (100%) apresentavam comprometimento hepático.**
- ✓ **A NASH foi a principal responsável pelo comprometimento hepático na LPF, sendo diagnosticada em 61,5% dos casos, sendo que todas as demais apresentavam inflamação e fibrose.**
- ✓ **Não foi observada relação de sobrecarga de ferro ou mutações no gene HFE com doença hepática na LPF.**