

LISIS KARINE VILAR

Avaliação da gordura visceral e subcutânea em pacientes portadores de doença gordurosa não alcoólica do fígado (DHGNA): correlação com a resistência insulínica, medidas antropométricas, síndrome plurimetabólica e hábitos alimentares

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração:
Gastroenterologia Clínica
Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Pinto Marques Souza de Oliveira

SÃO PAULO

2006

LISIS KARINE VILAR

Avaliação da gordura visceral e subcutânea em pacientes portadores de doença gordurosa não alcoólica do fígado (DHGNA): correlação com a resistência insulínica, medidas antropométricas, síndrome plurimetabólica e hábitos alimentares

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração:
Gastroenterologia Clínica
Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Pinto Marques Souza de Oliveira

SÃO PAULO

2006

Normalização Adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Universidade de São Paulo.Faculdade de Medicina.Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Agradecimentos

Em primeiro lugar ao Senhor da Vida.
Aos meus pais Luiz e Isis,
Ao meu esposo Marcelo,
A minha orientadora Dra. Cláudia
E a todos que sabem que participaram
direta ou indiretamente.
Muito obrigado por acreditarem em mim
e que Deus os ilumine e abençoe!

“Você se faz presente em todos os momentos, firmes ou trêmulos. E passo a passo pude sentir a sua mão, transmitindo-me a segurança necessária para enfrentar meu caminho e seguir. A sua presença é qualquer coisa como a luz e a vida, e eu sinto que, em meu gesto, existe o seu gesto e em minha voz, a sua voz.”

Vinicius de Moraes

Sumário

Lista de Tabelas	vi
Lista de Abreviaturas e Siglas	vii
Resumo	viii
Abstract	x
1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	21
Geral	21
Específicos.....	21
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	22
Considerações Éticas	22
Casuística	22
3.1.1. Critérios de Inclusão	22
3.1.2. Critérios de exclusão	23
3.1.3. Avaliação e seguimento.....	23
3.2. MÉTODOS	24
3.2.1. Desenho Experimental	24
3.2.2. Avaliação Clínica	25
3.2.3. Avaliação Antropométrica	26
3.2.4. Avaliação Histológica.....	27
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	28
5. RESULTADOS	29

6. DISCUSSÃO	41
7. CONCLUSÃO.....	46
8. ANEXOS	48
Anexo I.....	48
Anexo II.....	54
Anexo III.....	57
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Distribuição de freqüências e porcentagens relativas às variáveis:
DM, HDL baixo, TGL alto, circunferência de cintura, HAS e
Síndrome Plurimetabólica, encontradas nos dois grupos.

Lista de Abreviaturas

ATP III	<i>Adult Treatment Panel III</i>
BIA	<i>Bioimpedância</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
CC	<i>Circunferência de Cintura</i>
CAPPesp	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CT	Tomografia Computadorizada
DHGNA	Doença hepática gordurosa não-alcoólica
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
ENA	Esteato-hepatite não alcoólica
EROS	Espécies reativas de oxigênio
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	Homeostasis model assessment - Insulin resistance
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de massa corpórea
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease
NAS	NAFLD activity score
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis
NUTWIN	Programa de apoio a nutrição
OMS	Organização Mundial da Saúde
PPAR α	Peroxisome proliferator-activated receptors α
R	Resistência
TGL'S	Triglicérides
TNF α	Fator de necrose tumoral α
UNIFESP	Universidade federal de São Paulo
USG	Ultra-sonografia
WC	Waist circumference
XC	Reactância

Resumo

Vilar, L.K. **Avaliação da Gordura Visceral e subcutânea em pacientes portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA): Correlação com a resistência insulínica, síndrome plurimetabólica, medidas antropométricas e hábitos alimentares.** São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

Introdução: O aumento alarmante da obesidade em todo mundo é um fator independente para o aumento da prevalência de doenças crônicas, como diabetes, hipertensão arterial e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). A DHGNA engloba um amplo espectro de doença desde esteatose simples sem sinais inflamatórios, evoluindo para esteatohepatite (ENA) e até cirrose. Por ser uma patologia multifatorial sua patogênese e terapêutica ainda apresentam pontos obscuros. A resistência à insulina é um dos fatores que já foram determinados como importantes na fisiopatogênese da DHGNA e, está diretamente relacionado ao estilo de vida e hábitos alimentares. **Objetivo:** Avaliar a correlação entre a presença da gordura visceral e subcutânea à resistência insulínica, síndrome metabólica, medidas antropométricas e hábitos alimentares em pacientes portadores DHGNA.

Resultados: Sessenta por cento dos pacientes com DHGNA apresentavam Síndrome Plurimetabólica de acordo com os critérios do ATP III. Dentre os critérios mais prevalentes da síndrome metabólica, níveis baixos HDL e circunferência de cintura (CC) aumentada ocorreram em 56%. Ao dividirmos os pacientes em grupos, os critérios se modificaram. Nos pacientes portadores de esteatose simples, o critério mais prevalente foi CC 77%. Já naqueles com ENA o aumento do nível de triglicérides ocorreu em 68% dos pacientes, sendo o de maior prevalência. As correlações entre CT e IMC ($p=0,001$), CC ($p=0,003$) e percentual de massa gorda ($p=0,031$), apresentam significância estatística negativa entre os pacientes com DHGNA. Não houve significância estatística entre CT e HOMA, ingestão total de energia, proteínas, carboidratos e lipídios nestes pacientes mesmo quando foram divididos de acordo com o grau de inflamação, esteatose e ENA. Por outro lado, a CC ao ser correlacionada com IMC ($p=0,000$), HOMA ($p=0,049$), ingestão total de energia ($p=0,043$), lipídios e dos ácidos graxos mono ($p=0,020$) e poliinsaturados ($0,045$) apresentaram significância estatística nos pacientes com DHGNA. Quando divididos segundo o grau de esteatose houve correlação positiva entre CC e HOMA ($p=0,045$) nos pacientes com esteatose simples. Já nos pacientes portadores de ENA houve correlação positiva entre CC e ingestão total de calorias ($p=0,031$). Houve diferença estatística positiva quanto ao consumo de lipídios totais ($p=0,005$) entre o grupo de esteatose e ENA, onde os pacientes com ENA, tinham um maior consumo de lipídios. **Conclusões:** A circunferência de cintura se mostrou melhor parâmetro de diagnóstico complementar ao ser

comparado com a tomografia computadorizada em pacientes com DHGNA. Ao associarmos o IMC com a CC conseguimos obter uma avaliação nutricional mais fidedigna dos riscos de doenças decorrentes da síndrome metabólica. O alto consumo de lipídios apresentou correlação positiva com maior grau de inflamação em pacientes com DHGNA.

Descritores: Fígado gorduroso, dieta, distribuição da gordura corporal, doenças metabólicas, Resistência à insulina, tomografia computadorizada por raios X.

Abstract

Vilar, L.K. Visceral and subcutaneous fat in patients with NAFL: correlation with insulin resistance, presence of metabolic syndrome, anthropometric measurements and dietary intake

São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006

Introduction: The dramatic increasing of obesity in the world is a predictive factor to increase the prevalence of chronic diseases, as type II diabetes, hypertension and Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). It is part of large spectrum of liver damage ranging from simple steatosis and cirrhosis. The pathogenesis of NAFLD is multifactorial and some points in the mechanisms and therapeutic still unknown. The insulin resistance is the major risk factors, recognized in the pathophysiology of NAFLD and it is strongly related with life style and diet. **Objective:** Evaluate the correlation between visceral and subcutaneous fat with insulin resistance, presence of metabolic syndrome, anthropometric measurements and dietary intake in patients with NAFLD. **Results:** Sixty percent of patients with NAFLD, classified by ATP III criteria, had the metabolic syndrome. Waist circumference and low HDL -C were the most positive criteria, observed in 56% of total cases. However the criteria modifies when the group were divided. In patients with simple steatosis WC was the most prevalent criteria 77%, where as in NASH patients the high level of TGL 68%, was the most prevalent. Correlations between CT and BMI ($p=0,001$), WC ($p=0,033$) and fat mass ($p=0,031$) had a negative statistic significant correlation in all cases of NAFLD. No significant associations were found between CT (umbilical circumference) and fat mass, WC, HOMA, Intake of calories, carbohydrates, proteins, lipids and fat acids in patients divided in steatosis and NASH patients. The correlation between Waist circumference (WC) with BMI ($p=0,000$), HOMA($p:0,049$), total of energy intake($p=0,043$) , monounsaturated ($p:0,020$) and polyunsaturated ($p:0,045$) fat acids intake showed a statistic significance in all cases of NAFLD . Significant different correlations were found as the group were divided in steatosis and NASH cases .The values of fat mass correlated with WC was ($p: 0,045$) in the steatosis group where as in NASH patients the only correlation found was WC and total consumption of daily energy ($p=0,031$). NASH patients showed a statistic higher intake of lipids ($p=0,005$), compared with steatosis patients.

Conclusions: CT measurement of visceral fat did not contribute to differential diagnosis as much as WC in patients with NAFLD. The use of both measurements BMI and WC showed to be a better predictor of the risks of Metabolic Syndromes. NASH subjects had a higher intake o total fat as well as of lipid fractions.

Descriptors: Fatty liver, Diet, Body fat distribution, metabolic diseases, insulin resistance, X-ray computed tomography

1. INTRODUÇÃO

Definições e Epidemiologia

A Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (DHGNA) é considerada, atualmente, uma epidemia nos Estados Unidos (EUA), representando a forma mais comum de doença hepática¹. Atinge aproximadamente 30% de indivíduos adultos e 20% de crianças norte - americanas e tem sido relacionada principalmente ao aumento da prevalência da obesidade nos EUA.² A DHGNA engloba um amplo espectro desde esteatose simples sem sinais inflamatórios, até esteatohepatite não - alcoólica (ENA) que, além da esteatose macrovesicular e microvesicular apresenta infiltrado lobular misto e balonização hepatocelular^{3,4,5}. McCullough et al. (2006) relataram que 15 a 25% de pacientes portadores de ENA desenvolvem cirrose, e 30 a 40% deles apresentam falência hepática antes de completar 10 anos de diagnóstico. Três por cento de pacientes com simples esteatose evoluíram para doença crônica e cirrose^{1 5,6,7,8,9}. A DHGNA é uma doença hepática com prevalência alarmante em países industrializados e com aumento significativo em países em desenvolvimento².

A obesidade crescente em todo mundo é um fator independente para o aumento significativo da prevalência das doenças crônicas como diabetes, síndrome metabólica e ENA. Demonstrou-se que o aumento da prevalência da síndrome plurimetabólica é proporcional ao aumento do índice de massa corporal, variando de 18% em indivíduos com peso normal para 67% em obesos¹⁰. A DHGNA constitui um indicador clínico de resistência à insulina,

estando associada ao risco de hipertensão arterial, doença arterial coronariana e diabetes tipo II. Recentemente, de acordo com o Terceiro Boletim Nacional de Educação de detecção, evolução e tratamento de altos níveis de colesterol sanguíneo (ATP III Adult treatment painel), definiu-se síndrome metabólica quando três ou mais dos seguintes critérios estão presentes: obesidade abdominal (visceral), medida ao nível médio do abdome: cintura > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres; hipertrigliceridemia: > 150 mg/Dl; HDL colesterol: < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres; hipertensão arterial sistêmica > 130/85 mmHg; glicemia de jejum: > 110 mg/dL ^{6,10,11,12,13}. A prevalência da síndrome plurimetabólica em pacientes com DHGNA, varia de acordo com a idade, sexo, raça e seleção de critérios diagnósticos, porém é definitivamente maior em estudos de *coorte* em que os pacientes selecionados têm diabetes tipo II e obesidade¹⁴. Nos países ocidentais e principalmente nos Estados Unidos, estudos baseados em biópsia e tomografia sugerem que 20% a 30% dos adultos apresentam acúmulo excessivo de gordura nos tecidos hepáticos, e que aproximadamente 2-5% têm diagnóstico de esteatohepatite não - alcoólica⁵. Estudos clínicos, epidemiológicos e bioquímicos sugerem que a DHGNA é a manifestação hepática da síndrome plurimetabólica¹⁴. A epidemia de obesidade e diabetes em países ocidentais e no mundo contribui significativamente para o aumento do DHGNA^{5, 9,14}.

Fatores Predisponentes e Fisiopatogênese

Atualmente, já se conhecem alguns dos fatores predisponentes ao desencadeamento da DHGNA, como a síndrome plurimetabólica, “bypass” jejuno-ileal¹⁵, desnutrição calórica - protéica, nutrição parenteral prolongada, uso de drogas¹⁶, perda de peso superior a 1600g/semana, além do estilo de vida.^{2,8} Dessa forma por ser uma patologia multifatorial, sua patogênese assim como a terapêutica permanecem com alguns pontos obscuros.

Algumas hipóteses vêm sendo consideradas para explicar a fisiopatogênese da DHGNA e sua evolução para ENA, destacando-se a teoria dos dois “hits” que apontam a resistência insulínica como condição inicial (“first hit”) para o acúmulo de ácidos graxos no hepatócito e, o estresse oxidativo como segundo estímulo para o desenvolvimento de inflamação e fibrose (“second hit”).^{17,18}

A resistência insulínica.^{10,19,20} tem sido considerada condição inicial importante para o desenvolvimento da síndrome metabólica e DHGNA. Segundo essa hipótese, a insulina é um hormônio que favorece a lipogênese e inibe a lipólise, inclusive no fígado, promovendo condições predisponentes para a infiltração gordurosa da glândula.^{10,19} A resistência á insulina apresenta uma associação elevada com a progressão para formas mais severas de DHGNA (ENA e cirrose)²¹.

Associada à resistência insulínica, a síndrome metabólica constitui um achado freqüente em pacientes portadores de DHGNA. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a síndrome metabólica pode ser

definida pela presença dos seguintes critérios: adiposidade visceral (relação cintura-quadril >0.90 no homem e >0.85 na mulher ou quando IMC for maior que 30 Kg/m^2); diabetes mellitus tipo II ou intolerância à glicose; dislipidemia, hipertensão arterial e microalbuminúria.

Chitturi et al. confirmaram a presença de síndrome plurimetabólica em cerca de 85% dos pacientes portadores de ENA.¹⁹ Marchesini et al demonstraram que a presença de 3 critérios da síndrome plurimetabólica em pacientes portadores de DHGNA eleva em 3.5 vezes o risco para desenvolver fibrose acentuada e doença crônica hepática.¹⁰ Além disso, a resistência insulínica, mesmo em pacientes com sobrepeso ou magra está bem documentada na patogênese da esteatohepatite. Angelico et al. confirmou a correlação entre a resistência insulínica (homeostasis model assessment “HOMA”), e o grau de esteatose (ultra-sonografia). A média da resistência insulínica avaliada pelo HOMA aumenta de grupo sem esteatose ($3,31 \pm 2,0$), para esteatose leve/moderada ($4,01 \pm 2,13$) e esteatose grave ($5,10 \pm 3,6$; $P, 0,05$)²². Além disso, a esteatose grave e a resistência insulínica estiveram associados aos parâmetros clínicos e laboratoriais da síndrome metabólica classificados de acordo com ATP III²³.

Assim, a resistência insulínica promove a hiperinsulinemia (“first hit”), favorecendo a lipogênese e inibe a lipólise, inclusive hepática, aumentando excessivamente o aporte de ácidos graxos ao fígado. O excesso de ácidos graxos no hepatócito é direcionado para a mitocôndria e oxidado por enzimas cujos genes são induzidos pelo PPAR α (que por sua vez é estimulado pelos ácidos graxos).^{18,20,24} A indução dessas enzimas pelo PPAR α e a insulino-

resistência, além dos níveis elevados de $\text{TNF}\alpha$ no fígado (proveniente das células de Kupffer e do tecido adiposo), aumentam a geração de espécies reativas de oxigênio. Além disso, há estudos demonstrando a natureza fibrogênica da hiperinsulinemia e hiperglicemia²⁵. Desta forma, a esteatose hepática é resultante de uma combinação de fatores: aberrações na lipólise pós-prandial relacionada à insulina com aumento de ácidos graxos livres, excesso de carboidratos na dieta, resultando em uma nova síntese hepática de ácidos graxos, falha na β -oxidação mitocondrial e depleção de adenosina trifosfato, produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral ($\text{TNF-}\alpha$), além de um complexo mecanismo deficiente de transporte de triglicérides^{26,27}

A presença de adiposidade visceral, verificada tanto por medidas antropométricas (circunferência de cintura e índice de massa corpórea) como verificada por métodos de imagem (USG, CT) prediz o surgimento da síndrome plurimetabólica, da resistência insulínica e suas co-morbidades, incluindo DHGNA e ENA.^{28, 29} A Tomografia Computadorizada de Abdômen (CT) para avaliação da gordura visceral foi instituída desde a década de 80, contudo³⁰, só recentemente por meio da CT helicoidal, pôde-se avaliar e quantificar de forma mais precisa a adiposidade visceral. Além disso, a CT de abdome tem se mostrado útil no diagnóstico de esteatose hepática^{28,30}. A gordura visceral é conhecida pela alta atividade lipolítica, tendo como consequência a elevação da liberação de ácidos graxos livres para circulação portal, podendo aumentar os níveis de lipoproteínas plasmáticas e produção

de glicose, reduzindo com isso o clearance de insulina hepática²⁹ acarretando piora da resistência insulínica⁷.

O estresse oxidativo (“second hit”) por sua vez, gerado neste contexto, seria importante na evolução de esteatose para esteatohepatite e fibrose^{31,32,33,34}. Durante o metabolismo normal, o oxigênio é reduzido à água e neste processo, os produtos intermediários são o radical superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxil ($OH\cdot$), que conjuntamente são denominados de espécies reativas de oxigênio (*EROS*). Esses compostos têm meia vida ultracurta, pois a presença de um elétron não-pareado os faz reagir com moléculas de DNA, proteínas e lipídios. O estresse oxidativo se estabelece quando as defesas intracelulares anti-oxidantes são insuficientes para detoxificar os *EROS* ou, também, quando há produção excessiva de *EROS*. Dentro desse contexto, o excessivo aporte de ácidos graxos ao fígado pode promover esgotamento da oxidação mitocondrial e aumento na produção de *EROS*, bem como a ativação de outras vias de oxidação lipídica (via peroxissomal e microssomal) que geram por sua vez mais *EROS*, aumentando o estresse oxidativo hepático. Esse aumento pode causar peroxidação lipídica, cujos produtos intermediários são importantes agentes pró-inflamatórios e parecem ativar as células de ITO, favorecendo a fibrogênese (“second hit”).^{35,36}

Tratamento da DHGNA

O tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica está intimamente ligado ao tratamento da síndrome metabólica. Numerosos estudos mostram que a perda de peso acarreta significativa melhora da sensibilidade à insulina em pacientes obesos. Todavia, mesmo com a melhora das taxas hormonais e metabólicas dos pacientes obesos após uma acentuada perda de peso, um estudo feito com 69 obesos submetidos à gastroplastia, mostrou um aumento na prevalência da DHGNA, de 14% para 26%, sendo que 24% dos pacientes desenvolveram infamação portal e fibrose após cirurgia, sugerindo neste estudo, que a perda significativa de peso em um curto espaço de tempo, a partir de dietas extremamente hipocalóricas, pode trazer benefícios no perfil lipídico, contudo pode piorar a histologia hepática⁹. Por outro lado, a perda de peso prolongada reverte a síndrome metabólica, restituindo a sensibilidade à insulina, redução da pressão arterial, melhora da dislipidemia^{37,38} e dos níveis de marcadores inflamatórios²⁹.

Há poucos estudos publicados relacionando dieta hipocalórica e a DHGNA. Ueno et al. realizaram um estudo prospectivo com 50 pacientes durante três meses, no qual metade deles foram alocados para realizar dieta e exercícios. Observou-se melhora histológica apenas da esteatose³⁹. Em pesquisa realizada por Hickman et al. com 31 pacientes que apresentavam hepatopatia crônica por diversas causas (hepatite C, hepatite B inativa, hepatite crônica ativa auto-imune induzida por nitrofurantoína, cirrose biliar primária, uso de tamoxifeno prévio ou tratamento da doença de Cushing

pituitário), os pacientes foram submetidos a um programa de perda de peso e exercícios, demonstrando melhora das enzimas hepáticas, do nível de insulina e da esteatose. A melhora da fibrose foi observada apenas nos pacientes com diminuição dos níveis de insulina⁴⁰. Solga et al. relataram os resultados de 62 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e à biópsia hepática no intra-operatório sendo associadas à composição de macronutrientes e à quantidade de caloria na dieta, demonstrou-se que a esteatose, a fibrose e a inflamação não foram associadas com a quantidade de caloria e proteína ingerida. Contudo, o excesso de carboidratos foi associado à maior taxa de inflamação, enquanto uma dieta rica em gordura, a um menor índice de inflamação⁴¹. Estudos feitos em nosso grupo por Furuya Jr et al demonstrou em 20 pacientes submetidos à Cirurgia de Fobi-Capella (Gastroplastia redutora) melhora importante dos parâmetros metabólicos, bioquímicos e histológicos após 2 anos de pós-operatório, ratificando a importância da síndrome metabólica na evolução da DHGNA.⁴² O consumo de diferentes macronutrientes participa de forma significativa na etiologia da resistência à insulina. Chalasani et al. demonstraram que indivíduos que consumiam altas quantidades de carboidratos, lipídios e pobre em fibras, apresentam risco de desenvolver resistência à insulina⁴³.

Assim, tratamento para pacientes portadores de DHGNA deve ter como objetivo e, primeira opção, a perda de peso de forma gradual e sustentada, associada ou não à intervenção farmacológica, para melhora da resistência insulínica e melhora da fibrose. Todavia, diante do número escasso de pesquisas e diretrizes, principalmente que incluam um acompanhamento de

reeducação alimentar, promovendo perda de peso gradual e saudável. Esforços têm sido realizados para definir um melhor tratamento medicamentoso e nutricional. Segundo Luyky et al. (2000) nenhum tratamento efetivo, médico ou nutricional, exceto restrição alimentar, foi proposto para pacientes com ENA.⁴⁴

Há vários métodos para estimarmos o consumo alimentar através de formulários aplicados independente do período de abordagem 24 ou 72 horas. Segundo Wilet a aplicabilidade e validação dos resultados dependem da habilidade e treinamento do investigador e da sensibilidade do questionário para avaliar o risco de desenvolvimento de doenças⁴⁵. Em função dessas questões, planejou-se uma investigação prospectiva em pacientes portadores de DHGNA, avaliando-se a resistência insulínica, hábitos alimentares e sua correlação com a presença das gorduras visceral e subcutânea (tomografia computadorizada de abdome) associando a bioimpedância corporal e medidas antropométricas.

2. OBJETIVOS

Geral

Avaliar a correlação entre as quantidades das gorduras visceral e subcutânea à resistência insulínica, síndrome metabólica e hábitos alimentares em pacientes portadores DHGNA.

Específicos

- 1) Verificar se há diferença significativa entre o consumo de energia, carboidratos, proteínas, lipídios e ácidos graxos saturados poliinsaturados e monoinsaturados entre os pacientes de acordo com a histologia hepática (ENA ou esteatose).
- 2) Verificar a especificidade das medidas antropométricas e da tomografia computadorizada (quantidade de gordura visceral e subcutânea) como diagnóstico diferencial de resistência insulínica-HOMA (Homeostasis Model Assessment) em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) de acordo com a histologia hepática (ENA ou esteatose).
- 3) Correlacionar a Circunferência de cintura ao índice de massa corpórea, porcentagem de massa gorda corporal e hábitos alimentares (macronutrientes) em pacientes com DHGNA de acordo com a histologia hepática (ENA ou esteatose).

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Considerações Éticas

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia e pela CAPPesq do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Casuística

No período compreendido entre, setembro de 2004 a janeiro de 2006, 41 pacientes portadores de DHGNA verificada por ultra-sonografia e biópsia hepática foram incluídos no estudo. Desses, somente 25 foram submetidos à tomografia computadorizada, fator indispensável para inclusão no estudo. Passaram pela avaliação nutricional (aferição de peso, altura, circunferência abdominal, bioimpedância e aplicação do recordatório 24 horas). Esses pacientes eram provenientes do ambulatório de DHGNA da Disciplina de Gastroenterologia Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. O termo de consentimento foi explicado verbalmente. Logo após estarem cientes dos critérios de inclusão e exclusão, específicos para participação, foram entregues os termos aos pacientes (anexo I).

3.1.1. Critérios de Inclusão

- 1) Presença de DHGNA diagnosticada por ultra-sonografia e/ou biópsia hepática.

- 2) Idade de 20 -70 anos, ambos os sexos.
- 3) Assinatura do termo de consentimento.
- 4) Com ou sem diabetes não insulino - dependente ou intolerância à glicose.
- 5) Ausência de alcoolismo (<20g(mulher) e < 40g(homem) de etanol/dia), toxicod dependência, esquistossomose, hepatite B ou C e outras hepatopatias crônicas.
- 6) Ausência de auto-anticorpos ou com níveis dentro dos padrões e taxas de cobre e ceruloplasmina em níveis normais.
- 7) Fora de uso de tetraciclina, corticosteróides e outros medicamentos hepatotóxicos.

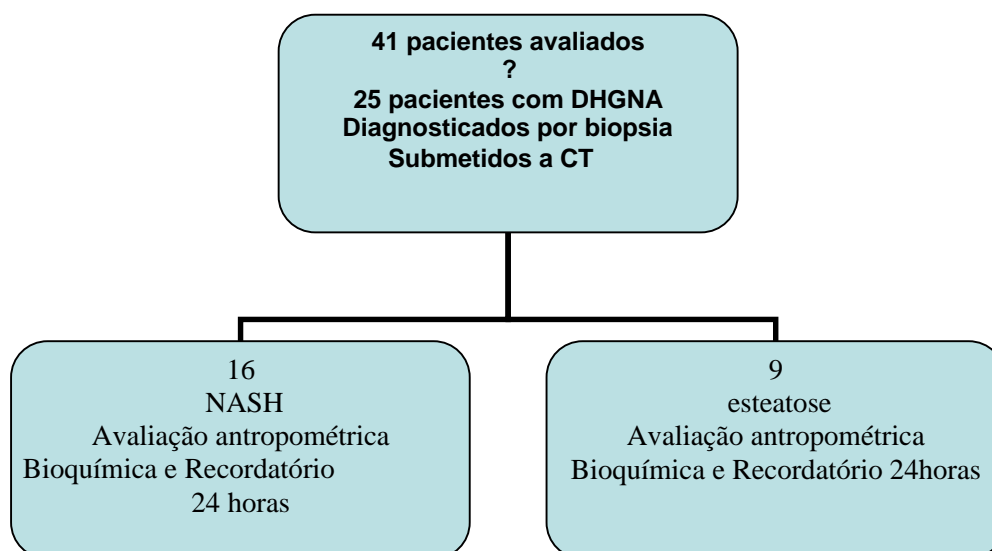
3.1.2. Critérios de exclusão

- 1) Intoxicação exógena por agentes oxidantes.
- 2) Diabetes tipo I ou insulino dependente.
- 3) Gravidez e lactação.
- 4) Tempo de protrombina <70% ou plaquetas < 50 000/mm³.
- 5) Recusa em passar por avaliação nutricional, tomografia computadorizada de abdômen e seguir protocolo para ser submetido a bioimpedância.

3.1.3. Avaliação e seguimento

Os 41 pacientes avaliados (anexo II), provenientes do ambulatório de DHGNA, foram submetidos à avaliação prospectiva. Após a verificação do

grau de comprometimento hepático por biópsia, somente 25 (anexo III) foram submetidos à tomografia computadorizada, a bioimpedância (BIA) com o objetivo de estimar a quantidade de massa gorda corporal, aferição de peso, altura e circunferência abdominal, além da avaliação de consumo alimentar a partir do recordatório alimentar de 24 horas realizado em dois momentos diferenciados. Todos os pacientes, ao passarem pela avaliação, tiveram orientação nutricional.



3.2. MÉTODOS

3.2.1. Desenho Experimental

O estudo se desenvolveu em duas fases:

Fase I - O paciente foi submetido a um questionário clínico, provas bioquímicas e avaliação antropométrica e dos hábitos alimentares, com ênfase na correta caracterização dos critérios de inclusão e exclusão. Solicitações da tomografia computadorizada para aqueles que se dispuseram a participar da pesquisa. Fase II - Ao trazer os resultados da CT, os pacientes eram submetidos à bioimpedância (BIA), com o objetivo de estimar a massa gorda corpórea. Aferição de peso e altura eram refeitos para evitar erros na análise e, os mesmos passavam por orientação nutricional.

3.2.2. Avaliação Clínica

A presença de comorbidades foi avaliada pela equipe do ambulatório de DHGNA do HC-FMUSP. A hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, circunferência abdominal, HDL-colesterol e síndrome metabólica foram definidas de acordo com ATP III (National Cholesterol Education Program) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Para avaliação de resistência insulínica, foi usado o HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) .

O recordatório 24 horas e o de frequência semiquantitativa dos alimentos (anexo IV), consumidos habitualmente, foram aplicados em dois momentos diferenciados por uma única nutricionista. Foram estimadas as quantidades ingeridas de macronutrientes a partir do software NUTWIN, programa desenvolvido para auxiliar na estimativa de consumo alimentar e para cálculo de planos alimentares equilibrados. Esse programa, desenvolvido

pela UNIFESP visa proporcionar o aporte nutricional balanceado de acordo com as necessidades individuais de cada paciente.

3.2.3. Avaliação Antropométrica

Os seguintes dados antropométricos foram aferidos para esta pesquisa: altura, peso, IMC, composição corpórea e circunferência abdominal. O peso corporal foi aferido em quilos (Kg) com roupas leves e sem sapatos, para obtenção mais fidedigna do peso corpóreo. A altura foi aferida em metros(m) a partir do estadiômetro. O índice de Massa Corpórea foi calculado pela fórmula de Quetlet $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{altura (m)}^2$. A determinação da composição corpórea pela bioimpedância afere a massa muscular, gordura e água corpórea total. Esse resultados são obtidos a partir de uma corrente elétrica diretamente relacionável ao contingente aquoso eletrolítico como um todo, contido principalmente na massa magra, promovendo resistência (R) e reatância (Xc), reflexo do desempenho dinâmico da estrutura ou massa biologicamente ativa das membranas celulares. Tais dados levam ao coeficiente de impedância corporal: (CIC). $CIC = (Xc/R) \times 1000$, que foi aplicado pelo aparelho de bioimpedância Biodynamics. A distribuição de gordura abdominal (visceral e subcutânea) foi medida a partir da tomografia computadorizada helicoidal (*General Electric*). Foi utilizada a razão entre a quantidade de gordura visceral e subcutânea V/S para mensurar a gordura visceral. A razão CT: V/S ≥ 1 é considerada índice de adiposidade visceral. O volume de gordura visceral foi aferido na quarta vértebra lombar segundo Hirroko et al 2005⁴⁶.

3.2.4. Avaliação Histológica

A biópsia hepática foi realizada segundo o método adotado na divisão de Anatomia Patológica do HC-FMUSP. Um único observador, um hepatopatologista experiente, procedeu à avaliação do material. A caracterização do material baseou-se na classificação padronizada por meio da revisão pelo *Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network*, que designou e validou as características histológicas em um sistema de escore de atividade para DHGNA cuja finalidade são os estudos clínicos.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram representadas por média, desvio padrão (dp), valores mínimo e máximo e as qualitativas ou semi-quantitativas por frequência absoluta (n) e relativa (%).

Foram utilizados o teste t de student pareado e Mann-Whitney para comparar as avaliações entre os grupos, sendo utilizados de acordo com as características das variáveis analisadas. Foi, também, aplicado o Coeficiente de Correlação por Postos de Spearman, para verificar a existência ou não de correlações estatisticamente significantes entre as variáveis. Adotou-se o nível de significância de 0,05 ($\alpha = 5\%$) e níveis descritivos (p) inferiores a esse valor foram considerados significantes.

5. RESULTADOS

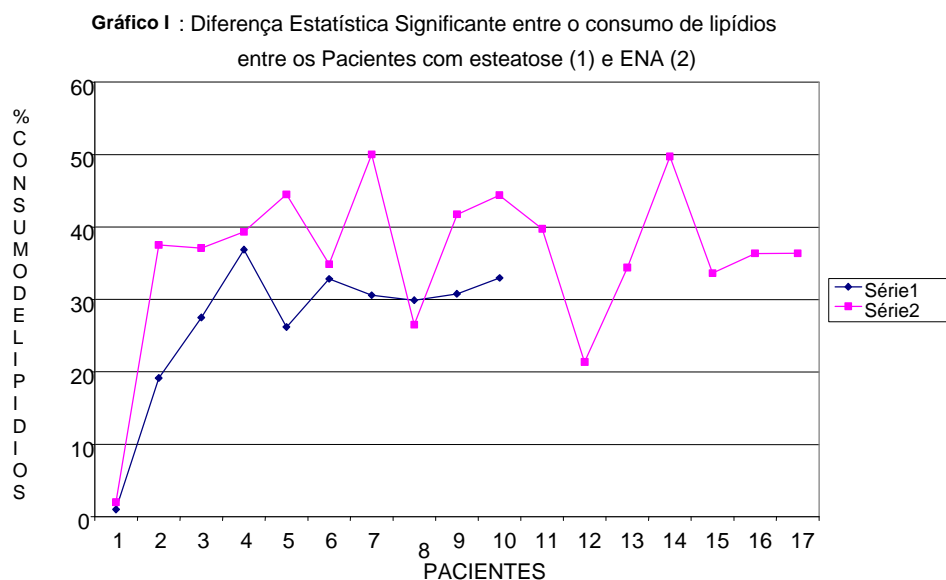
O sexo feminino foi predominante (M: F 9:16) ao avaliarmos globalmente os pacientes com DHGNA. Entretanto, ao dividirmos de acordo com a classificação histológica, o grupo ENA e esteatose (8:8) apresentou a mesma quantidade de pacientes entre ambos os sexos. A idade média dos pacientes com simples esteatose foi de 51 ± 11 anos e os com ENA de 53 ± 2 anos, não apresentando diferença estatística entre os grupos.

Ao avaliarmos a prevalência de síndrome plurimetabólica com os critérios do ATPIII, 60%(15) apresentavam a síndrome e 56% (14) dos pacientes apresentavam baixos níveis de HDL-colesterol e circunferência de cintura aumentada. Porém, ao dividirmos em grupos os critérios modificaram, pois 77%(7) dos indivíduos com esteatose apresentaram circunferência de cintura aumentada, 66%(6) diabetes mellitus e 55%(5) hipertensão arterial. Já no grupo de ENA, os principais critérios foram: aumento dos níveis de triglicérides em 68%(11), baixos níveis de HDL-colesterol em 62%(10) e hipertensão arterial 50%(8).(tabela 1).

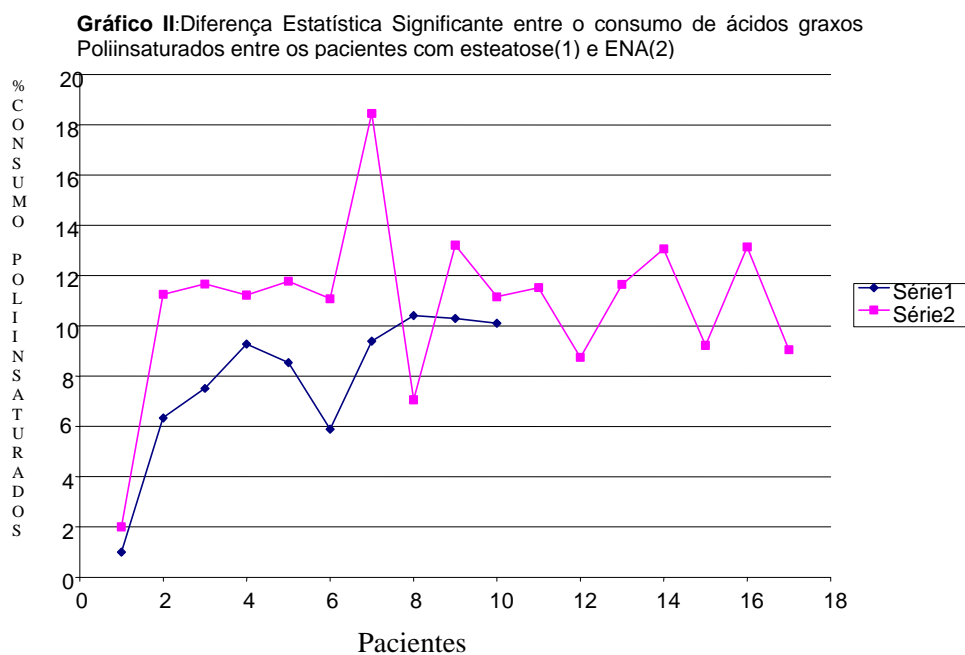
Tabela 1 - Distribuição de freqüências e porcentagens relativas às variáveis: DM, HDL baixo, TGL alto, circunferência de cintura, HAS e Síndrome Plurimetabólica, encontradas nos dois grupos.

Variáveis Analisadas	Esteatose		ENA		Total	
	Frq	%	Frq	%	Frq	%
DM	06	66	05	31	11	44
HDL baixo	04	44	10	62	14	56
TGL alto	04	44	11	68	15	60
Cintura alta	07	77	07	43	14	56
HAS	05	55	08	50	13	52
Síndrome Plurimetabólica	07	77	11	68	18	72

Ao compararmos o consumo dos macronutrientes entre os pacientes com esteatose e ENA, observamos diferença estatística positiva significativa do consumo de lipídios total ($p=0,003$) entre os grupos (Gráfico I).



Ao avaliarmos os tipos de lipídios consumidos, encontramos significância estatística entre todos os tipos de ácidos graxos: poliinsaturados ($p=0,005$) (Gráfico II), monoinsaturados ($p=0,031$) (Gráfico III) e saturados ($p=0,041$) Gráfico IV.



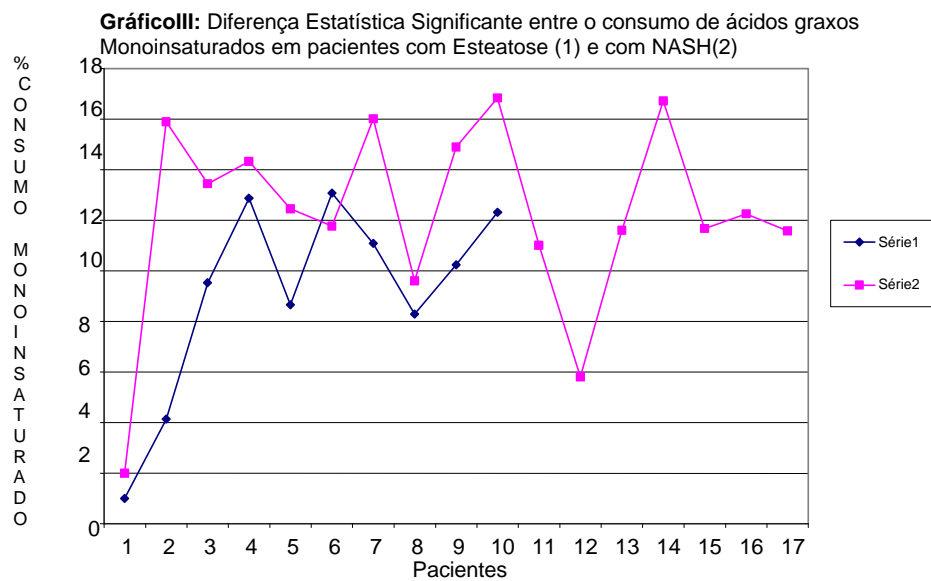
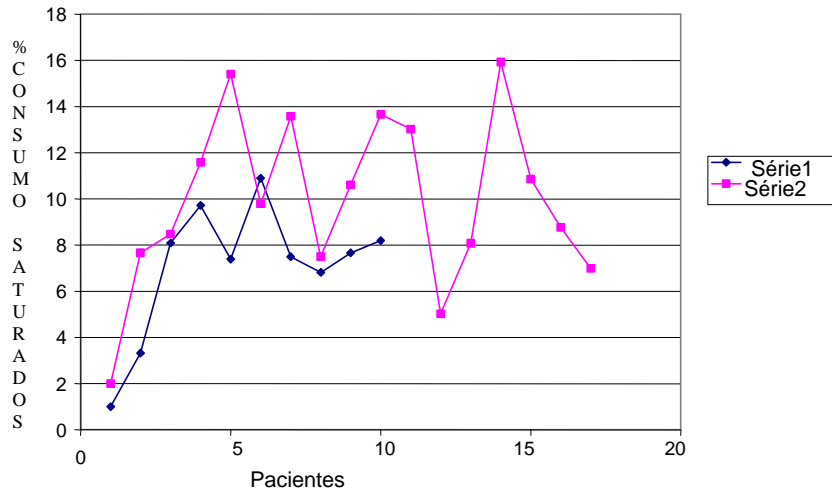


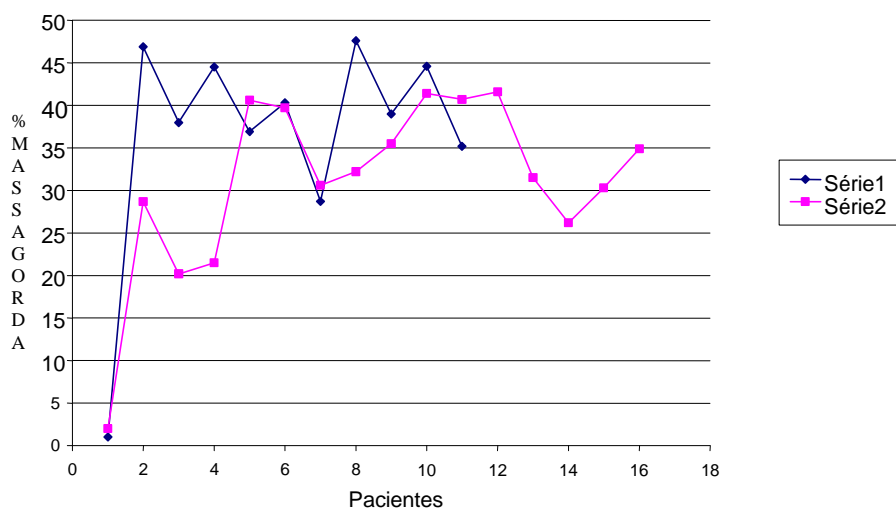
Gráfico VI: Diferença estatisticamente significativa entre o consumo de ácidos graxos Saturados entre pacientes com esteatose (1) e ENA (2)



Além de ter apresentado maior ingestão total de lipídeos e suas frações, encontramos também diferença significativa entre o percentual de

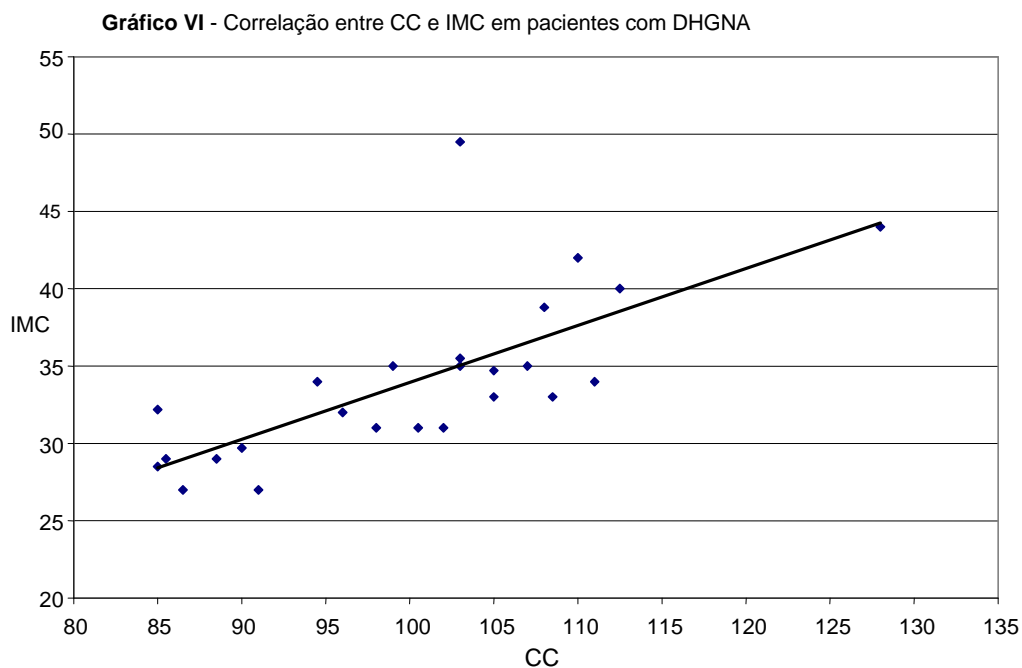
massa gorda corporal total ($p=0,022$) (GráficoV), onde a amostra de pacientes com ENA apresentou os maiores índices.

Gráfico V : Diferença Estatística Significante entre os Valores de Massa Gorda entre os Pacientes com esteatose (1) e ENA (2)



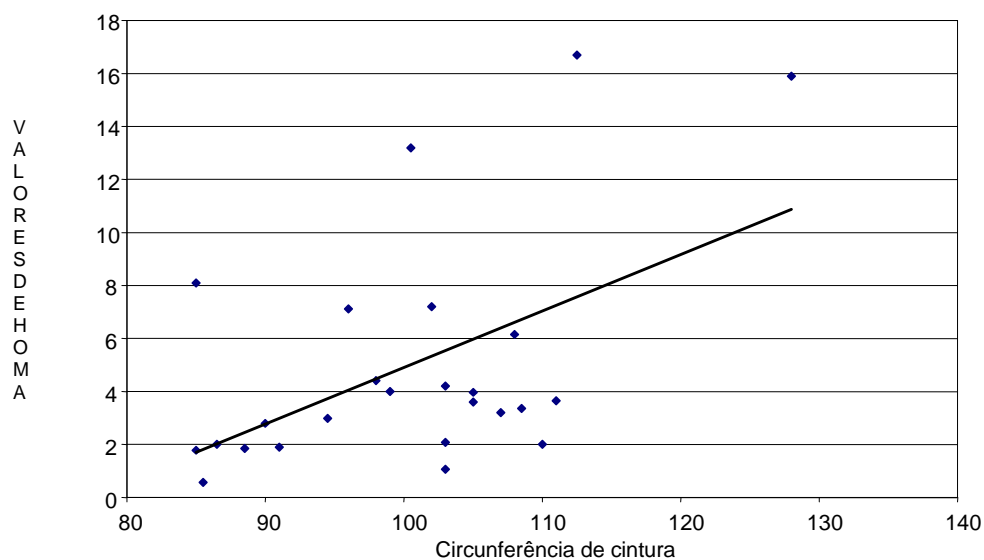
Nesse último, a amostra de pacientes com ENA apresentou os maiores índices no consumo total de lipídios e os pacientes com esteatose maiores níveis de massa gorda corpórea. O consumo de total de carboidratos entre os pacientes com ENA também apresentou uma tendência a ser maior que entre os pacientes com esteatose ($p=0,054$). O IMC ($p=0,282$), os níveis de colesterol total ($p=0,977$), HDL -C ($p=0,411$), LDL-C ($p=0,755$), TGL ($p=0,932$), insulina ($p=0,843$), a correlação entre gordura visceral e subcutânea (CT) ($p=0,428$), HOMA ($p=0,755$), o consumo total de calorias ($p=0,865$) e proteínas ($p=0,308$) além da incidência de síndrome plurimetabólica ($p=0,355$), ao serem associadas, não apresentaram diferença estatística entre os indivíduos com esteatose e ENA.

A circunferência de cintura apresentou significância estatística ao ser correlacionada com IMC (rs: 0,781e p=0,000) em pacientes com DHGNA Gráfico VI e também quando dividida em esteatose e ENA respectivamente (0,820 e p =0,007) (rs: 0,820 p =0,007) .



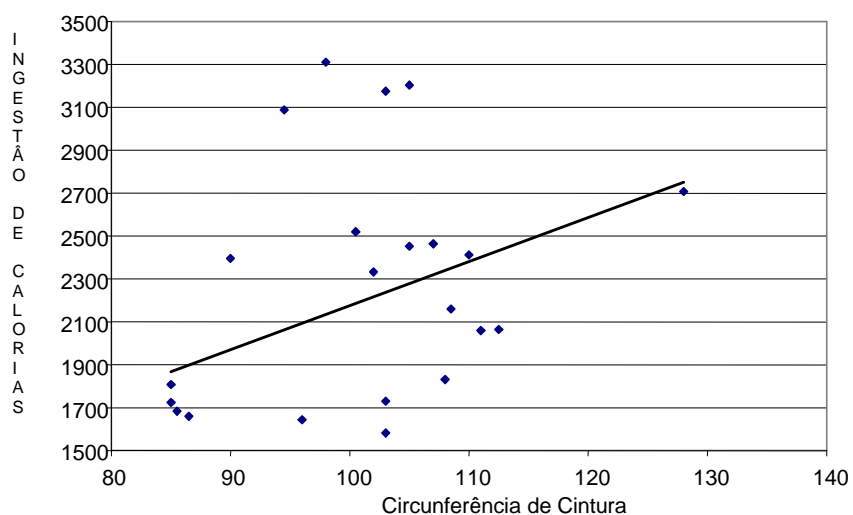
Encontramos também significância estatística positiva relevante entre CC e HOMA (rs: 0,398 p: 0,049) (Gráfico VII) nos pacientes com DHGNA,

Gráfico VII: Correlação entre Circunferência de Cintura e HOMA em pacientes com DHGNA



A ingestão total diária de energia ao ser correlacionada com a circunferência de cintura ($r_s: 0,407$ $p: 0,043$) demonstrou significância estatística entre os pacientes com DHGNA como demonstrado abaixo no Gráfico VIII.

Gráfico VIII: Correlação entre circunferência de Cintura e Ingestão total diária de Calorias em pacientes com DHGNA



O consumo de ácidos graxos Monoinsaturados (rs: 0,462 p: 0,020) (Gráfico IX) e poliinsaturados (rs:0,405 e p:0,045) (Gráfico X) ao serem correlacionados com a circunferência de cintura demonstraram relevante significância positiva estatística entre os pacientes com DHGNA, porém não apresentou significância ao serem divididos em pacientes com esteatose e ENA.

Gráfico IX: Correlação entre Circunferência de Cintura e Consumo de ácidos Monoinsaturados em pacientes com DHGNA

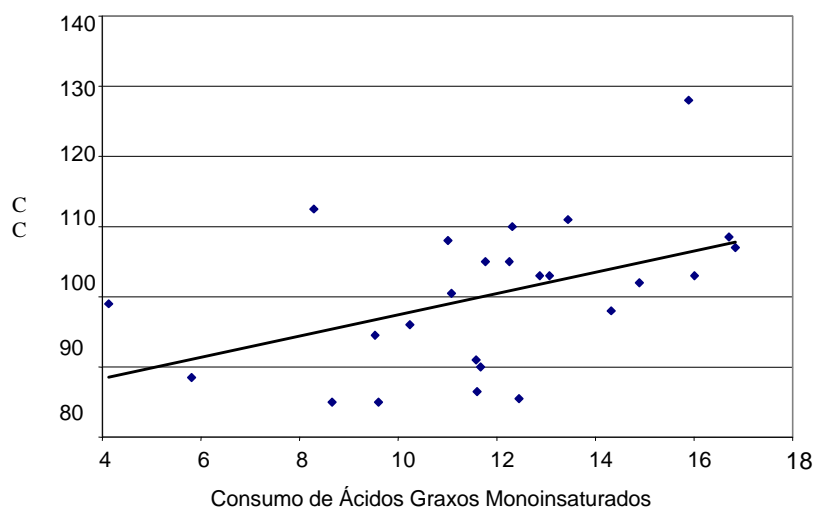
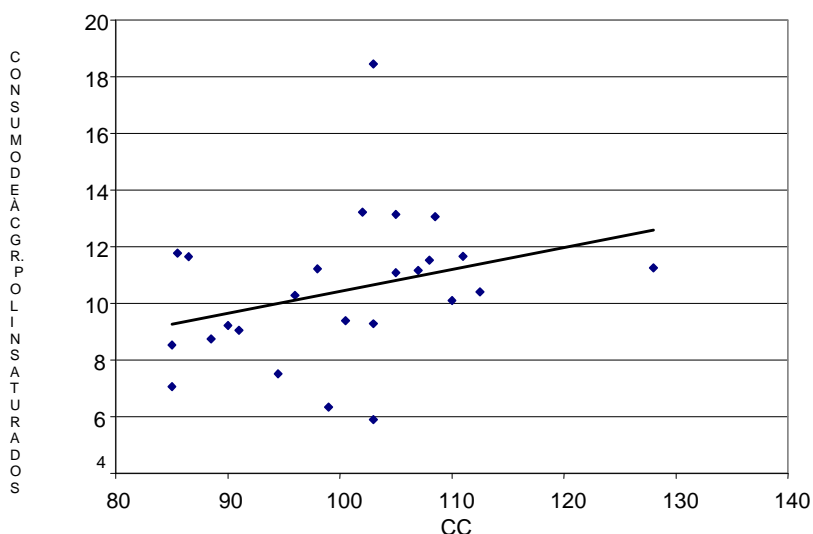


Gráfico X: Correlação entre Circunferência de Cintura e Consumo de Ácidos Graxos Poliinsaturados em pacientes com DHGNA

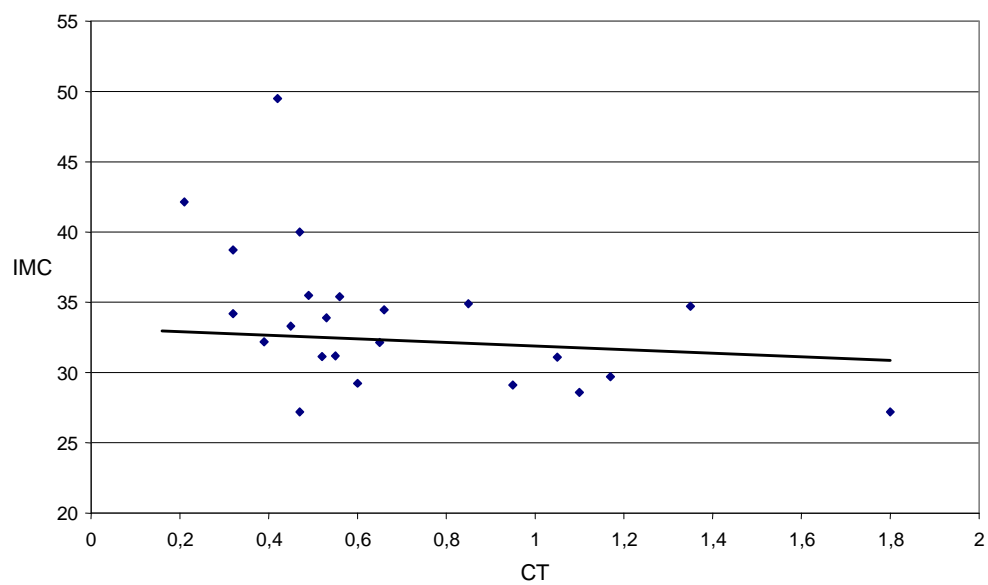


Os valores de massa gorda correlacionada com CC demonstraram significância estatística somente nos pacientes com esteatose (rs: 0,678; p=0,045), enquanto os pacientes com ENA apresentaram significância estatística entre o total de calorias consumidas e CC (rs: 0,540 e p=0,031), assim à medida que há um aumento do consumo de energia a um aumento proporcional da circunferência de cintura. Apesar dos pacientes com ENA não terem apresentado correlação estatisticamente significativa ao correlacionarmos os valores de CC com o HOMA (rs: 0,483; p=0,058), os resultados mostram que os mesmos têm uma tendência maior ao aumento dos níveis de HOMA quando há também aumento de CC.

A correlação entre a tomografia computadorizada (gordura visceral e subcutânea), medidas antropométricas (IMC e CC), percentual de massa gorda e HOMA, em pacientes com DHGNA, quando divididos de acordo com

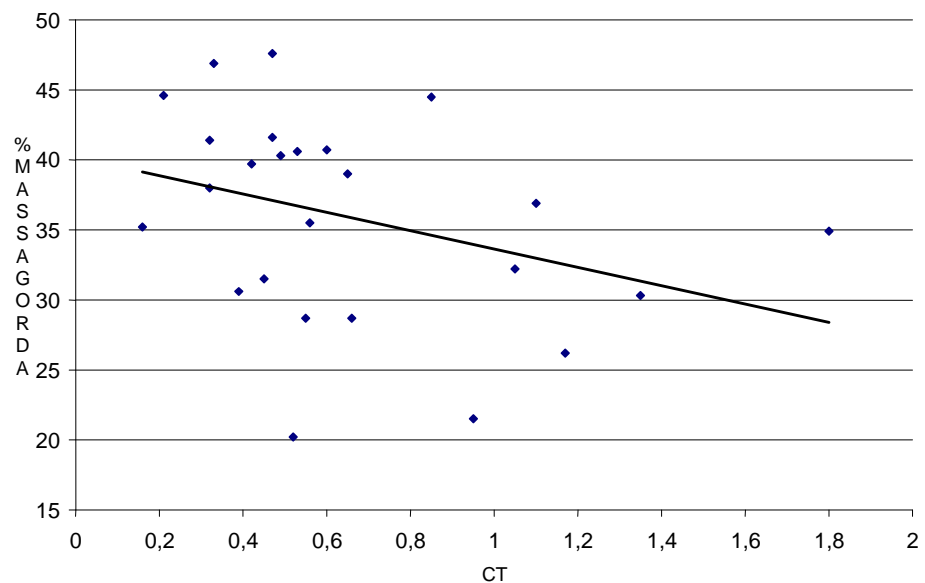
a histologia hepática, em esteatose e ENA, demonstraram ter correlação negativa significativa em pacientes com DHGNA: a correlação entre CT e índice de massa corpórea (IMC) ($r_s -0,608$; $p=0,001$) (Gráfico XI).

Gráfico XI: Correlação entre Índice de Massa Corpórea (IMC) e Tomografia Computadorizada (CT) em Pacientes com DHGNA



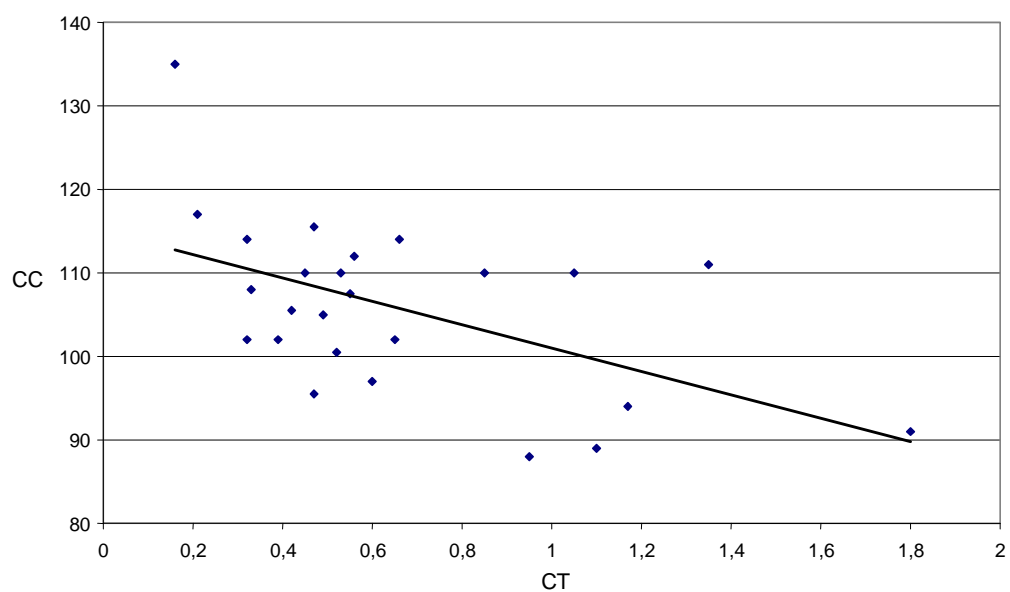
A CT e o percentual de gordura corpórea total ($r_s -0,433$; $p =0,031$) demonstraram ter correlação negativa significativa em pacientes com DHGNA (Gráfico XII).

Gráfico XII: Correlação entre o percentual de Massa Gorda e Tomografia Computadorizada (CT) em pacientes com DHGNA



A circunferência de cintura ($r_s = -0,428$; $p = 0,033$) ao ser correlacionada com a tomografia computadorizada também apresentou ter correlação negativa significativa nos pacientes com DHGNA (Gráfico XII). A única variável que apresentou correlação positiva significativamente estatística com CT, ao dividirmos os grupos, foi o IMC em pacientes com esteatose e ENA respectivamente ($r_s = -0,069$; $p = 0,001$) e ($r_s = -0,518$; $p = 0,040$).

Gráfico XII: Correlação entre Circunferência de Cintura (CC) e Tomografia Computadorizada (CT) em Pacientes com DHGNA



Não encontramos significância estatística entre CT e HOMA, consumo total de energia, carboidratos, proteínas, lipídios e ácidos graxos nos pacientes com DHGNA e mesmo quando divididos em pacientes com esteatose e ENA.

6. DISCUSSÃO

Os resultados desta pesquisa trazem algumas correlações inéditas em relação a outras pesquisas já realizadas nessa área, proporcionando novas perspectivas para futuros estudos multidisciplinares .

Pouco se sabe sobre o efeito do consumo total de calorias, composição da dieta e seus efeitos na histopatologia de pacientes com DHGNA. Entretanto a obesidade é um fator independente e preditivo para o desenvolvimento de ENA e fibrose ^{2,20}. Em nossos pacientes, o total de gordura corporal, o percentual total do consumo de lipídios diário e todos os tipos de ácidos graxos foram significativamente maiores nos portadores de ENA do que nos com esteatose. Este fator também foi relatado por recente estudo, mostrando que a quantidade e o tipo de lipídios ingeridos são fatores importantes e emergentes na resposta pós-prandial⁴⁷ dos triglicérides (TGL's), tendo participação fundamental na modulação, metabolismo e acúmulo de TGL no fígado, ⁷ independente de outras variáveis como resistência a insulina e obesidade andróide. Os ácidos graxos monoinsaturados ou poliinsaturados podem atuar como “fornecedores de energia”, direcionando os TGL's para oxidação e para recomposição do glicogênio, ao invés de serem direcionados para a formação de tecido adiposo ou acúmulo no fígado ². Esta regulação envolve transcrição dos genes envolvidos na oxidação e síntese de lipídios envolvendo ácidos graxos. Musso et al. como em nosso estudo, mostrou que a correlação do consumo de ácidos graxos saturados ingeridos e a circunferência abdominal dos

pacientes com ENA, não apresentavam significância estatística. Porém ao correlacionar o consumo de ácidos graxos com o aumento dos níveis de resistência a insulina e fatores da síndrome plurimetabólica, demonstraram correlação estatística. Os diferentes tipos de ácidos graxos demonstraram efeito sobre a sensibilidade à insulina, porém parece não ser mediada por acúmulo de gordura abdominal ou corporal, mas por ácidos graxos constituintes das membranas celulares.⁷

O metabolismo dos TGL's pode talvez, promover fígado gorduroso por diferentes caminhos, entre eles, aumento da utilização de TGL's ricos em lipoproteínas remanescentes, do período pós prandial⁴⁷. Outros fatores, além da susceptibilidade genética, são a gordura visceral abdominal em excesso ou altos índices de massa corpórea, disfunções metabólicas e estilo de vida², incluindo particularmente o consumo exacerbado de gordura e de alimentos que notadamente alteram os índices glicêmicos,⁴⁸diariamente, pois os mesmos podem ser fatores determinantes no desencadeamento do aumento da resistência à insulina, aumentando assim o risco de ENA^{7,47}. Segundo Valtueña et al, a orientação nutricional quanto à qualidade e composição dos alimentos pode ser uma ferramenta complementar para a prevenção ou tratamento de DHGNA de origem metabólica⁴⁸. A relação significativa entre CC e o total de calorias consumidas mostrou que sempre o melhor caminho é a mudança do estilo de vida e a instituição de uma dieta equilibrada (50-60% de carboidratos, 10-15% de proteínas e 20-30% de lipídios) para todos os tipos de patologias, incluindo os pacientes com DHGNA, além do maior

consumo de calorias estar relacionado ao maior acúmulo de gordura abdominal nesses pacientes.

Apesar de a gordura visceral e subcutânea estarem na maioria das vezes relacionadas a altos índices de massa corpórea (IMC) em indivíduos adultos, a correlação estatisticamente negativa entre CT com IMC nos pacientes DHGNA, e mesmo quando divididos em esteatose e ENA, nos surpreendeu. Masashi et al, consideram o volume de área de gordura visceral superior a 100 cm^2 adequado como parâmetro de diagnóstico, por ser um valor amplamente utilizado e citado para a realização do diagnóstico de obesidade visceral. Em pacientes que apresentaram IMC superior a 25 kg/m^2 ¹⁴, e que se supunha ser gordura visceral em 33% dos indivíduos, detectou-se acúmulo de gordura não-visceral, sugerindo que o IMC, não é o melhor método antropométrico a ser utilizado para detectar gordura visceral corporal¹². Outros estudos relataram que a distribuição da gordura abdominal é um fator preditivo ao desenvolvimento de esteatose independente do peso ou gordura corporal¹⁶. Jassen et al. reportaram que a utilização do IMC como único método de avaliação antropométrica, não é tão eficaz como se associarmos IMC com circunferência de cintura (CC), para detectar e avaliar a distribuição de gordura abdominal em homens e mulheres em idade adulta^{11,49}. Além disto, durante os últimos 10 a 20 anos, a circunferência de cintura em jovens aumentou de forma mais rápida que o IMC, no mesmo período de tempo^{11,49}.

O potencial de deslocamento de ácidos graxos livres por unidade de tecido adiposo realizado pela gordura visceral é superior aos demais tipos de

gordura, pois a mesma apresenta maior sensibilidade a estímulos lipolíticos do que anti-lipolíticos mediados por ação da insulina ², fator que pode justificar a correlação negativa entre a CC e HOMA ou CT e HOMA em nossos pacientes com esteatose e ENA, pois os mesmos apresentaram maior área de gordura subcutânea do que visceral na região abdominal.

Apesar da correlação entre CC e HOMA, em pacientes com ENA, ter demonstrado somente uma tendência ao aumento da resistência à insulina em nosso estudo, Scheen & Luycky demonstraram que os pacientes com ENA apresentam maior resistência à insulina que os com simples esteatose ⁹. Em estudo recentemente publicado Jenkins et al. relataram que a DHGNA é um dos distúrbios dos mecanismos relacionados com os compartimentos de estoque de gordura que tem forte correlação com resistência à insulina e também com adiposidade central devido ao alto potencial da gordura intra-abdominal aumentar a concentração dos ácidos graxos livres na circulação portal. ²⁰

A correlação entre gordura visceral e subcutânea pela tomografia computadorizada (CT), mostrou não ser o melhor método a ser utilizado quando a amostra estudada apresentar maior área de gordura subcutânea na região abdominal, pois não houve uma correlação significativa entre a CT com medidas antropométricas, bioimpedância, resistência insulínica, consumo de energia e macronutrientes em pacientes com DHGNA, mesmo quando divididos os pacientes em simples esteatose e ENA.

Os hábitos alimentares são sem dúvida um dos maiores desafios a serem estudados, visto que os mesmos gradativamente modificam ao longo

do tempo e de acordo com o estilo de vida. Por isso devemos investigar mais profundamente o consumo diário dos macro e micronutrientes dos pacientes com DHGNA para realmente determinarmos como deve ser o tipo e quantidade dos carboidratos e lipídios a serem consumidos de acordo com o grau de evolução da patologia. Quanto aos métodos de avaliação antropométrica, devem ser instituídos na prática clínica como formas de diagnóstico complementar, mas utilizados sempre associados e por profissionais treinados. Por isto, o estudo e a pesquisa nesta área devem ser incentivados, em busca da otimização dos tratamentos medicamentoso e nutricional e da qualidade de vida dos pacientes com DHGNA.

7. CONCLUSÃO

- 1) O consumo de energia, proteínas e carboidratos não mostraram diferença estatística significativa entre os pacientes de acordo com o grau de esteatose. A ingestão de lipídios foi superior ao recomendado pela OMS. Independente do tipo de ácidos graxos constituintes, os lipídios atuam de forma importante na sensibilização insulínica em pacientes com ENA.
- 2) A circunferência de cintura mostrou-se o ser um bom método de avaliação de gordura na região abdominal, em pacientes com DHGNA, visto que, apresentou correlação positiva significativa com as seguintes variáveis: IMC, porcentagem total de massa gorda, HOMA, ingestão calórica total, consumo diário de lipídios e ácidos graxos mono, poli e instaurados. O IMC mostrou não ser o melhor método antropométrico para ser utilizado sozinho como meio de avaliação corpórea e nutricional, porém ao utilizarmos o IMC associado com a CC conseguimos obter uma avaliação mais fidedigna dos riscos de doenças decorrentes da síndrome metabólica.
- 3) Verificou-se que a tomografia computadorizada não mostrou ser um bom parâmetro de diagnóstico diferencial de resistência insulínica. A gordura subcutânea apesar de contribuir somente com 10% da mobilização dos ácidos graxos. Participa do metabolismo de lipídios sendo veemente fonte para acúmulo de gordura hepática.

- 4) O estudo sugeriu que a quantidade das gorduras visceral e subcutânea avaliadas pela tomografia computadorizada não se mostraram um bom método de diagnóstico diferencial ao serem correlacionadas com IMC, CC, resistência insulínica, porcentagem de gordura corporal e hábitos alimentares, pois não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes.

8. ANEXOS

Anexo I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1) NOME DO PACIENTE:

DOC IDENTIDADE Nº: SEXO: M ___ F ___

DATA DE NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº:

APTO/BLOCO: BAIRRO:

CIDADE: UF:

CEP:.....TELEFONE:(.....).....

2) RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOC IDENTIDADE Nº: SEXO: M ___ F ___

DATA DE NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº:

APTO/BLOCO: BAIRRO:

CIDADE UF:

CEP:.....TELEFONE:(.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: AVALIAÇÃO DA GORDURA VISCERAL, HEPÁTICA E SUBCUTÂNEA EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA DO FÍGADO (NAFLD): CORRELAÇÃO COM A RESISTÊNCIA INSULÍNICA E HÁBITOS ALIMENTARES

2.PESQUISADOR: Claudia Pinto M.arques Souza de Oliveira

CARGO/FUNÇÃO: Médica CRM Nº 75499 .

UNIDADE DO HCFM/USP: Gastroenterologia Clínica - Departamento de Gastroenterologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

____ SEM RISCO ____ RISCO MÍNIMO ___X___ RISCO MÉDIO

____ RISCO BAIXO ____ RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA: 12 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa.

Você está sendo convidado para participar de um estudo que avalia a quantidade de gordura que você tem dentro do seu abdome, no seu tecido subcutâneo e dentro do fígado (esteatose hepática), através de exames como a tomografia de abdome, medidas de peso, altura, circunferência do abdome, e, um aparelho que mede a quantidade de gordura no subcutâneo (Bioimpedância- resistência que o o corpo oferece á passagem de corrente elétrica, indicando quantidade de massa magra ,de tecido adiposo e líquidos intra e extra-celulares que constituem o corpo) . Além disso, você terá oportunidade para saber se você tem

alteração na glicose do sangue, se tem risco para desenvolver diabetes e também será avaliado e orientado por uma nutricionista para perder peso. Este estudo visa estudar a relação que tem entre a quantidade de gordura no abdome, subcutâneo e fígado e o risco de desenvolver intolerância à glicose (pré-diabetes).

Este estudo será conduzido pela Dra. Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, localizado na Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255 - 9º andar-sala 9159- Cerqueira César- São Paulo-SP- CEP: 05403-900-tel 30696447. Solicitamos que leia cuidadosamente este termo de consentimento e faça qualquer pergunta para esclarecer todas as dúvidas antes de concordar em participar deste estudo.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais.

A pesquisa consistirá num estudo completo do seu fígado abrangendo perguntas gerais, perguntas relacionadas à hábitos alimentares, breve exame físico, colheita de sangue para exames laboratoriais, feitura de tomografia computadorizada de abdome sem contraste com duração de cerca de 15-20 minutos. Também serão realizadas medidas denominadas antropométricas que consistem em peso, altura, circunferência de abdome e exame de bioimpedância (exame indolor que avalia a quantidade de massa gorda no subcutâneo). Estes últimos exames serão realizados por uma só nutricionista experiente que fará parte do trabalho, juntamente com a Dra. Claudia Oliveira. O acompanhamento nutricional será realizado durante seis meses a 1 ano, sendo que ao final dos quais, novos exames de sangue e medidas antropométricas poderão ser novamente realizados. As consultas médicas deverão ser realizadas a cada 2 meses.

3. Desconfortos e riscos esperados:

A entrevista e o exame físico deverão ter uma duração média de 15-20 minutos, os desconfortos da colheita de sangue serão os mesmos de qualquer outro exame laboratorial, incluindo desconforto no local da

punção. A tomografia de abdome como não necessita de contraste não têm nenhum desconforto esperado.

A avaliação nutricional com determinação de medidas antropométricas também não acarreta desconfortos. O aparelho denominado de bioimpedância que avalia gordura do subcutâneo, consiste em eletrodos (fios elétricos) que são colocados nos pés, sem nenhuma sensação de desconforto.

4. Benefícios que poderão ser obtidos:

A existência de eventuais problemas no fígado será identificada, e esta informação poderá trazer benefícios à sua pessoa sob a forma de orientação ambulatorial mais eficaz. Não há garantia dos benefícios que possam resultar da sua participação neste estudo, exceto a orientação dietética e nutricional que possam contribuir para sua perda de peso. Por outro lado, o conhecimento adquirido neste estudo poderá beneficiar outras pessoas. Existe possibilidade que haja redução da quantidade de gordura no seu fígado seguindo as orientações nutricionais.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:

O Sr. (Sra.) tem a alternativa de não participar desta pesquisa caso não o deseje.

**IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE
GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:**

- 1.** Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.: As informações do questionário e de sua avaliação estarão à sua disposição sempre que desejar, e o sr.(sra.) tem toda liberdade de fazer perguntas caso tenha alguma dúvida.
- 2.** Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.: O sr.(sra.) poderá se retirar da pesquisa a qualquer

momento, sem precisar se justificar, e continuando a gozar de todos os direitos como paciente.

3. Salva-guarda da confidencialidade, sigilo e privacidade: As informações aqui reunidas serão sigilosas e somente serão divulgadas para a equipe de saúde que cuida do seu caso, a fim de que seu atendimento seja o melhor possível, ou para estudos e publicações científicas, sendo que neste caso seu nome e sua identidade não serão conhecidos.
 4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.: Os pacientes pertencem ao ambulatório de Gastroenterologia Clínica-Fígado e Nutrologia, e serão seguidos durante e após a pesquisa, como já o eram antes.
 5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.: O acesso ao projeto é de forma voluntária e não está prevista nenhuma indenização. O paciente expressa ainda sua concordância e vontade em se submeter aos exames referidos, assumindo a responsabilidade e risco pelos eventuais efeitos indesejáveis que venham ocorrer em decorrência do mesmo.
-

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dra. Claudia Pinto M. S. Oliveira – Fones: (11)3069-6447/ (11)3066-7301

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo/SP, de de 2003

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo II

Dados coletados dos pacientes que passaram por avaliação e orientação nutricional durante execução do protocolo:

Data	Idade	Sexo	Obes.	DM	Hipercol	Hipertgl	Has	S. Plur	Med	R v/s L4-5	R v/s c. um	Grau Est	ENA/ ES	GLIC.	Insulina
28/09/04	56	M	1	1	2	2	1	2	3	0,19	0,16	3	2	170	38,1
28/09/04	65	F	1	1	1	1	1	5	4	0	0,33	3	1	108	15
28/09/04	53	M	1	2	1	1	2	3	4	0,67	0,66	1	2	86	17,2
28/09/04	53	M	1	2	2	2	2	1	4	0,38	0,52	3	2	104	30
19/10/04	38	M	2	2	2	2	2	0	4	0,73	0,95	3	2	83	2,8
18/11/04	63	F	1	2	1	1	1	4	2	0,26	0,53	2	1	89	18,1
23/11/04	52	F	2	2	1	1	1	3	4	0,96	1,8	3	2	89	8,8
23/11/04	43	M	1	2	2	2	2	1	4	0	0	0	0	104	18
23/11/04	58	F	1	1	1	1	1	5	2	0,6	0,42	3	2	82	10,3
23/11/04	21	F	1	1	2	2	2	2	2	0,32	0,32	1	1	93	13
14/12/04	56	F	1	2	1	1	2	2	1	0	0	4	1	102	16,3
18/01/05	59	F	2	2	2	2	1	1	2	4	0	0	0	112	7,9
18/01/05	43	F	1	2	2	2	2	1	1	0	0	0	1	74	11
01/02/05	43	F	1	2	2	2	1	2	2	0,35	0,39	2	2	97	33,8
01/02/05	42	F	1	2	1	1	2	3	2	0	0	4	2	103	26,8
01/02/05	59	F	1	2	1	1	1	4	0	0,63	0,85	2	1	97	5
15/02/05	70	M	1	1	2	2	1	3	2	0,87	1,05	0	2	146	20
08/03/05	47	M	1	2	2	1	2	2	4	0,47	0,56	3	2	81	16
08/03/05	52	F	2	2	2	2	2	0	4	0,08	1,1	0	1	86	8,4
22/03/05	53	F	1	2	1	1	2	3	4	0	0	0	0	91	
22/03/05	55	F	1	1	1	1	1	5	2	0,57	0,49	2	2	120	14,5
22/03/05	61	M	1	1	1	1	2	4	0	0,87	0,55	0	1	126	42,4
22/03/05	51	M	2	2	1	1	2	2	3	0	0	2	2	89	8,1
05/04/05	55	F	2	2	1	1	2	2	2	0	0	2	2	79	11,8
12/04/05	51	F	1	2	1	1	1	4	0	0,31	0,32	2	1	111	22,5
12/04/05	72	F	2	1	1	1	1	4	4	0	0	2	2	266	
12/04/05	64	F	1	1	1	1	2	4	2	0,51	0,6	3	2	103	7,3
07/06/05	47	F	1	1	1	1	1	5	2	0,57	0,47	3	1	130	52,3
07/06/05	68	F	2	2	1	1	2	3	1	0,38	0,47	3	2	95	8,6
13/09/05	29	M	1	2	2	2	2	1	2	0	0	0	0	94	24,6
09/08/05	33	M	1	2	2	1	2	2	0	0,29	0,45	1	2	91	15
26/07/05	54	F	1	1	1	1	1	5	1	0	0	0	0	106	
26/07/05	57	M	1	2	1	1	1	4	2	0	0	2	1	103	7,5
14/06/05	53	F	2	2	1	2	2	1	4	0	0	2	2	96	5,8
14/06/05	43	F	1	2	1	1	1	4	1	2	0	0	0	134	
14/06/05	51	F	1	1	1	1	1	5	2	0	0	0	0	92	11,3
14/06/05	48	F	2	2	1	2	2	1	0	1,14	1,17	4	2	104	11,1
26/07/05	53	M	1	1	1	1	1	5	0	0,72	1,35	3	2	125	11,9

Siglas: (1- sim / 2 - não), Obesidade (**Obes**), Diabetes Mellitus (**DM**), Hipercolestolemia (**Hipercol.**), Hipertrigliceridemia (**Hipertgl**) Hipertensão Arterial (**HAS**), Síndrome plurimetabólica (**Sind. Plur.**), Medicação (**Med.** 1- fluoxetina, 2- metformina, 3- NAC, 4 – dieta), Relação entre gordura visceral e subcutânea na região da circunferência umbilical (**R v/s c. um**) e na região L 4-5 (**R v/s L4-5**), Grau de esteatose (**Grau Est**), Esteatohepatite (**ENA-2**), Esteatose simples (**ES**), Porcentagem glicemia de jejum (**Glic**), dosagem de insulina (**insulina**).

Continuação dados coletados dos pacientes que passaram por avaliação e orientação nutricional durante execução do protocolo:

AST	ALT	Homa	CT	HDL	LDL	TGL	G.GT	Peso1	Peso 2	IMC	Altura	Ca	RCQ	M.mg Kg	M Gorda
48	29	15,9	188	59	106	113	98	120,8	113,4	44,4	1,65	135	0,95	73,5	35,2
37	45	4	190	61	109	98	41	76,8	75,9	35,1	1,48	108	0,87	40,3	46,9
26	39	3,65	237	39	144	268	24	91	85,1	34,5	1,63	114	1,04	60,7	28,7
60	96	4,41	137	36	66	176	94	78,7	71,7	31,1	1,59	100,5	0,95	57,2	20,2
25	39	0,57	126	40	75	54	77	73,6	68,2	29,1	1,6	88	0,88	53,5	21,5
23	26	3,97	191	35	101	235	16	84,8	84,6	33,9	1,58	110	0,95	50,2	40,6
26	19	1,9	282	45	189	239		66,7	65,2	27,2	1,57	91	0,94	43,4	34,9
92	83	4,6	194	61	108	126	504	95,1	94,6	31,4	1,74	111	0,93	67,3	28,9
16	20	2,08	201	50	118	168	32	75,4	76,4	49,5	1,52	105,5		45,9	39,7
93	129	2,98	180	45	94	203	83	95	85,5	34,2	1,67	102	0,83	58	38
93	84	4,1	231	50	136		195	102,4	99,8	38	1,64	122	0,89	58,3	42
23	27	2,18	188	68	91	146	16	66,4	65	29,5	1,5	97	0,91	40,8	37,2
27	39	2	156	40	93	117	61	100	98,4	42,7	1,53	117	0,85	53,8	45,3
33	58	8,09	178	54	99	175	21	82,6	79	32,2	1,6	102	0,78	57,3	30,6
64	138	6,81	231	38	168	123	0	89,9	89,1	29,6	1,74	99	0,89	64,7	28,1
40	61	1,06	231	64	124	217		83	81,9	34,9	1,54	110	0,91	45,4	44,5
58	49	7,2	209	56	132	104		88,8	85,3	31,1	1,69	110		60,2	32,2
40	104	3,21	168	40	83	226	172	97	95,8	35,4	1,66	112	0,92	62,5	35,5
25	27	1,78	210	70	116	121	25	66,1		28,6	1,52	89	0,84	41,7	36,9
32	42		295	63	198	170	46	72,7		28,7	1,59	89,5	0,8	49,4	32
0	37	4,2	46	36	150	301	72	85,4	82,7	35,5	1,55	105	0,94	51	40,3
86	105	13,19	223	32	119	359	33	83,9	79,4	31,2	1,64	107,5	0,93	59,8	28,7
31	39	1,77	178	49	85	222	66	82		27,7	1,72	98,5	0,94	60,6	26,1
20	18	2,3	250	43	166	206	24	64,5	60,8	28,3	1,51	90	0,89	41	36,4
25	35	6,16	227	55	134	198	94	105,6		38,7	1,65	114	0,87	61,9	41,4
18			224	42	127	354	47	57,1		23,2	1,57	95	0,98	37,5	34,7
24	29	1,85	175	60	89	129	47	69,7		29,2	1,55	97	0,91	41,3	40,7
34	28	16,7	187	53	99	177	72	97,7		40	1,56	115,5	0,94	0	0
22	29	2	226	45	130	254	38	56		27,2	1,44	95,5	0,91	0	0
38	90	5,6	219	43	146	150	84	138,2		40	1,85	128,5	0,96	90,5	47,7
25	44	3,37	173	43	104	121	65	102	96,3	33,3	1,7	110	0,96	64,8	31,5
21	21		164	63	79	111		102,7		37,2	1,65	116	0,96	58,5	44,2
67	71	1,9	140	39	82	94	41	90		31,8	1,68	98,5	0,9	64,2	28,7
19	22	1,37	197	49	131	86	17	79,1		29,4	1,64	97	0,79	49,7	29,4
26	25		310	42	194	433	54	116		47	1,57	124	0,86	63,6	52,4
18	18	2,5	345	49	258	190	29	92,3		39,9	1,52	119,5	0,87	50	42,3
32	45	2,8	203	41	128	170	44	71,4		29,7	1,55	94	0,9	45,2	26,2
29	43	3,6	133	35	54	302	54	98		34,7	1,68	111	1,05	67,6	30,3

Siglas: Aspartato aminotransferase (AST), alanino aminotransferase (ALT), Resistência insulínica (HOMA), Lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), Triglicérides (TGL), Gama GT (G.GT), Circunferência abdominal (Ca), Relação cintura quadril (RCQ), Massa magra em quilos (M mg Kg), Massa Gorda em quilos (M gorda). Peso em vermelho: Bioimpedância

Continuação dados coletados dos pacientes que passaram por avaliação e orientação nutricional durante execução do protocolo:

Água	At. Fis.	C. Álcool	C.óleo	? p	Fritura	Verd crua	Verd coz	Frutas	Car. Verm	Peixe	Frango	Ovos	Chur	Doces
57,2	2	0	3	4	1	7	7	7	1	0	1	4	0	1
30,2	1	0	2	2	14	0	7	7	2	7	2	1	0	2
45,8	0	2	4	2	3	7	7	8	3	1	2	2	2	0
42,6	0	2	0	0	4	7	7	15	6	1	1	1	2	4
38	0	0	2	2	3	3	4	2	1	1	1	4	0	0
37,3	0	0	12	4	1	7	3	7	4	0	2	2	0	5
31,5	2	0	0		2	7	0	4	3	0	4	0	0	3
49,3	0	2	3	5	7	7	0	7	2	0	2	7	2	1
34,1	0	0	4	5	2	1	1	1	1	0	1	1	0	0
38,6	0	0	6	5	5	7	7	3	5	1	2	2	2	7
42,7	0	0	2	3	7	0	3	2	1	0	0	0	0	2
30,6	5	0	1	2	1	7	2	7	0	2	3	2	0	0
38,11	0	0	2	3	14	2	1	4	5	0	2	0	0	4
40,8	3	0	1	4	1	3	2	3	2	1	4	0	0	1
46,8	0	0	5	4	3	4	3	2	4	0	3	2	2	1
33,1	3	2	1	1	1	7	7	14	4	2	3	2	0	1
47,2	0	0	5	3	7	0	2	2	7	0	7	1	2	0
44,8	0	0	4	4	14	0	7	2	4	1	2	1	2	7
30,5	0	1	1	2	1	4	1	3	4	4	0	1	2	0
35,6	0	0	4	5	1	7	1	7	1	0	6	0	0	0
37,8	0	0	2	3	1	0	2	7	1	0	5	1	0	0
46,1	4	0	6	5	7	4	1	21	7	0	7	0	2	1
45,2	6	0	0,5	1	1	6	1	3	0	0	6	2	0	1
30,2	0	0	3	2	1	7	7	8	0	2	5	0	0	1
46	0	0	2	1	1	0	5	14	4	0	4	0	0	0
28,6	0	0	15	5	0	6	7	14	1	0	7	0	0	0
30,7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	2	2	0	7	7	7	3	0	3	0	0	0
0	2	0	4	2	0	7	7	7	2	0	4	0	0	0
48,3	0	0	6	5	7	0	0	2	7	1	2	0	0	0
46,8	0	0	1,5	1	0	3	3	6	2	0	3	1	0	3
40,6	0	0	6	4	2	7	7	1	2	0	1	0	0	0
49,7	0	0	2	2	2	7	2	2	3	1	2	0	0	7
44,7	0	0	1	2	1	6	6	2	5	0	0	1	0	0
41	0	0	1	1	1	3	3	1	1	1	1	1	0	2
38,8	0	0	1	1	0	4	4	3	0	0	0	0	0	7
45,7	0	0	4	5	3	1	1	7	5	0	5	0	0	3
52,7	0	0	6	3	3	7	7	2	4	2	1	0	2	0

Sigla: Percentual de água corporal (**água**), Atividade física (**At. Fis.**), consumo de óleo mensal (**C.óleo**), Número de pessoas em casa (**? p**), Verduras Cruas e Cozidas (**Verd. Crua / cozida**), Churrasco (**Chur**), os números indicam a frequência de consumo semanal em preto e mensal em vermelho das variáveis acima.

Anexo III

Dados coletados dos pacientes que foram submetidos a tomografia computadorizada durante a execução do protocolo:

Data	Idade	Sexo	DM	HDL	TGL	Cc	HAS	Sind.Plur.	Gsub	G visc	ENA/ ES	%M gorda	Glic	Insulina	Homa
28/09/04	56	M	1	59	113	128	1	3	548	87,5	2	35,2	170	38,1	15,9
28/09/04	65	F	1	61	98	99	1	3	395	130	1	46,9	108	15	4
28/09/04	53	M	2	39	268	111	2	3	107	101	2	28,7	86	17,2	3,65
28/09/04	53	M	2	36	176	98	2	2	157	81,9	2	20,2	104	30	4,41
19/10/04	38	M	2	40	54	85,5	2	1	114	109	2	21,5	83	2,8	0,57
18/11/04	63	F	2	35	235	105	1	4	416	222	1	40,6	89	18,1	3,97
23/11/04	58	F	1	50	168	103	1	4	251	107	2	39,7	82	10,3	2,08
23/11/04	21	F	1	45	203	94,5	2	3	395	129	1	38	93	13	2,98
01/02/05	43	F	2	54	175	85	1	2	81,2	205	2	30,6	97	33,8	8,09
01/02/05	59	F	2	64	217	103	1	3	296	347	1	44,5	97	5	1,06
15/02/05	70	M	1	56	104	102	1	3	285	301	2	32,2	146	20	7,2
08/03/05	47	M	2	40	226	107	2	3	276	155	2	35,5	81	16	3,21
08/03/05	52	F	2	70	121	85	2	0	114	126	1	36,9	86	8,4	1,78
22/03/05	55	F	1	36	301	103	2	5	340	198	2	40,3	120	14,5	4,2
22/03/05	61	M	1	32	359	101	2	4	276	151	1	28,7	126	42,4	13,2
12/04/05	51	F	2	55	198	108	1	3	395	129	1	41,4	111	22,5	6,16
12/04/05	64	F	1	60	129	88,5	2	2	440	148	2	40,7	103	7,3	1,85
07/06/05	47	F	1	53	177	113	1	4	366	161	2	47,6	130	52,3	16,7
07/06/05	68	F	2	45	254	86,5	2	2	366	161	2	41,6	95	8,6	2
09/08/05	33	M	2	43	121	109	2	2	366	160	2	31,5	91	15	3,37
14/06/05	48	F	2	41	170	90	2	3	114	134	1	26,2	104	11,1	2,8
26/07/05	53	M	1	35	302	105	1	5	245	334	2	30,3	125	11,9	3,6
06/12/05	64	F	1	52	169	96	1	4	330	215	1	39	93	31	7,11
18/01/05	43	F	2	40	117	110	1	2	555	119	1	44,6	74	11	2
23/11/04	52	F	2	45	239	93	1	3	109	197	2	34,9	89	8,8	1,9

Siglas: Diabetes Mellitus (**DM 1- sim / 2 - não**), Lipoproteína de alta densidade (**HDL**), Triglicérides (**TGL**), Circunferência de Cintura (**Cc**), Hipertensão Arterial (**HAS**), Síndrome plurimetabólica (**Sind. Plur.**), Gordura subcutânea (**G. Sub**), Gordura visceral (**G. Visc**), Esteatohepatite (**ENA-2**), Esteatose simples (**ES**), Porcentagem de massa gorda (**% M gorda**), glicemia de jejum (**Glic**), dosagem de insulina (**insulina**), Resistência insulínica (**HOMA**).

Continuação: Dados coletados dos pacientes que foram submetidos a tomografia computadorizada durante a execução do protocolo:

R v/s c. um	LDL	AST	ALT	IMC	FAO	DRI	rec 24 h	CHO g	PTN g	LIPg	Sat.%	Mono %	Pol%
0,16	106	48	29	44,4	3336	3092	2707,83	48,22	14,26	37,51	7,66	15,89	11,25
0,33	109	37	45	35,06	2070	1689	1370	49,87	30,89	19,15	3,32	4,13	6,34
0,66	144	26	39	34,46	2898	2713,3	2058,9	42,19	20,7	37,1	8,48	13,44	11,66
0,52	66	60	96	31,13	2687,8	2516,3	3309,46	42,52	18,13	39,33	11,6	14,32	11,22
0,95	75	25	39	29,1	2727,8	2588	1683,36	38,43	17,07	44,51	15,4	12,45	11,77
0,53	101	23	26	33,9	1889,5	1859,7	3203,39	57,7	17,52	34,86	9,79	11,77	11,08
0,42	118	16	20	49,5	2237,91	1774,9	1729,87	38,8	11,08	50,04	13,6	16,01	18,45
0,32	94	93	129	34,2	2838,75	2306,9	3088	55,52	16,89	27,5	8,09	9,53	7,51
0,39	99	33	58	32,2	2321,43	1637,9	1723,95	52,67	20,81	26,52	7,5	9,6	7,06
0,85	124	40	61	34,9	2312,2	1841,1	3174,7	39,55	23,58	36,87	9,72	12,87	9,28
1,05	132	58	49	31,09	2528,7	2521,6	2332	35,87	22,83	41,75	10,6	14,89	13,21
0,56	83	40	104	35,4	3006,3	2877,6	2463,8	35,37	20,23	44,4	13,7	16,84	11,16
1,1	116	25	27	28,6	2106,1	1717	1808	58,8	14,9	26,19	7,39	8,66	8,53
0,49	150	0	37	35,5	2357,97	1898,6	1582	45,72	21,45	32,84	10,9	13,07	5,89
0,55	119	86	105	31,19	2429,7	2545,9	2520,27	49,8	19,42	30,6	7,5	11,08	9,39
0,32	134	25	35	38,73	2621,5	2188,6	1831,04	38,76	21,49	39,75	13	11,01	11,52
0,6	89	24	29	29,23	2153,08	1682,6	1128,7	65,6	13,06	21,37	5,02	5,81	8,74
0,47	99	34	28	40	2518,4	2011	2064	49,39	20,72	29,89	6,82	8,29	10,41
0,47	130	22	29	27,2	1783,8	1458,1	1660	48,97	16,63	34,41	8,08	11,6	11,65
0,45	104	25	44	33,3	2919,12	3032,7	2160	25,42	24,82	49,75	15,9	16,71	13,06
1,17	128	32	45	29,7	2175,7	1816,1	2395,3	45,05	21,32	33,63	10,9	11,67	9,22
1,35	54	29	43	34,7	3093,3	2907,1	2452,88	45,81	17,83	36,36	8,76	12,25	13,14
0,65	116	28	24	32,14	2002,8	1645,24	1643,9	48	21,2	30,77	7,66	10,24	10,29
0,21	93	27	39	42,14	2548,5	2103,7	2411,9	50	16,97	32,97	8,2	12,31	10,1
1,8	189	26	19	27,2	2094,3	1723,66	1742,33	49,26	14,37	36,37	6,99	11,58	9,05

Siglas: Relação entre gordura visceral e subcutânea na região da circunferência umbilical (**R v/s c. um.**), lipoproteína de baixa densidade (**LDL**), aspartato aminotransferase (**AST**), alanino aminotransferase (**ALT**), Índice de massa Corpórea (**IMC**), Estimativa de Necessidade energética pela Organização mundial da saúde (**OMS/FAO**), Recomendação diária de ingestão calórica (**DRI,2002**), Ingestão alimentar estimada em calorias por recordatório 24 horas (**rec 24h**), Carboidratos (**CHO**), Proteínas (**PTN**), Lipídios (**LIP**), Porcentagem Ácidos graxos saturados (**Sat %**), Ácidos graxos monoinsaturados (**Mono %**) e Ácidos graxos polinsaturados (**Pol %**).

Anexo IV
Frequência Alimentar Semanal

Alimento	Freq.Semanal/Quantidade/ tipo ou versão	Raro / nunca	Observações (Modo de preparo)
1. Carne bovina			
2. Carne suína			
3. Carne de frango			
4. Peixe			
5. Ovos			
6. leite			
7. Derivados de leite			
8. Frutas cítricas			
9. Demais frutas			
10. Suco natural			
11. Suco artificial			
12. Café infusão/ chá			
13. Refrigerantes			
14. Verduras cruas			
15. Verduras cozidas			
16. Leguminosas			
17. Frituras			
18. Pão francês			
19. Pão de queijo			
20. Bolo/ rosca			
21. Bolachas Sal			
22. Bolachas doces			
23. Doces caseiros			
24. chocolates/balas			
25. Açúcar de adição			
26. pizza			
27. Lanches(sanduíches)			
28. Salgados			
29. Churrasco			
30. Massas (macarrão, lasanha, rondele...)			

RECORDATÓRIO 24hs
Horários freqüentes

CAFÉ DA MANHÃ - HS

LANCHE - HS

ALMOÇO - HS

LANCHE - HS

JANTAR - HS

CEIA- HS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zafrani ES. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging pathological spectrum. *Virchows Arch.* 2004; 444:3-12.
2. McCullough A. J., Pathophysiology of Nonalcoholic Steatohepatitis
3. *J. Clin Gastroenterol.*2006; Vol. 40, Supp. 1.
4. Torjersen PA, Hjermann I, Birkeland KI, Holme I, Andersssen AS, Urdal P. Lifestyle changes may reverse development of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 1997;20:26-31.
5. Falck-Ytter, Y; Younossi, ZM; Marchesini, G; McCullough,AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Seminars in Liver Disease* 2001; 21: 17-26.
6. Clark, JM; Brancati, FL; Diehl, AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 346:1221-1231.
7. Haukeland J. W., Konopski Z., Linnestad P., Azimy S., Loberg E. M., Haaland T., Birkeland K.,& Bjoro K., Abnormal glucose tolerance is a predictor of steatohepatitis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease.*Scand.J Gastroen*,2005;40:1469-1477.
8. Musso G., Gambino R., De Michieli F., Gassader M., Rizzetto M., Durazzo M., Fagà E., Silli B. and Pagano G., Dietary Habits and Their Relations to Insulin Resistance and Postprandial Lipemia in Nonalcoholic Steatohepatitis . *Hep.*2003,Vol.37(4).
9. Brent A., Caldwell S. H., Nonalcoholic Steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference.*Hepatology*, 2003;Vol.37, ? .5.

10. Scheen AJ; Luycky FH. Nonalcoholic steatohepatitis and insulin resistance: interface between gastroenterologists and endocrinologists. *Acta Clin Belg* 2003; 58(2): 81-91.
11. Marchesini, G; Bugianesi, E; Forlani, G; Cerrelli, F et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37(4); 917-23.
12. Siqueira A. C.G., Cotrim H. P., Rocha R, Carvalho F. M., Freitas L.A.R. , Barreto D., Gouveia L. and Landeiro L., Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: importance of risk factors and histological spectrum .*Eur.J.Gastrol.& Hep.*2005 Vol.17(8).
13. Janssen I., Katzmarzyk P.T., and Ross R., Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk 1-3 .*Am J Clin Nutr* 2004; 79:379-84.
14. Orchard J.O., Temprosa M., Goldberg R., Haffner S. and Col. The effect Of Metformin and Intensive Lifestyle Intervention on the Metabolic Syndrome: The Diabetes Prevention Program Randomized Trial-*Annals of Internal Medicine* 2005 ; Vol.142(8).
15. Marchesini G. , Marzocchi R., Agostini F. and Bugianesi E., Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome – *Curr Opin Lipidol* 2005;16:421-427.
16. Nehra V., Angulo P., Buchman A. L. and Lindor K.D., Nutritional and Metabolic Considerations in the Etiology of Nonalcoholic Steatohepatitis – *Diges. Dise.and Scien*, 2001; Vol. 46, No 11.

17. Scheen A.J, Luyckx F.H., Nonalcoholic Steatohepatitis and Insulin Resistance – Interface Between Gastroenterologists and Endocrinologists – Acta Clinica Belgica 2003;58-2.
18. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two ‘hits’? Gastroenterology 199; 8(114):842-5.
19. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology, 2001; 120:1183-92.
20. Chitturi, S; Abeygunasekera, S; Farrell, GC et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin syndrome. Hep.. 2001; 35(2): 373-379.
21. Festa A, D’Agostino RB, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation, 2000; 201:42-47.
22. Jerkins J A D, Josse A R, Labele R, Marchie A, Augustin L S A and Kendall C W C, Nonalcoholic fatty liver, nonalcoholic steatohepatitis, ectopic fat, and the glicemic index. Am J Clin Nutr 2006;84:3.
23. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, Cavallo MG, Zalunardo B, Lirussi F, Alessandri C, Violi F. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatt liver disease. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:1578-82.

24. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106:3143–3421.
25. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002; 35(2): 373-9.
26. Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, Dargere D, Parfait B, Vidaud M, Conti M, Huet S, Ba N, Buffet C, Bedossa P. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2001; 34:738-44.
27. Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21:57-69.
28. Day CP. Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16:663-78.
29. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities, a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculus disease. *Am J Clin Nut* 1956; 4: 20-34.

30. Lee S., Bacha F., Gungor N., Silva A. A., Racial Differences in Adiponectin in Youth. *Diabetes Care* 2006, Vol. 29(1).
31. Masashi H., Kumagi T., Kurose K., Nakanishi S., Michitaka K., Matsuura B., Horiike N. and Onji M., A Technique for the Measurement of Visceral Fat by Ultrasonography: Comparison of Measurements by Ultrasonography and Computed Tomography. *Inter Med* 2005; Vol.44 (8).
32. Chitturi S, Farrell G. Etiopathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001;21(1):27-41.
33. Leclercq GRI, Farrell GC. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis – II. Cytochrome P-450 enzymes and oxidative stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281:1135-39.
34. Yang SQ, Zhu H, Li Y , Gabrielson K, Trush MA, Diehl AM. Mitochondrial Adaptations to Obesity-Related Oxidant Stress. *Arch Biochem Biophysics* 2000; 378(2):259-68.
35. Oliveira C.P.M.S, Gayotto LCC, Tatai C, Della Nina BI, Janiszewski M, Lima ES, Abdalla DSP, Lopasso FP, Laurindo FRM, Laudanna. Oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease, in rats fed with a choline-deficient diet. *J Cell Mol Med* 2002; 6(3): 399-406.
36. Lee KS, Buck M, Houghlum K, Chojkier M. Activation of hepatic stellate cells by TGF alpha and collagen type I is mediated by oxidative stress through c-myb expression. *J Clin Invest* 1995; 96:2461-8.

37. Curzio M, Esterbauer H, Dianzani MU. Chemotactic activity of hydroxyalkenals on rat neutrophils. *Int J Tiss Reac* 1985; 7:137-42.
38. Falck-Ytter, Y; Younossi, ZM; Marchesini, G; McCullough, AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Seminars in Liver Disease* 2001; 21: 17-26.
39. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105:564.
40. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, Torimura T, Inuzaka S, Saka M, Tanikawa, K. Therapeutic effects of restrict diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997;12:103-7.
41. Hickman IE, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, Powell EE. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvement in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004;53:413-9.
42. Furuya CK JR, Oliveira CPMS, Melo ES, Faintuch J, Raskovski A, Matsuda M, Vezozzo DCP, Halpern A, Garrido AB JR, Alves VAF, Carrilho FJ. Effects of bariatric Surgery (Fobi – Capela) in nonalcoholic fatty liver disease: study after two years – Preliminary findings. *Journal gastroenterology and Hepatology*. In press.

43. Solga S, Alkhuraishe AR, Clark JM, Torbernsen M, Greenwald A, Diehl AM, Magnuson T. Dietary Composition and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2004; 49(10):1578-83.
44. Chalasani N., Deeg M. A, Persohn. A, and Crabb D.W, Metabolic and Anthropometric Evaluation of Insulin Resistance in No diabetic Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis –*A.J. Gastrol.*. 2003,Vol.98 N?8.
45. Daubioul C.A., Horsmans Y., Lambert P., Danse E. and. Delzenne N.M, Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study .*Eur. J. of Clin. Nutr.* 2005; 59,723-726.
46. Willet W.C. Future directions in development of food frequency questionnaires. *Am J. Clin. Nutr.*1994;59(suppl):171s-4s.
47. Hirooka M., Kumagi T., Kurose K., Nakanashi S., Michitaka , Matsuura B., Horriike , Onji M., A Technique for the Measurement of visceral fat by Ultrasonography: Comparison of Measurements by Ultrasonography and Computed Tomography. *Int. Med*;2005 Vol.44(8).
48. Weigensberg J.M.; Ball G.D.C., ShaibiG.Q.; Cruz M.L.; Gower B.A.; Gorant I .G. Dietary Fat Intake and Insulin Resistance in Black and White Children.*Obes Res* 2005; Vol 13(9).
49. Valtueña S, Pellegrini N, Ardigo D, Del Rio D, Numeroso F, Scazzina F, Monti L, Zavaroni I, Brighenti F. Dietary Glicemic Index and liver steatosis. *Am J Clin Nutr* 2006;84:136-42.

50. Lee S., Bacha F., Gungor N., and Silva A. A., Waist Circumference is an Independent Predictor of Insulin Resistance in Black and White Youths *J Pediat* ; 2006.