

Prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica apontada por ultrassonografia em pacientes com diabetes tipo 2 hospitalizados

Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease indicated by ultrasound in hospitalized patients with type 2 diabetes

Lucian Batista de Oliveira¹, Maria Roseneide dos Santos Torres^{2*}

¹Residência médica em Clínica Médica pelo Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) da Universidade Federal de Campina Grande PB (UFCG-PB), Médico Residente de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Agamenon Magalhães (HAM), Recife – PE. ²Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professora Adjunta de Endocrinologia da UFCG-PB

Resumo

Introdução: a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é caracterizada pela infiltração gordurosa do fígado em indivíduos sem histórico de ingestão significativa de álcool ou de outras doenças hepáticas. A DHGNA é subdividida em fígado gorduroso não alcoólico e esteato-hepatite não alcoólica (NASH). A resistência à insulina e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) apresentam importante associação com DHGNA. **Objetivos:** avaliar a prevalência de DHGNA, predita por ultrassonografia, em pacientes com DM2 hospitalizados, verificando sua associação com tempo de DM2, comorbidades, terapêutica previamente utilizada, parâmetros antropométricos e controle glicêmico e pressórico. **Metodologia:** estudo observacional, transversal e analítico, realizado nas enfermarias de Clínica Médica e de Endocrinologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro envolvendo pacientes adultos com DM2. Foram excluídos pacientes com outras hepatopatias diagnosticadas, com histórico de etilismo significativo ou que não aceitaram participar da pesquisa. **Resultados:** a amostra válida foi de 20 pacientes, com média de idade de 62,9 anos (\pm 10,9). A prevalência de DHGNA foi de 40%. Houve associação estatisticamente significativa entre DHGNA e maiores níveis de índice de massa corpórea (IMC) ($p = 0,025$) e de circunferência abdominal (CA) ($p = 0,041$). Entre as comorbidades, houve relação entre DHGNA e hipotireoidismo ($p = 0,049$). **Conclusão:** Apesar das limitações relacionadas ao tamanho da amostra, observa-se que a DHGNA está associada à obesidade central, o que é apontado pelos maiores níveis de IMC e de CA, de forma que uma abordagem multidisciplinar pode impedir o desenvolvimento ou a progressão de DHGNA.

Palavras-chave: Fígado Gorduroso. Diabetes Mellitus. Obesidade.

Abstract

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by fatty infiltration of the liver in individuals without a history of significant alcohol intake or other liver diseases. NAFLD is subdivided into non-alcoholic fatty liver and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Insulin resistance and type 2 diabetes mellitus (DM2) have an important association with NAFLD. **Objectives:** to evaluate the prevalence of NAFLD, predicted by ultrasound, in hospitalized patients with DM2, checking its association with DM2 duration, comorbidities, previously used therapy, anthropometric parameters and glycemic and blood pressure control. **Methodology:** observational, cross-sectional and analytical study, carried out in the Medical Clinic and Endocrinology wards of the Hospital Universitário Alcides Carneiro, involving adult patients with DM2. Patients with other diagnosed liver diseases, with a history of significant alcoholism or who did not want to participate in the research were excluded. **Results:** the valid sample consisted of 20 patients, with a mean age of 62.9 years (\pm 10.9). The prevalence of NAFLD was 40%. There was a statistically significant association between NAFLD and higher levels of body mass index (BMI) ($p = 0.025$) and waist circumference (WC) ($p = 0.041$). Among comorbidities, there was a relationship between NAFLD and hypothyroidism ($p = 0.049$). **Conclusion:** despite the limitations related to the sample size, it is observed that NAFLD is associated with central obesity, which is pointed out by the higher levels of BMI and WC, so that a multidisciplinary approach can prevent the development or progression of NAFLD.

Keywords: Fatty Liver. Diabetes Mellitus. Obesity.

INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é caracterizada pela infiltração gordurosa do fígado, também chamada de esteatose, em indivíduos sem histórico de ingestão significativa de álcool ou de outras doenças

hepáticas associadas ao acúmulo secundário de gordura no órgão (COTRIM *et al.*, 2016).

A DHGNA é subdividida em fígado gorduroso não alcoólico e esteato-hepatite não alcoólica, do inglês *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH). A NASH é a forma mais grave da DHGNA, podendo evoluir para cirrose e até mesmo para carcinoma hepatocelular (CORDEIRO *et al.*, 2021).

O diagnóstico de DHGNA requer evidências de esteatose hepática, seja por histologia ou por exames de ima-

Correspondente/Corresponding: *Maria Roseneide dos Santos Torres – Hospital Universitário Alcides Carneiro – End: Rua Carlos Chagas, S/N, São José, Campina Grande (PB), Brasil – Tel: (83) 2101-5500 – E-mail: rosetorres.maria@gmail.com.

gem, sendo a ultrassonografia (USG) abdominal o exame complementar mais usual nesse contexto (CORDEIRO *et al.*, 2021). Outros exames de imagem mais complexos podem ser utilizados na avaliação da DHGNA, como a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e a espectroscopia por ressonância (COTRIM *et al.*, 2016), além de estratégias como a elastografia, por USG ou por RM, sendo esta capaz de predizer a presença de fibrose hepática (CAAR; ORANU; KHUNGAR, 2016). A investigação laboratorial também apresenta grande importância no diagnóstico diferencial com outras hepatopatias (CORDEIRO *et al.*, 2021).

No entanto, apesar de todos os avanços, esses testes não conseguem distinguir esteatose de esteato-hepatite (COTRIM *et al.*, 2016), de modo que a biópsia hepática continua sendo o padrão-ouro para caracterizar as alterações histológicas da DHGNA. Todavia, a biópsia tem custo elevado, requer amplo conhecimento patológico para correta interpretação e acarreta em um certo risco de morbimortalidade, devendo ser realizada apenas nos casos realmente indicados, onde os indivíduos se beneficiarão da elucidação diagnóstica (CHALASANI *et al.*, 2018).

Há uma associação bidirecional fortemente estabelecida entre síndrome metabólica e DHGNA, sendo a obesidade o fator de risco mais comumente observado nos estudos. A resistência à insulina e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) também apresentam importante associação com a DHGNA (CHALASANI *et al.*, 2018).

Dados estadunidenses demonstraram uma prevalência crescente de DHGNA com o passar dos anos. Esse aumento é acompanhado de maiores índices dos componentes da síndrome metabólica, como obesidade central, diabetes mellitus (DM) e hipertensão (YOUNOSI *et al.*, 2011). Os hábitos alimentares e o estilo de vida sedentário contribuem diretamente para esse cenário (CORDEIRO *et al.*, 2021).

O tratamento da DHGNA envolve medidas farmacológicas e não farmacológicas. Há ainda a possibilidade de transplante hepático, obedecendo, para sua indicação, os mesmos critérios utilizados para outras hepatopatias (COTRIM *et al.*, 2016).

A mudança no estilo de vida, que engloba dieta e atividade física, figura como importante ferramenta terapêutica para a DHGNA, observando-se que a perda de peso é fator crucial para o seu manejo, inclusive com melhoria das características histopatológicas naqueles que apresentam NASH (CHALASANI *et al.*, 2018).

O tratamento medicamentoso da DHGNA é direcionado principalmente para os distúrbios metabólicos etiologicamente relacionados à doença (CORDEIRO *et al.*, 2021). A metformina demonstrou, em pacientes com NASH, uma melhora na resistência à insulina e nos níveis de transaminases, além de contribuir no controle de peso, porém não foi associada à melhora histológica na NASH, não sendo, por isso, recomendada como tratamento específico para DHGNA (COTRIM *et al.*, 2016).

Pacientes com DHGNA apresentam maior risco cardiovascular, e o uso das estatinas, principal ferramenta na terapêutica medicamentosa das dislipidemias, não foi associado a um maior risco de lesão hepática medicamentosa nos portadores de esteatose. Dessa forma, as estatinas podem ser usadas nas dislipidemias associadas à NASH, devendo ser evitadas nesse contexto apenas em pacientes que apresentam cirrose descompensada (CHALASANI *et al.*, 2018). Assim como a metformina, também não é recomendada como terapêutica específica para DHGNA ou NASH (COTRIM *et al.*, 2016).

A pioglitazona mostra-se como opção terapêutica para NASH histologicamente comprovada, mesmo em pacientes sem DM2, causando melhora dos níveis de alanina aminotransferase (ALT) e da inflamação hepática. Apesar dos dados que indicam sua segurança e eficácia, a pioglitazona não deve ser usada em DHGNA sem NASH comprovada por biópsia (CHALASANI *et al.*, 2018).

A vitamina E, na dose de 800 UI por dia, é recomendada para pacientes com diagnóstico histológico de NASH (COTRIM *et al.*, 2016). Porém, essa recomendação só é validada para pacientes não diabéticos. Efeitos colaterais, riscos e benefícios da sua utilização devem ser levados em conta antes de iniciar o tratamento (CHALASANI *et al.*, 2018).

O uso de ácidos graxos ômega-3 e do ácido ursodesoxicólico não são formalmente indicados na DHGNA, por não haver evidências suficientes para sustentar tais indicações. Da mesma forma, também é prematura a indicação de inibidores de dipeptidil peptidase-4 (IDPP4) e de ácido obetecólico (CHALASANI *et al.*, 2018), enquanto os análogos de peptídeo semelhante a glucagon 1 (AGLP1) surgem como opção promissora (MANTOVANI *et al.*, 2021), sendo necessários estudos adicionais, de maior porte, para estabelecer a recomendação de liraglutide para o tratamento da NASH (SHEKA *et al.*, 2020).

Diante disso, observa-se a relevância em investigar a prevalência de DHGNA em populações específicas. O presente estudo objetiva avaliar a prevalência de DHGNA, predita por USG, em uma população de pacientes portadores de DM2 hospitalizados.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, transversal e analítico, realizado nas enfermarias de Clínica Médica e de Endocrinologia do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), localizado em Campina Grande, Paraíba, Brasil. A pesquisa se desenvolveu no período de agosto a novembro de 2020.

A população do estudo foi composta por pacientes, com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os gêneros, com diagnóstico estabelecido de DM2, internados nos referidos leitos.

Foram excluídos os pacientes sem diagnóstico firmado de DM2, fora da faixa etária proposta, que não concordaram em participar da pesquisa, com diagnóstico prévio

de outras hepatopatias crônicas, com histórico de etilismo significativo conforme o critério recomendado por Cotrim *et al.* (2016) – ingesta de 140 g de álcool por semana para homens e 70 g por semana para mulheres – e/ou que não souberam fornecer de forma precisa dados essenciais colhidos por meio do instrumento de coleta de dados.

Os dados foram coletados durante a internação, após a realização de USG de abdome, a partir do preenchimento de um formulário específico, desenvolvido pelos pesquisadores, composto por questões acerca de dados pessoais, étnicos, antropométricos, história patológica, terapêutica utilizada para DM e hábitos de vida.

As variáveis analisadas foram: idade, gênero, etnia, peso, estatura, índice de massa corpórea (IMC), tipo de diabetes, tempo de diabetes, valor de hemoglobina glicada A1c (HbA1c) mais recente, comorbidades, tabagismo, antidiabéticos utilizados previamente à internação, prática de atividade física, circunferência abdominal (CA), níveis de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) no momento da abordagem e achados ultrassonográficos indicativos de esteatose hepática (juntamente com o seu grau, se presente).

A CA foi mensurada pelos pesquisadores, por meio de uma fita métrica inelástica, com o paciente em posição ereta, no ponto médio entre o rebordo costal e a crista ilíaca anterossuperior, durante expiração normal.

A presença de comorbidades e de complicações crônicas do DM foram constatadas por revisão de prontuário.

A USG de abdome superior foi realizada durante o período de internação, sempre pelo mesmo operador. Os pacientes com evidências ultrassonográficas de esteatose hepática foram subdivididos de acordo com seu grau: grau 1 (esteatose leve), grau 2 (esteatose moderada) ou grau 3 (esteatose grave).

Foi considerada CA aumentada, sugestiva de obesidade central, quando maior que 80 cm em mulheres e maior que 94 cm em homens (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006).

Foram considerados sedentários os indivíduos que realizam menos de 150 minutos de atividade física por semana, tempo mínimo de exercícios físicos moderados recomendados pela Organização Mundial da Saúde (BULL *et al.*, 2020).

Os resultados foram registrados e organizados em planilha do programa estatístico Statistical Package for Social Sciences® (SPSS) versão 21, com digitação dupla e análise posterior de consistência de dados.

As variáveis foram apresentadas conforme o tipo: se quantitativas discretas ou contínuas, através de média e desvio-padrão (DP); e se qualitativas, mediante frequências e proporções. Tabelas de contingência foram empregadas para organização e apresentação dos dados.

Utilizou-se do teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar se as variáveis estudadas apresentavam distribuição normal. Tendo em vista que todas as variáveis não apresentaram distribuição normal, foram utilizados o teste U

de Mann-Whitney, não paramétrico, para comparação de duas médias, e o teste exato de Fisher para variáveis binomiais não pareadas.

Em todos os testes utilizou-se intervalo de confiança de 95%, sendo considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

O presente estudo está em concordância com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que aborda a pesquisa com seres humanos (BRASIL, 2013), tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Campina Grande, através da Plataforma Brasil, conforme o número do protocolo 4.192.302.

Os participantes foram esclarecidos quanto aos objetivos do estudo e o mecanismo de coleta de dados, por meio de um diálogo, com abertura para quaisquer indagações. Após tal procedimento, os pacientes que se dispuseram a participar como voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

RESULTADOS

A população do estudo foi composta inicialmente por 29 pacientes adultos, internados nos leitos das enfermarias de Clínica Médica e de Endocrinologia do HUAC. Destes, foram excluídos quatro por apresentarem histórico de etilismo significativo, três por não terem condições clínicas ou cognitivas para responder às informações contidas no formulário de coleta de dados, um por ser portador de hepatite viral e um por se negar a participar do estudo. Participaram da amostra válida, portanto, 20 pacientes, dos quais 60% eram do gênero feminino. Cinquenta por cento se autodeclararam pardos, 45% brancos e 5% negros.

A média de idade foi de 62,9 anos ($\pm 10,9$) e o tempo médio decorrido desde o diagnóstico de diabetes foi de 9,6 anos ($\pm 5,2$). As médias de HbA1c e do IMC da população estudada foram, respectivamente, 7,98% ($\pm 2,1$) e 28,48 kg/m² ($\pm 7,2$). A média de CA foi de 102,65 cm ($\pm 19,6$), sendo de 106,0 cm ($\pm 20,6$) no gênero masculino e de 100,42 cm ($\pm 19,5$) no gênero feminino. Oitenta e cinco por cento da amostra apresentou CA aumentada, considerando-se os valores de referência > 94 cm em homens e > 80 cm em mulheres.

A prevalência de DHGNA apontada por USG nos pacientes estudados foi de 40%, com 30% da amostra apresentando esteatose leve, 5% esteatose moderada e 5% esteatose grave.

Houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de IMC ($p = 0,025$) e de CA ($p = 0,041$) entre os grupos com e sem DHGNA. Comparando-se tais grupos, não houve diferença significativa em relação à média de idade ($p = 0,375$), tempo desde o diagnóstico de diabetes ($p = 0,063$), média de HbA1c ($p = 0,297$) e níveis pressóricos ($p = 0,639$ para PAS e $p = 0,751$ para PAD), conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Comparação de variáveis quantitativas entre os grupos com e sem DHGNA hospitalizados no HUAC.

Variável	Amostra (n = 20)	DHGNA (n = 8)	Sem DHGNA (n = 12)	p-valor
Idade (anos)	62,9 (± 10,9)	60,1 (± 10,7)	64,8 (± 11,1)	0,375*
Tempo de diabetes (anos)	9,6 (± 5,2)	7,0 (± 5,5)	11,3 (± 12,0)	0,063*
Pressão arterial sistólica (mmHg)	127,0 (± 19,4)	126,9 (± 21,0)	127,1 (± 19,4)	0,639*
Pressão arterial diastólica (mmHg)	75,3 (± 11,7)	74,1 (± 14,7)	76,1 (± 9,8)	0,751*
Circunferência abdominal (cm)	102,65 (± 19,6)	113,37 (± 19,2)	95,5 (± 17,1)	0,041*
IMC (kg/m ²)	28,48 (± 7,2)	33,30 (± 7,3)	25,30 (± 5,4)	0,025*
HbA1c (%)	7,98 (± 2,1)	7,61 (± 2,4)	8,22 (± 1,9)	0,297*

**Teste U de Mann-Whitney*

Fonte: Dados da pesquisa (2020).

Quanto às variáveis diretamente relacionadas ao estilo de vida, observou-se que 30% dos pacientes apresentavam histórico de tabagismo, 90% eram sedentários, 15% realizavam acompanhamento com nutricionista e 65% consideravam sua alimentação adequada. Não houve associação entre DHGNA com nenhuma dessas variáveis (Tabela 2).

Tabela 2 – Comparação entre os grupos com e sem DHGNA para variáveis diretamente relacionadas ao estilo de vida.

Características	Amostra (n = 20)	DHGNA (n = 8)	Sem DHGNA (n = 12)	p-valor
Acompanhamento com nutricionista				
Sim	3 (15,0%)	2 (25,0%)	1 (8,3%)	0,537*
Não	17 (85,0%)	6 (75,0%)	11 (91,7%)	
Considera alimentação adequada				
Sim	13 (65,0%)	5 (62,5%)	8 (66,7%)	1,000*
Não	7 (35,0%)	3 (37,5%)	4 (33,3%)	
Tabagismo				
Sim	6 (30,0%)	3 (37,5%)	3 (25,0%)	0,642*
Não	14 (70,0%)	5 (62,5%)	9 (75,0%)	
Sedentarismo				
Sim	18 (90,0%)	7 (87,5%)	11 (91,7%)	1,000*
Não	2 (10,0%)	1 (12,5%)	1 (8,3%)	

**Teste exato de Fisher.*

Fonte: Dados da pesquisa (2020).

Avaliando-se a terapêutica para DM utilizada ambulatorialmente, antes da internação, nenhum dos pacientes da amostra válida faziam uso de inibidor de cotransportador sódio-glicose tipo 2 (ISGLT2), IDPP4, AGLP1, tiazolidinedionas ou acarbose. Sessenta por cento dos pacientes faziam uso de metformina, 25% de sulfonilureias, 40% de insulina basal e 10% de insulina bolus. Não houve associação estatisticamente significativa entre DHGNA e uso de metformina ($p = 0,648$), sulfonilureias ($p = 1,0$), insulina basal ($p = 0,373$) e insulina bolus ($p = 1,0$), como apresentado na Tabela 3.

Tabela 3 – Comparação entre os grupos com e sem DHGNA quanto à terapêutica utilizada ambulatorialmente.

Características	Amostra (n = 20)	DHGNA (n = 8)	Sem DHGNA (n = 12)	p-valor
Uso de metformina				
Sim	12 (60,0%)	4 (50,0%)	8 (66,7%)	0,648*
Não	8 (40,0%)	4 (50,0%)	4 (33,3%)	
Uso de sulfonilureias				
Sim	5 (25,0%)	2 (25,0%)	3 (25,0%)	1,000*
Não	15 (75,0%)	6 (75,0%)	9 (75,0%)	
Uso de insulina basal				
Sim	8 (40,0%)	2 (37,5%)	6 (50,0%)	0,373*
Não	12 (60,0%)	6 (62,5%)	6 (50,0%)	
Uso de insulina bolus				
Sim	2 (10,0%)	1 (12,5%)	1 (91,7%)	1,000*
Não	18 (90,0%)	7 (87,5%)	11 (8,3%)	

**Teste exato de Fisher.*

Fonte: Dados da pesquisa (2020).

A Tabela 4 descreve a amostra estudada quanto à presença de comorbidades e de complicações crônicas do DM. Não houve associação entre DHGNA e HAS ($p = 0,642$), dislipidemia ($p = 0,642$), doença renal do diabetes ($p = 0,619$), neuropatia diabética ($p = 1,0$), retinopatia diabética ($p = 0,373$) e amputação de membros ($p = 0,197$). Houve relação entre hipotireoidismo e DHGNA ($p = 0,049$).

Tabela 4 – Caracterização dos grupos com e sem DHGNA quanto a comorbidades e complicações do diabetes.

Características	Amostra (n = 20)	DHGNA (n = 8)	Sem DHGNA (n = 12)	p-valor
Hipertensão arterial				
Sim	14 (70,0%)	5 (62,5%)	9 (75,0%)	0,642*
Não	6 (30,0%)	3 (37,5%)	3 (25,0%)	
Dislipidemia				
Sim	6 (25,0%)	3 (37,5%)	3 (25,0%)	0,642*
Não	14 (75,0%)	5 (62,5%)	9 (75,0%)	
Hipotireoidismo				
Sim	3 (15,0%)	3 (37,5%)	0 (0,0%)	0,049*
Não	17 (85,0%)	5 (62,5%)	12 (100,0%)	
Doença renal do diabetes				
Sim	4 (12,5%)	1 (12,5%)	3 (25,0%)	0,619*
Não	16 (87,5%)	7 (87,5%)	9 (75,0%)	
Neuropatia diabética				
Sim	11 (55,0%)	4 (50,0%)	7 (58,3%)	1,000*
Não	9 (45,0%)	4 (50,0%)	5 (41,7%)	
Retinopatia diabética				
Sim	8 (40,0%)	2 (25,0%)	6 (50,0%)	0,373*
Não	12 (60,0%)	6 (75,0%)	6 (50,0%)	
Amputação de membros				
Sim	9 (55,0%)	2 (25,0%)	7 (58,3%)	0,197*
Não	11 (45,0%)	6 (75,0%)	5 (41,7%)	

**Teste exato de Fisher.*

Fonte: Dados da pesquisa (2020).

DISCUSSÃO

A prevalência de DHGNA apresenta uma importante variação entre estudos realizados ao redor do mundo. Metanálise de Younossi *et al.* (2016) demonstrou uma prevalência global estimada, diagnosticada por exames de imagem, de 25,24%. Na estratificação por região, as maiores prevalências foram encontradas na América do Sul (30,45%) e no Oriente Médio (31,79%). Notou-se também uma maior prevalência em idades mais avançadas, sendo de 22,43% entre 30 e 39 anos e de 33,99% entre 70 e 79 anos (YOUNOSSI *et al.*, 2016). Estudo realizado com 20% da amostra do Medicare, sistema de seguros de saúde dos Estados Unidos, demonstrou, entre os pacientes com DHGNA, uma taxa de progressão de 71,1% para NASH e de 28,9% para cirrose. Tal estudo, no entanto, revelou que a DHGNA é grosseiramente subdiagnosticada, pois apenas 5,7% da população de 10,8 milhões de indivíduos avaliados apresentavam tal diagnóstico, índices bem abaixo de outros estudos que analisaram especificamente a prevalência de DHGNA através da busca ativa com exames complementares (LOOMBA *et al.*, 2020).

Apesar do reconhecimento de que o DM2 é um dos fatores de risco mais relevantes para o desenvolvimento de DHGNA (COTRIM *et al.*, 2016), são poucos os estudos que avaliam a associação entre as duas entidades, ou a prevalência de DHGNA em uma população diabética. O presente estudo demonstrou uma prevalência de 40% de DHGNA em população de adultos com DM2 em assistência terciária. Estudo costa-riquenho, englobando 268 pacientes da atenção primária, demonstrou uma prevalência de DHGNA, também apontada por USG, de 72,3% (LACLÉ-MURRAY *et al.*, 2014). Coorte transversal boliviana, envolvendo 95 pacientes ambulatoriais com DM2, demonstrou prevalência, novamente por ecografia hepática, semelhante ao anterior, de 74% (ASBÚN *et al.*, 2017). Estudo estadunidense, envolvendo 170 pacientes com DM2 e sem diagnóstico prévio de DHGNA, apontou uma prevalência de 50%, por meio de espectroscopia por RM, método com maior acurácia (PORTILLO-SANCHEZ *et al.*, 2015). A prevalência mais baixa apontada no nosso estudo poderia ser corroborada ou retificada com a ampliação da amostra.

O presente estudo encontrou associação estatisticamente significativa entre maiores médias de CA ($p = 0,041$) e de IMC ($p = 0,045$) com DHGNA. Reis Júnior (2016), em estudo brasileiro realizado com 224 adultos submetidos à autópsia forense após morte violenta, com esteatose diagnosticada por exame histopatológico, também observou associação entre fígado gorduroso e valores aumentados de CA ($p < 0,001$) e IMC ($p < 0,001$). Tais achados eram esperados, tendo em vista que a obesidade, sobretudo a obesidade central, é bem estabelecida como fator de risco para DHGNA (COTRIM *et al.*, 2016).

Apesar de não fazer parte das condições mais comumente associadas à DHGNA, o hipotireoidismo é apontado como fator de risco para esse distúrbio (CHALASANI *et al.*,

2018). Nosso estudo observou associação estatisticamente significativa entre hipotireoidismo e DHGNA ($p = 0,049$), com 37,5% dos indivíduos com esteatose apresentando tal tireoiopatia. Outro estudo observacional realizado no Nordeste brasileiro, que visou traçar o perfil clínico e epidemiológico de uma população com DHGNA, constatou hipotireoidismo em 12% dos pacientes (COELHO, 2020).

Quanto à HAS, observou-se que 62,5% dos pacientes com DHGNA do presente estudo apresentavam essa comorbidade, percentual consideravelmente abaixo do observado no estudo observacional brasileiro supracitado, onde 78% dos indivíduos com DHGNA tinham HAS (COELHO, 2020). Divergência importante foi observada entre as frequências de dislipidemia, presente em 93% da amostra com DHGNA do estudo de Coelho (2020) e em apenas 37,5% da nossa amostra. Como o presente estudo engloba pacientes hospitalizados, que muitas vezes não apresentam acompanhamento ambulatorial adequado, existe a possibilidade de relevante subdiagnóstico de dislipidemia, tendo em vista que o lipidograma não foi avaliado nem foi critério de inclusão neste trabalho. O desenvolvimento de novos estudos que englobem análises laboratoriais, associadas ao perfil metabólico ou a disfunções hepáticas, poderia ajudar a caracterizar melhor a população.

A intervenção nutricional nos pacientes com DM2 tem a capacidade de promover melhorias nos padrões antropométricos, bioquímicos e dietéticos (CALHEIROS *et al.*, 2021). Anunciação *et al.* (2012) demonstraram melhora significativa no conhecimento sobre alimentação de uma população brasileira com DM2 após intervenção nutricional. A média de acertos inicial em um questionário nutricional foi de 67%, passando a 97,3% após intervenção ($p < 0,001$). O nosso estudo demonstrou baixo índice de acompanhamento com nutricionista (apenas 15% da amostra completa de diabéticos e 25% daqueles com DHGNA). Em contraste, o índice daqueles que consideram sua alimentação adequada foi elevado (65% da amostra total e 62,5% dos portadores de DHGNA), o que demonstra que um seguimento nutricional adequado pode proporcionar benefícios consideráveis na amostra avaliada.

A perda de peso figura como fator de destaque no tratamento não farmacológico da DHGNA, com a realização de exercícios físicos tendo importante papel nesse processo (CHALASANI *et al.*, 2018). O sedentarismo esteve presente em 87,5% dos indivíduos com DHGNA, explicitando a importância da intervenção sobre o estilo de vida na nossa amostra.

Dentre a amostra do presente estudo, não existia nenhum indivíduo em uso de AGLP1, IDPP4, ISGLT2 ou tiazolidinedionas, limitando a análise do papel da terapêutica farmacológica para DM2 sobre a DHGNA. Os únicos antidiabéticos utilizados pelos pacientes incluídos foram metformina, sulfonilureias, insulina basal e insulina bolus, não havendo diferença com significância estatística quanto ao uso de algum desses fármacos entre os grupos com e sem DHGNA. Fator relevante na limitação do

arsenal terapêutico é a indisponibilidade, pelo Sistema Único de Saúde do Brasil, das classes farmacológicas não utilizadas pela amostra.

A principal limitação do presente estudo foi a pequena amostra obtida, a qual se deu por demanda espontânea, tendo em vista a diminuição no número de internações pelos serviços de Clínica Médica e Endocrinologia observadas no hospital onde a pesquisa foi realizada, decorrente do redirecionamento de leitos devido à pandemia do novo coronavírus. Para possíveis estudos futuros, a realização de um cálculo amostral, em um período de estabilidade no número de internações, preferencialmente com análise multivariada, poderia permitir a obtenção de uma amostra mais significativa. Da mesma forma, o estudo de pacientes ambulatoriais também permitiria uma ampliação no número de indivíduos estudados.

A pequena amostra obtida limitou as análises estatísticas realizadas, tendo em vista que as variáveis analisadas não apresentaram distribuição normal, impedindo a utilização de testes paramétricos e a obtenção de intervalos de confiança fidedignos.

Os índices de complicações crônicas do DM2 e de comorbidades podem estar subestimados, pois foram constatadas por meio de registro em prontuário, não sendo descartada a possibilidade de ausência de rastreamento para comorbidades ou complicações frequentemente relacionadas ao diabetes.

O viés de causalidade reversa, inerente aos estudos transversais, não permite avaliar uma relação de causa e efeito entre DHGNA e DM2, principalmente por ambas as entidades clínicas apresentarem inúmeros fatores de risco em comum (CHALASANI *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

A prevalência de DHGNA, predita por USG, nos pacientes com DM2 hospitalizados nos leitos de Clínica Médica e de Endocrinologia do HUAC, foi de 40%, com 30% apresentando esteatose leve, 5% moderada e 5% grave.

Não foi observada, na população estudada, associação estatisticamente significativa entre DHGNA com tempo de DM, antidiabéticos utilizados previamente à internação ou complicações crônicas do diabetes.

Quanto a comorbidades cardiovasculares e metabólicas, observou-se associação entre hipotireoidismo e DHGNA, alertando para a importância da função tireoidiana nesse contexto. Não houve relação entre os diagnósticos de HAS ou dislipidemia com DHGNA, o que diverge do comumente visto na literatura.

O controle glicêmico, apontado pelos valores de HbA1c, e pressórico, estimado pela aferição de pressão arterial durante a coleta de dados, não estiveram diretamente associados à DHGNA no presente estudo.

Observou-se relação entre parâmetros antropométricos e a frequência de DHGNA, havendo associação estatisticamente significativa entre esteatose hepática com maiores médias de IMC e de CA.

Diante do exposto, podemos concluir que, mesmo com as limitações relacionadas ao pequeno tamanho da amostra estudada, a DHGNA tem uma prevalência relevante entre os pacientes com DM2, o que está significativamente relacionado à obesidade, especialmente abdominal. Assim, a implementação de estratégias multidisciplinares, envolvendo ou não medidas farmacológicas, podem impedir o desenvolvimento ou a progressão da DHGNA, assim como diminuir a morbimortalidade dos pacientes diabéticos. Além disso, a realização de novos estudos, preferencialmente com amostras ambulatoriais, permitindo um maior número de pacientes envolvidos, poderia trazer mais dados quanto à caracterização de diabéticos com DHGNA, epidemiologicamente contribuindo para o avanço do conhecimento sobre esta entidade clínica.

REFERÊNCIAS

ANUNCIACÃO, P. C. *et al.* Avaliação do conhecimento sobre alimentação antes e após intervenção nutricional entre diabéticos tipo 2. **Rev. baiana de saúde pública**, Salvador, v. 36, n. 4, p. 986-1001, 2012.

ASBÚN, M. S. *et al.* Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes diabéticos tipo 2, con o sin síndrome metabólico. **Rev. méd. La Paz**, La Paz, v. 23, n. 1, p. 12-18, 2017.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial [da] União**, Brasília, Seção 1, p. 59-62, 13 jun. 2013.

BULL, F. C. *et al.* World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. **Br. j. sports med.**, Loughborough, v. 54, n. 24, p. 1451-1462, 2020.

CALHEIROS, C. G. *et al.* Impacto do atendimento nutricional em parâmetros antropométricos, metabólicos e dietéticos: um estudo de coorte em diabéticos. **Braz. J. Dev.**, Curitiba, v. 7, n. 1, p. 3704-3715, 2021.

CARR, R. M.; ORANU, A.; KHUNGAR, V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, Philadelphia, v. 45, n. 4, p. 639-652, 2016.

CHALASANI, N. *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. **Hepatology**, Baltimore, v. 87, n.1, p. 328-357, 2018.

COELHO, B. C. **Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica acompanhados no serviço de Gastroenterologia do Hospital Geral de Fortaleza**. 2020. Monografia (Residência Médica em Gastroenterologia) – Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, 2020.

CORDEIRO, L. H. *et al.* Doença hepática gordurosa não alcoólica: diagnóstico e tratamento. In: VILAR, L. (ed.). **Endocrinologia clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. p. 903-915.

COTRIM, H. P. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease Brazilian Society of Hepatology Consensus. **Arq. gastroenterol.**, São Paulo, v. 53, n. 2, p. 118-122, 2016.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome**. Bruxelas: IDF Communications, 2006.

LACLÉ-MURRAY, A. *et al.* Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en personas diabéticas tipo 2. **Acta méd. costarric.**, San José de Costa Rica, v. 56, n. 1, p. 17-22, 2014.

LOOMBA, R. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease progression rates to cirrhosis and progression of cirrhosis to decompensation and mortality: a real world analysis of Medicare data. **Aliment pharmacol ther.**, Oxford, v. 51, n. 11, p. 1149-1159, 2020.

MANTOVANI, A. *et al.* Glucagon-Like peptide-1 receptor agonists for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: an update meta-analysis of randomized controlled trials. **Metabolites**, Basel, v. 11, n. 2, pt. 73, p. 1-14, 2021.

PORTILLO-SANCHEZ, P. *et al.* High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. **J. clin. endocrinol. metab.**, Springfield, v. 100,

n. 6, p. 2231-2238, 2015.

REIS-JÚNIOR, P. M. **Frequência de esteatose e esteato-hepatite em necropsias por morte violenta em população adulta.** 2016. Tese (Doutorado em Ciências em Gastroenterologia) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

SHEKA, A.C. *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis: a review. **JAMA**, Chicago, v. 323, n. 12, p. 1175-1183, 2020.

YOUNOSSE, Z. M. *et al.* Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. **Clin. gastroenterol. hepatol.**, Philadelphia, v. 9, n. 6, p. 524-530.e1, 2011.

YOUNOSSE, Z. M. *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. **Hepatology**, Baltimore, v. 64, n. 1, p. 73-84, 2016.

Submetido em: 23/03/2021

Aceito em: 17/05/2021