

UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS - UNISINOS
UNIDADE ACADÊMICA DE EDUCAÇÃO CONTINUADA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA

TAMIRYS DELAZERI SANGALI

**TERAPIA NUTRICIONAL NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA) EM
DIABÉTICOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Porto Alegre
2015

Tamirys Delazeri Sangali

TERAPIA NUTRICIONAL NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA) EM
DIABÉTICOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Artigo apresentado como requisito parcial para
obtenção do título de Especialista em Nutrição
Clínica, pelo Curso de Especialização em Nutrição
Clínica – Ênfase em adultos da Universidade do
Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

Orientadora: Cláudia Balheteiro Marchese Strey

Porto Alegre
2015

RESUMO

Introdução: A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é considerada uma das mais frequentes doenças do fígado da atualidade. Está relacionada principalmente ao diabetes mellitus (DM) e à obesidade. O DM tipo 2 é o fator de risco mais relacionado à progressão e gravidade da DHGNA, aumentando o risco de evoluir para cirrose e câncer. Fatores ambientais, como hábitos alimentares não saudáveis tem papel central na sua fisiopatogenia. O presente estudo tem como objetivo analisar o efeito da terapia nutricional na DHGNA em diabéticos. **Métodos:** Foi realizada uma revisão da literatura nas bases de dados SciELO, PubMed e Lilacs. **Resultados/Discussão:** Como efeito da terapia nutricional espera-se reduzir as características histológicas e melhorar a resistência à insulina e os níveis de enzimas hepáticas. A suplementação de antioxidantes, como a vitamina E, e ácidos graxos ômega-3 são bastante contraditórias no tratamento da DHGNA. **Conclusão:** A terapia nutricional é fundamental no tratamento da DHGNA e deve ser modulada de acordo com a presença ou não de obesidade e fatores de risco metabólicos associados. Ressalta-se ainda que uma dieta balanceada associada a prática regular de atividade física é benéfica no tratamento. Porém, mais estudos necessitam ser realizados, visto que não há um consenso se o manejo dietético deve ser associado ou não à suplementação e a escassez de estudos na literatura relacionados a terapia da DHGNA voltada para pacientes diabéticos.

Palavras-chave: fígado gorduroso, doença hepática gordurosa não alcoólica, diabetes mellitus tipo 2.

ABSTRACT

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is considered one of the most frequent liver diseases nowadays. It is mostly related to diabetes mellitus and obesity. Type 2 diabetes mellitus (DM2) is the risk factor that is more related to the progression and the gravity of NAFLD, increasing the risk of turning it into cirrhosis and cancer. Environmental factors, such as non-healthy eating habits, have got a crucial part in its pathophysiology. The present study aims to analyze the effect of nutritional therapy on NAFLD in diabetic patients. **Methods:** A review of the literature was made in the SciELO, PubMed and Lilacs database. **Results/Discussion:** As an effect of the nutritional therapy, it is expected the decrease of histologic features and an improvement in the insulin resistance and the level of liver enzymes. The supplementation with antioxidants, such as Vitamin E and Omega-3 fatty acids are quite inconsistent in the treatment of NAFLD. **Conclusion:** Nutritional therapy is fundamental in the treatment of NAFLD and must be modulated according to the presence or absence of obesity and the metabolic risk factors associated. It must be emphasized, still, that a balanced diet associated with the regular practice of physical activities is beneficial to the treatment. Nevertheless, more studies need to be done, since there's no consent whether the management of a diet must be or must not be associated with supplementation and there's a lack of studies in the literature related to the therapy of NAFLD focused on diabetic patients.

Keywords: fatty liver, non-alcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus type 2.

INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é considerada uma das mais frequentes doenças do fígado da atualidade¹. Está relacionada, principalmente, ao diabetes mellitus (DM), a obesidade e dislipidemia. Estima-se que sua prevalência na população geral seja entre 3% e 24% e superior a 80% em indivíduos obesos e diabéticos².

A DHGNA é uma condição clínica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura em forma de triglicerídeos (esteatose) no fígado quando esta excede 5% do seu peso³. Além de levar a alterações histopatológicas importantes, pode evoluir com elevação das enzimas hepáticas e alteração na função hepática, podendo variar de esteatose - forma mais benigna da doença, onde não envolve aumento da morbimortalidade a curto prazo - a esteatohepatite não alcoólica (EHNA) - forma mais grave da doença, onde envolve dano e inflamação dos hepatócitos, além do excesso de gordura - que aumenta potencialmente o risco de desenvolver cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular (CHC)⁴.

Sabe-se, atualmente, que a DHGNA é uma doença de origem multifatorial e que sofre grande influência dos fatores genéticos. Fatores ambientais como hábitos alimentares pouco saudáveis e sedentarismo, tem papel central na sua fisiopatogenia⁵.

O padrão-ouro para o diagnóstico da DHGNA é a biópsia hepática. Contudo métodos indiretos, como exames de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética) e laboratoriais têm sido amplamente

utilizados, devido à dificuldade de execução e aos riscos de complicações do exame histopatológico⁶.

Depois da obesidade, o diabetes mellitus foi considerado o fator de risco que mais se correlacionou à presença de DHGNA, inclusive com as formas mais graves e progressão da doença⁷. Entre os mecanismos fisiopatológicos comumente relacionados a DHGNA e a DM estão: a resistência à insulina, o estresse oxidativo e a resposta inflamatória⁷.

Outro fato relevante é a correlação entre DM e carcinoma hepatocelular (CHC). A hiperinsulinemia parece predispor ao desenvolvimento de neoplasia no fígado⁸. Algumas evidências apontam para maior frequência e pior prognóstico do CHC em pacientes diabéticos⁸.

Estudos recentes vêm mostrando que o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é um fator de risco agravante para a fibrose hepática, independentemente de outros fatores relacionados a DHGNA⁹. A doença hepática em pacientes com DHGNA e DM2 é mais intensa, e há um risco maior de evoluir para cirrose e aumentar a taxa de mortalidade¹⁰.

O presente estudo tem como objetivo analisar o efeito da terapia nutricional na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) em diabéticos, uma vez que o DM é um dos fatores de risco mais relacionados à progressão e gravidade da doença, sendo os fatores dietéticos sugeridos como um dos maiores responsáveis pelo surgimento da DHGNA.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura, onde realizou-se uma busca eletrônica dos artigos originais nas bases de dados SciELO, PubMed e Lilacs.

Para realizar a pesquisa, utilizaram-se os descritores “hepatopatia gordurosa não alcoólica”, “doença hepática gordurosa não alcoólica” e “fígado gorduroso” associados aos termos “terapia nutricional”, “dietoterapia” e “diabetes mellitus tipo 2”, optando por estudos publicados a partir de 2008 disponíveis gratuitamente na íntegra e nos idiomas português, inglês e espanhol. A revisão foi limitada por artigos realizados com humanos, excluindo artigos realizados com animais, artigos de revisão e relacionados ao diabetes tipo 1.

Inicialmente foram encontrados 54 artigos, sendo 43 excluídos por não atenderem os critérios de inclusão e os objetivos do estudo, restando 11 artigos para leitura e análise.

DISCUSSÃO E RESULTADOS

Os fatores dietéticos têm papel fundamental na fisiopatogênese da DHGNA⁵.

Estudos relatam um padrão dietético em indivíduos com DHGNA. Observou-se elevado consumo de carboidratos simples e bebidas açucaradas¹¹. Na maioria dos pacientes, a ingestão de carboidratos era duas vezes maior que o recomendado (>600 g/dia) e apresentava relação com a evolução da DHGNA¹¹. A ingestão elevada de lipídeos, principalmente gordura saturada, é outro padrão dietético comum aos pacientes com DHGNA¹¹.

Um estudo realizado com pacientes obesos (IMC médio de 30kg/m²) demonstrou que os pacientes com DHGNA tiveram alta ingestão de gordura saturada, em torno de 14% do total de energia quando comparados a indivíduos saudáveis que consumiam apenas 10% de gordura saturada¹². Ressalta-se que o consumo elevado de gordura saturada esteve associado com maior predisposição à resistência à insulina e pior evolução do quadro hepático; e que hábitos alimentares não saudáveis podem promover diretamente a esteatohepatite, por meio do acúmulo dos triglicerídeos hepáticos e peroxidação lipídica¹².

O tratamento da DHGNA deve ser sempre baseado em evidências científicas. Este tem como objetivos principais: controlar os fatores de risco (obesidade, diabetes mellitus e dislipidemia), prevenir a progressão da doença para formas mais graves e prevenir complicações¹³.

Mudanças no estilo de vida devem ser incentivadas por meio de atividades físicas regulares e dietas equilibradas¹⁴.

Segundo a *World Gastroenterology Organisation (WGO) Global Guideline*, os alvos da terapia são a resistência à insulina e o estresse oxidativo¹⁵. Como efeito da dietoterapia espera-se reduzir as características histológicas, melhorar a resistência à insulina e os níveis de enzimas hepáticas¹⁵. O tratamento da DHGNA está direcionado a tratar as condições associadas, sendo preconizados a modificação do estilo de vida e um bom controle do diabetes¹⁵. O objetivo geral da mudança do estilo de vida é a redução do excesso de peso: foi demonstrado que uma perda de peso gradual 5-10% melhora a histologia e as enzimas hepáticas¹⁵. Sugere-se reduzir as calorias de uma dieta normal em 25% de acordo com a idade e sexo do paciente, dando ênfase sobre os alimentos que devem ser consumidos, evitando a frutose e as gorduras trans contidas nos refrigerantes e *fast foods*, e aumentando o consumo de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3¹⁵.

O consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) corrobora com o estudo acima recomendando que a dieta tenha um baixo teor de carboidratos e frutose, mas não se deve restringir muito o consumo de carboidratos¹³. Deve ser lembrado que não é a frutose da fruta ou industrializada o fator de risco para esteatose, mas sim o excesso de calorias ingeridas¹³. A perda de peso de pelo menos 3-5% do peso corporal em 6 meses mostra-se ser necessária para melhorar a esteatose¹³. Chalasani et al afirma que a perda de peso geralmente reduz a esteatose hepática, alcançada tanto por uma dieta hipocalórica isolada quanto em conjunto com uma atividade física¹⁶. (Força – 1, Evidência – A)

Os pacientes com DHGNA devem ser submetidos a intervenções que visem promover um estilo de vida mais saudável e um controle minucioso dos fatores de risco metabólicos associados a DHGNA^{13,14}. É recomendada a prática de atividade física por pelos menos 150 minutos por semana, visto que pode reduzir a quantidade de gordura no fígado¹⁴. Para a WGO Global Guideline um plano de exercícios moderados, três ou quatro vezes por semana, deve ser estimulado para alcançar uma frequência cardíaca máxima de 60-75% para idade visando assim, a melhora da sensibilidade à insulina e redução do peso¹⁵.

Entre as drogas que mais vem sendo utilizadas e analisadas na terapia nutricional da DHGNA estão os antioxidantes, sendo a vitamina E a mais estudada¹³. O principal estudo avaliando o efeito da vitamina E foi de Sanyal *et al* onde foram randomizados 247 adultos com EHNA sem diabetes em três braços: 80 receberam 30mg/dia de pioglitazona, 84 receberam 800UI/dia de vitamina E e 83 receberam placebo por 96 semanas¹⁷. Os resultados mostraram que a vitamina E se associa à melhora das enzimas hepáticas e na histologia melhora da esteatose e inflamação, mas não da fibrose¹⁷. Chalasani et al corrobora com o estudo de Sanyal et al, porém acrescenta que até que

futuros dados comprovando sua efetividade estejam disponíveis, a vitamina E não é recomendada para o tratamento de EHNA em pacientes diabéticos, DHGNA sem biópsia do fígado, cirrose por EHNA, ou cirrose criptogênica. (Força 1 – Evidência B)¹⁶. O consenso da SBH diz que o uso de vitamina E (800 IU/dia) é recomendado para pacientes diagnosticados com NASH na histologia¹³. Entretanto, os efeitos colaterais devem ser observados e não há evidências dessa recomendação para pacientes diabéticos¹³. Já para a WGO *Global Guideline* a vitamina E, não foi aprovada para o tratamento da DHGNA¹⁵. Os dados são limitados, e poucos ou nenhum desses dados derivam de ensaios duplo-cegos controlados, sendo todos considerados experimentais¹⁵.

Outro nutriente bastante estudado é o ácido graxo ômega-3¹³. Dados preliminares comprovam o efeito benéfico dos ácidos graxos ômega-3 para pacientes com DHGNA^{18,19}. A suplementação oral com um grama de óleo de peixe diariamente em pacientes com DHGNA, por um ano, reduziu significativamente a concentração plasmática de triglicérides, das enzimas hepáticas, da glicemia de jejum e do grau de esteatose hepática¹⁸. Aumentando a dose da suplementação para dois gramas de óleo de peixe ao dia, há redução dos níveis de TNF-alfa e a regressão da esteatose hepática avaliada pela ultrassonografia, seis meses após a suplementação (Grau de evidência B)¹⁸. Estes resultados indicam que ômega-3 pode melhorar o perfil lipídico e, reduzir a inflamação, a infiltração gordurosa e o dano hepatocelular (Grau de evidência D)¹⁹. O estudo de Chalasani et al afirma que é precipitado recomendar ácidos graxos Ômega-3 para o tratamento específico de DHGNA ou EHNA mas podem ser considerados agentes de primeira linha para o tratamento de hipertrigliceridemia em pacientes com DHGNA¹⁶. (Força 1 – Evidência B).

CONCLUSÃO

As limitações dos tratamentos farmacológicos, atualmente disponíveis para o tratamento da DHGNA, colocam as modificações no estilo de vida como prioridade maior da terapêutica^{20,21}.

A terapia nutricional é fundamental no tratamento da DHGNA e deve ser modulada de acordo com a presença ou não de obesidade e fatores de risco metabólicos associados, principalmente visando um bom controle do diabetes tipo 2. Os estudos consentem que o manejo dietético adequado possa reduzir as características histológicas e melhorar a resistência à insulina e os níveis das enzimas hepáticas.

A maioria dos estudos demonstrou que uma dieta balanceada associada a prática regular de atividade física é benéfica no tratamento da DHGNA.

No entanto, observou-se que as vitaminas antioxidantes, presentes na dieta ou administradas como suplementação, ainda necessitam de melhor avaliação para identificar os potenciais efeitos benéficos ou prejudiciais na DHGNA, principalmente nos diabéticos.

Os ácidos graxos ômega-3 também tem sido investigados no tratamento da DHGNA. Porém, os estudos divergem em relação a sua suplementação ou sua presença na dieta.

Pode-se concluir assim, que mais estudos necessitam ser realizados a fim de analisar o efeito da terapia nutricional na DHGNA em diabéticos, visto que não há um consenso se o manejo dietético deve ser associado ou não à suplementação. Além disso, evidenciou-se nesta revisão a escassez de estudos na literatura relacionados a terapia da DHGNA voltada para pacientes diabéticos.

REFERÊNCIAS

1. Cotrim HP. Doença hepática gordurosa não-alcoólica: história natural. *Gaz Med Bahia*. 2009;79(2):47-47.
2. Silva JH, Escanhoela CAF. Doença hepática gordurosa não alcoólica: patogênese e achados histológicos com ênfase nas alterações mitocondriais. *Rev Ciênc Méd*. 2009;18(5/6):269-279.
3. Souza MRA, Diniz MFFM, Medeiros-Filho JEM, Araújo MST. Metabolic Syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Gastroenterol*. 2012;49(1):89-96.
4. Chaves GV, Souza DS, Pereira SE, Saboya CJ, Peres WAF. Associação entre doença hepática gordurosa não alcoólica e marcadores de função/lesão hepática com componentes da síndrome metabólica em indivíduos obesos classe III. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58(3):288-293.
5. Schild BZ, Santos LN, Alves MK. Doença hepática gordurosa não alcoólica e sua relação com a síndrome metabólica no pré-operatório de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(2):155-160.
6. Losekann A, Weston AC, Carli LA, Espindola MB, Pioner SR, Coral GP. Nonalcoholic fatty liver disease in severe obese patients, subjected to bariatric surgery. *Arq Gastroenterol*. 2013;50(4):285-9.
7. Ferreira VSG et al. Frequency and risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54(4):362-368.
8. Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type diabetes mellitus. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*. 2009;16:141-149.
9. Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG, Hardies J, Cusi K. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care*. 2012;35:873-8.
10. Bosques-Padilla F, Aguirre JG, Tamayo JL, Rometti MS, Enríquez WK, Aguilera JC, López AE, Ávalos LA, Ariño-Muciño M. Gastroenterology diagnosis and treatment guidelines of non alcoholic hepatic disease. *Rev Gastroenterol Mex*. 2008;73(2):129-33.
11. Lopez-Jaramillo P et al. Consenso latino-americano de diabetes tipo 2 e síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol*. 2014;58(3):205-225.
12. Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(1):34-8.
13. Farias AQ, Gonçalves LL. Tratamento da DHGNA/NASH. *Sociedade Brasileira de Hepatologia*.
14. Galizzi Filho J, Cotrim HP, Parise ER, Oliveira C. Doença hepática gordurosa não alcoólica, esteatoepatite e suas correlações. *Yendis ed*. 2011:1-388.
15. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. Doença hepática gordurosa não alcoólica e esteatohepatite não alcoólica. Junho, 2012.
16. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the study of liver diseases, American College of Gastroenterology, and American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-2023.

17. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675-85.
18. Capanni M, Calella F, Biagini MR, Genise S, Raimondi L, Bedogni G, et al. Prolonged omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;15(23):1143-51.
19. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr.* 2009;86:285-300.
20. Cuppari L. *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar - Nutrição - Nutrição Clínica no Adulto.* 2ª edição. Barueri-SP: Manole;2005.
21. Waitzberg DL. *Nutrição Oral, Enteral e Parenteral Na Prática Clínica.* 3ª edição. São Paulo: Atheneu;2006.