

Márcio Alexandre Hipólito Rodrigues

**Avaliação dos marcadores clínicos e inflamatórios da
doença hepática gordurosa não alcoólica em mulheres
na pós-menopausa com síndrome metabólica**

Tese de Doutorado

**Orientadora: Profa. Dra. Eliana Aguiar Petri Nahas
Co-Orientador: Prof. Dr. Jorge Nahas Neto**

**Botucatu
2013**

Márcio Alexandre Hipólito Rodrigues

**Avaliação dos marcadores clínicos e inflamatórios da
doença hepática gordurosa não alcoólica em mulheres
na pós-menopausa com síndrome metabólica**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, Área de Ginecologia, da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, para obtenção do título de Doutor na área de Tocoginecologia.

Orientadora: Profa. Dra. Eliana Aguiar Petri Nahas
Co-Orientador: Prof. Dr. Jorge Nahas Neto

Botucatu
2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Rodrigues, Márcio Alexandre Hipólito.

Avaliação dos marcadores clínicos e inflamatórios da doença hepática gordurosa não alcoólica em mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica / Márcio Alexandre Hipólito Rodrigues. - Botucatu : [s.n.], 2013

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Eliana Aguiar Petri Nahas

Coorientador: Jorge Nahas Neto

Capes: 40101150

1. Pós-menopausa. 2. Fígado – Doenças – Diagnóstico. 3. Síndrome metabólica. 4. Mulheres – Doenças. 5. Marcadores biológicos.

Palavras-chave: Adiponectina; Doença hepática gordurosa não alcoólica; Menopausa; Síndrome metabólica.

“Determinação, coragem e autoconfiança são fatores decisivos para o sucesso. Não importam quais sejam os obstáculos e as dificuldades. Se estamos possuídos de uma inabalável determinação, conseguiremos superá-los. Independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho”.

*Sua Santidade, o Dalai-Lama
alavras de Sabedoria*



Dedicatória

À minha mãe, Neusa, pelo apoio e amor incondicional. Obrigado por ter acreditado em mim e ter ficado do meu lado em todas as situações. Sem a sua presença e força de vida não estaria concluindo mais esta etapa da minha trajetória.

Aos meus irmãos Marcos e Marcelo pela amizade, carinho e respeito que sempre nortearam nossas vidas.

À minha orientadora vocacional e amiga, Irmã Mariana de Abreu. Minha vida acadêmica começa no dia que a conheci.

À minha saudosa e eterna irmã, que não pode assistir minha carreira. Sei que hoje estarias orgulhosa do meu trabalho. Agradeço sua inspiração nos momentos mais difíceis que trilhéi.

*Agradecimentos
Especiais*

À Professora e Dra. Elíana Nahas, minha orientadora e mestre, por ter acreditado no meu trabalho, pelos ensinamentos transmitidos e pela forma carinhosa e respeitosa que me recebeu no primeiro encontro que tivemos em Botucatu. Espero poder continuar desfrutando do seu convívio que tanto me fez crescer como médico e agora pesquisador.

Ao Professor e Dr. Jorge Nahas, meu co-orientador, por ter sempre uma palavra de incentivo, por me auxiliar em todos os momentos que estive em trabalho em Botucatu. Espero poder continuar contando com seus ensinamentos que tanto enriqueceram minha formação como médico e pesquisador.



Agradecimientos

Às pacientes, as atrizes principais desse trabalho que colaboraram com a pesquisa. Sem sua colaboração não poderia ter realizado esse sonho.

Ao Dr. Anderson Bruno, amigo, colega de trabalho pela parceria nesse projeto. Sem sua ajuda não poderíamos realizar nosso sonho.

Ao Prof. Dr. José Eduardo do GAP- Botucatu pela paciência, dedicação e eficiência na análise dos dados deste trabalho.

Aos Professores da Pós-Graduação de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, em especial, os Drs. Adriano e Iracema pelos ensinamentos adquiridos no Seminário de Pesquisa. Espero que a disciplina ganhe cada vez mais espaço dentro da Universidade.

Aos Professores Drs. Gilberto e Tamara pela importante contribuição na qualificação.

À Dra. Carolina, chefe da Residência de Radiologia da Santa Casa de BH, pela precisão nos laudos ultrassonográficos, disponibilidade e rapidez na realização dos mesmos.

Ao Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP) da Santa Casa de BH pela disponibilização do laboratório para a análise das citocinas.

À Prof^a. Dra. Valéria Cristina Sandrím pela disponibilização de sua aluna e no fornecimento de material básico utilizado na coleta do sangue das pacientes.

*À mestrandia do IEP da Santa Casa de BH, **Ludimila Muniz**, pela dedicação e carinho com todas as pacientes do estudo. Obrigado pela análise do perfil de citocinas e pelos ensinamentos que obtive na realização dos exames de Elisa.*

*Ao Doutorando **Claudio Orsatti** pela contribuição na interpretação da realização das dosagens das citocinas.*

*Ao **Prof. Dr. Paulo Granjeiro**, pela amizade e pelo fornecimento de alguns Kits de citocinas para a pesquisa.*

*A **Diogo Lobato** pela amizade e pela elaboração da planilha de Excel que utilizamos na pesquisa.*

*À Secretária da Ginecologia e Obstetrícia, **Ana Cláudia**, pela prestatividade, educação e pelos vários lembretes dos prazos que tínhamos durante todo o período do doutorado.*

*Aos funcionários da Pós-graduação, em especial a **Sra. Regina**, pelo sorriso, carinho e atenção em todas as oportunidades que tivemos ao precisar do setor.*

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para concretização desse momento.



Sumário

Lista de Abreviaturas.....	14
Resumo.....	17
Abstract.....	20
1. Introdução.....	24
1.1 Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA).....	24
1.2 Fisiopatologia da DHGNA.....	26
1.3 Adipocitocinas na DHGNA.....	30
1.4 Manifestações Clínicas e Diagnóstico da DHGNA.....	33
1.5 DHGNA, a Menopausa e a Síndrome Metabólica (SM).....	38
1.6 Conclusão.....	42
1.7 Referência Bibliográfica.....	43
2. Objetivos.....	52
3. Publicação.....	54
3.1. Artigo.....	55
4. Conclusões.....	90
5. Anexos.....	92
5.1. Anexo I – Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos....	93
5.2. Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	94



Lista de Abreviaturas

AGL	–	Ácidos Graxos Livres
ALT	–	Alanino Aminotransferase
AST	–	Aspartato Aminotransferase
ATP III	–	<i>Adult Treatment Panel III</i>
CC	–	Circunferência da Cintura
CEM	–	Centro de Especialidades Médicas
CDC	–	<i>Center of Disease Control</i>
DCV	–	Doença Cardiovascular
DHGNA	–	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
EHNA	–	Esteato-Hepatite Não Alcoólica
FA	–	Fosfatase Alcalina
GGT	–	Gamaglutamiltransferase
HDL	–	<i>High Density Lipoprotein</i>
HOMA	–	<i>Homeostatic Model Assesment</i>
IBGE	–	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDF	–	<i>International Diabetes Foundation</i>
IL-6	–	Interleucina 6
LDL	–	<i>Low Density Lipoprotein</i>
NCEP	–	<i>National Cholesterol Education Program</i>
PAI-1	–	Inibidor do Ativador do Plasminogênio 1
POF	–	Pesquisa de Orçamentos Familiares
RI	–	Resistência à Insulina
RM	–	Ressonância Magnética
SM	–	Síndrome Metabólica

TC –	Tomografia Computadorizada
TH –	Terapia Hormonal
TNF-α –	Fator de Necrose Tumoral alfa
US –	Ultrassonografia
VLDL –	<i>Very Low Density Lipoproteins</i>
WHO -	<i>World Health Organization</i>

Resumo



Objetivo: Avaliar marcadores clínicos e inflamatórios na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) em mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica (SM). **Métodos:** Estudo transversal, comparativo, envolvendo 180 mulheres na pós-menopausa (idade ≥ 45 anos e amenorréia ≥ 12 meses) acompanhada no Ambulatório de Climatério do Centro de Especialidades Médicas do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte/Minas Gerais, de janeiro de 2011 a agosto de 2012. Os critérios de não inclusão foram: doença hepática (hepatites B e C, doença colestática, insuficiência hepática e tumor); uso de drogas que afetam o metabolismo hepático; etilistas; antecedente de HIV ou câncer; e obesidade mórbida. Foi diagnosticada SM na presença de três ou mais critérios: circunferência da cintura (CC) > 88 cm; triglicerídeos (TG) ≥ 150 mg/dL; HDL < 50 mg/dL; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg; glicemia ≥ 100 mg/dL. A DHGNA foi diagnosticada por meio da ultrassonografia abdominal. As participantes foram divididas em três grupos de acordo com a presença ou ausência de SM e/ou DHGNA: SM isolada (n=53); SM+DHGNA (n=67); sem SM ou DHGNA (controle, n=60). Foram realizadas avaliações clínicas, antropométricas e bioquímicas. O perfil inflamatório incluiu dosagens de adiponectina, interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Para análise estatística foram empregados os testes de Tukey, ANOVA, Qui-Quadrado, Correlação de Pearson e regressão logística (*odds ratio*-OR). **Resultados:** As mulheres com SM+DHGNA mostraram-se obesas e com maior CC quando comparadas as mulheres com SM e controle ($p<0.05$). Assim como, apresentaram valores médios de glicemia e insulina superiores aos demais grupos, com resistência à insulina (RI) ($p<0.05$). Observou-se elevação dos valores médios de IL-6 e TNF- α e redução da adiponectina entre as mulheres com SM isolada ou associada à DHGNA, quando comparadas ao controle ($p<0.05$). Em análise multivariada, as

variáveis consideradas de risco para o desenvolvimento da DHGNA foram: elevação da pressão sistólica (OR 1.02, IC 95% 1.0-1.04); aumento de ALT/TGP (OR 1.03, IC 95% 1.00-1.06); circunferência da cintura elevada (OR 1.07, IC 95% 1.01-1.13); insulinemia (OR 1.12, IC 95% 1.04-1.19); HOMA-IR (OR 3.81, IC95% 2.01-7.13); e presença de SM (OR 8.68 IC 95%3.3-24.1). A adiponectina foi considerada fator protetor (OR 0.88, IC 95% 0.80-0.96). Encontrou-se correlação negativa significativa entre a adiponectina com insulina ($r = -0.29$); TG ($r = -0.30$); CC ($r = -0.24$) e teste de RI ($r = -0.27$); e correlação positiva com HDL ($r = 0.21$) ($p < 0.05$). **Conclusões:** Em mulheres na pós-menopausa, a presença de SM, a obesidade abdominal e a resistência a insulina foram marcadores de risco para o desenvolvimento de DHGNA, por outro lado, valor elevado de adiponectina foi marcador de proteção.

Palavras-chave: Adiponectina; Doença hepática gordurosa não alcoólica; Menopausa; Síndrome metabólica.

Abstract



Objective: to assess clinical and inflammatory markers in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in postmenopausal women with metabolic syndrome (MetS).

Methods: In this cross-sectional study, 180 women (age ≥ 45 years and amenorrhea ≥ 12 months) followed the Belo Horizonte Specialty Clinic from January 2011 to August 2012, were included. Exclusion criteria were: liver disease (hepatitis B and C, cholestatic disease, liver insufficiency and tumor); use of drugs that affect the liver metabolism; alcoholics; HIV or cancer history; and morbid obesity. MetS was diagnosed as the presence of at least three components: waist circumference (WC) > 88 cm, triglycerides (TG) ≥ 150 mg/dL, HDL < 50 mg/dL; blood pressure (BP) $\geq 130/85$ mmHg; glucose ≥ 100 mg/dL. NAFLD was diagnosed by abdominal ultrasound. The participants were divided into three groups according to the presence or absence of MetS and/or NAFLD: MetS alone (n=53); MetS+NAFLD (n=67); or without NAFLD or MetS (controls, n=60). Clinic, anthropometric, and biochemical variables were measured. Inflammatory profile included adiponectin, interleukin 6 (IL-6), and tumor necrosis factor alpha (TNF- α). Statistical analysis employed the ANOVA, Tukey test, Chi-square test, Pearson correlation, and logistic regression (odds ratio, OR). **Results:** Women with MetS + NAFLD showed obesity, greater WC, higher glucose and insulin levels, with insulin resistance (IR) when compared to MetS alone and controls (p < 0.05). Elevated values of IL-6 and TNF- α were observed as well as decreased adiponectin among women with MetS alone or MetS+NAFLD when compared to controls (p < 0.05). In multivariate analysis, the variables considered at risk for the development of NAFLD were: elevated systolic BP (OR 1.02, 95% CI 1.0-1.04); increased ALT (OR 1.03, 95% CI 1.0-1.06); higher WC (OR 1.07, 95% CI 1.01-1.13); insulin (OR 1.12, 95% CI 1.04-1.19); HOMA-IR (OR 3.81, 95% CI 2.01-7.13); and

presence of MetS (OR 8.68, 95% CI 3.3-24.1). Adiponectin was considered a protective factor (OR 0.88, 95% CI 0.80-0.96). A significant negative correlation was found between adiponectin with insulin ($r = -0.29$), TG ($r = -0.30$), WC ($r = -0.24$) and HOMA-IR ($r = -0.27$) and positively correlated with HDL ($r = 0.21$) ($p < 0.05$).

Conclusions: In postmenopausal women, the presence of MetS, abdominal obesity and insulin resistance were markers of risk for the development of NAFLD, and higher value of adiponectin was marker protection.

Key Words: Adiponectin; Non-alcoholic fatty liver disease; Menopause; metabolic syndrome



1. Introdução

A prevalência de obesidade em adultos brasileiros vem aumentando nos últimos anos. Segundo dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 2008-2009, realizada pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) em parceria com o Ministério da Saúde, o excesso de peso entre mulheres brasileiras aumentou de 28,7% em 1974-75 para 48% em 2008-09; e a obesidade cresceu duas vezes de 8% para 16,9%¹. Seguindo tendência mundial, recentes publicações de dados norte-americanos, observaram que aproximadamente 36% das mulheres foram consideradas sobrepesos ou obesas^{2,3}. Importante salientar que associado à obesidade detecta-se aumento da presença de doenças crônicas não transmissíveis, tais como o diabetes tipo II, síndrome metabólica (SM), doença cardiovascular (DCV) e doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA)⁴⁻⁶.

1.1. Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica (DHGNA)

A DHGNA é considerada a causa mais comum de doença hepática crônica em países ocidentais^{7,8}. É conceituada como acúmulo de gordura no fígado, essencialmente triglicerídeos, em quantidade que exceda 5% dos hepatócitos^{9,10}. De acordo com o grau de infiltração gordurosa dos hepatócitos, a DHGNA pode ser graduada em leve se menos de 30% de infiltração dos hepatócitos, moderada quando a infiltração atinge 60% dos hepatócitos e grave quando a infiltração ultrapassa 60% dos mesmos⁶. A DHGNA inclui espectro que varia de simples esteatose a esteatohepatite não alcoólica (EHNA) que é definida pela presença de infiltrado inflamatório, necrose celular, balonização dos hepatócitos e a presença de fibrose e cirrose, que finalmente pode evoluir para carcinoma hepatocelular^{5,11-13}. O diagnóstico de DHGNA requer a exclusão do uso abusivo de álcool. Existe controvérsia do limite máximo de consumo de álcool que não

causaria doença hepática. De acordo com a literatura esse limite diário seria de ≤ 20 gramas para as mulheres e, 30 gramas para homens^{6,14,15}. Na prática significaria o consumo de nove latas de cerveja ou oito doses de uísque ou 1,5 litros de vinho por semana⁹.

A DHGNA pode ser dividida didaticamente em duas classes, primária e secundária. A primária está associada geralmente com os aspectos da SM, como obesidade, diabetes, dislipidemias e resistência insulínica (RI) ou na ausência de outras causas identificáveis¹⁵. A DHGNA secundária está relacionada a outras causas, como história prévia de cirurgias abdominais (“Bypass” jejunoileal, bariátricas), uso de substâncias hepatotóxicas (glicocorticóides, amiodarona, tamoxifeno, diltiazem, ácido valpróico, antiretrovirais), doenças metabólicas (lipodistrofia, Doença de Weber-Christian) ou outras (hepatites, infecção pelo HIV)^{16,17}.

A maioria dos estudos de prevalência da DHGNA se baseia em dados obtidos de informações de determinada população e/ou pelos dados advindos dos critérios diagnósticos, como dosagens enzimáticas e/ou métodos de imagem, especificamente a ultrassonografia (US). Na população norte-americana, de ambos os sexos, a prevalência varia de 3% a 24%, sendo que a maioria das estimativas está entre 6% e 14%^{6,16}. Estudo epidemiológico no Japão encontrou prevalência de 26% em homens e de 12,7% em mulheres; e diferentemente do sexo masculino, a prevalência em mulheres elevou-se com a idade, em especial na pós-menopausa¹⁸. A prevalência em populações especiais tem grande variação; em dados de necropsia pode chegar a 20%; em pacientes candidatos a cirurgia bariátrica ocorre em 84-96% e entre diabéticos pode estar presente em 75% dos casos^{9,10,16}. Pacientes com DHGNA e diabetes tem maior prevalência de doença cardiovascular (DCV) quando comparados que aqueles com DHGNA não

diabéticos; diabetes por si é considerado fator independente de fibrose hepática avançada¹⁰. Em estudo conduzido em população italiana, a prevalência de esteatose hepática, diagnosticada pela ultrassonografia, foi de 16,4% entre pacientes não obesos e não alcoólatras, de ambos os sexos¹⁹. Em população brasileira, de ambos os sexos, a prevalência encontrada de DHGNA foi de 35,2%²⁰. Em estudo prospectivo realizado em pacientes assintomáticos com idade variando de 28 a 70 anos, a prevalência de DHGNA foi de 46%²¹. Em recente estudo realizado com 696 pacientes de ambos os sexos, os autores encontraram prevalência geral de 26,4% e entre os pacientes com SM, a prevalência variou de 43-64%²².

1.2. Fisiopatologia da DHGNA

O modelo inicialmente proposto em 1998 para explicar a fisiopatologia do desenvolvimento da DHGNA foi chamado “modelo dos dois golpes” (*two hits*)^{9,13,23} (Figura 1). O primeiro golpe seria determinado pela resistência periférica à insulina. Após a ligação da insulina ao seu receptor, este adquire atividade quinase e fosforila os substratos protéicos (do receptor) em tirosina que posteriormente culmina no estímulo para a translocação das vesículas do transportador de glicose (GLUT-4) para a membrana celular, aumentando a captação de glicose. Na resistência à insulina (RI) há bloqueio na fosforilação do receptor, impedindo a entrada de glicose para o interior da célula^{17,24}. Mediante esse quadro de dificuldade de utilização da glicose, cria-se estado de hiperinsulinemia compensatória e, aumento da atividade lipolítica com a finalidade de utilizar a gordura como fonte alternativa de energia. Em função da elevação da atividade lipolítica, ocorre aumento do fluxo de ácidos graxos livres (AGL) para o fígado^{9,13,17,24}. No fígado, AGL podem seguir dois caminhos: a oxidação para o

fornecimento de energia alternativa (que ocorre nas mitocôndrias) ou a esterificação com consequente formação de triglicerídeos. A hiperinsulinemia e a inibição da lipase lipoprotéica, decorrentes da RI, atuam conjuntamente, determinando acúmulo de triglicerídeos no citoplasma do hepatócito, culminando com o posterior desenvolvimento da esteatose hepática. Assim, o primeiro “golpe” estaria deflagrado^{13, 24,25}. O segundo golpe seria proveniente do estresse oxidativo, decorrente do acúmulo progressivo de gordura no citoplasma dos hepatócitos. As citocinas, a hiperinsulinemia e a peroxidação lipídica têm sido aventadas como possíveis fatores etiológicos para a produção do estresse oxidativo^{7,9,13,17,24-26}.

O desenvolvimento da esteatose hepática é dependente do fluxo de AGL, principalmente derivados da lipólise dentro dos adipócitos (hidrólise dos ácidos graxos e glicerol dos triglicerídeos), e em menor escala dos lipídios provenientes da dieta. O desenvolvimento da RI no tecido adiposo é primordial para o aumento do fluxo de AGL para o fígado^{10,27}. Estes por sua vez, são também capazes de se ligar aos receptores do sistema imune, tais como os “*Toll-Like*”, ativar a apoptose celular, induzir estresse oxidativo, produzir citocinas e espécies reativas de oxigênio e, diretamente interferir com a sinalização da insulina²⁷. Entretanto, somente parte dos pacientes com RI desenvolve DHGNA, sugerindo que a predisposição genética juntamente com fatores ambientais tem papel relevante²⁷.

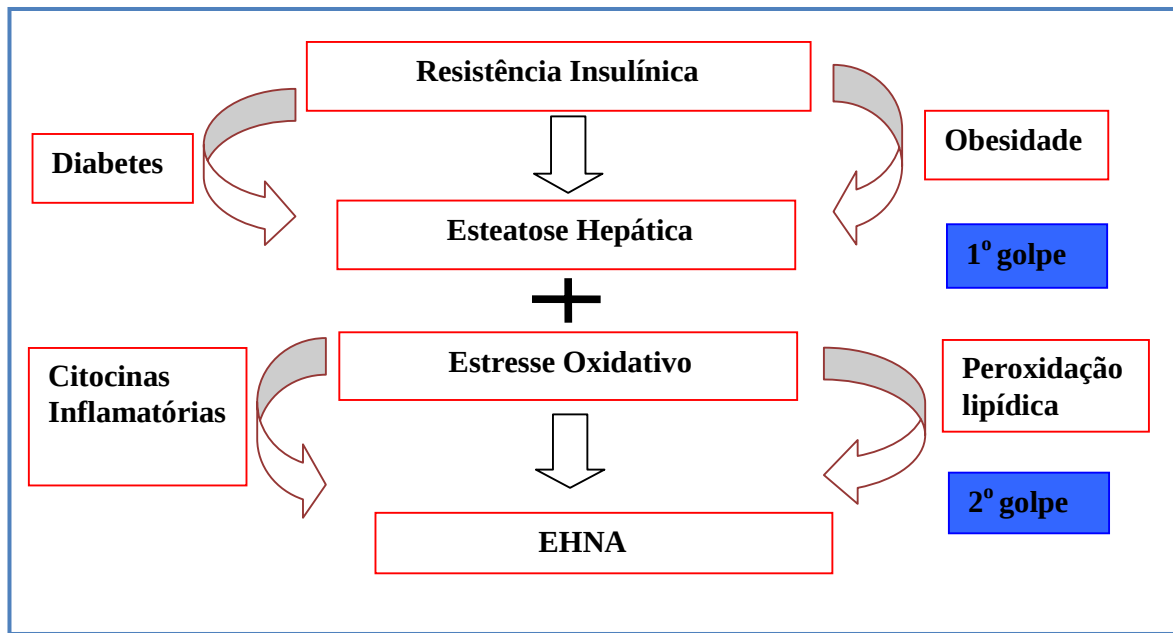


Figura 1: Modelo dos dois golpes (“two hits”) no desenvolvimento da DHGNA²³.

O aumento dos AGL decorrente da obesidade e RI tem reconhecido papel na promoção direta do dano hepático, aumentando o estresse oxidativo por meio da ativação de vias inflamatórias. O estresse oxidativo reduz a capacidade proliferativa dos hepatócitos maduros, resultando em recrutamento de outras vias para a regeneração hepática, fortemente correlacionada com o desenvolvimento de fibrose e carcinogênese hepatocelular²⁸. Portanto, a DHGNA se desenvolve como consequência de múltiplos “golpes” (“Multi Hit Hypothesis”), sendo que o inicial seria o defeito no metabolismo dos AGL⁸. O acúmulo de gordura no fígado pode ocorrer como resultado do aumento da síntese e do fornecimento (ingestão), e diminuição da excreção ou da oxidação^{14,29} (Figura 2).

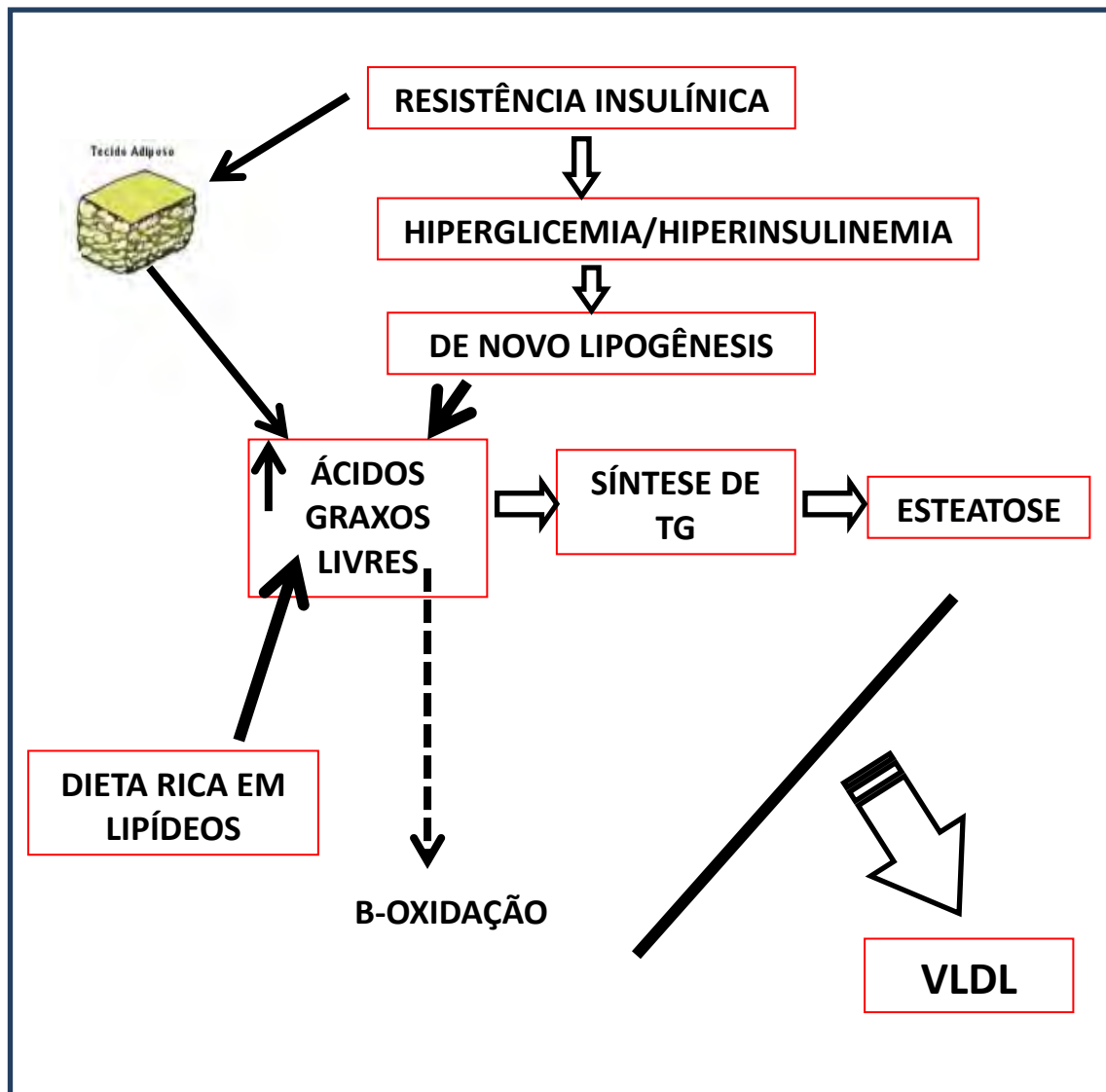


Figura 2: Mecanismos do acúmulo de gordura hepática. Modificado de Dowman & Newsome, 2010²⁹.

1.3 Adipocitocinas na DHGNA

As citocinas são mediadores moleculares envolvidos na fisiologia e fisiopatologia de muitas doenças, nas quais é possível observar desequilíbrio entre mediadores inflamatórios e moléculas antiinflamatórias. Esses mediadores moleculares têm expressão fortemente associada com a obesidade visceral, e, parecem ter papel decisivo na modulação da sinalização da insulina e na cascata inflamatória, duas condições centrais no acúmulo de gordura hepática²⁷. O tecido adiposo visceral é metabolicamente ativo, capaz de funcionar como órgão endócrino, secretando adipocitocinas importantes na regulação da sensibilidade à insulina. A gordura visceral disfuncional está associada com aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) e com diminuição da secreção de adiponectina que reforça a RI. Assim, a gordura visceral desempenha papel crucial na patogênese da RI e da DHGNA^{10,30}.

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória secretada pelo tecido adiposo e, que tem sua concentração plasmática aumentada nos obesos e reduzida à medida que se reduz o peso corpóreo^{24,31,32}. Entre as citocinas inflamatórias, o TNF- α tem participação em vários aspectos da doença hepática³³. Pode ser considerado mediador da RI, pela interferência na ação da insulina. Essa ação se faz provavelmente pela fosforilação dos resíduos de tirosina do receptor de insulina (inibição da ação da tirosina quinase) que conduz a redução na liberação da glicose pela célula^{24,31}. Outros efeitos do TNF- α nos adipócitos incluem: aumento da lipólise, diminuição da secreção de adiponectina e diminuição da expressão do transportador de glicose, o GLUT-4. Outro provável mecanismo de atuação na RI é pelo aumento da liberação de AGL pelos adipócitos^{30,32}.

Em estudo onde se analisou o comportamento de várias adipocitocinas em pacientes com DHGNA e controles, valores de TNF- α estavam aumentados naqueles com EHNA, sendo considerado indicador de fibrose (histológica) em pacientes com EHNA³⁴.

A IL-6, outra citocina pró-inflamatória, ao contrário do TNF- α com ação provavelmente local (efeito parácrino), é secretada pelo tecido adiposo e vários outros tecidos e, entra na circulação sistêmica. Tem sua expressão aumentada na obesidade e no diabetes. Estudos em humanos têm encontrado forte correlação entre valores séricos de IL-6, esteatose, necro-inflamação e fibrose hepática^{27,29,30,35}. Valores de IL-6 mostraram diferenças estatisticamente significantes entre pacientes com DHGNA e/ou EHNA e obesos e, entre pacientes com esteatose simples e não obesos³⁴. Utilizando ponto de corte nos valores séricos de IL-6 de 4,6 pg/mL, Tarantino *et al.* observaram sensibilidade de 58% e especificidade de 100% para diferenciar pacientes com esteatohepatite daqueles com esteatose simples. Concluíram que pela análise dos valores séricos de IL-6, utilizando o ponto de corte acima relatado foi altamente específica para confirmar a ausência de EHNA³⁵.

O tecido adiposo, secreta outras adipocitocinas especialmente a leptina e a adiponectina, que são proteínas séricas que interferem no metabolismo de glicose e lipídeos. A adiponectina é uma proteína composta de 244 aminoácidos, sintetizada no tecido adiposo e, que circula com valores séricos relativamente altos, entre 5-30 $\mu\text{g/mL}$ ^{8,32,36,37}. Esta regula a gordura hepática e tem efeito antiesteatótico e antiinflamatório no fígado, pelo seu efeito na sensibilização a insulina, além do efeito anti-fibrogênico^{8,38}. Na DHGNA, a redução de seus valores esteve associada à maior grau de esteatose^{24,27,39,40}. Pagano *et al.* observaram menores valores de adiponectina em pacientes com DHGNA quando comparados aos controles⁴⁰. Estudos demonstraram

correlação negativa entre os valores de adiponectina e o teste de RI, o HOMA (*Homeostatic Model Assesment*)^{34,40}. Um dos mecanismos propostos para ação da adiponectina na melhora da RI é a diminuição de AGL por meio do aumento da oxidação pelo músculo esquelético³². Valores reduzidos de adiponectina foram associados com RI, diabetes, dislipidemia e obesidade^{30,37,41}. Inversamente, valores elevados estiveram associados à diminuição do risco de infarto do miocárdio. A adiponectina parece inibir a formação da placa ateromatosa em função da sua capacidade de inibir a formação de células espumosas (*“foam cell”*) e estimular a proliferação de células musculares lisas³⁰. A adiponectina antagoniza os efeitos do TNF- α , que por sua vez inibe a produção de adiponectina³⁶. Em estudo avaliando 925 mulheres com diagnóstico de diabetes tipo II, os autores observaram que valores elevados de adiponectina foram associados com melhor controle glicêmico, perfil lipídico mais favorável e redução do processo inflamatório⁴². Em recente metanálise, os autores concluíram que altos valores de adiponectina estiveram associados a baixo risco de diabetes⁴³. A leptina age como sensibilizador da insulina e reduz o conteúdo de lipídeos nos hepatócitos, nos miócitos e nas células β do pâncreas. Em pacientes obesos com DHGNA, os valores estão elevados e diretamente relacionados com a gravidade da esteatose, que pode sugerir o desenvolvimento de resistência à leptina^{17,29}.

1.4. Manifestações Clínicas e Diagnóstico da DHGNA

A resistência insulínica - definida como falência dos órgãos-alvos em responder normalmente à ação da insulina - tem papel fundamental na fisiopatologia da DHGNA, que é realçada pela obesidade e diabetes tipo II^{13,32}. A grande maioria das pacientes com DHGNA é assintomática. Em aproximadamente 20% dos casos encontra-se desconforto e sensação de peso no hipocôndrio direito. Não há sinais patognomônicos no exame físico, e em 50% dos casos observam-se obesidade e hepatomegalia. Uma vez desenvolvida a esteatose hepática pode permanecer como condição benigna ou progredir para EHNA¹³. A forma de apresentação mais comum é o achado ecográfico de esteatose hepática ou a elevação nos valores séricos das aminotransaminases - alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) - detectadas em exames de rotina. Entretanto, as aminotransaminases estão normais em mais da metade dos pacientes com DHGNA e, portanto, não podem ser utilizadas isoladamente para diferenciar esteatose simples de esteatohepatite. Os valores de gamaglutamiltransferase (GGT) podem estar elevados nos pacientes com DHGNA e tem sido associado com fibrose avançada^{10,28,44}. Em estudo prospectivo com 230 pacientes com DHGNA, os autores observaram que valores de GGT cinco vezes acima do limite superior da normalidade estavam associados com idade avançada, diabetes e, maior grau de fibrose (por meio de biópsia hepática)⁴⁵. A fosfatase alcalina (FA) pode aumentar (geralmente menor que duas vezes o limite superior da normalidade) em 38-70% dos casos. Os valores de ferritina podem estar elevados em 20-50% dos pacientes e a saturação da transferrina (acima de 55%) em 5-10% dos casos^{24,46}.

Entre os métodos de imagem para o diagnóstico, o mais utilizado é a ultrassonografia (US) abdominal, e em menor frequência a tomografia computadorizada

(TC) e a ressonância magnética (RM). A esteatose hepática causa aumento da ecogenicidade do fígado ao ultrassom, contrastada com a baixa ecogenicidade do córtex renal ou baço (Figuras de 3 a 8). As vantagens da US hepática incluem segurança, baixo custo e reprodutibilidade⁴⁷. A sensibilidade do US no diagnóstico da esteatose hepática varia de 60-94% e a especificidade de 88-95%. De acordo com os estudos, a sensibilidade é diretamente proporcional a infiltração gordurosa do fígado^{24,46}. Em recente metanálise, os autores demonstraram que US é técnica de imagem confiável na detecção da esteatose hepática, comparada com a histologia, apresentando sensibilidade de 84,8% e especificidade de 93,6% para detecção de esteatose com infiltração hepática acima de 20-30%. E que a sensibilidade e a especificidade foram similares entre os três principais métodos de imagem - US, TC e RM - para detecção de esteatose hepática. Os autores sugerem US como método de escolha para o rastreamento de esteatose hepática em estudos populacionais e na clínica diária⁴⁸. Limitações da técnica incluem a menor sensibilidade na detecção de pequenos graus de esteatose, a baixa acurácia em pacientes com obesidade mórbida e por ser técnica operador-dependente^{49,50}. Embora o diagnóstico da esteatose hepática a princípio possa ser considerado simples, a identificação dos pacientes com esteatohepatite requer a biópsia hepática, considerado o padrão ouro para distinguir as duas entidades, DHGNA e EHNA⁵¹. A biópsia hepática apesar de ser procedimento com raras complicações é, no entanto, invasiva e não altera a estratégia terapêutica na maioria dos casos⁵⁰. Assim, fatores de risco e marcadores diagnósticos não invasivos têm relevância e devem ser avaliados com objetivo de evitar procedimentos invasivos, caros e de risco para os pacientes.



Figura 3. Imagem ultrassonográfica de fígado normal



Figura 4. Imagem ultrassonográfica de esteatose hepática leve



Figura 5. Imagem ultrassonográfica de esteatose hepática moderada.



Figura 6. Imagem ultrassonográfica de esteatose hepática grave.



Figura 7. Imagem ultrassonográfica de esteatose hepática grave em comparação com parênquima renal.



Figura 8. Imagem ultrassonográfica de esteatose hepática grave em comparação com parênquima pancreático.

1.5. DHGNA, a Menopausa e a Síndrome Metabólica (SM)

A prevalência de DHGNA varia de acordo com idade, sexo e etnia. Na população em geral, a prevalência é de 25% e a incidência de dois casos novos por 100 pessoas/ano⁵⁰. Em mulheres, a DHGNA aumenta com a idade, com maior prevalência entre 40-49 anos, e após a menopausa, sugerindo que o metabolismo dos hormônios esteróides sexuais possa desempenhar papel na patogênese da DHGNA¹⁰. Essa maior prevalência em mulheres na pós-menopausa possivelmente estaria ligada às alterações fisiológicas em resposta ao hipoestrogenismo e mudanças na composição corporal^{30, 52,53}. Recente estudo avaliou a relação entre idade, menopausa e DHGNA em 1829 mulheres japonesas. A incidência aumentou com a idade, de 6% na pré-menopausa para 15% na pós-menopausa. A idade, SM e o ganho de peso foram fatores independentes de risco⁵⁴. Outro estudo de corte transversal, avaliou a prevalência da DHGNA em 197 mulheres mexicanas na pré e pós-menopausa. Por meio da ultrassonografia hepática, demonstraram a doença em 47,2% das mulheres, sendo 32,2% na pré e 57,9% na pós-menopausa. Os autores sugerem que o estrogênio teria papel protetor na DHGNA em mulheres⁵⁵. Estudo experimental mostrou que a esteatose hepática ocorreu espontaneamente em camundongos aromatase-deficientes, sem capacidade de produzir estrogênio e com prejudicada β -oxidação hepatocelular⁵⁶. Em outro estudo experimental, a reposição de estradiol diminuiu a esteatose hepática e restaurou a função mitocondrial e peroxissomal de β -oxidação⁵⁷. O estradiol é considerado importante antioxidante e, como demonstrado em modelos animais, suprime a fibrose hepática, e atenua a ativação das células estreladas ("*hepatic stellate cells*") impedindo a produção de formas reativas de oxigênio⁵⁸. Outra importante atividade do estradiol

ocorre sobre a expressão hepática dos genes das apoproteínas que resultam na diminuição das concentrações do LDL e aumento do HDL⁵⁵.

Com o advento da menopausa são freqüentes o ganho de peso e as modificações na distribuição da gordura corporal⁵⁹. O sedentarismo e a diminuição do gasto energético do metabolismo, associado ao aumento na ingestão alimentar contribuem para o ganho de peso com a idade⁶⁰. As alterações hormonais da menopausa estariam relacionadas às modificações na distribuição corporal da massa gordurosa que propriamente ao ganho de peso⁵⁹. Há aumento do depósito de gordura do tronco influenciado pelo hipoestrogenismo e hiperandrogenismo relativo⁶¹. Em 2000, Toth *et al.* demonstraram aumento de 49% da gordura abdominal e de 22% da subcutânea em mulheres na pós-menopausa em comparação ao menacme. Conseqüentemente associa-se com o modelo de obesidade em que alta proporção de gordura corporal está depositada no tronco e abdome⁶². A obesidade androgênica ou abdominal é metabolicamente diferente da ginecóide, pois apresenta maiores taxas de lipólise com repercussões negativas sobre o perfil lipídico (aumento dos AGL e de triglicerídeos)⁶³. A obesidade abdominal contribui para o desenvolvimento da RI, diabetes tipo II, dislipidemia, e conseqüentemente a SM; importantes marcadores de risco para a DCV, principal causa de mortalidade em mulheres na pós-menopausa⁶⁴.

A DHGNA demonstra estar independentemente associada com diabetes, hipertrigliceridemia, redução do HDL, obesidade abdominal e RI. Tais achados estão entre os critérios utilizados no diagnóstico da SM^{11,16,17,25}. Por outro lado, a DHGNA pode ser considerada manifestação hepática da SM²⁸. A SM é definida como conjunto de fatores de risco metabólico que incluem obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e disglicemia⁶⁵. Primeiramente, essa síndrome foi descrita por

Gerald Reaven em 1988, e denominada de síndrome X, depois de quarteto da morte, síndrome plurimetabólica e síndrome dismetabólica. Acomete aproximadamente 30% da população de mulheres acima dos 50 anos, com aumento de três vezes o risco de morbimortalidade por DCV⁶⁶⁻⁶⁸. Essa síndrome associa-se a desordem metabólica denominada RI em que a ação normal da insulina está prejudicada. Fatores ambientais, particularmente obesidade abdominal e inatividade física, estão amplamente implicados, mas alguns indivíduos são geneticamente predispostos a RI^{66,69,70}. Apesar de indivíduos com RI não necessariamente serem obesos, é frequente a distribuição anormal de gordura nestes indivíduos, com acúmulo intraperitoneal (obesidade visceral) que contribui para o quadro de RI³².

Várias organizações têm proposto classificações e definindo critérios para o diagnóstico da SM⁷¹. Em 1999, a *World Health Organization (WHO) Diabetes Group* propôs a primeira definição para a SM, considerando o conjunto de fatores de risco para doenças cardiovasculares, entre três ou mais dos seguintes critérios: elevação da pressão arterial, aumento de triglicerídeos, redução do HDL, obesidade (índice de massa corpórea, $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$) ou aumento da relação cintura/quadril (RCQ) e RI definida pela presença de diabetes tipo II ou intolerância a glicose ou hiperinsulinemia⁷². Em 2001, *US National Cholesterol Education Program (NCEP): Adult Treatment Panel III* (ATP III) desenvolveu outra definição diagnóstica, que incluiu alguns dos critérios propostos pela WHO e excluiu o índice de massa corpórea (IMC) e relação cintura-quadril⁷⁰. A identificação clínica da SM proposta pelo NCEP/ATP III considera três dos seguintes critérios diagnósticos: obesidade abdominal (circunferência da cintura), elevação da pressão arterial, redução de HDL, aumento de triglicerídeos e intolerância a glicose⁶⁹. A *International Diabetes Federation (IDF)* propôs outra definição em 2005,

tendo a obesidade central como essencial, associada a mais dois critérios como aumento dos triglicerídeos, redução do HDL, elevação da pressão arterial ou aumento da glicemia de jejum⁷³. Em 2005, *The American Heart Association* e *The National Heart, Lung and Blood Institute* fizeram algumas modificações incluindo pacientes em uso de drogas para tratamento das dislipidemias, pacientes em uso de hipotensores ou drogas para o tratamento do diabetes⁷⁴. Apesar das várias classificações propostas, alguns consideram o critério utilizado pela NCEP/ATPIII mais útil e de fácil aplicação clínica⁷⁵. É fundamental salientar que todos os critérios têm como foco o papel da RI no aumento de risco para DCV⁷⁶. Em tentativa de unificar os critérios foi realizado encontro entre várias entidades e, todas concordaram que não deveria haver um componente obrigatório, mas que a medida da cintura continua sendo ferramenta útil de triagem⁷⁷.

Alteração no metabolismo dos AGL é provavelmente o principal fator envolvido na patogênese da hiperglicemia e dislipidemia associada a SM^{74,78}. O excessivo fluxo de AGL para o fígado, provenientes do tecido adiposo (lipólise), aumenta a produção hepática de triglicerídeos e, elevando seus valores séricos⁷⁹. A insulina tem importante ação de inibição da lipólise e estimulação da lipase lipoprotéica, que contribui na elevação dos triglicerídeos. Quando se desenvolve quadro de RI, mais AGL são produzidos (excessiva atividade lipolítica no tecido adiposo) que por sua vez inibe o efeito antilipolítico da insulina⁷⁵. Portanto, a insulina é o principal regulador da atividade lipolítica basal do tecido adiposo. A RI por sua vez estimula a lipólise e liberação de AGL na corrente sanguínea⁷⁸. O aumento dos AGL decorrente da obesidade e RI tem reconhecido papel na promoção direta do dano hepático e da esteatose²⁸.

A associação da DHGNA e da SM pode ser comprovada pelo fato que pacientes com esteatose apresentam fatores de risco que fazem parte dos critérios utilizados para o diagnóstico desta síndrome^{15,17,24,80}. Em torno de 90% dos pacientes com DHGNA tem um ou mais dos critérios utilizados no diagnóstico da SM e, em torno de 33% tem o diagnóstico (três ou mais critérios)⁸¹. Em estudo realizado com 26.527 pacientes de ambos os sexos, a prevalência de DHGNA entre as mulheres foi de 15,6%, sendo que a incidência de SM nestas foi de 33,8%, significativamente maior que naquelas sem esteatose hepática (10,6%)⁸².

1.6. Conclusão

Pelo exposto acima e, em função da RI ter papel fundamental na patogênese da DHGNA e da SM, considera-se que a DHGNA seja manifestação hepática da SM^{46,71}. Dados da literatura são escassos e mostram grande variação na prevalência da DHGNA em mulheres na pós-menopausa, de 15% a 57%^{54,55,82}. Assim como, há poucos dados da associação de DHGNA com a SM, reconhecendo esta entidade como importante fator de risco para a DCV, principal causa de morte em mulheres na pós-menopausa. Portanto, torna-se importante o reconhecimento da DHGNA, causa comum de doença hepática crônica, especificamente em mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica, como base para o adequado dimensionamento e direcionamento de ações de saúde, sobretudo o estabelecimento de medidas de prevenção primárias e secundárias, com reflexos nos custos socioeconômicos decorrentes do monitoramento e tratamento das pacientes acometidas.

1.7. Referências Bibliográficas

1. IBGE. POF (Pesquisa de Orçamentos Familiares) 2008-2009. HYPERLINK "http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/"
http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/ acessado em 26 de outubro de 2012.
 2. Livingston EH, Zilke JW. Progress in obesity research. Reasons for optimism. JAMA 2012; 308(11):1162-64.
 3. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the Distribution of Body Mass Index Among US Adults,1999-2010. JAMA 2012;307(5):491-7.
 4. Bray GA. Medical consequences of obesity. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(6):2583-9.
 5. Kowdley KV and Caldwell S. Nonalcoholic steatohepatitis. A twenty-first century epidemic? J Clin Gastroenterol 2006;40(1):S2-S4.
 6. Niederau C. NAFLD AND NASH. In: Hepatology. A Clinical Textbook (Second ed.); 2012. p. 427-436.
 7. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002;346(16):1221-31.
 8. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Tsiaousi E. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Diabetes Obes Metab 2010;12(5):365-83.
 9. Mendes GS. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. In: R. Dani, Gastroenterologia Essencial. Guanabara Koogan; 2006. p. 687-691.
 10. Torres DM, Williamns CD, Harrison SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;10:837-58.
-

11. Caballería L, Auladell MA, Torán P, Pera G, Miranda D, Alumà A, et al. Risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in subjects from primary care units. A case-control study. *BMC Gastroenterol* 2008;8:44-50.
 12. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterol* 2005;129(1):113-21.
 13. McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(suppl1):S17-S29.
 14. Stefan N, Kantartzis K, Haring HU. Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocr Rev* 2008; 29(7):939-60.
 15. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 Special Conference. *J Hepatol* 2010;53:372-84.
 16. Clark JM. The Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(1):S5-S10.
 17. Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia* 2009;13(1):9-19.
 18. Kojima S, Watanabe N, Numata M, Ogawa T, Matsuzaki S. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterol* 2003;38(10):954-61.
 19. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132(2):112-7.
 20. Karnikowski M, Cordova C, Oliveira RJ, Karnikowski MGO, Nóbrega OT. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults. *Sao Paulo Med J* 2007;125(6):333-7.
-

21. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterol* 2011;140:124-31.
 22. Caballeria L, Pera G, Rodriguez L, Auladell MA, Bernard J, Toran SC. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in a Spanish population: influence of the diagnostic criteria used. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(9):1007-11.
 23. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two“hits”? *Gastroenterol* 1998; 114(4): 842-5.
 24. Parisi ER, Oliveira AC. Importância da resistência insulínica na hepatite C crônica. *Arq Gastroenterol* 2007;44(2):178-84.
 25. Hijona E, Hijona L, Arenas JI, Bujanda L. Inflammatory mediators of hepatic steatosis. *Mediators Inflamm* 2010;2010:837419.
 26. Madan K, Bhardwaj P, Thareja S, Gupta SD, Saraya A. Oxidant stress and antioxidant status among patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Clin Gastroenterol* 2006;40(10):930-5.
 27. Petta S, Muratore C, Craxì A. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: The present and the future. *Dig Liver Dis* 2009;41(9):615-25.
 28. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome JW. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(5):525-40.
 29. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Q J Med* 2010;103(2):71-83.
 30. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endoc Rev* 2006;27(7):762-78.
-

31. Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Wadden AA. Tumor necrosis factor- α in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2907-10.
 32. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):447-52.
 33. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000;343(20):1467-76.
 34. Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:412-21.
 35. Tarantino G, Conca P, Pasanisi F, Ariello M, Mastrolia M, Arena A, et al. Could inflammatory markers help diagnose nonalcoholic steatohepatitis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:504-11.
 36. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003;26(8):2442-50.
 37. Ziemke F and Mantzoros Christos S. Adiponectina in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr* 2010;91(suppl):258s-61s.
 38. Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia* 2012;55(9):2319-26.
 39. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waaki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Med* 2002;8(11):1288-95.
 40. Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, et al. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2005;152(1):113-8.
-

41. Milewicz A, Jedrzejuk D, Dunajska K, Lwow F. Waist circumference and serum adiponectin levels in obese and non-obese postmenopausal women. *Maturitas* 2010;65(3):272-5.
 42. Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4542-8.
 43. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;302(2):179-88.
 44. Oh MK, Winn J, Poordad F. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(5):503-22.
 45. Francque S, De Maeght S, Adler M, Deltenre P, de Galocsy C, Orlen H, et al. High prevalence of advanced fibrosis in association with the metabolic syndrome in a Belgian prospective cohort of NAFLD patients with elevated ALT. Results of the Belgian NAFLD registry. *Acta Gastroenterol Belg* 2011;74(1):9-16.
 46. Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol* 2008;14(2):185-92.
 47. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol* 2002;123(3):745-50.
 48. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Clark JM. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011;54(3):1082-90.
 49. Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *Am J Roentgenol* 2007;189(6):W320-3.
-

50. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis* 2010;42(4):272-82.
 51. AGA (American Gastroenterological Association). American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol* 2002;123:1702-4.
 52. Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, Mitchell E, Woods NF, Wener MH, et al. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1104-10.
 53. Suzuki A, Abdemalek F. Nonalcoholic fatty liver disease in women. *Women's Health* 2009;5:1-13.
 54. Hamaguchi M, Kojima T, Ohbora A, Takeda Nm Fukui N, Kato T. Aging is a risk factor of non alcoholic fatty liver disease in pre-menopausal women. *World J Gastroenterol* 2012;18(3):237-43.
 55. Gutierrez-Grobe Y, Ponciano-Rodriguez G, Ramos MH, Uribe M, Mendez-Sanchez N. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, postmenopausal and polycystic ovary syndrome women. The role of estrogen. *Ann Hepatol* 2010;9(4):402-9.
 56. Jones ME, Thorburn AW, Britt KL, Hewitt KN, Wreford NG, Proietto J, et al. Aromatase-deficient (ArKO) mice have a phenotype of increased adiposity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:12735-40.
 57. Nemoto Y, Toda K, Ono M, Fujikawa-Adachi K, Saibara T, Onishi S, et al. Altered expression of fatty acid-metabolizing enzymes in aromatase-deficient mice. *J Clin Invest* 2000;105:1819-25.
-

58. Shimizu I, Ito S. Protection of estrogens against the progression of chronic liver disease *Hepatol Res* 2007;37(4):239-47.
 59. Sowers MF, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M, Li X, et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:895–901.
 60. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Change in energy balance and body composition et menopause. *Ann Intern Med* 1995;123:673-5.
 61. Mayes JS, Watson GH. Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity. *Obes Rev* 2004;5(4):197-216.
 62. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:226-31.
 63. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality. Sixteen years of follow-up in US women. *Circulation* 2008;117:1658-67.
 64. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor J, et al; for the Expert Panel/Writing Group. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;115:1481-1501.
 65. Schneider JG, Tompkins C, Blumenthal RS, Mora S. The metabolic syndrome in women. *Cardiol Rev* 2006;14:286-91.
 66. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Manag Care* 2002; 8(suppl 11):283-92.
 67. Ford ES, Giles WH, Mokad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.
-

68. Nahas EAP, Padoani NP, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Tardivo AP, Dias R. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric* 2009;12:431-8.
 69. NCEP Expert Panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood pressure in adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Adult Treatment Panel III (ATP III). *JAMA* 2001;285:2444-9.
 70. Millen BE, Pencina MJ, Kimokoti RW, Meigs JB, Ordovas JM, D'Agostino RB. Nutritional risk and the metabolic syndrome in women: opportunities for preventive intervention from the Framingham Nutrition Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84:434-41.
 71. Olufadi R, Byrne CD. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. *J Clin Pathol* 2008;61:697-706.
 72. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1999;15:539-53.
 73. IDF - International Diabetes Federation: the consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2005. www.idf.org.
 74. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
 75. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010;375(9710):181-3.
-

76. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem* 2005;51(6):931-8.
 77. Alberti KG, Eckel RH, Zimmet SM, Cleeman JI, Donato KA, Paul Z, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A Joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation. *Circulation* 2009;120(16):1640-5.
 78. Kirk EP, Klein S. Pathogenesis and pathophysiology of the cardiometabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009;11(12):761-5.
 79. Raimundo M, Lopes JA. Metabolic syndrome, chronic kidney disease and cardiovascular disease: a dynamic and life-threatening triad. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:747861.
 80. Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(1):S34-S38.
 81. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatol* 2003;37:917-23.
 82. Chen ZW, Chen LY, Dai HL, Chen JH, Fang LZ. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008;9(8):616-22.
-



2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Avaliar a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e suas repercussões em mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica.

2.2. Objetivos Específicos

2.2.1. Investigar os marcadores clínicos de risco para DHGNA em mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica.

2.2.3. Estudar a expressão dos marcadores inflamatórios da DHGNA em mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica.

.

3. Publicação

3.1. Artigo

Avaliação dos marcadores clínicos e inflamatórios na doença hepática gordurosa não alcoólica em mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica

Evaluation of clinical and inflammatory markers in nonalcoholic fatty liver disease in postmenopausal women with metabolic syndrome

Resumo

Objetivo: Avaliar marcadores clínicos e inflamatórios na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) em mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica (SM). **Métodos:** Estudo transversal, comparativo, envolvendo 180 mulheres na pós-menopausa (idade ≥ 45 anos e amenorréia ≥ 12 meses) acompanhadas em Ambulatório de Especialidades de Belo Horizonte, de janeiro de 2011 a agosto de 2012. Critérios de não inclusão: doença hepática (hepatites B e C, doença colestática, insuficiência hepática e tumor); uso de drogas que afetam o metabolismo hepático; etilistas; antecedente de HIV ou câncer; e obesidade mórbida. Foi diagnosticada SM na presença de três ou mais critérios: circunferência da cintura (CC) > 88 cm; triglicerídeos (TG) ≥ 150 mg/dL; HDL < 50 mg/dL; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg; glicemia ≥ 100 mg/dL. A DHGNA foi diagnosticada por meio da ultrassonografia abdominal. As participantes foram divididas em três grupos de acordo com a presença ou ausência de SM e/ou DHGNA: SM isolada (n=53); SM+DHGNA (n=67); sem SM ou DHGNA (controle, n=60). Foram realizadas avaliações clínicas, antropométricas e bioquímicas. O perfil inflamatório incluiu dosagens de adiponectina, interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α). Para análise estatística foram empregados os testes de Tukey, ANOVA, Qui-Quadrado, Correlação de Pearson e regressão logística (*odds ratio*-OR). **Resultados:** As mulheres com SM+DHGNA mostraram-se obesas e com maior CC quando comparadas as mulheres com SM e controle ($p < 0.05$). E apresentaram valores médios de glicemia e insulina superiores aos demais grupos, com resistência a insulina (RI) ($p < 0,05$). Observou-se elevação dos valores médios de IL-6 e TNF- α e redução da adiponectina entre as mulheres com SM isolada ou associada à DHGNA, quando

comparadas ao controle ($p < 0,05$). Em análise multivariada, as variáveis consideradas de risco para o desenvolvimento da DHGNA foram: elevação da pressão sistólica (OR 1.02, IC 95% 1.0-1.04); aumento de ALT/TGP (OR 1.03, IC 95% 1.00-1.06); circunferência da cintura elevada (OR 1.07, IC 95% 1.01-1.13); insulinemia (OR 1.12, IC 95% 1.04-1.19); HOMA-IR (OR 3.81, IC95% 2.01-7.13); e presença de SM (OR 8.68 IC 95% 3.3-24.1). A adiponectina foi considerada fator protetor (OR 0.88, IC 95% 0.80-0.96). Encontrou-se correlação negativa significativa entre a adiponectina com insulina ($r = -0.29$); TG ($r = -0.30$); CC ($r = -0.24$) e teste de RI ($r = -0.27$); e correlação positiva com HDL ($r = 0.21$) ($p < 0.05$). **Conclusões:** Em mulheres na pós-menopausa, a presença de SM, a obesidade abdominal e a resistência a insulina foram marcadores de risco para o desenvolvimento de DHGNA, por outro lado, valor elevado de adiponectina foi marcador de proteção.

Palavras-chave: Menopausa; Doença hepática gordurosa não alcoólica; Síndrome metabólica; Adiponectina.

Abstract

Objective: Assess clinical and inflammatory markers in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in postmenopausal women with metabolic syndrome (MS). **Methods:** Cross-sectional , comparative study involving 180 postmenopausal women (age ≥ 45 years and amenorrhea ≥ 12 months) followed at Clinic of Medical Specialties of Belo Horizonte, from January 2011 to August 2012. Criteria for exclusion were: liver disease (hepatitis B and C, cholestatic disease, and hepatic tumor), use of drugs that affect hepatic metabolism; alcoholics; history of HIV or cancer, and obesity. MS was diagnosed in the presence of three or more criteria: waist circumference (WC) > 88 cm, triglycerides (TG) ≥ 150 mg/dL, HDL < 50 mg/dL; blood pressure $\geq 130/85$ mmHg; glucose ≥ 100 mg/dL. NAFLD was diagnosed by abdominal ultrasonography. The participants were divided into three groups according to the presence or absence of MS and / or NAFLD: SM alone (n = 53), SM + NAFLD (n = 67), or NAFLD without MS (controls, n = 60). Anthropometric and biochemical evaluations were made. The inflammatory profile included measurements of adiponectin, interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α). Statistical analysis employed the Tukey test, ANOVA, chi-square, Pearson correlation, and logistic regression (odds ratio, OR). **Results:** Women with SM + NAFLD exhibited obesity and greater WC compared with women with MS and controls (p < 0.05) in addition to mean blood glucose and insulin levels higher than other groups, with insulin resistance (IR) (p < 0.05). Elevated values of IL-6 and TNF- α were observed as well as adiponectin reduction among women with MS alone or associated with NAFLD compared to controls (p < 0.05). In multivariate analysis, the variables considered at risk for the development of NAFLD were: elevated

systolic blood pressure (OR 1.02, 95% CI 1.0-1.04), increased ALT (OR 1.03, 95% CI 1:00 to 1:06); large waist circumference (OR 1.07, 95% CI 1:01 to 1:13), insulin (OR 1.12, 95% CI 1:04 to 1:19), HOMA-IR (OR 3.81, 95% CI 2:01 to 7:13), and presence of MS (OR 8.68 CI 3.3-24.1 95%). Adiponectin was considered a protective factor (OR 0.88, 95% CI 0.80-0.96). A significant negative correlation was found between adiponectin with insulin ($r = -0.29$), TG ($r = -0.30$), CC ($r = -0.24$) and test IR ($r = -0.27$) and positively correlated with HDL ($r = 0.21$) ($p < 0.05$). **Conclusions:** In postmenopausal women, the presence of MS, abdominal obesity and insulin resistance were markers of risk for the development of NAFLD, however, a high value of adiponectin was marker protection.

Introdução

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é considerada a causa mais comum de doença hepática crônica em países ocidentais^{1,2}. É conceituada como acúmulo de gordura no fígado, essencialmente triglicerídeos, em quantidade que exceda 5% dos hepatócitos^{3,4}. A prevalência de DHGNA varia de acordo com idade, sexo e etnia. Na população geral ocorre em 3% a 25%, com incidência de dois casos novos por 100 pessoas/ano⁵⁻⁷. Diferentemente do sexo masculino, a prevalência em mulheres eleva-se com a idade, em especial na pós-menopausa⁸. Essa maior prevalência em mulheres possivelmente estaria ligada as alterações fisiológicas em resposta ao hipotestosteronismo e mudanças na composição corporal⁹⁻¹¹. Em mulheres há vários fatores associados à DHGNA como idade, obesidade e síndrome metabólica¹². Em recente estudo realizado com 696 pacientes de ambos os sexos, os autores encontraram prevalência geral de 26,4% e entre os pacientes com síndrome metabólica (SM), a DHGNA ocorreu em 43-64%¹³. A DHGNA demonstra estar independentemente associada com diabetes, hipertrigliceridemia, redução do HDL, obesidade abdominal e resistência a insulina (RI). Tais achados estão entre os critérios utilizados no diagnóstico da SM^{5,14-16}. Esta é definida como conjunto de fatores de risco metabólico que incluem obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e disglicemia¹⁷. Acomete aproximadamente 30% da população de mulheres acima dos 50 anos, com aumento de três vezes o risco de morbimortalidade por doença cardiovascular (DCV)¹⁸⁻²⁰.

O modelo inicialmente proposto em 1998 para explicar a fisiopatologia do desenvolvimento da DHGNA é o chamado “modelo dos dois golpes” (*two hits*)^{3,21,22}. O primeiro golpe seria determinado pela resistência periférica à insulina. O segundo seria

proveniente do estresse oxidativo, decorrente do acúmulo progressivo de gordura no citoplasma dos hepatócitos. As citocinas, a hiperinsulinemia e a peroxidação lipídica têm sido aventadas como possíveis fatores etiológicos para a produção do estresse oxidativo^{1,3,16,21-24}. Por nova teoria a DHGNA se desenvolve com consequência de múltiplos “golpes” (“Multi Hit Hypothesis”), sendo que o inicial seria o defeito no metabolismo dos ácidos graxos livres (AGL)². O aumento dos AGL decorrente da obesidade e RI tem reconhecido papel na promoção direta do dano e esteatose hepática²⁵. Por outro lado, alteração no metabolismo dos AGL é provavelmente o principal fator envolvido na patogênese da disglícemia e dislipidemia associada à síndrome metabólica^{26,27}.

As adipocitocinas são mediadores moleculares associados com a obesidade visceral, e parecem ter papel decisivo na modulação da sinalização da insulina e na cascata inflamatória, duas condições centrais no acúmulo de gordura hepática²⁸. O tecido adiposo visceral é metabolicamente ativo, capaz de funcionar como órgão endócrino, secretando adipocitocinas importantes na regulação da sensibilidade à insulina. A gordura visceral disfuncional está associada com aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6) e com diminuição da secreção de adiponectina que reforça a RI. Assim, a gordura visceral desempenha papel crucial na patogênese da RI e da DHGNA^{4,9}. Pelo papel fundamental da RI na patogênese da SM, considera-se que a DHGNA seja manifestação hepática da SM^{25,29,30}.

Dados da literatura são escassos e mostram grande variação na prevalência da DHGNA em mulheres na pós-menopausa, de 15% a 57%^{12,31,32}. Assim como, há poucos dados da associação de DHGNA com a SM, sendo esta entidade reconhecido fator de risco para DCV, principal causa de morte em mulheres na pós-menopausa. Portanto,

torna-se importante o reconhecimento da DHGNA, causa comum de doença hepática crônica, especificamente em mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica. Baseado neste contexto o objetivo deste estudo foi avaliar os marcadores clínicos e inflamatórios da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) em mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica.

Métodos

Desenho do Estudo e Seleção da Amostra

Trata-se de estudo clínico, transversal e comparativo. O grupo populacional foi constituído de mulheres atendidas no Ambulatório de Climatério do Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte (BH), de janeiro de 2011 a agosto de 2012. Assumindo que os valores médios de adiponectina em mulheres na pós-menopausa tenham gerado o maior tamanho amostral entre os marcadores a serem investigados (comparando pacientes com doença hepática e pacientes normais)³³⁻³⁶ além de erros do tipo I de 5% e tipo II de 20%, encontrou-se a necessidade de avaliar, no mínimo, 50 pacientes em cada grupo. Foram incluídas mulheres com data da última menstruação há pelo menos 12 meses e idade ≥ 45 anos. Os critérios de não-inclusão foram: (1) etilistas: consumo de álcool acima de 20 gramas de etanol por dia; (2) história de doença hepática manifesta ou prévia: hepatites B e C, doença colestática, insuficiência hepática e tumores; (3) drogaditas; (4) usuárias de drogas que afetam o metabolismo hepático: amiodarona, tamoxifeno, glicocorticóides, diltiazem, metotrexate, ácido valpróico e drogas antiretrovirais; (5) cirurgias prévias bariátricas e/ou cirurgias no aparelho digestivo; (6) antecedente de Síndrome da imunodeficiência

adquirida (HIV), de hemocromatose, ou câncer; e (7) obesidade mórbida ($\text{IMC} \geq 40\text{kg/m}^2$). Critério de exclusão foi sorologia positiva para Hepatite B (HBs-Ag) e/ou C (Anti-HCV). Assim, foram incluídas 180 pacientes, divididas em três grupos de acordo com a presença ou ausência de SM e/ou DHGNA: grupo SM sem DHGNA ($n=53$); grupo SM com DHGNA ($n=67$); grupo sem SM ou DHGNA (controle, $n= 60$) (Figura 1). Foram esclarecidos, para as pacientes selecionadas, os objetivos e procedimentos a que seriam submetidas, e solicitadas assinaturas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), exigência da resolução nº 196/outubro/1996 do Conselho Nacional de Saúde, após aprovação por Comitê de Ética.

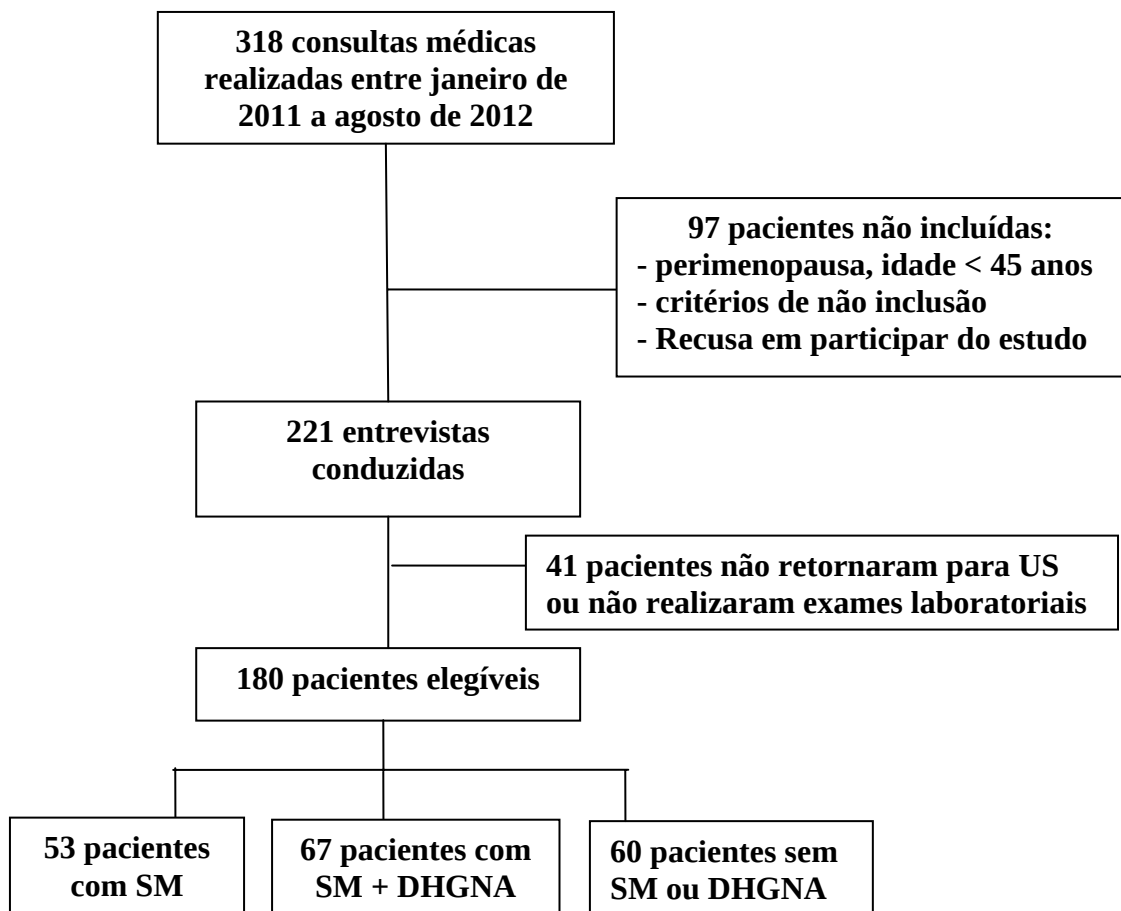


Figura 1- Fluxograma das pacientes incluídas no estudo.

Metodologia

Inicialmente, no dia da consulta, as pacientes foram submetidas à anamnese detalhada, exame clínico e ginecológico. Foram coletados, por meio de entrevista, os seguintes dados: idade, idade e tempo de menopausa, paridade, tabagismo, consumo de álcool, uso de terapia hormonal (TH), história de diabetes gestacional ou recém-nascido (RN) com peso acima de 4 kg, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes tipo II, dislipidemias, doença cardiovascular (DCV), doença hepática, litíase biliar, intervenções cirúrgicas e atividade física. A medida da pressão arterial foi aferida no braço direito com a paciente sentada, e o antebraço apoiado no nível do precórdio, palma da mão para cima e, com uso de esfigmomanômetro aneróide padrão. Foram consideradas ativas as mulheres que praticavam exercícios físicos aeróbicos pelo menos 30 minutos, cinco dias na semana (150/min/sem), de intensidade moderada e forma contínua ou exercícios de força muscular (resistência), por 20 minutos de duração, três vezes por semana^{37,38}. Foram consideradas com SM as mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos propostos pelo *US National Cholesterol Education Program(NCEP)/ Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III): circunferência da cintura >88 cm; triglicerídeos ≥ 150 mg/dL; HDL <50 mg/dL; pressão arterial sanguínea $\geq 130/85$ mmHg; glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ou sob tratamento^{26,39}.

Foram obtidos os seguintes dados para avaliação antropométrica: peso, altura, índice de massa corpórea ($IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$) e circunferência da cintura (CC). Para mensuração do peso, utilizou-se balança antropométrica tipo plataforma, graduada a cada 100g, capacidade até 150 kg, com precisão de 0,1kg, com a paciente descalça e com mínimo de roupa. A estatura foi determinada em estadiômetro vertical afixado a balança, com precisão de 0,1 cm, sendo a paciente orientada a manter-se em posição

ortostática, com braços ao lado do corpo, cabeça orientada a frente, descalça, mantendo os pés juntos. Foram empregados os critérios da *World Health Organization* de 2002 para classificação das pacientes, conforme o IMC: menor que 18,5 kg/m² como baixo peso, de 18,5-24,9 kg/m² normal, de 25-29,9 kg/m² sobrepeso, de 30-34,9 kg/m² obesidade grau I, de 35-39,9 kg/m² obesidade grau II e ≥ 40 kg/m² obesidade grau III. Para a medida da CC foi empregado o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, por meio de fita métrica inextensível milimetrada e com escala de 0,5 cm, da marca Lange®, com a paciente em posição ortostática; sendo considerada aumentada para mulheres, acima de 88 cm³⁹.

Para a realização dos exames laboratoriais, as pacientes foram orientadas a realizar jejum de 12 horas. Por meio de punção venosa, em sistema fechado a vácuo (*Vacutainer*®, *England*), amostra de sangue para as dosagens bioquímicas foi coletada em tubo com gel separador e centrifugada a 3000 rpm por dez minutos, para obtenção do soro, com uma amostra seguida de análise bioquímica imediata e outra congelada a -80°C até a leitura do perfil de citocinas. As avaliações bioquímicas foram realizadas pelo Laboratório do Centro de Especialidades Médicas (CEM) da Santa Casa de BH. Na análise bioquímica imediata foram dosados: glicemia, colesterol total (CT), HDL, triglicerídeos (TG), fosfatase alcalina (FA), aspartato aminotransferase (AST/TGO), alanina aminotransferase (ALT/TGP), gamaglutamiltransferase (GGT), sorologia para hepatite B e C, proteínas totais, e insulina. Com exceção da sorologia e insulina, todas as dosagens foram processadas pelo analisador bioquímico automático, modelo Vitros 950® pelo método colorimétrico de química seca (Johnson & Johnson, Rochester, NY, EUA). O LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald *et al.*⁴⁰, subtraindo-se do valor do CT, o HDL e o TG dividido por cinco ($LDL = CT - HDL - TG/5$). Os valores

considerados ótimos para o perfil lipídico e glicídico foram: CT < 200 mg/dL, HDL > 50mg/dL, LDL < 100 mg/dL, TG < 150 mg/dL, glicemia < 100mg/dL^{26,39}. E os demais valores de referência foram: FA de 36-126 U/L, AST/TGO de 14-36 U/L, ALT/TGP de 9-52 U/L, GGT de 12-43 U/L, proteínas totais de 6,3-8,2 g/dL. A sorologia para hepatite B e C, e a dosagem de insulina foram quantificadas pelo Sistema Immulite® (DPC®, USA), que emprega imunoensaio, em fase sólida, por quimioluminescência, para uso em analisador automático, designado para leitura quantitativa. As taxas de normalidades segundo o método empregado foram: hepatite B - AgHBS < 0,05 UI/ml, hepatite C- Anti-HCV < 0,09 UI/mL e insulina de 6,0 a 27,0 µIU/mL. Para a avaliação da resistência insulínica (RI) foi utilizado método baseado em medida estática com dois constituintes plasmáticos (insulina e glicemia de jejum). O HOMA-IR (*Homeostasis model assessment-Insulin Resistant*) foi calculado pela fórmula: Insulina mU/mL x glicemia de jejum mg/dL / 405. Valores que indicam RI foi definido como Homa-IR > 2,7⁴¹.

As dosagens de citocinas foram realizadas no Laboratório do Instituto de Ensino e Pesquisa (IEP) da Santa Casa de BH. Para determinação de adiponectina, TNF-α e IL-6 HS (*High Sensitivity*) aplicaram-se imunoensaios (*Human Total Adiponectin, Human TNFα e High Sensitivity Human IL-6*, quantikines Kits, R&D® Systems, Minneapolis, USA), pela técnica de ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*), em fase sólida, com duração de 5 horas, obedecendo às recomendações do fabricante dos Kits. Todas as dosagens foram realizadas em único momento, para evitar variações inter-ensaios, por único técnico especializado. Os coeficientes de variação intra-ensaio foram inferiores a 7%. E as sensibilidades analíticas foram: adiponectina de 0,079-0,891 ng/mL; TNF-α de 0,5-5,5 pg/mL; e IL-6 HS de 0,016-0,111 pg/mL.

A avaliação hepática foi realizada por meio da ultrassonografia abdominal pelo Centro de Diagnóstico por Imagem da Santa Casa de BH, pela manhã com a paciente em jejum. Ao ultrassom foram obtidas as seguintes imagens: visão sagital abrangendo o lobo direito do fígado e o rim ipsilateral; visão transversal do segmento esquerdo lateral do fígado e do baço; visão transversal do fígado e pâncreas; e alguma área focal de ecotextura alterada. A infiltração gordurosa do fígado foi graduada qualitativamente em 4 graus de acordo com a avaliação subjetiva e pelo contraste entre o parênquima hepático, o córtex renal e o baço em termos de ecogenicidade: grau zero, não observada; grau I, esteatose leve (< 30% de acometimento hepático); grau II, esteatose moderada (de 30 a 60%); grau III, esteatose grave (> 60%)⁴²⁻⁴⁴. Para realização da ultrassonografia foi utilizado o aparelho TOSHIBA NEMIO XG[®] (Toshiba[®], USA) com transdutor linear de 3,5 MHz para análise abdominal do fígado. Todos os exames de ultrassonografia foram realizados pelo mesmo examinador, com experiência em patologia hepática sem conhecimento dos dados das pacientes.

Análise Estatística

Foram verificadas as principais variáveis (marcadores clínicos, inflamatórios e ecográficos) que influenciam no risco para SM e DHGNA. Os resultados observados foram anotados em protocolos específicos e armazenados em banco de dados desenvolvido em planilha do software Microsoft Excel for Windows devidamente adaptado para a análise estatística. A partir dos dados foram construídas tabelas das variáveis quantitativas (média e desvio padrão) e categorizadas (frequência e porcentagem) segundo grupo de mulheres com síndrome metabólica isolada ou associada DHGNA e mulheres sem SM e/ou DHGNA, consideradas como controle. Na comparação das variáveis clínicas, antropométricas e bioquímicas entre os grupos,

utilizou-se o delineamento inteiramente casualizado (ANOVA) seguido do teste de comparação múltipla de Tukey para as variáveis com distribuição simétrica ou normal. Para as variáveis com distribuição assimétrica utilizou-se o mesmo delineamento com ajuste em distribuição gama seguido do teste de comparação múltipla de Tukey. A associação entre as características categóricas ou qualitativas foi analisada pelo Teste do Qui-quadrado ou Exato de Fisher de acordo com o parâmetro analisado. Foi realizada análise multivariada por regressão logística binária, considerando-se um nível de significância $p < 0,05$ e intervalo de confiança (IC) de 95%, com cálculo da respectiva *odds ratio* (OR), considerando o grupo de mulheres com a DHGNA como resposta comparada aquelas sem a doença como base, para se observar as possíveis associações existentes entre o de risco de DHGNA (variável dependente) e as variáveis influentes do risco (variáveis independentes), sendo ajustado para idade e peso (variáveis confundidoras). Foram testadas todas as variáveis clínicas (idade, tempo de menopausa, exercício físico, tabagismo, terapia hormonal, RN > 4 kg, presença de SM, IMC, CC, pressão arterial sistólica e diastólica) e laboratoriais (glicemia, insulina, HOMA-IR, colesterol total, HDL, LDL, TG, FA, ALT, GGT) através do ajuste do modelo de regressão logística múltipla utilizando procedimento “stepwise” para as variáveis que apresentaram diferença significativa. Apenas os resultados estatisticamente significativos não ajustados e ajustados foram apresentados. Para as variáveis adiponectina (Log), IL-6, TNF- α , HDL, TG, HOMA-IR e CC foram calculados Correlações de Pearson. E para adiponectina (valores em quartis) e a presença da DHGNA, a Correlação de Spearman. Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5% ou p-valor correspondente. As análises foram realizadas utilizando-se o programa *Statistical Analyses System* (SAS), versão 9.2, pelo Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu que deu o atendimento metodológico e conduziu os procedimentos estatísticos.

Resultados

A comparação das características clínicas e laboratoriais entre as mulheres na pós-menopausa com SM isolada (n=53) ou associada à DHGNA (SM+DHGNA, n= 67) e sem SM e/ou DHGNA (controle, n=60) estão apresentadas na Tabela 1. Observa-se que os grupos foram homogêneos para as variáveis: idade, tempo e idade da menopausa, paridade, e valores de CT, LDL, FA, AST/TGO, e proteínas totais ($p>0,05$). As mulheres com SM+DHGNA apresentaram valor médio de IMC compatível com obesidade ($31,5 \text{ kg/m}^2$), estatisticamente superior ao grupo controle ($26,1 \text{ kg/m}^2$) ($p<0,05$), porém sem diferença em relação ao grupo das mulheres com SM isolada ($29,5 \text{ kg/m}^2$). Em relação a CC, observou-se diferença significativa entre os grupos, sendo que os maiores valores foram encontrados nas mulheres com SM+DHGNA ($p<0,01$) (Tabela 1). Na avaliação bioquímica, os valores médios de HDL foram significativamente maiores no grupo controle quando comparados aos outros dois grupos ($p<0,01$). Com relação aos valores de triglicerídeos observou-se diferença significativa entre os grupos, sendo que as mulheres com doença hepática apresentaram valores séricos mais elevados em relação aos outros grupos ($p<0,05$). Nas mulheres com SM+DHGNA, os valores médios de glicemia e insulina foram significativamente superiores quando comparados aos demais grupos ($p<0,01$). Assim como, apresentaram valores do teste de HOMA-IR compatíveis com resistência a insulina ($>2,7$). Na avaliação dos marcadores de função hepática, GGT e ALT/TGP demonstraram diferença significativa entre os grupos, sendo mais elevado entre as mulheres com esteatose hepática ($p<0,05$). Na avaliação das citocinas, mulheres com SM isolada ou

associada à DHGNA apresentaram menores níveis séricos de adiponectina e maiores de IL-6 e TNF- α quando comparados ao controle ($p < 0.05$) (Tabela 1).

Na análise das características clínicas qualitativas (Tabela 2) não se observou diferenças significativas entre grupos quanto ao tabagismo, atividade física, história de recém-nascido com peso > 4 kg e uso atual de TH. Encontrou-se maior ocorrência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes tipo II entre as mulheres com SM isolada ou associada à DHGNA quando comparadas ao controle. A HAS ocorreu em 60,4% das mulheres com SM isolada e em 64,2% naquelas com doença hepática e o diabetes em 18,0 % e 23,9%, respectivamente. No grupo controle 33,3 % das mulheres eram hipertensas e não se observou nenhum caso de diabetes tipo II ($p < 0.05$).

Das 180 pacientes elegíveis do presente estudo, 67 (37,2 %) apresentaram diagnóstico ecográfico de esteatose hepática. A presença de esteatose moderada e/ou grave foi detectada em 38 mulheres (21,1 %). Em análise multivariada, as variáveis clínicas e laboratoriais consideradas de risco e, com significância estatística para o desenvolvimento da DHGNA foram pressão sistólica elevada, aumento ALT/TGP, circunferência da cintura aumentada, insulinemia, resistência a insulina avaliada pelo HOMA-IR e a presença de SM. Mesmo após ajustes para idade e peso, possíveis fatores confundidores, todas as variáveis acima mencionadas permaneceram como fatores de risco para o desenvolvimento da esteatose hepática. Por outro lado, a adiponectina foi considerada fator protetor (Tabela 3).

Na análise da associação entre a DHGNA e os valores séricos de adiponectina demonstrou-se que as mulheres sem doença hepática apresentam maiores valores de adiponectina quando comparadas aquelas com esteatose (Tabela 4). Observou-se correlação inversa entre adiponectina (valores em quartis) e a presença da DHGNA ($r =$

-0.308; valor de $p < .0001$). Nos menores quartis de adiponectina se concentraram as mulheres com DHGNA, já nos maiores observaram-se mulheres sem a doença hepática ($p = 0.0003$). Na associação entre os valores séricos de adiponectina com os achados ecográficos, encontrou-se que os valores médios foram superiores (11,45 $\mu\text{g/mL}$) entre as mulheres com ultrassonografia normal quando comparadas aquelas com esteatose moderada e/ou grave (7,6 $\mu\text{g/mL}$) ($p < 0.05$).

Na correlação entre a adiponectina e as variáveis clínicas e laboratoriais (Figuras 2 e 3), observou-se correlação inversa significativa entre o log de adiponectina com CC ($r = -0.243$; $p = 0.001$); TG ($r = -0.303$; $p < .0001$); teste de HOMA ($r = -0.267$; $p = 0.003$); insulina ($r = -0.289$; $p < .0001$). E correlação positiva com os valores séricos de HDL ($r = 0.206$; $p = 0.005$).

Tabela 1. Comparação das características clínicas e laboratoriais entre as mulheres na pós-menopausa com síndrome metabólica isolada (SM) ou associada doença hepática gordurosa não alcoólica (SM+DHGNA) e mulheres sem SM e/ou DHGNA (controle) (valores médios $\pm$ desvio padrão).

Variáveis	SM (n=53)	SM+DHGNA (n=67)	Controle (n=60)	Valor de p**
Idade (anos)	57.4 $\pm$ 8.6 ^a	56.8 $\pm$ 8.3 ^a	55.4 $\pm$ 8.5 ^a	0.420
Idade menopausa (anos)	47.9 $\pm$ 4.4 ^a	47.8 $\pm$ 3.7 ^a	47.5 $\pm$ 4.3 ^a	0.803
Tempo Menopausa (anos)	9.5 $\pm$ 8.4 ^a	9.0 $\pm$ 7.7 ^a	8.0 $\pm$ 7.6 ^a	0.291*
Paridade (nº de filhos)	3.2 $\pm$ 2.4 ^a	2.8 $\pm$ 2.0 ^a	2.8 $\pm$ 2.0 ^a	0.473
PA Sistólica (mmHg)	126.2 $\pm$ 22.8 ^a	136.0 $\pm$ 21.7 ^b	123.5 $\pm$ 17.0 ^a	<0.005
PA Diastólica (mmHg)	86.4 $\pm$ 16.7 ^a	88.3 $\pm$ 15.3 ^a	79.3 $\pm$ 11.9 ^b	<0.003
IMC (kg/m ²)	29.5 $\pm$ 4.7 ^a	31.7 $\pm$ 4.4 ^b	26.1 $\pm$ 4.2 ^c	<0.002
CC (cm)	98.3 $\pm$ 10.6 ^a	103.9 $\pm$ 11.3 ^b	89.5 $\pm$ 11.3 ^c	<0.001
Colesterol total (mg/dl)	212.4 $\pm$ 44.9 ^a	207.3 $\pm$ 39.2 ^a	219.4 $\pm$ 42.5 ^a	0.242
HDL (mg/dl)	47.9 $\pm$ 11.2 ^a	49.2 $\pm$ 13.0 ^a	60.1 $\pm$ 14.0 ^b	<0.001
LDL (mg/dl)	133.7 $\pm$ 40.2 ^a	125.5 $\pm$ 34.6 ^a	141.0 $\pm$ 38.9 ^a	0.058
Triglicerídeos (mg/dl)	157.6 $\pm$ 76.1 ^a	162.8 $\pm$ 69.2 ^a	92.8 $\pm$ 33.2 ^b	<0.001*
Glicemia (mg/dl)	98.6 $\pm$ 16.1 ^a	103.0 $\pm$ 18.5 ^a	87.2 $\pm$ 8.4 ^b	<0.001
Insulina (mg/dl)	9.6 $\pm$ 4.9 ^a	15.0 $\pm$ 8.5 ^b	7.0 $\pm$ 3.8 ^c	<0.001
HOMA-IR	2.4 $\pm$ 1.4 ^a	4.0 $\pm$ 2.8 ^b	1.5 $\pm$ 0.9 ^c	<0.001
FA (U/L)	121.1 $\pm$ 47.8 ^a	112.9 $\pm$ 41.5 ^a	104.5 $\pm$ 40.7 ^b	0.003*
GGT (U/L)	43.04 $\pm$ 31.8 ^a	53.3 $\pm$ 30.6 ^b	37.0 $\pm$ 24.9 ^a	0.004*
AST (U/L)	22.1 $\pm$ 9.1 ^a	24.4 $\pm$ 8.3 ^a	22.6 $\pm$ 6.5 ^a	0.147
ALT (U/L)	28.6 $\pm$ 13.5 ^a	36.6 $\pm$ 14.4 ^b	31.9 $\pm$ 12.3 ^a	0.049
Proteínas totais (g/dl)	7.3 $\pm$ 0.6 ^a	7.6 $\pm$ 0.6 ^a	7.3 $\pm$ 0.9 ^a	0.115
Adiponectina (µg/ml)	9.66 $\pm$ 5.32 ^a	8.05 $\pm$ 4.15 ^b	13.45 $\pm$ 5.65 ^c	<0.04
IL-6 (pg/ml)	4.12 $\pm$ 5.43 ^a	5.39 $\pm$ 7.15 ^a	2.44 $\pm$ 3.25 ^b	<0.003
TNF-alfa (pg/ml)	2.84 $\pm$ 6.54 ^a	3.36 $\pm$ 8.18 ^a	2.08 $\pm$ 2.50 ^b	0.024

DP, desvio-padrão; PA, pressão arterial; IMC, índice de massa corpórea; CC, circunferência da cintura; HDL, *high-density lipoprotein*, LDL, *low-density lipoprotein*; Homa-IR, *Homeostasis model assessment-Insulin Resistant*; Hb, hemoglobina; FA, fosfatase alcalina; gama-GT; AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase.

p-valor mostra a diferença significativa entre os grupos, letras iguais $p > 0.05$ e letras diferentes $p < 0.05$ (ANOVAou Distribuição Gama*, seguida de Teste de Tukey).

Tabela 2. Associação entre as características clínicas qualitativas quanto à presença de síndrome metabólica isolada (SM) ou associada doença hepática gordurosa não alcoólica (SM+DHGNA) e mulheres sem SM e/ou DHGNA (controle).

Variáveis	SM (n=53)	SM+DHGNA (n=67)	Controle (n=60)	Valor de p
Tabagismo atual				0.373*
Sim	9 (17.0)	8 (11.9)	5 (8.3)	
Não	44 (83.0)	59 (88.1)	55 (91.7)	
Exercício físico				0.242*
Sim	9 (17.0)	12 (17.9)	16 (27.2)	
Não	44 (83.0)	55 (82.1)	43 (72.8)	
TH atual				0.112**
Sim	3 (5.7)	1 (1.5)	6 (10.0)	
Não	50 (94.3)	66 (98.5)	54 (90.0)	
RN > 4 Kg				0.329**
Sim	3 (5.7)	9 (13.4)	5 (8.3)	
Não	50 (94.3)	58 (86.6)	55 (91.7)	
HAS				0.001*
Sim	32 (60.4)	43 (64.2)	20 (33.3)	
Não	21 (39.6)	24 (35.8)	40 (66.7)	
Diabetes				0.004*
Sim	9 (17.0)	16 (23.9)	0 (0.0)	
Não	44 (83.0)	51 (76.1)	60 (100.0)	

Valor expresso em número e porcentagem entre parênteses.

SM, síndrome metabólica; TH, terapia hormonal; RN, recém-nascido; HAS, hipertensão arterial sistêmica.

*Diferença estatística entre os grupos se $p < 0.05$ (Teste do Qui-quadrado)

**Diferença estatística entre os grupos se $p < 0.05$ (Teste Exato de Fisher)

Tabela 3. Análise multivariada em função das variáveis clínicas e laboratoriais influentes no risco para doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) nas 180 mulheres na pós-menopausa.

Variáveis#	OR (IC 95%)	Valor de p*	OR (IC 95%)**	Valor de p*
PA Sistólica (mmHg)	1.02 (1.0-1.1)	0.038	1.02 (1.0-1.04)	0.041
CC (cm)	1.05 (1.01-1.08)	0.007	1.07 (1.01-1.13)	0.010
ALT (U/L)	1.03 (1.0-1.06)	0.034	1.03 (1.00-1.06)	0.029
Insulina (mg/dl)	1.12 (1.04-1.19)	0.001	1.12 (1.04-1.20)	0.001
HOMA-IR	5.22 (2.73-10.0)	<.0001	3.81 (2.01-7.13)	<.0001
Adiponectina (µg/ml)	0.89 (0.82-0.97)	0.012	0.88 (0.80-0.96)	0.005
Presença da SM	12.2 (4.8-30.6)	<.0001	8.68 (3.30-24.1)	<.0001

OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança; PA, pressão arterial; FA, fosfatase alcalina; CC, circunferência da cintura, SM, síndrome metabólica.

#Apresentados apenas os resultados estatisticamente significativos; demais variáveis não mostraram significância.

* p<0.05 (regressão logística). ** Ajustado para idade e peso

Tabela 4. Análise da associação entre a DHGNA e os valores de adiponectina (µ/ml) entre as 180 mulheres na pós-menopausa.

Valores Adiponectina	Quartil 1 < 6.38	Quartil 2 6.38-9.11	Quartil 3 9.12-13.02	Quartil 4 >13.02	Valor de p*
DHGNA					0.0003
Ausente	16 (9.0)	26 (14.6)	33 (18.5)	34 (19.1)	
Presente	28 (15.7)	19 (10.7)	11 (6.2)	11 (6.2)	

Valores expressos em número e porcentagem entre parênteses.

*Diferença estatística p < 0.05 (Teste do Qui-Quadrado)

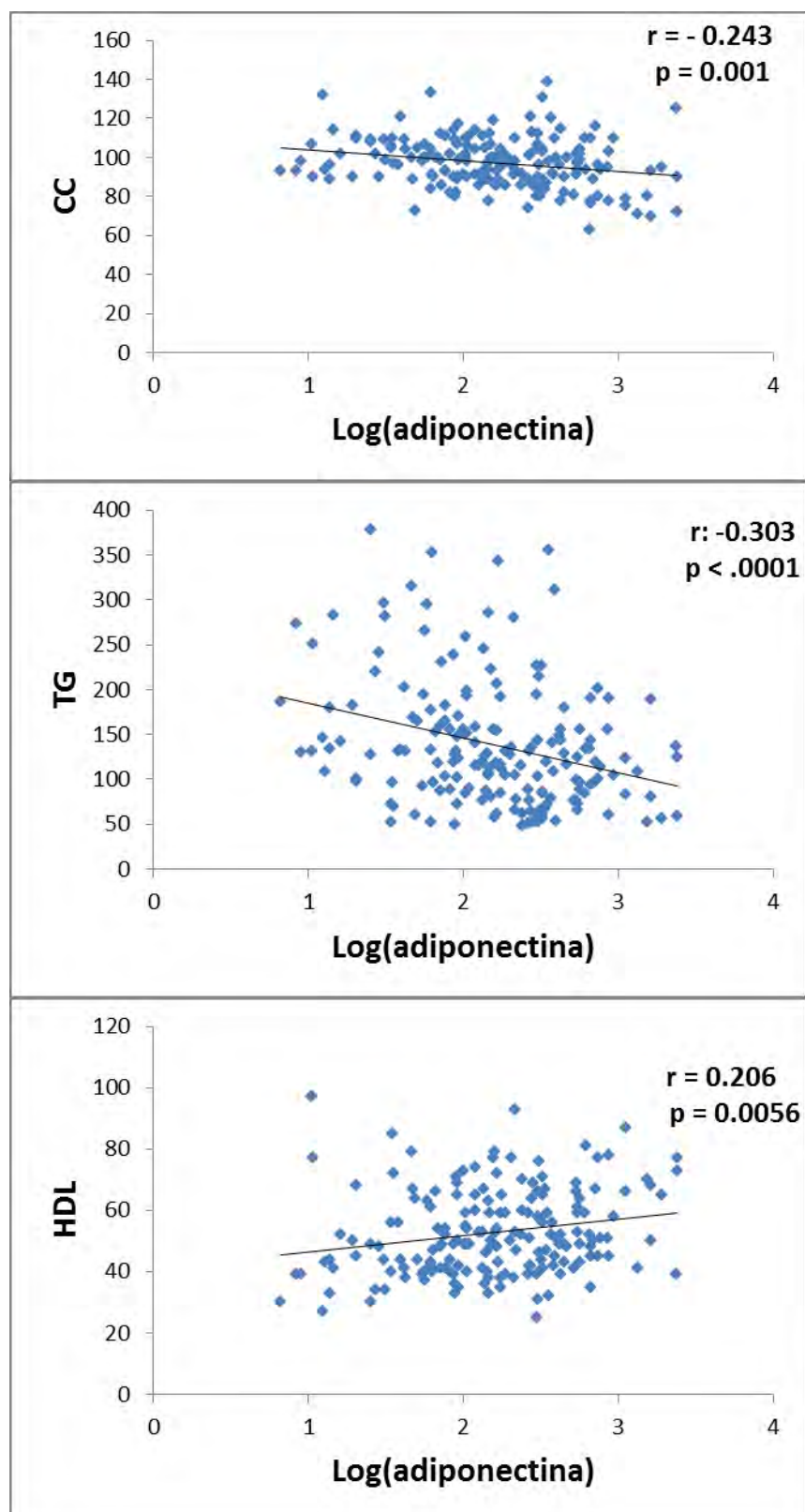


Figura 2. Correlações entre o log de Adiponectina com as variáveis, circunferência da cintura (CC), triglicerídeos (TG) e HDL.

*Diferença estatística se $p < 0.05$ (Correlação de Pearson)

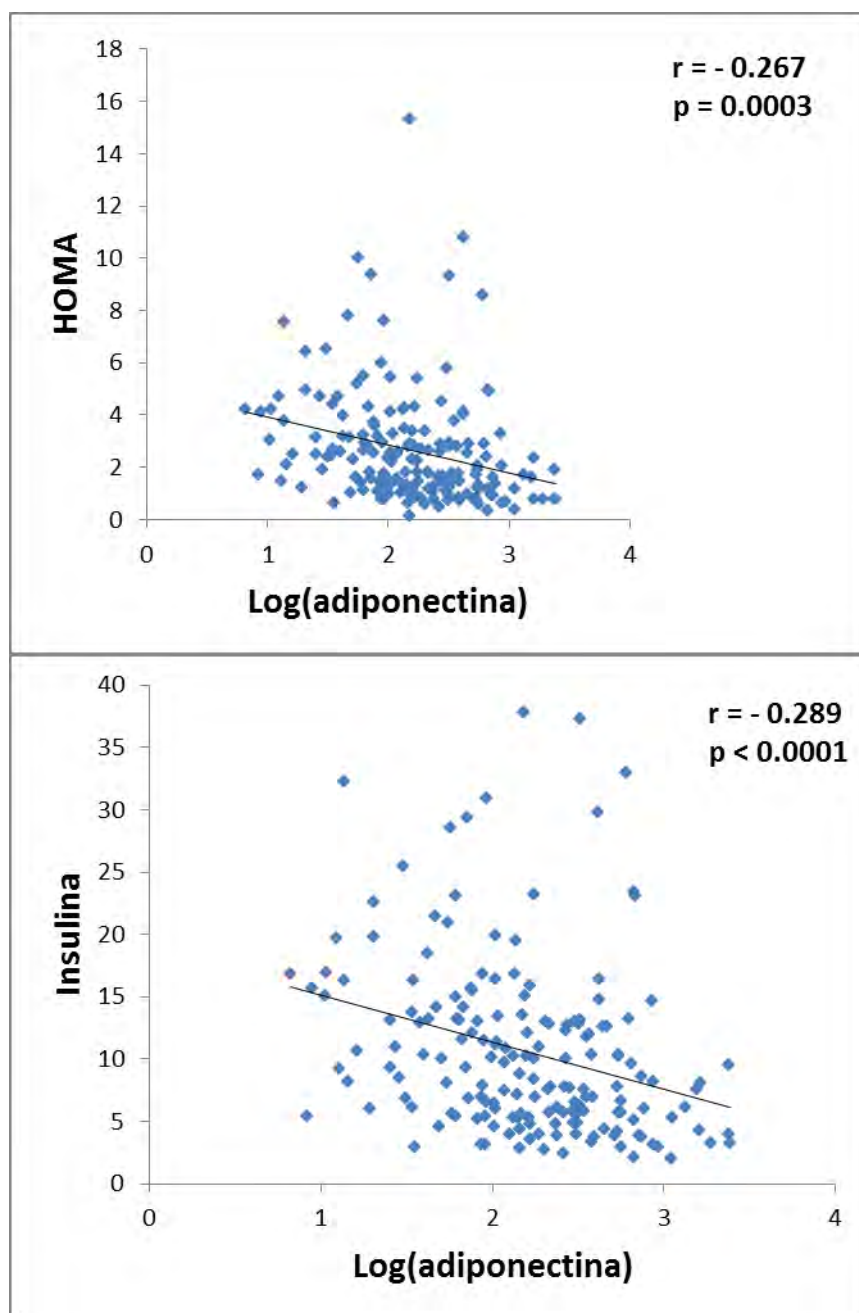


Figura 3. Correlações entre o log de Adiponectina com as variáveis, insulina e teste de HOMA.

*Diferença estatística se $p < 0.05$ (Correlação de Pearson)

Discussão

A DHGNA é considerada a causa mais comum de doença hepática crônica em países ocidentais^{1,2}, sendo reconhecida como manifestação hepática da SM^{5,29,30}. Na presente pesquisa, a presença de SM, a obesidade abdominal, a resistência à insulina pelo HOMA-IR e a insulinemia foram marcadores de risco para o desenvolvimento de DHGNA, por outro lado, valor elevado de adiponectina foi marcador de proteção; sugerindo a necessidade e a importância do monitoramento desses componentes no rastreamento da doença hepática em mulheres na pós-menopausa. E salientando que a DHGNA ocorreu na ausência de outros dados sugestivos de doença hepática.

No presente estudo detectou-se uma ocorrência de 37,2 % de esteatose hepática entre as mulheres na pós-menopausa. Estes dados estão de acordo com a prevalência encontrada em estudos populacionais, com indivíduos de ambos os sexos, em torno de 20-40%⁵⁻⁸. Pesquisa brasileira, avaliando 139 pacientes (20 homens e 119 mulheres, idade > 55 anos), demonstrou o diagnóstico ultrassonográfico de DHGNA em 35,2%⁴⁵. Não foram encontrados dados específicos em mulheres brasileiras na pós-menopausa para comparação dos nossos resultados. Estudo realizado com 1829 mulheres japonesas submetidas à avaliação hepática ultrassonográfica, investigou a relação entre idade e estado menopausal sobre a DHGNA, que foi diagnosticada em 6% de mulheres na pré-menopausa, 14% na pós-menopausa com idade entre 50-59 anos e 18,9% entre 60-80 anos. A idade, a presença da SM e o ganho de peso foram fatores independentes de risco¹². Dados esses em concordância com os resultados da atual pesquisa.

Em mulheres mexicanas, a prevalência encontrada em estudo transversal foi de 32,2% na pré-menopausa (n=90) e 57,9% na pós-menopausa (n=57). Os autores sugerem que o estrogênio teria papel protetor na DHGNA em mulheres³². Estudos experimentais demonstram que a esteatose hepática ocorreu espontaneamente em camundongos aromatase-deficientes (incapazes de produzir estrogênio) e com prejudicada β -oxidação hepatocelular⁴⁶. Nesses, a reposição de estradiol diminuiu a esteatose hepática e restaurou a função mitocondrial e peroxissomal de β -oxidação⁴⁷. O estradiol é considerado importante antioxidante e, como demonstrado em modelos animais, suprime a fibrose hepática, e atenua a ativação das células estreladas (*"hepatic stellate cells"*) impedindo a produção de formas reativas de oxigênio⁴⁸. Outra importante atividade do estradiol ocorre sobre a expressão hepática dos genes das apoproteínas que resultam na diminuição das concentrações do LDL e aumento do HDL³². Estudo duplo cego placebo-controlado, avaliando a função hepática de 30 mulheres diabéticas submetidas à TH (1mg de estradiol e 0,5mg de noretisterona) ou placebo por seis meses, demonstraram redução no valores de ALT, AST e GGT entre as usuárias de TH⁴⁹. No presente estudo, maior número de mulheres sem a doença hepática fazia uso atual de TH, quando comparadas aquelas com SM e DHGNA, contudo sem diferença significativa entre os grupos, possivelmente pelo pequeno número de usuárias (5,6%). Estudos controlados e randomizados são necessários para determinar a real influência da TH em mulheres na pós-menopausa sobre a DHGNA.

Entre as participantes deste estudo 32,7% foram consideradas sobrepeso e 42,2% obesas, sendo que aquelas com diagnóstico de SM associada à DHGNA tinham valores médios do IMC compatível com obesidade. A DHGNA está consistentemente associada com obesidade em 60-95% dos casos, diabetes tipo II em 28-55% e dislipidemia em 27-

92%⁵⁰. Em mulheres, com o advento da menopausa são frequentes o ganho de peso e as modificações na distribuição da gordura corporal⁵¹. Há aumento do depósito de gordura no tronco influenciado pelo hipoestrogenismo e hiperandrogenismo relativo^{10,52}. Conseqüentemente associa-se com o modelo de obesidade em que alta proporção de gordura corporal está depositada no tronco e abdome^{51,53}. Na presente pesquisa 78,6% das mulheres apresentaram valores elevados de circunferência da cintura (acima de 88 cm). Esta elevada ocorrência de obesidade abdominal dá-se pelo fato de tratar de grupo específico de mulheres na pós-menopausa. Estudo brasileiro, com 368 mulheres na pós-menopausa com idade entre 40-75 anos, observou aumento da cintura em 62,5%, sendo diagnosticado a SM em 39,6% das participantes¹⁹. Em outra pesquisa com 272 mulheres na pós-menopausa (50-60 anos), os autores encontraram que 76% das mulheres tinham IMC acima de 25Kg/m² com cintura maior que 88cm e em somente 5% o IMC e a cintura estavam na faixa de normalidade⁵⁴.

A associação da DHGNA e da SM pode ser comprovada pelo fato que pacientes com esteatose hepática apresentam fatores de risco que fazem parte dos critérios utilizados para o diagnóstico desta síndrome^{15,23,55,56}. Assim, o desenvolvimento da DHGNA está estreitamente associado com a SM. Em estudo transversal que avaliou 304 pacientes de ambos os sexos com DHGNA, demonstrou que a SM ocorreu em 53% dos pacientes e que naqueles com esteatohepatite a ocorrência de SM foi maior (88%); concluindo que a SM é fator de risco para doença hepática⁵⁷. Em estudo realizado com 26.527 pacientes de ambos os sexos, a prevalência de DHGNA entre as mulheres foi de 15,6%, sendo que a incidência de SM nestas foi de 33,8%. Em mulheres sem esteatose hepática, a SM ocorreu em apenas 10,6%³¹. No presente estudo avaliando possíveis variáveis clínicas e laboratoriais influentes no risco para DHGNA observou-se que a

elevação da pressão sistólica, a insulinemia, a resistência a insulina pelo HOMA-IR e a medida da cintura foram consideradas variáveis de risco para o desenvolvimento de DHGNA, assim como são critérios para SM. Portanto, quando se analisou a presença da SM, houve forte associação desta com a DHGNA (OR=8,68), em concordância com a literatura, apesar de serem escassos os estudos realizados especificamente em mulheres na pós-menopausa^{32,58}. Em estudo multicêntrico espanhol realizado em população de ambos os sexos, idade entre 15 e 85 anos, os autores encontraram associação entre DHGNA e SM avaliada pelos critérios do NCEP/ATPIII, sendo que no grupo de mulheres o risco foi elevado (OR=6,73)¹³. Em outro estudo populacional, em que se avaliaram 392 mulheres japonesas na pós-menopausa, também demonstrou que a presença de SM foi fator de risco (OR=4,87) para a ocorrência da DHGNA¹².

É conhecida a relação direta que existe entre a obesidade e o desenvolvimento de RI com a SM e a alta prevalência de DHGNA na população geral^{12,14,16}. Nesta presente pesquisa, a presença da DHGNA em mulheres com SM foi significativamente associada com marcadores clínicos e laboratoriais compatíveis com a ação da insulina prejudicada, como a obesidade e deposição central de gordura pelo aumento da circunferência da cintura, valores da glicemia e insulinemia elevados, com consequente presença de resistência insulínica pelo HOMA-IR apenas no grupo de mulheres com SM e doença hepática. Esses dados estão de acordo com a literatura, em que RI parecer tem papel central na patogênese da DHGNA e da SM^{1,15,21,23,50}. A resistência insulínica no tecido adiposo é primordial para o aumento do fluxo de ácidos graxos livres (AGL) para o fígado^{4,28}. Por outro lado, o desenvolvimento da esteatose hepática é dependente desse fluxo de AGL, principalmente derivados da lipólise dentro dos adipócitos (hidrólise dos ácidos graxos e glicerol dos triglicerídeos), e em menor escala dos

lipídios provenientes da dieta. Os AGL, por sua vez, são também capazes de se ligar aos receptores do sistema imune, tais como os “*Toll-Like*”, ativar a apoptose celular, induzir estresse oxidativo, produzir citocinas e espécies reativas de oxigênio e, diretamente interferir com a sinalização da insulina²⁸.

O aumento dos AGL decorrente da obesidade e RI tem reconhecido papel na promoção direta do dano hepático, aumentando o estresse oxidativo por meio da ativação de vias inflamatórias^{25,59}. Na avaliação dos marcadores inflamatórios do presente estudo, demonstrou-se que as pacientes com SM isolada ou associada à DHGNA apresentaram valores elevados de IL-6 e TNF- α , e reduzidos da adiponectina, quando comparadas aquelas sem a doença. Até o presente momento não há dados na literatura que avaliam o perfil inflamatório especificamente de mulheres na pós-menopausa com SM associada à DHGNA para comparação dos resultados encontrados nesta pesquisa. Contudo, se reconhece que as adipocitocinas são capazes de modificar a sensibilidade à insulina⁶⁰, e portanto exercer efeito sobre a DHGNA e a SM^{35,50}. Além disso, adiponectina parece exercer efeito anti-inflamatório e a IL-6 e o TNF- α efeitos pró-inflamatórios no tecido hepático⁵⁰. Estudo prospectivo avaliou o perfil inflamatório e sua relação com a adiposidade visceral de 69 mulheres norte-americanas acompanhadas do estado pré-menopausa (45-55 anos) para pós-menopausa (49-60 anos). O ganho de gordura intra-abdominal com o advento da menopausa correlacionou positivamente com a leptina e negativamente com a adiponectina. Não foi demonstrada correlação com a IL-6 e TNF- α ¹⁰. No presente estudo, apesar de maiores valores de IL-6 e TNF- α entre as mulheres com SM isolada ou associada à DHGNA, demonstrando perfil inflamatório destas, não foi observada associação com a doença hepática propriamente. Estudo prévio demonstrou que valores elevados de IL-6 e TNF- α

parecem estar relacionados à fibrose hepática, estágio mais avançado da DHGNA⁶¹. Na presente pesquisa apenas 13,4% apresentavam esteatose classificada como grave ao ultrassom.

Dados provenientes de estudos, tanto em animais quanto em humanos, demonstraram importante papel da adiponectina na fisiopatologia da RI e diabetes⁶²⁻⁶⁴, no metabolismo lipídico^{10,65,66} e no processo inflamatório⁶⁷. Pesquisa avaliando o grau histológico inflamatório do fígado de 37 mulheres e 32 homens demonstrou que pacientes com DHGNA e maior grau de inflamação apresentaram menores valores de adiponectina⁶⁶. Esta é uma proteína sintetizada no tecido adiposo, que regula a gordura hepática e tem efeito antiesteatótico e antiinflamatório no fígado, pelo seu efeito na sensibilização a insulina⁶⁸⁻⁷⁰. Portanto, tem relação inversa com obesidade, distribuição da gordura corpórea, RI e aterosclerose^{9,54,71}. No presente estudo, os valores de adiponectina apresentaram correlação negativa com a circunferência da cintura e com os valores de TG, insulina e HOMA-IR. E correlação positiva com os valores de HDL que está de acordo dados da literatura^{35,54,65-67,72,73}. A associação entre os baixos valores de adiponectina e HOMA-IR - medida indireta de resistência insulínica - reforça a hipótese que ambos, podem estar independentemente envolvidos na fisiopatologia da DHGNA e SM⁷⁴. Estudo populacional holandês envolvendo 2256 participantes de ambos os sexos, avaliou a relação entre os valores de adiponectina e a SM. Baixos valores plasmáticos de adiponectina se associaram com o aumento da prevalência de SM, especialmente em mulheres na pós-menopausa³⁶. Entre as participantes da presente pesquisa, aquelas com SM apresentaram menores valores de adiponectina (9,66 µg/mL) quando comparadas as pacientes do grupo controle (13,45 µg/mL). Estes achados estão de acordo com outro estudo⁷².

Neste estudo observou-se correlação negativa entre os valores de adiponectina e a DHGNA em mulheres na pós-menopausa com SM, estando em concordância com pesquisas anteriores^{75,76}. Valores reduzidos da adiponectina detectados nas pacientes deste estudo com DHGNA (8,05 µg/mL) quando comparadas àquelas sem esteatose hepática (13,45 µg/mL) podem ser causados pela ausência do efeito protetor sobre o fígado determinado por essa proteína, o que já foi observado por outros autores^{23,28,65,66,77}. Recente metanálise demonstrou valores significativamente inferiores de adiponectina em pacientes com DHGNA quando comparado aqueles sem doença hepática⁷⁸. Um dado observado nesta pesquisa foi que mulheres com diagnóstico ecográfico de esteatose hepática moderada e/ou grave apresentaram valores de adiponectina inferiores (7,6 µg/mL) àquelas com ultrassonografia normal (11,45 µg/mL) independentemente da presença ou não de SM. Apesar de não ter sido realizado a biópsia, esses resultados são preocupantes quanto à possível associação com esteatohepatite, sendo pacientes que necessitam avaliação adicional da doença hepática. Estudo prévio observou que pacientes com EHNA apresentaram valores séricos de adiponectina < 10 µg/mL e HOMA > 3⁷⁴. A hipoadiponectinemia pode ter importante papel na fisiopatologia da progressão da DHGNA para EHNA⁷⁸.

Os dados desta pesquisa podem ser limitados, pois se trata de estudo de corte transversal e pela amostra ser composto de mulheres atendidas em Ambulatório Especializado de Assistência ao Climatério, o que impede fazer inferências de causalidade à população geral. Assim como, pode-se descrever o viés recordatório quanto à ingestão de bebida alcoólica, que apenas foi avaliada na entrevista. Outra limitação foi à utilização da ultrassonografia como método diagnóstico para esteatose hepática, por ser técnica operador-dependente, e com baixa sensibilidade nos pequenos

graus de esteatose e em pacientes com obesidade mórbida^{6,79}. No presente estudo, todos os exames foram realizados por único avaliador especializado e, pacientes com IMC > 40kg/m² foram excluídas. Recente metaanálise demonstrou que a ultrassonografia abdominal é técnica de imagem confiável na detecção da esteatose hepática, comparada com a histologia e outros métodos de imagem (tomografia e ressonância), apresentando sensibilidade de 84,8% e especificidade de 93,6% para detecção de esteatose com infiltração hepática acima de 20-30%. Sendo método de escolha para rastreamento de DHGNA em estudos populacionais e na clínica diária⁸⁰. Por outro lado, a identificação de pacientes com esteatohepatite requer a biópsia hepática considerada padrão-ouro⁸¹. Contudo é procedimento invasivo e seus resultados não influenciam no tratamento da maioria dos casos, apenas proporcionam informações de prognóstico⁶. Fatores de risco e marcadores diagnósticos não invasivos têm relevância e devem ser identificados com objetivo de evitar procedimentos invasivos, caros e de risco para as pacientes.

Como ponto importante do estudo, trata-se de investigação sobre a SM e DHGNA e marcadores inflamatórios especificamente em mulheres na pós-menopausa, grupo considerado de risco para ambas as doenças e com poucos dados na literatura. Seguindo tendência mundial, o excesso de peso entre mulheres brasileiras aumentou de 28,7% em 1974-75 para 48% em 2008-09; e a obesidade cresceu duas vezes de 8% para 16,9%⁸². No presente estudo, aliado a obesidade e RI, a DHGNA ocorreu em 37,2% das mulheres na ausência de sinais sugestivos de doença hepática. Assim, o ginecologista precisa estar em alerta para o diagnóstico inicial e para primeira abordagem desse grupo de mulheres acometidas pela DHGNA. É oportunidade de introduzir medidas terapêuticas, estimulando a perda de peso, a prática de atividade física e mudança para hábitos alimentares mais saudáveis. O impacto desse primeiro contato entre o

ginecologista e a paciente refletirá na qualidade de vida e sobrevida de mulheres na pós-menopausa, assim como nos custos de saúde pública advindos com o diagnóstico da DHGNA.

Em conclusão, conforme demonstrado no presente estudo, pacientes na pós-menopausa com síndrome metabólica, obesidade central, resistência à insulina e hipoadiponectina apresentam elevado risco de desenvolver a DHGNA; sugerindo a necessidade e a importância do monitoramento desses marcadores clínicos e inflamatórios no rastreamento da doença hepática em mulheres na pós-menopausa.

Referências Bibliográficas

- www.cdc.gov/physicalactivity/ acessado em janeiro de 2010.
39. NCEP Expert Panel on the detection, evaluation, and treatment of high blood pressure in adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Adult Treatment Panel III (ATP III). JAMA 2001;285: 2444-9.
 40. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18:499-502.
 41. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixture population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. Diabetes Res Clin Pract 2006;72(2): 219-20.
 42. Tchelepi H, Ralls PW, Radin R and Grant E. Sonography of diffuse liver disease. J Ultrasound Med 2002; 21:1023-32.
-

43. Osawa H, Mori Y. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. *J Clin Ultrasound* 1996;24(1): 25-9.
 44. Kauffman RP, Baker VM, Di Marino P, Gimpel T, Castacrane VD. Polycystic ovary syndrome and insuline resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1359-62.
 45. Karnikowski M, Cordova C, Oliveira RJ, Karnikowski MGO, Nóbrega OT. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults. *Sao Paulo Med J* 2007;125(6):333-7.
 46. Jones EEM, Thorburn AW, Britt KL, Hewitt KN, Wreford NG, Proietto J, et al. Aromatase-deficient (ArKO) mice have a phenotype of increased adiposity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(23):12735-40.
 47. Nemoto Y, Toda K, Ono M, Fujikawa-Adachi K, Saibara T, Onishi S, et al. Altered expression of fatty acid-metabolizing enzymes in aromatase-deficient mice. *J Clin Invest* 2000;105:1819-25.
 48. Shimizu I, Ito S. Protection of estrogens against the progression of chronic liver disease. *Hepatol Res* 2007;37(4):239-47.
 49. McKenzie J, Fisher BM, Jaap AJ, Stanley A, Kenneth P and Sattar N. Effects of HRT on liver enzyme levels in women with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol* 2006;65:40-4.
 50. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatol* 2005;42:987-1000.
-

51. Sowers MF, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M, Li X, et al. Changes in body composition in women over six years at idlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:895-901.
 52. Mayes JS, Watson GH. Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity. *Obes Rev* 2004;5(4):197-216.
 53. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:226-31.
 54. Milewicz A, Jedrzejuk D, Dunajska K, Lwow F. Waist circumference and serum adiponectin levels in obese and non-obese postmenopausal women. *Maturitas* 2010; 65(3):272-5.
 55. Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(1):S34-S38.
 56. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C and Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 Special Conference. *J Hepatol* 2010;53:372-84.
 57. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatol* 2003;37: 917-23.
 58. Wong VW, Chu WC, Wong GL, Chan RS, Chim AM, Ong A, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut* 2012;61(3):409-15.
-

59. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43: S99-112.
 60. Arner P. Insulin resistance in type 2 diabetes – role of the adipokines. *Curr Mol Med* 2005;5:333-9.
 61. Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:412-21.
 62. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360:57-8.
 63. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002;51:1884-8.
 64. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):447-52.
 65. Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, et al. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(1):113-8.
 66. Aygun C, Senturk O, Hulagu S, Uraz S, Celebi A, Konduk T et al. Serum levels of hepatoprotective peptide adiponectin in non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:175-80.
-

67. Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8): 4542-8.
 68. Yoda-Murakami M, Taniguchi M, Takahashi K, Kawamata S, Saito K, Choi-Miura NH, et al. Change in expression of GBP28/adiponectin in carbon tetrachloride-administrated mouse liver. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;285:372-7.
 69. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KSL and Cooper GJS. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003;112:91-100.
 70. Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia* 2012;55(9):2319-26.
 71. Mantzoros, Florencia Ziemke and Christos S. Adiponectina in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr* 2010;91(suppl):258s-61.
 72. Santaniemi M, Kesäniemi YA, Ukkola O. Low plasma adiponectin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006;155:745-50.
 73. Rouen PA, Lukacs JL, Reame NE. Adipokine concentrations in nonobese women: a study of reproductive aging, body mass index, and menstrual cycle effects. *Biol Res Nurs* 2010;12(1):54-61.
 74. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Krocketos A and George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alfa or adiponectin? *Hepatology* 2004;40:46-54.
 75. Bajaj M, Suraamornkul S, Piper P, Hardies LJ, Glass L, Cersosimo E, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:200-6.
-

76. Turer AT, Browning JD, Ayers CR, Das SR, Knera A, Vega GL, et al. Adiponectin as an independent predictor of the presence and degree of hepatic steatosis in the Dallas Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E982-E6.
 77. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waaki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Med* 2002;8(11):1288-95.
 78. Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG, Zavos C and Kountouras J. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2011;60(3):313-26.
 79. Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Katsnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *Am J Roentgenol* 2007;189(6): W320-3.
 80. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Clark JM. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011;54(3):1082-90.
 81. AGA (American Gastroenterological Association). American Gastroenterological Association Medical Position Statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol* 2002;123:1702-4.
 82. IBGE. POF (Pesquisa de Orçamentos Familiares) 2008-2009. <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/> acessado em 26 de outubro de 2012.
-



4. Conclusões

No presente estudo em mulheres na pós-menopausa:

1- A presença da síndrome metabólica, a obesidade abdominal e a resistência à insulina foram marcadores clínicos de risco para o desenvolvimento de DHGNA;

2- Valor elevado de adiponectina foi marcador inflamatório de proteção para o desenvolvimento de DHGNA.

5. *Anexas*

5.1. Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos



Registro CEP: 020/2010 (Este número deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Belo Horizonte, 15 de março de 2010.

Ilmos. Senhores

Dr. Márcio Alexandre Hipólito Rodrigues e Anderson de Souza Bruno

Pesquisadores Responsáveis

Parecer:

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, em reunião do dia 12 de março 2010 analisou e **APROVOU** o protocolo de pesquisa “**Avaliação dos marcadores Clínicos e Inflamatórios da Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica em mulheres na Pós-Menopausa com Síndrome Metabólica**” registrado neste CEP sob número 020/2010, no qual V. Sa. figura como pesquisador responsável.

OBS.:

Após o início da pesquisa, o pesquisador responsável deverá enviar ao CEP relatórios semestrais e final, nos seguintes prazos: para o primeiro semestre, até 31 de julho; para o segundo semestre, até 31 de dezembro.

Dr. Francisco das Chagas Lima e Silva
Coordenador do CEP

5.2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) DESTINADO AOS SUJEITOS DA PESQUISA – Maiores de 18 anos

Titulo da pesquisa: Avaliação dos Marcadores Clínicos e Inflamatórios da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em Mulheres na Pós Menopausa com Síndrome Metabólica

Pesquisador (a) Responsável: Drs. Márcio Alexandre Hipólito Rodrigues e Anderson de Souza Bruno. Telefone(s) de contato: 31-3238-8025/3238-8035

1. Você []
está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa nesta instituição.
2. O propósito da pesquisa é avaliar doença hepática em mulheres na pós menopausa;
3. Sua participação envolverá: entrevista médica, coleta de sangue e realização de ultrassonografia de abdômen;
4. Os riscos ou desconfortos previstos, se concordar em participar do estudo, são presença de hematoma no local da punção do sangue, e estes serão minimizados pela coleta adequada e orientações;
5. Sua participação na pesquisa, não acarretará nenhum preconceito, discriminação ou desigualdade social;
6. Os possíveis benefícios de sua participação na pesquisa são o reconhecimento precoce de doença crônica do fígado e programação adequada do tratamento;
7. Os resultados deste estudo podem ser publicados, mas seu nome ou identificação não serão revelados;
8. Não haverá remuneração ou ajuda de custo (ressarcimento) pela sua participação;
9. Quaisquer dúvidas que você tiver em relação à pesquisa ou à sua participação, antes ou depois do consentimento, serão respondidas pela equipe da ginecologia;
10. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em pesquisa em Seres Humanos [CEP da Santa Casa de BH]. Assim, este termo está de acordo com a Resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de outubro de 1996, para proteger os direitos dos seres humanos em pesquisas. Qualquer dúvida quanto aos seus direitos como sujeito participante em pesquisas, ou se sentir que foi colocado em riscos não previstos, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa para esclarecimentos;

Li as informações acima, recebi explicações sobre a natureza, riscos e benefícios do projeto. Comprometo-me a colaborar voluntariamente e compreendo que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício. Ao assinar este termo, não estou desistindo de quaisquer direitos meus. Uma cópia deste termo me foi dada.

Data:

Assinatura da paciente _____

Assinatura do pesquisador _____