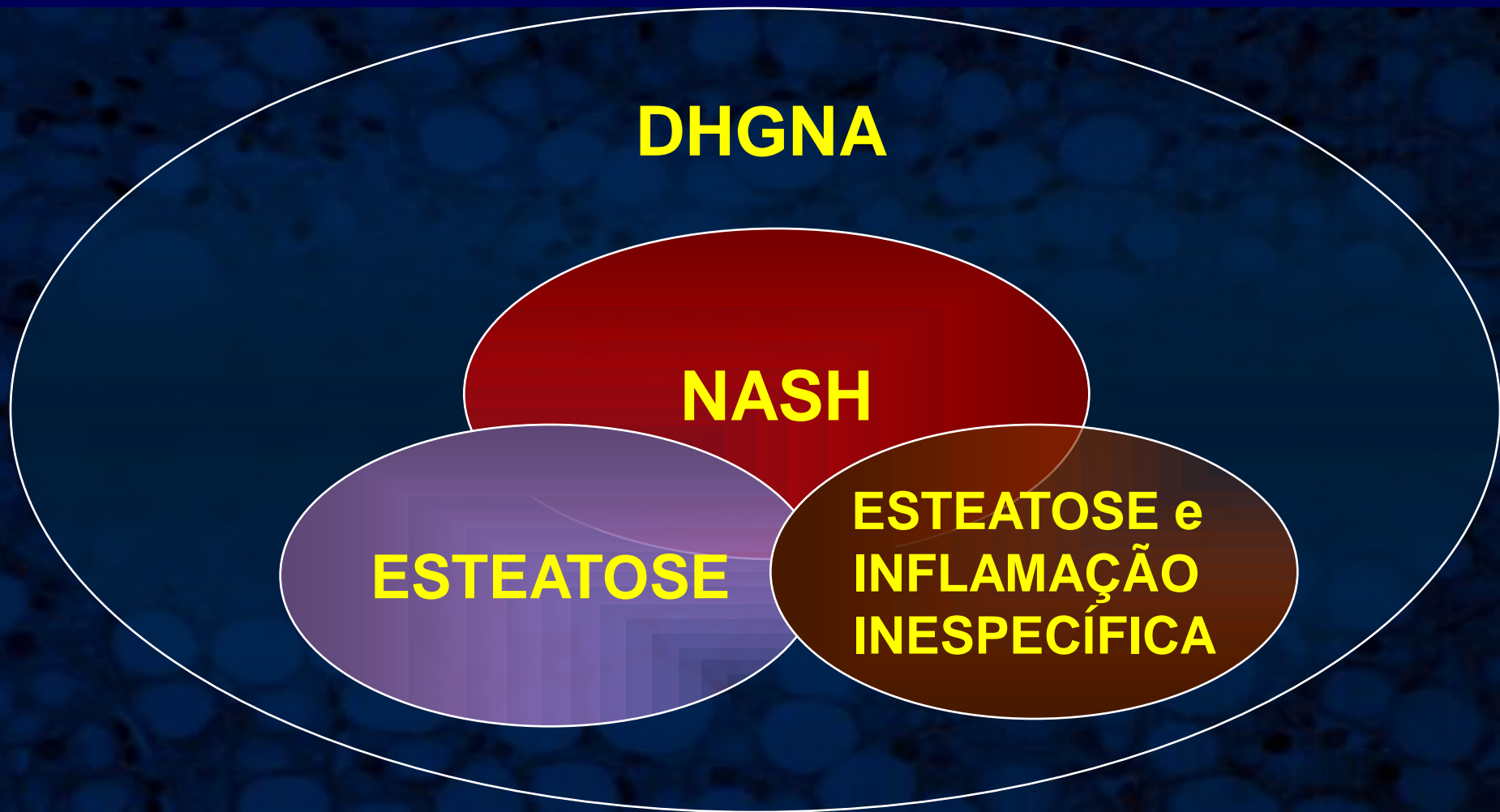


# **A esteatose hepática e sua relação com a Resistência Insulínica**

***Deborah Crespo***

# Espectro da Doença Gordurosa do Fígado

Normal → Esteatose → NASH



# Espectro da Doença Gordurosa do Fígado

Normal

1º HIT



Esteatose



**Padrão Genético e  
Fatores Ambientais :**

**Dislipidemia**

**Obesidade**

**Diabetes  
Tipo 2**

**Sensibilidade  
vs Resistência  
à Insulina**

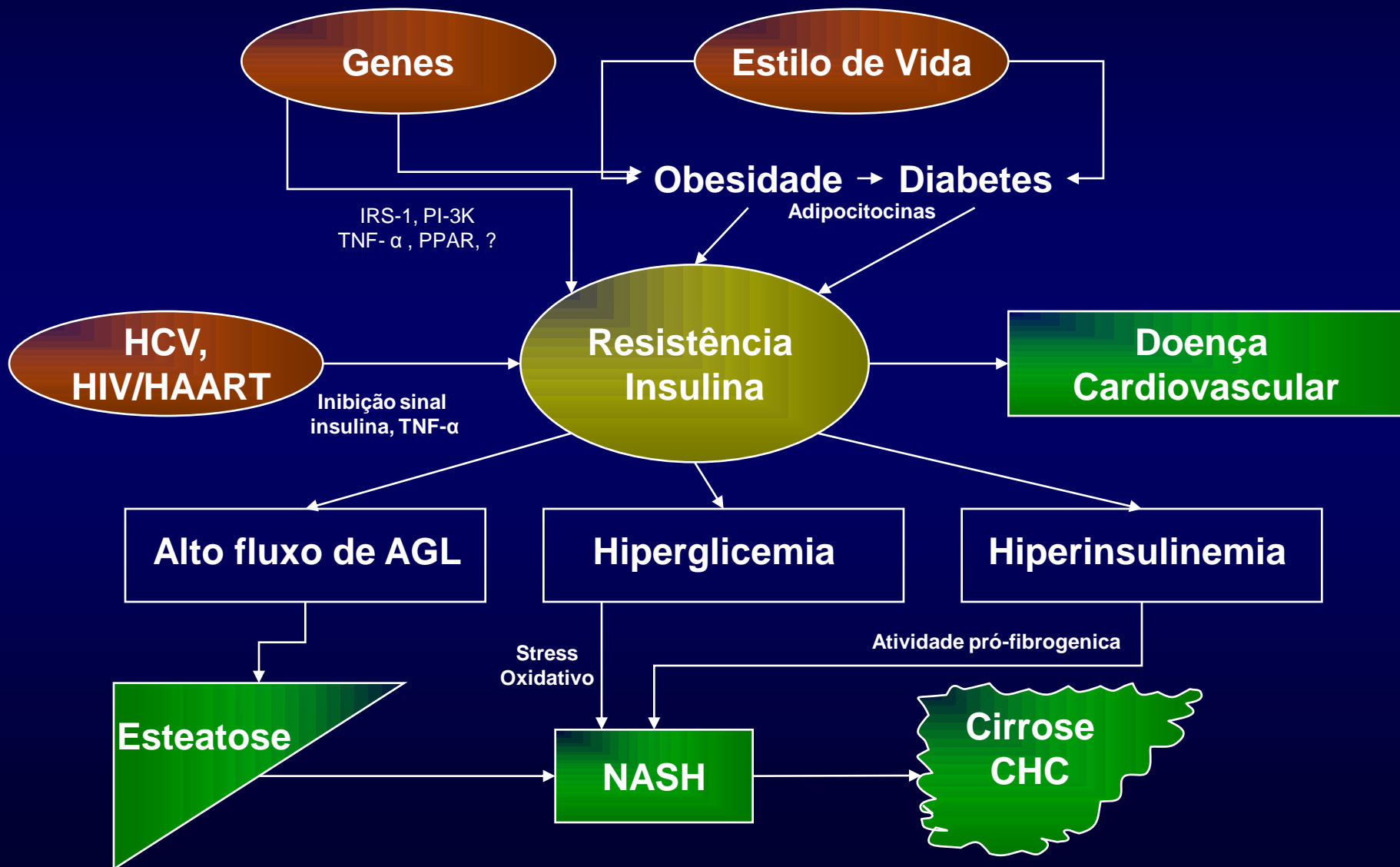
**Medicamentos**

**Cirurgias**

**Toxinas  
Ambientais**

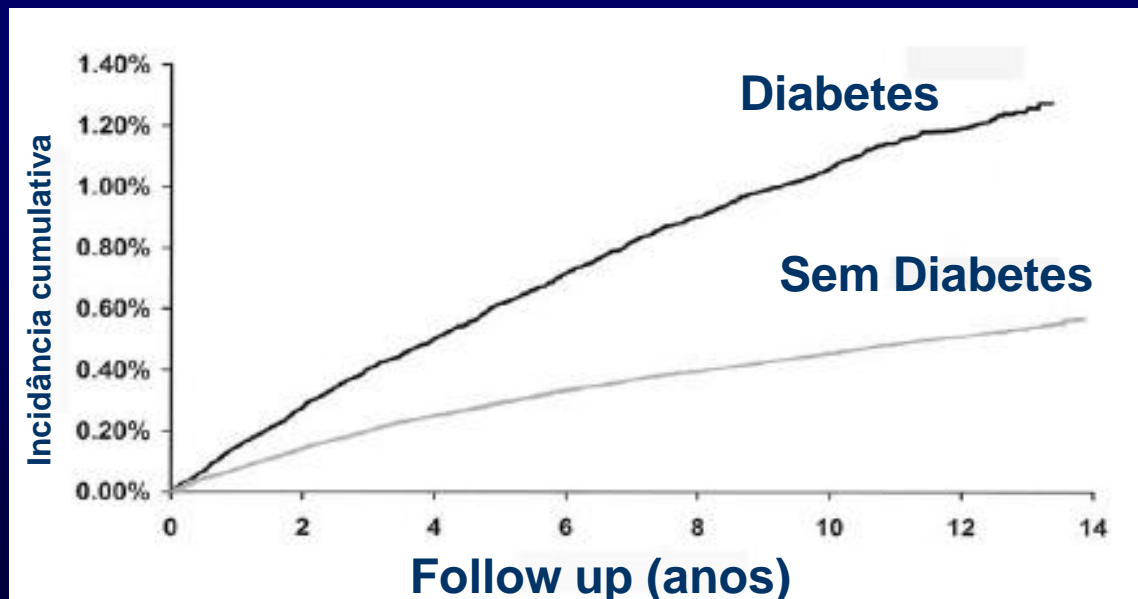
**Doenças  
Genéticas**

# Patogênese da Doença Hepática Metabólica



# Diabetes Tipo 2

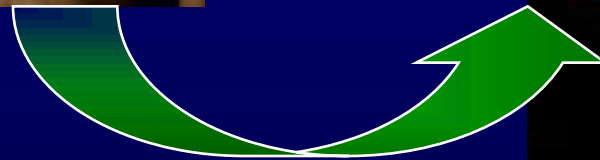
- Grande estudo randomizado incluindo 173.643 diabéticos e 650.620 controles, evidencia que a diabetes aumenta em dobro a possibilidade de desenvolver hepatopatia crônica e hepatocarcinoma, excluindo-se previamente outras hepatopatias.



# Proporção Mortalidade Standard em Diabetes Mellitus tipo 2 (Estudo VERONA)

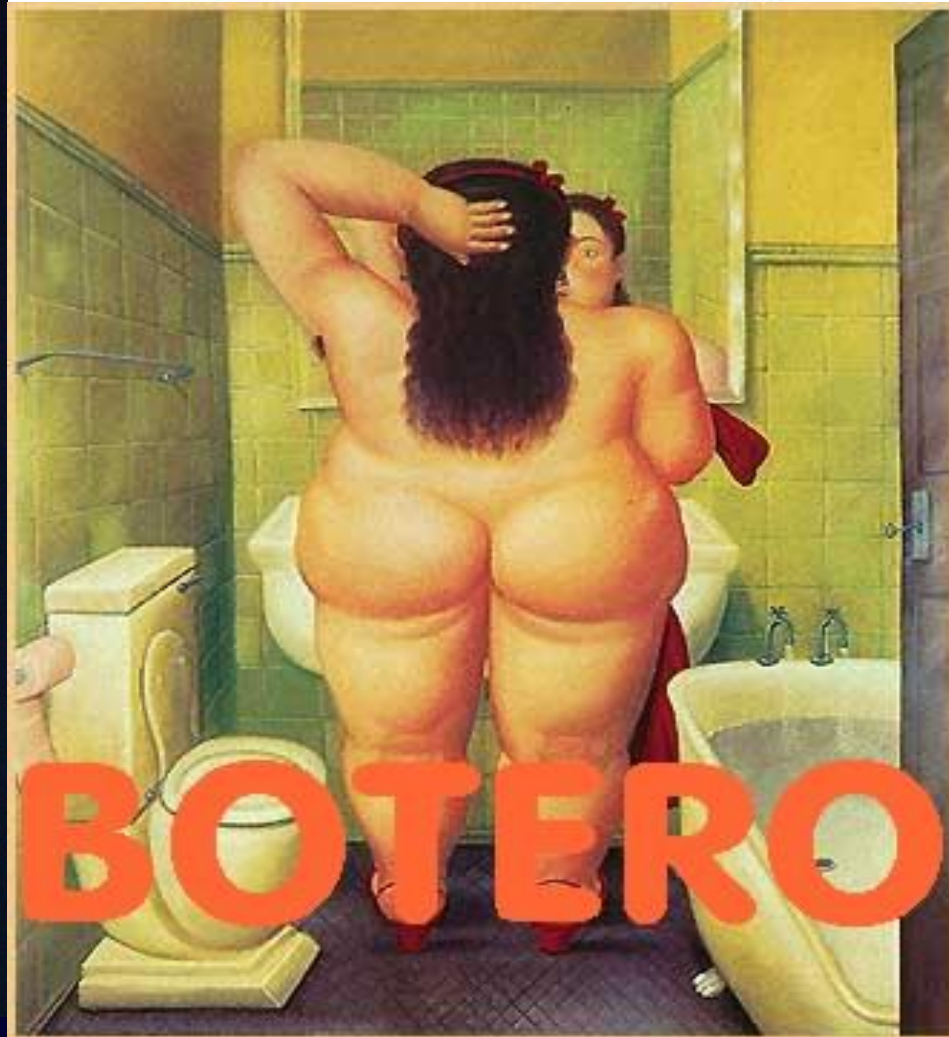
	Total de casos (n = 7148)	
	Obs/Exp	(95% CI)
■ Diabetes	4.47	(3.91 – 5.10)
■ Gastrointestinal	1.83	(1.50 – 2.21)
Doença hepática crônica + cirrose	2.52	(1.96 – 3.20)
Pancreas	2.61	(0.52 – 7.62)
Outras causas GI	1.18	(0.65 – 1.63)
■ Cardiovascular	1.34	(1.23 – 1.44)
Isquêmica	1.41	(1.24 – 1.62)
Cerebrovascular	1.48	(1.25 – 1.73)
■ Respiratória	1.14	(0.91 – 1.42)
■ Neoplasia Maligna	1.05	(0.94 – 1.17)
■ Lesões e envenenamentos	1.02	(0.76 – 1.34)

# Obesidade

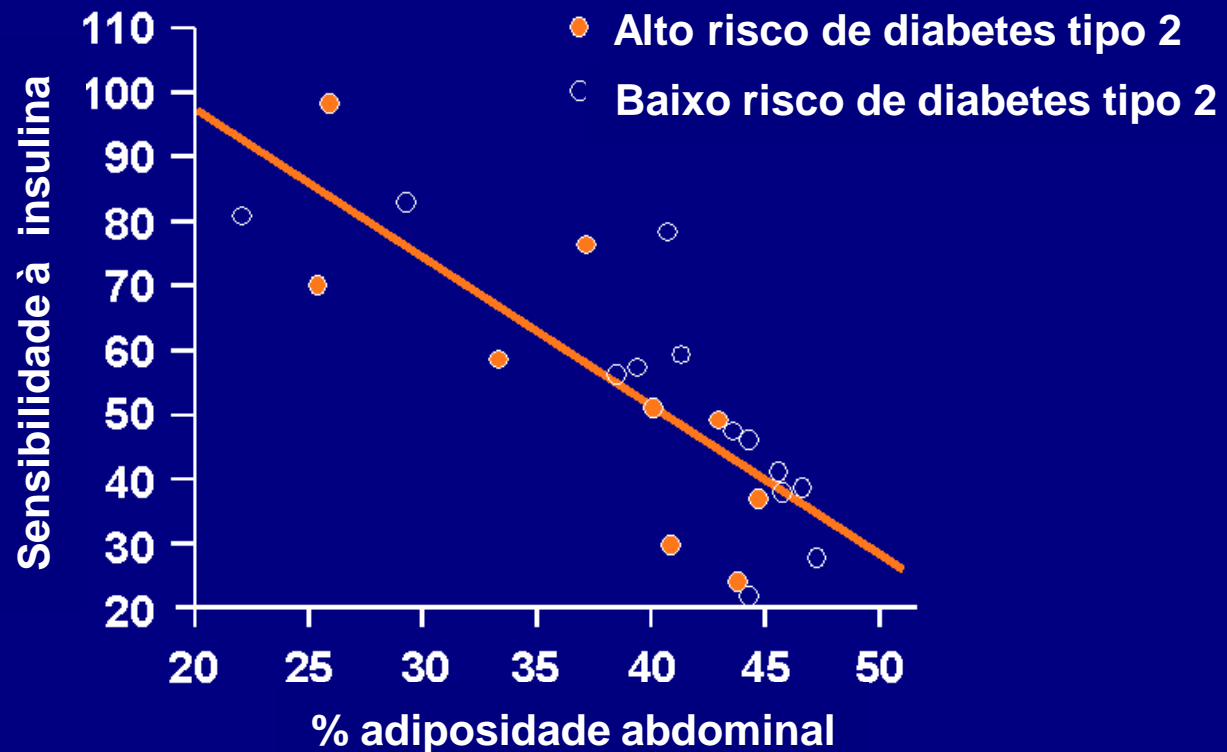




# Maçã versus Pêra



# Sensibilidade à insulina e adiposidade abdominal - lipotoxicidade

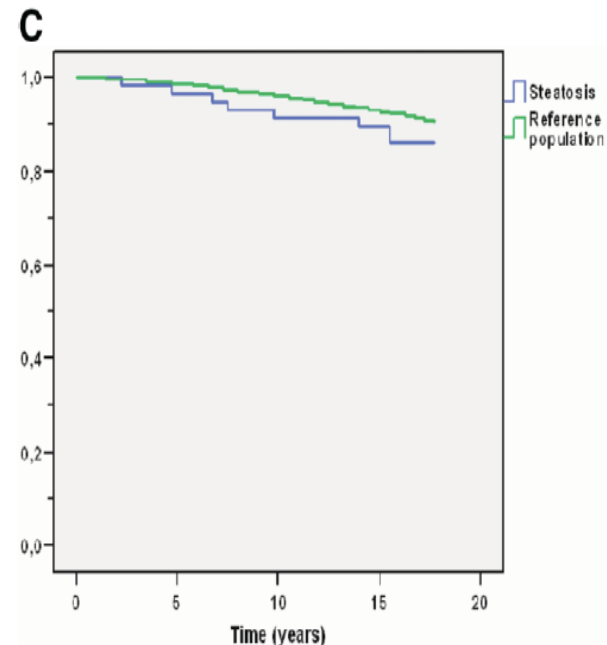
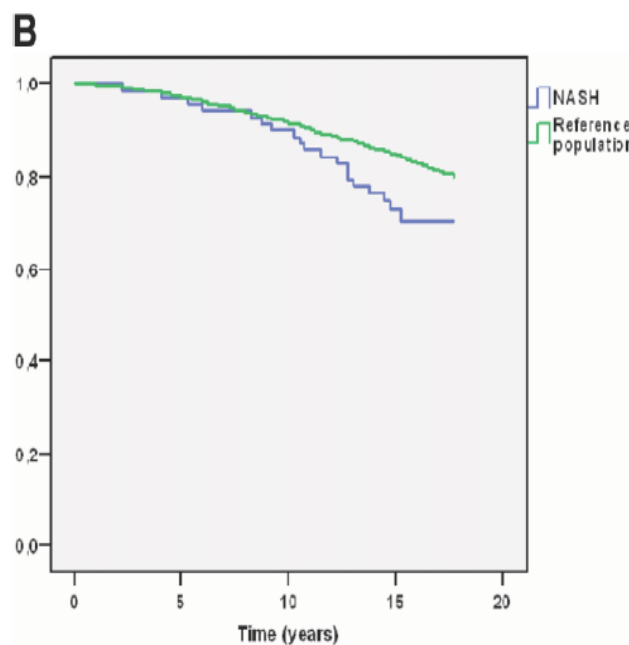
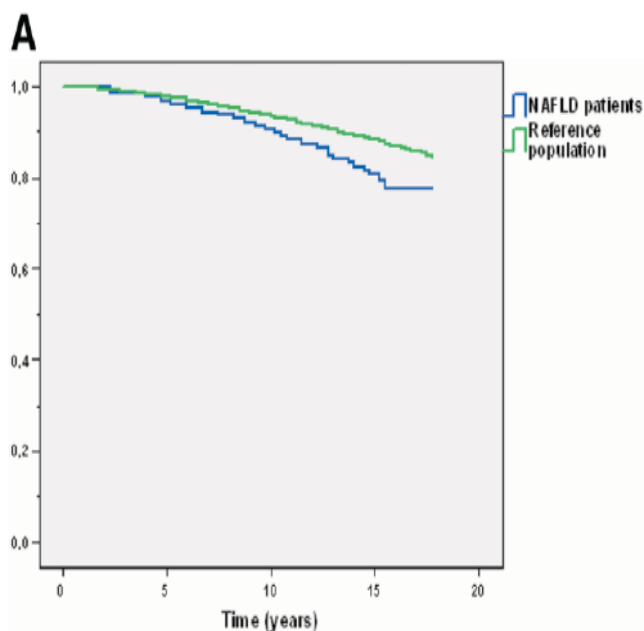


Carey DG et al. *Diabetes*. 1996;45:633-638.

# Achados de Fibrose na biópsia (NASH)

## Mortalidade :

- 10 vezes mais relacionado à doença hepática
- 2 vezes mais relacionado à doença cardiovascular



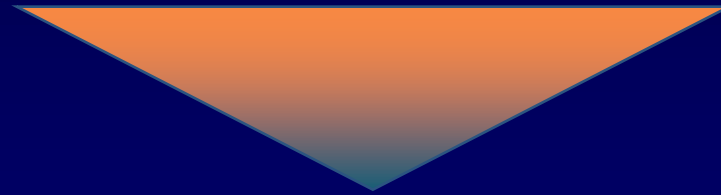
# Definição de Síndrome Metabólica ATP III 2005

## **3 dos 5 critérios abaixo:**

- **Obesidade abdominal (cintura > 102 cm homens e 80 cm mulheres)\***
- **Triglicérides  $\geq$  150 mg/dL**
- **HDL-C < 40 mg/dL nos homens e < 50 mg/dL nas mulheres,**
- **Pressão arterial  $\geq$  130/85 mm hg ou HAS em tratamento**
- **Glicemia  $\geq$  100 mg/dL**

**\*ATP III 2005 :Valores menores para asiáticos e reconhece que indivíduos possam se beneficiar de modificação de estilo de vida se cintura > 94 cm e 80 cm. Para homens e mulheres**

# Síndrome Metabólica

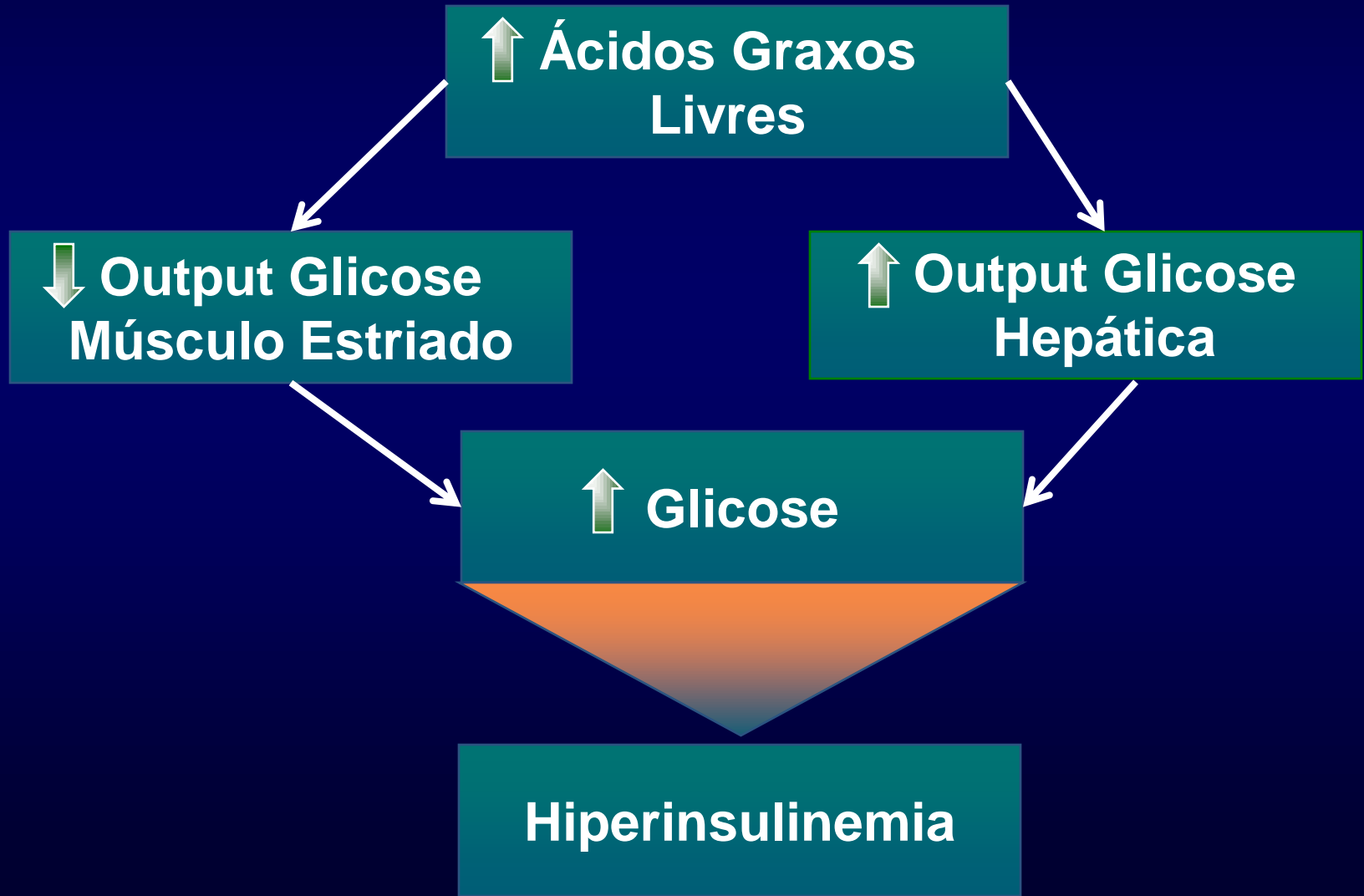


**Resistência à  
Insulina**

**Obesidade Visceral**

**SM em pessoas não obesas mas com RI demonstram  
papal da hiperinsulinemia compensatória na SM**

# Resistência à insulina



# Tecido Adiposo

```
graph TD; A[Tecido Adiposo] --> B[Síntese de adipocinas]; B --> C["↑ citocinas inflamatórias e inibidor da ativação de plasminogênio"]; B --> D["↓ adiponectina"]; C --> E[Resistência à Insulina]; D --> E; E --> F[Atividade Aterogênica]
```

**Síntese de adipocinas**

**↑ citocinas inflamatórias e inibidor da ativação de plasminogênio**

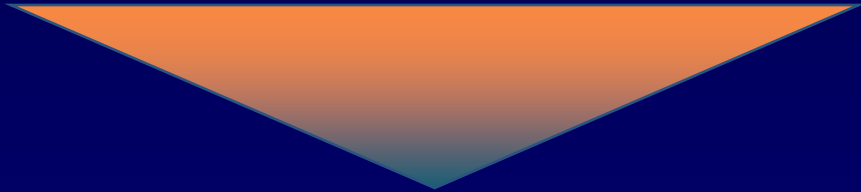
**↓ adiponectina**

**Resistência à Insulina**

**Atividade Aterogênica**

# Resistência à insulina

**Falha dos órgãos alvo em responder normalmente à ação da insulina**



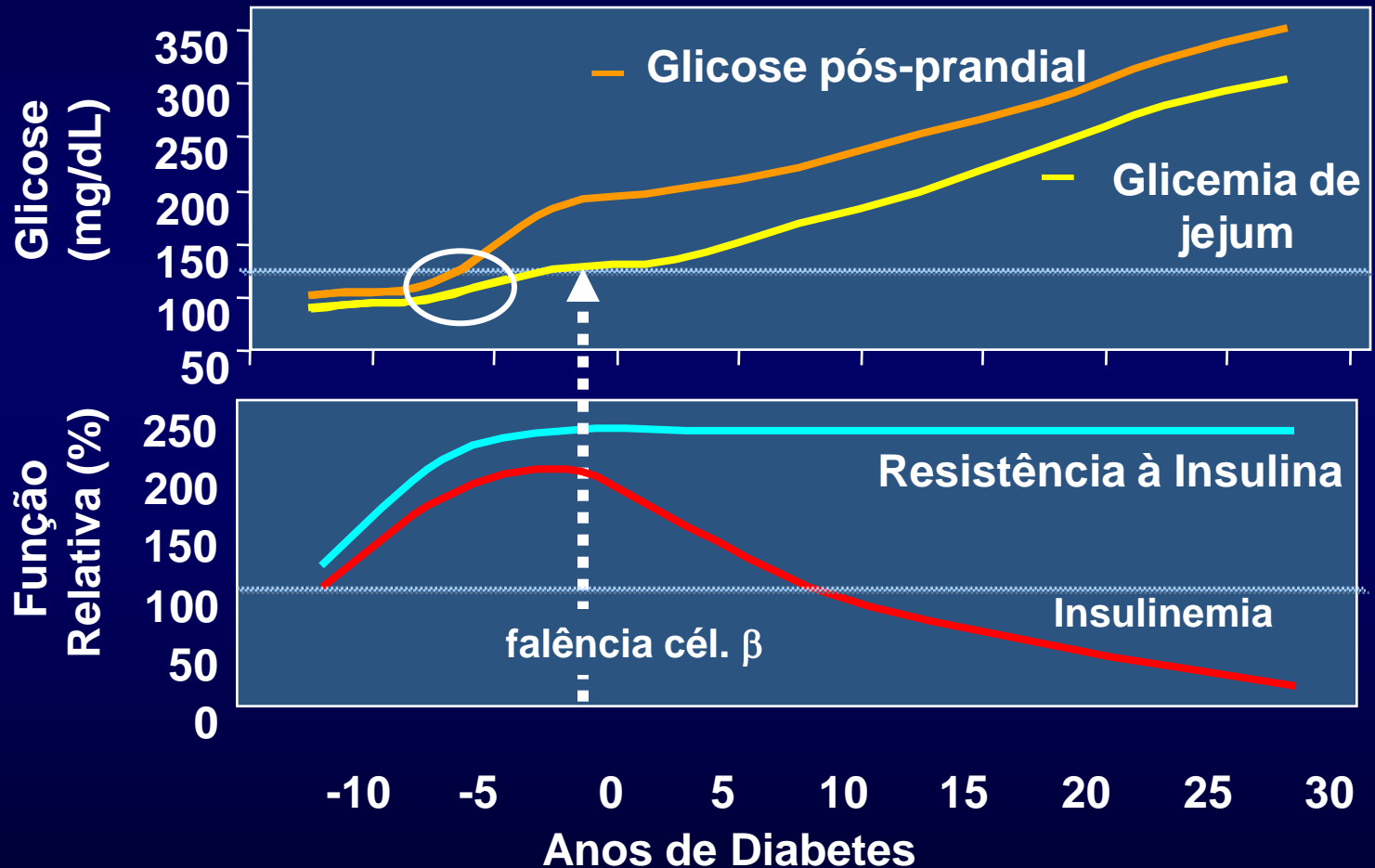
↓ capacidade da insulina de possibilitar armazenagem de glicose exógena (músculo/gordura)

↓ capacidade da insulina de suprimir a produção endógena de glicose (fígado)

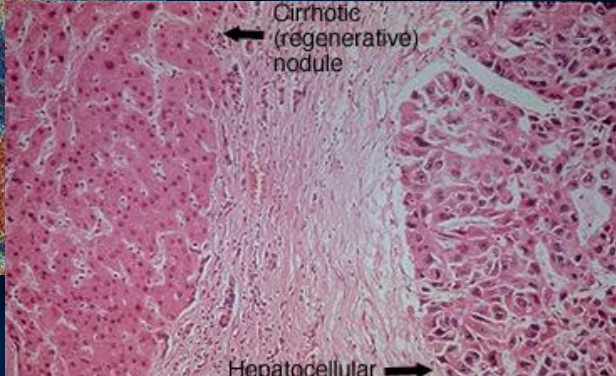
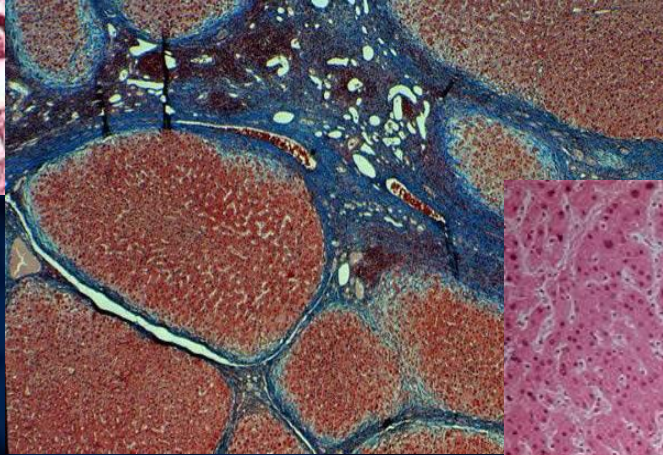
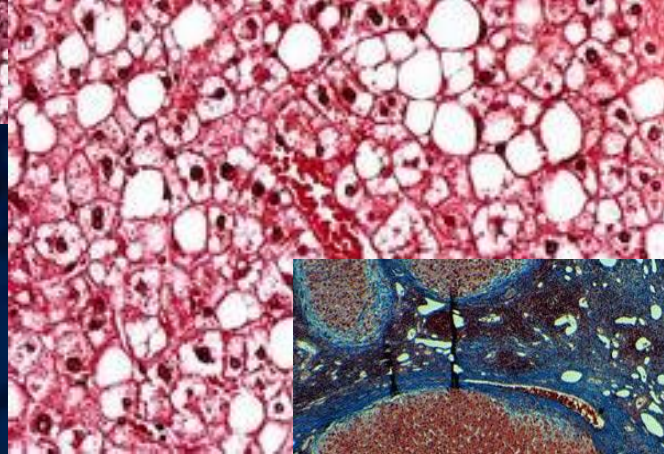
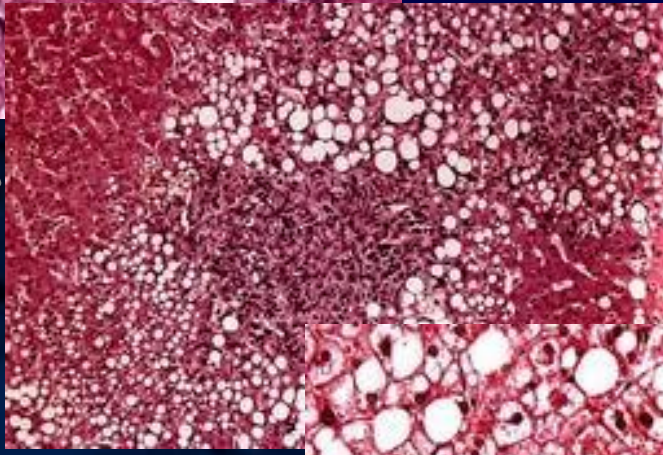
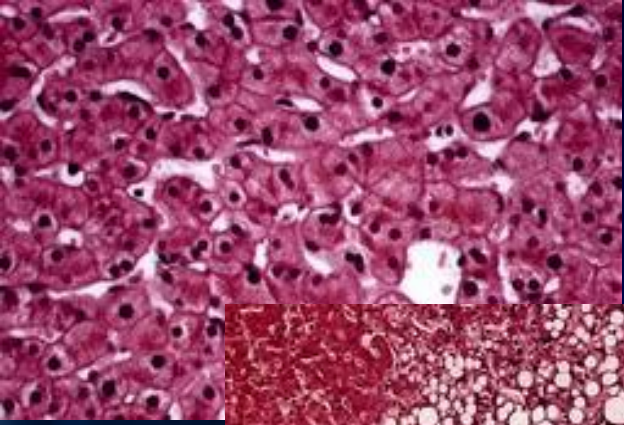


# Resistência à insulina e história natural do diabetes tipo 2

Risco (obesidade, drogas) → TOTG\* → Diabetes → Hiperglicemia descontrolada

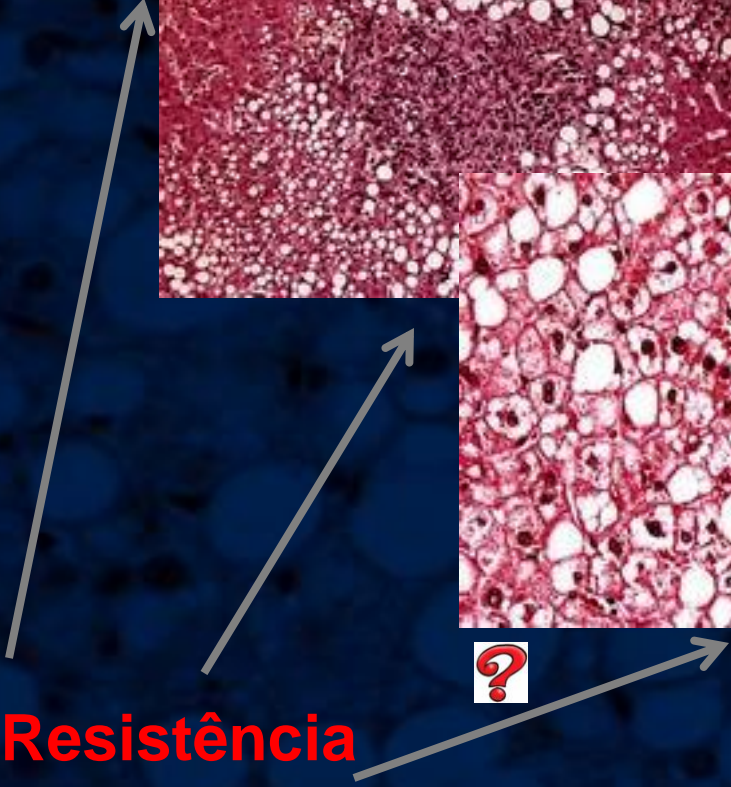


\*TOTG = teste de tolerância à glicose alterado



**Apoptose**  
**Stress Oxidativo (ROS)**  
**Disfunção Mitochondrial**  
**Déficit de ATP**  
**Alterações Imunológicas**

**Resistência à Insulina**



# Papel da Mitocôndria :

- Insulina tem efeito inibitório na oxidação de lipídeos – formação de ROS.
- A metabolização de ácidos graxos, realizada em grande parte no interior das mitocôndrias, pode estar prejudicado.
- Redução na atividade de genes que atuam na função mitocondrial em portadores de NASH.



# HISTÓRIA NATURAL ESTEATOSE

DHGNA sem fibrose  
ou balonização  
(esteatose Tipo I – II)

DHGNA com fibrose  
e/ou balonização  
(esteatose Tipo 3-4)

NASH com cirrose

Possível  
transição

10-20%

Cirrose com  
características  
de NASH

?%

**Modificar**

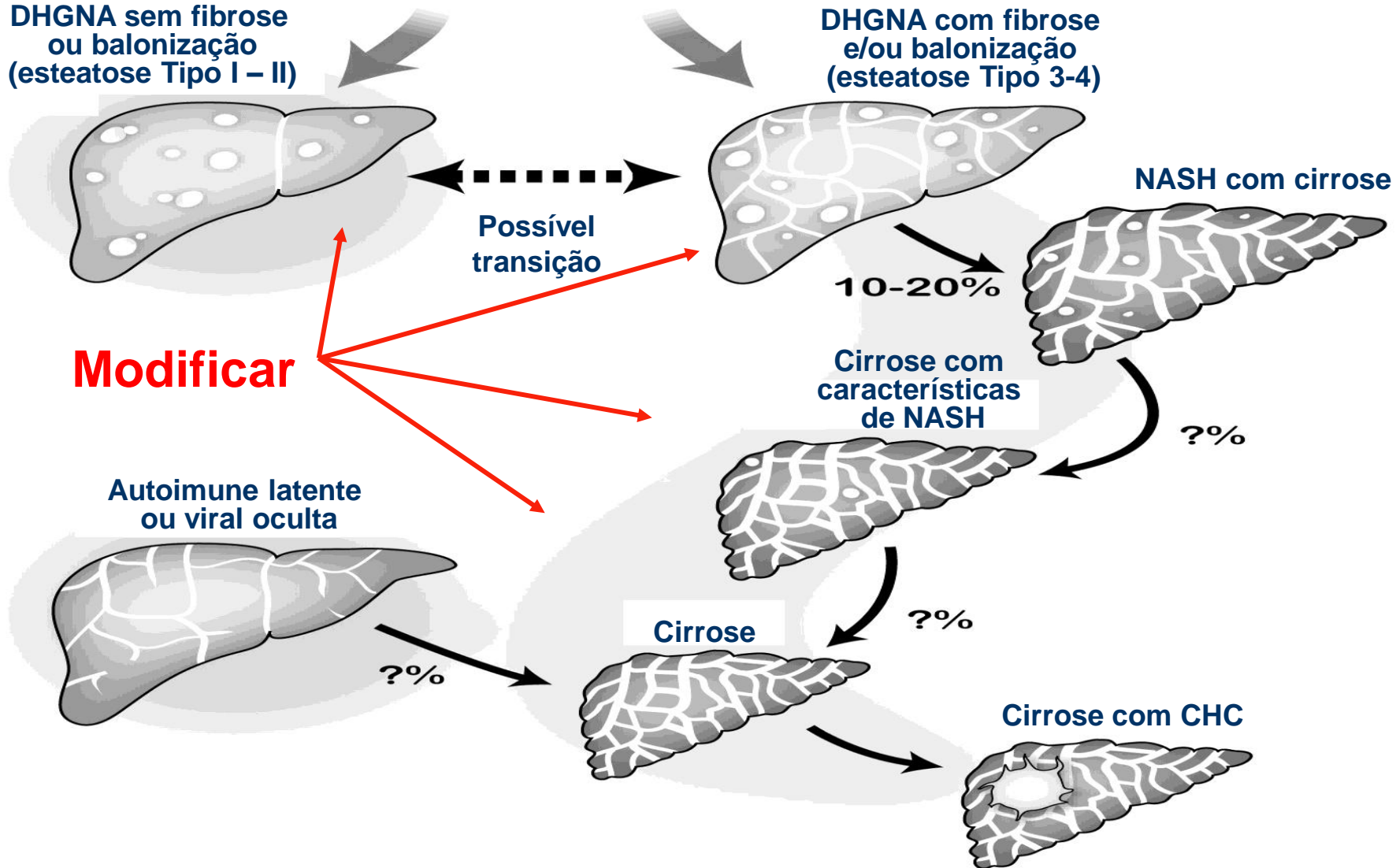
Autoimune latente  
ou viral oculta

Cirrose

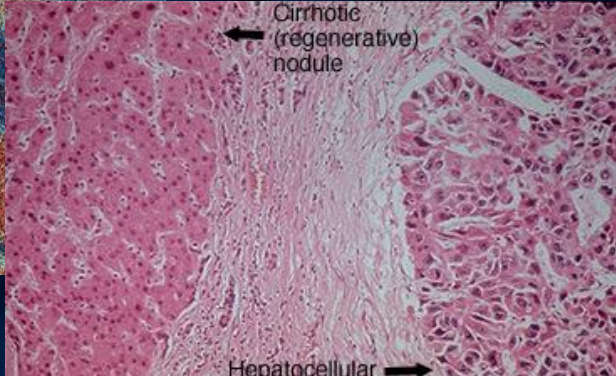
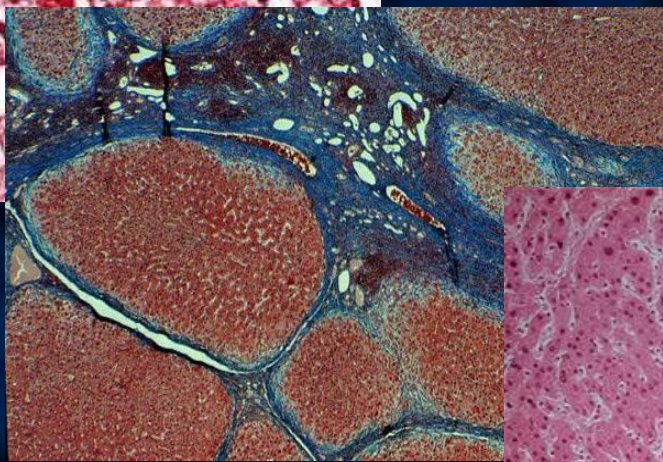
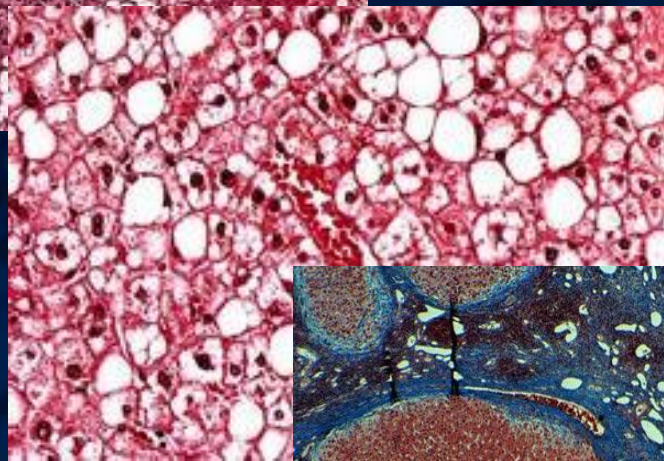
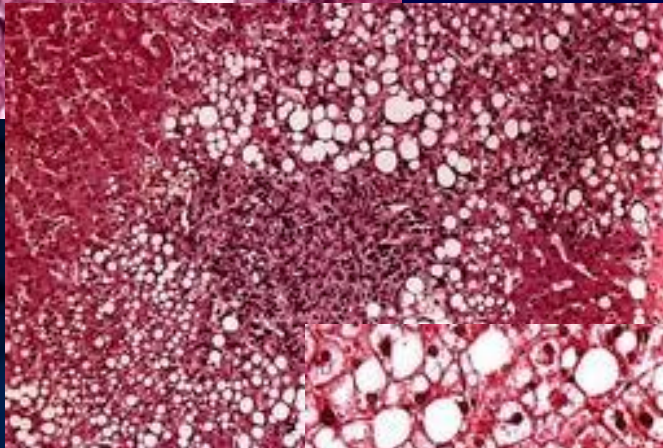
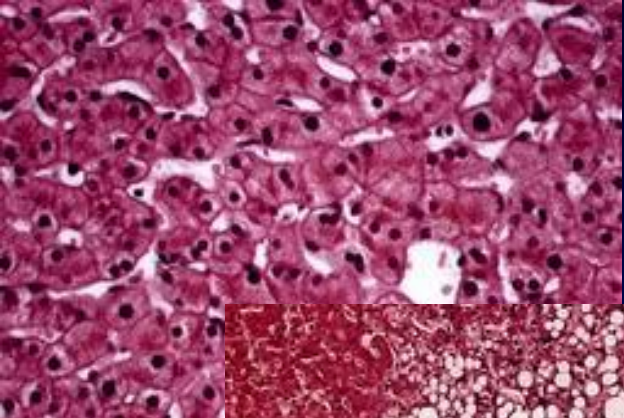
?%

?%

Cirrose com CHC

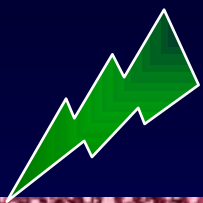
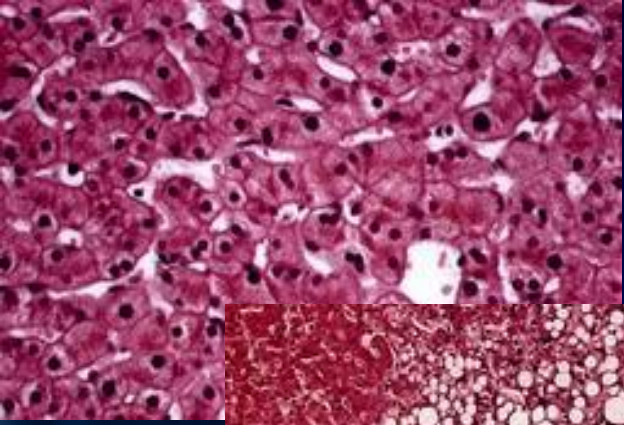


# Sensibilidade à Insulina



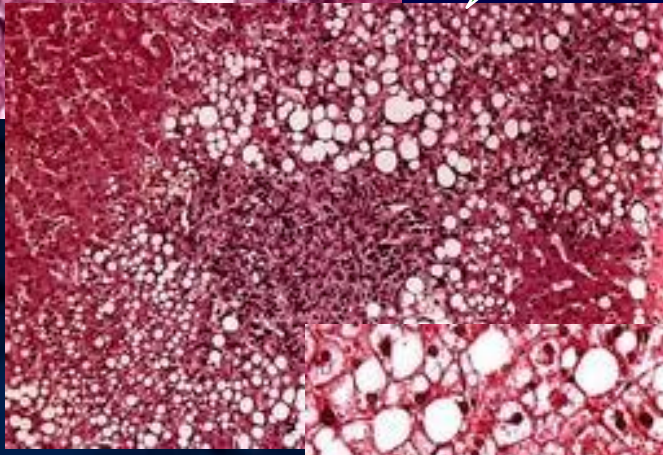
Cirrhotic (regenerative) nodule

Hepatocellular

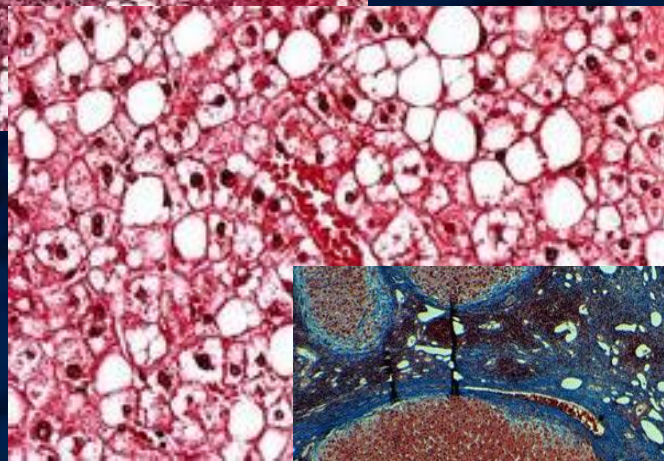


1º HIT

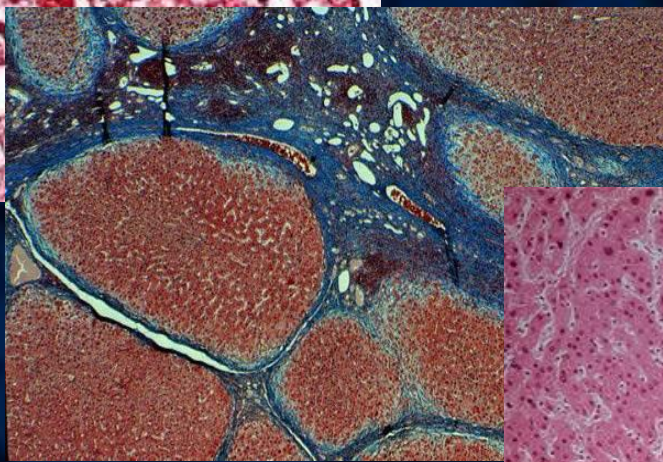
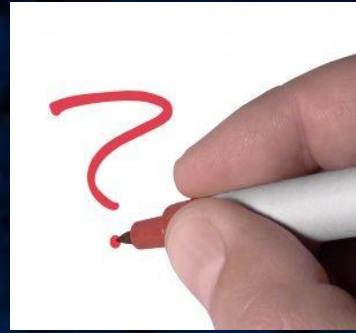
- Hiperinsulinemia
- Aumento aporte hepático de Ácidos Graxos Livres



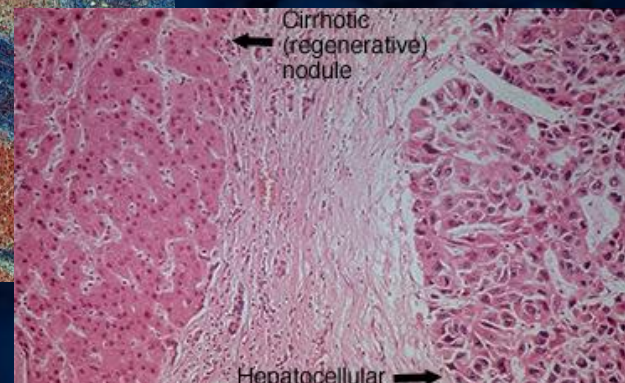
2º HIT



3º HIT



4º HIT



← Cirrhotic (regenerative) nodule

Hepatocellular →

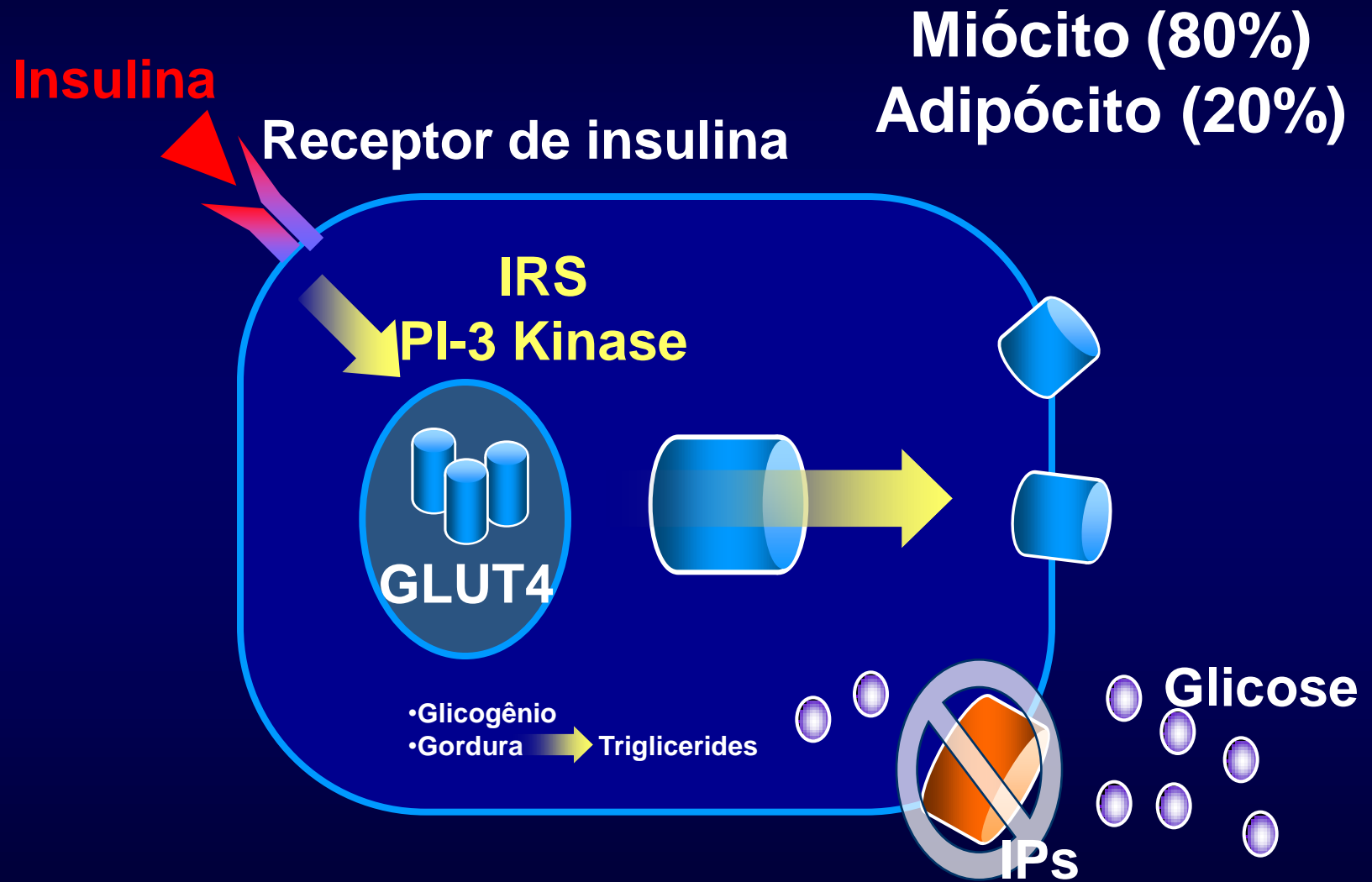
# É possível haver progressão para fibrose em pacientes portadores apenas de esteatose ?

- 68 pacientes com DGHNA submetidos à nova biópsia hepática
- Follow up de 13.8 anos (10.3-16.3)
- 41% progrediram com fibrose
- 18% regrediram



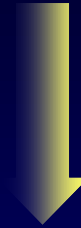
- Alterações necro-inflamatórias no baseline não se associam com estadiamento da progressão da fibrose
- 47% pacientes com esteatose, sem fibrose, sem ou pouca atividade inflamatória tiveram progressão de fibrose

# Transporte de glicose através do GLUT4



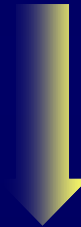


# Resistência à insulina



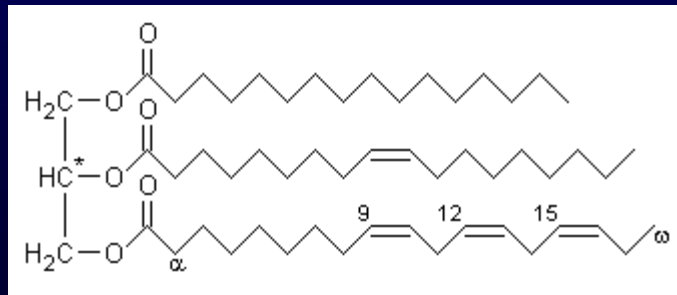
## Aumento da lipólise

(transformação dos lipídeos em ácidos graxos, especialmente na forma de triglicérides)

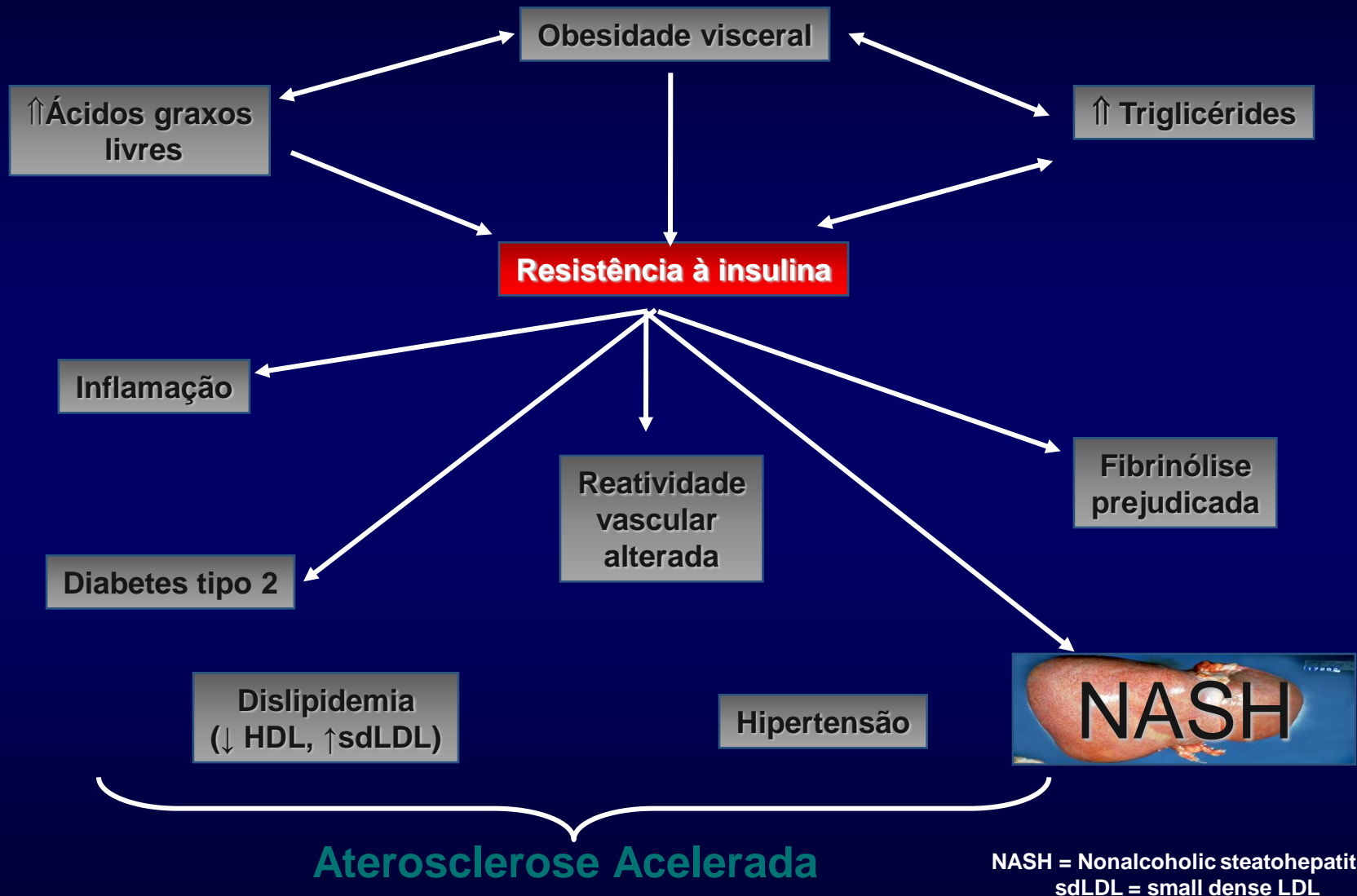


## Aumento no aporte de ácidos graxos ao fígado

**Triglicerides:**



# Resistência à insulina e Síndrome Metabólica



*Glicemia de jejum normal **não**  
afasta resistência à insulina*

# Diagnóstico laboratorial de resistência à insulina

- Glicemia de jejum
- Insulinemia de jejum
- Índice HOMA-IR
- Teste oral de tolerância à glicose (75 g)
- TTG IV - MinMod
- Clamp euglicêmico hiperinsulinêmico (padrão-ouro)

# Diagnóstico laboratorial de resistência à insulina

- Vários métodos (HOMA-IR, HOMA-IR2, QUICKI, FGIR, FIRIrh, ISI Cedeolm, ISI Matsuda) utilizados para avaliar severidade da RI através da glicemia e insulinemia de jejum ou de pico após TOTG
- RI grave: insulina de jejum > 50-70 U/ml  
insulina pós-TOTG > 350 U/ml

# HOMA-IR

## Cálculo

- Glicemia jejum (mg/dL) x Insulinemia de jejum ( $\mu$ U/mL)/405

## Valor de referência: abaixo de 2,71 (SBD)

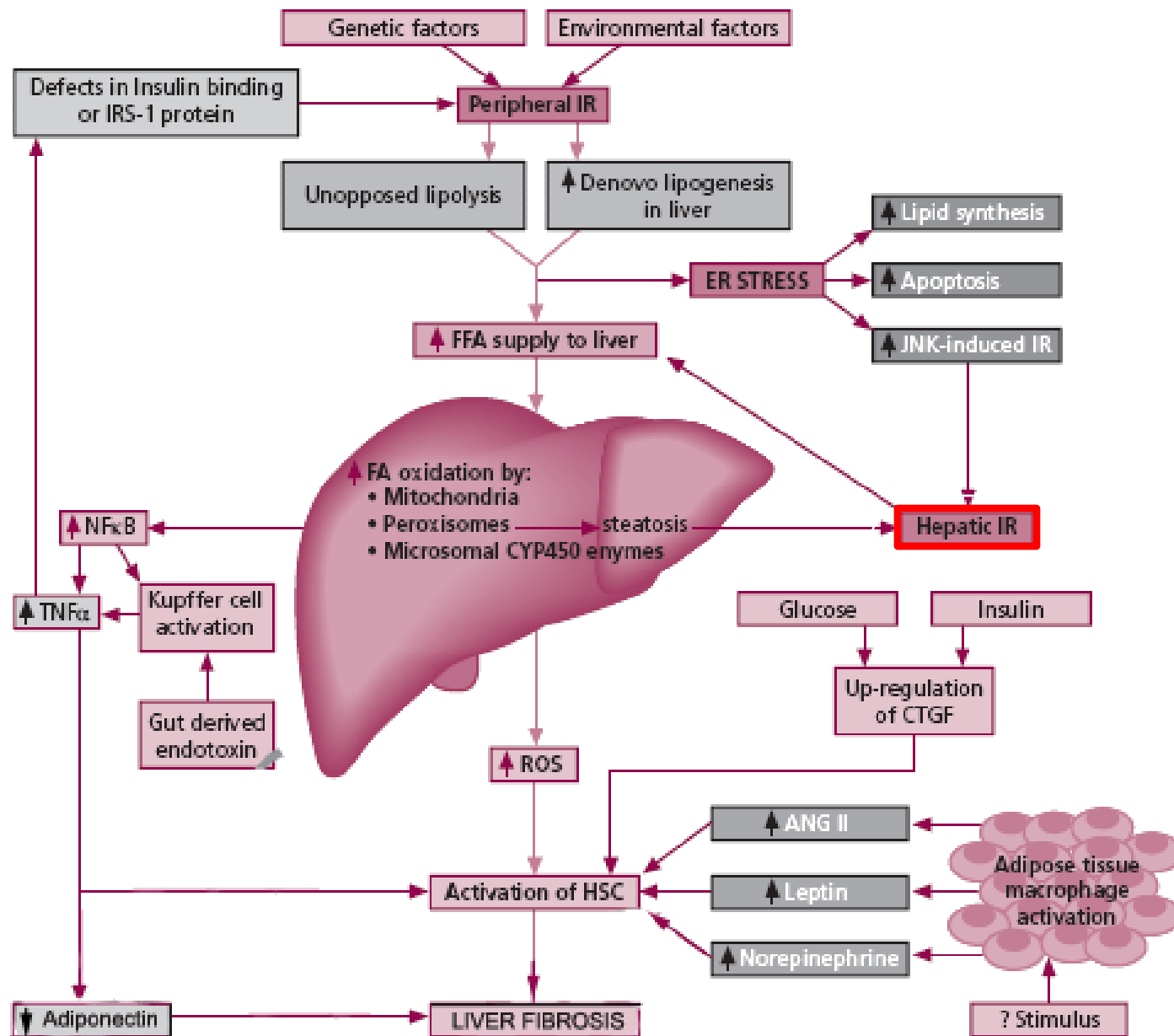
- Não faz sentido corrigir HOMA para IMC
- HOMA e Clamp Hiperinsulinêmico Euglicêmico:

$$R = 0.88; P < 0.0001$$

# Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG)

Glicemia após 2 horas da ingestão oral de  
75 g de glicose:

- $< 140$  mg/dL → Normal
- 140-200 mg/dL → Resistência à insulina  
(pré-diabetes)
- $> 200$  mg/dL → Diabetes Mellitus





# Medicamentos para Resistência Insulínica

**Duas classes de medicamentos:**

- **Biguanidas - Metformina**
- **Tiazolidinedionas - Rosiglitazona e Pioglitazona**

**Mecanismos indefinidos !**

**Rimonabanto**

# Dúvidas...

- Marcadores não invasivos de NASH são primários
- Necessidade 'consensual' da definição histológica
- Necessidade de recomendações de especialistas para pacientes com 'ALT' normal: devem ser submetidos à investigação diagnóstica?
- Pesquisa clínica X vida real

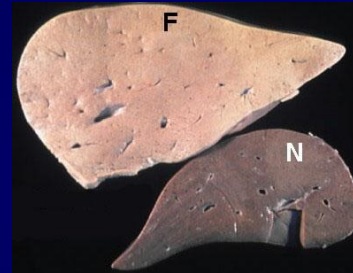
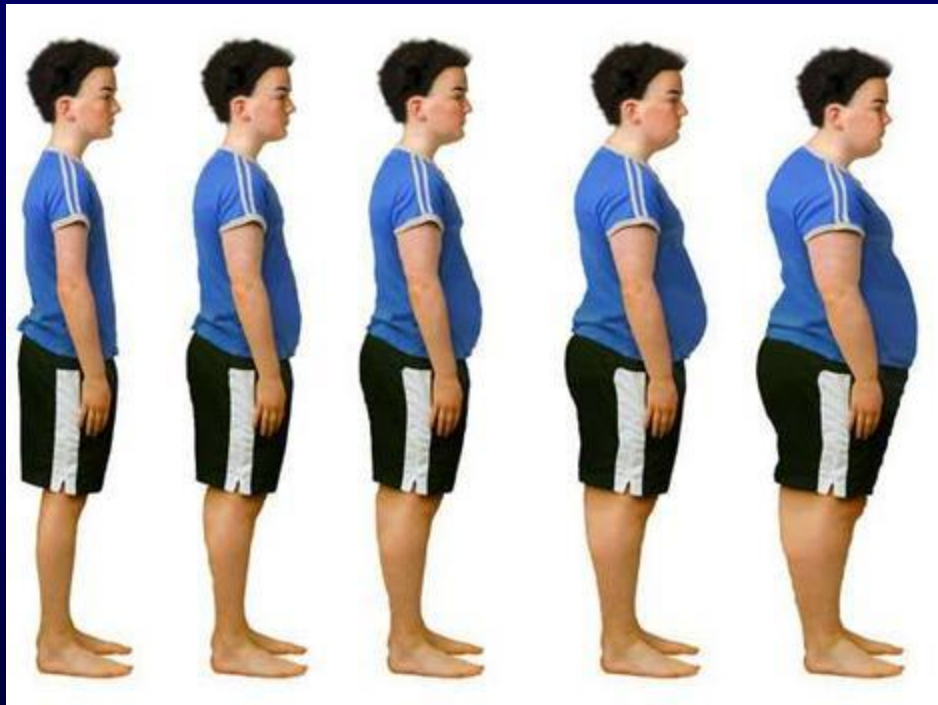
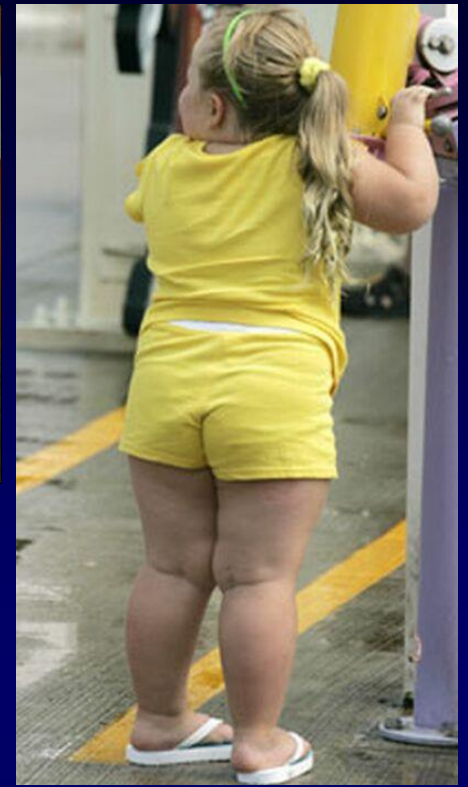


# Afinal...

- Qual a relevância clínica em diferenciar esteato-hepatite da esteatose pura?
- Podemos diagnosticar esteato-hepatite sem biópsia hepática?
- Podemos atualmente diagnosticar de forma confiável esteato-hepatite com biópsia hepática?
- Ao final, é a esteato-hepatite a condição mais importante a ser diagnosticada?

# Maior Desafio





Obrigada !

