



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA E SAÚDE



RAFFAELLE KASPROWICZ BARROS

**DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA NO OBESO
GRAVE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Salvador
2016

RAFFAELLE KASPROWICZ BARROS

**DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA NO OBESO
GRAVE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Medicina e Saúde.

Orientador: Prof^o. Dr^o Helma Pinchemel Cotrim

Co-orientador: Prof^o. Dr^o Carla Hilário Daltro

Salvador
2016

RAFFAELLE KASPROWICZ BARROS

**DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA NO OBESO
GRAVE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Medicina e Saúde.

Salvador, 19 de agosto de 2016.

Banca Examinadora

Profa. Dra. Maria da Gloria Bomfim Arruda
Doutora em Medicina – UFBA

Profa. Dra. Raquel Rocha
Doutora pelo Programa de Medicina e Saúde – UFBA

Profa. Dra. Helma Pinchemel Cotrim
Doutora em Medicina – UFBA

Salvador
2016

Aos meus pais,
fontes de inspiração e amor;

Às minhas irmãs,
pelo exemplo de determinação;

Ao meu esposo,
pelo estímulo e compreensão;

À minha filha,
minha vida!

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof. Helma Pinchemel Cotrim, por seu exemplo de profissionalismo, competência e ética.

À minha co-orientadora Profa. Carla Hilário Daltro, pela confiança e oportunidade a mim proporcionados.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde (PPgMS) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA), por todo o apoio e ensinamentos; e aos funcionários do PPgMS, pela disponibilidade de sempre.

À CAPES e ao CNPQ, pelo incentivo financeiro. Aos pacientes, pela participação na pesquisa.

Aos meus queridos pais, Ricardo José Magalhães Barros e Débora Vilanova Kasprowicz, pelo incentivo imensurável.

Às minhas irmãs, Andressa Kasprowicz Barros e Maria Victória Borghetti Barros, pelos exemplos de dedicação no que se comprometem a fazer.

Ao meu esposo Lucas Albuquerque Ferreira, pelo companheirismo e apoio durante este percurso.

À minha filha, por iluminar minha vida e me ensinar o amor incondicional

À minha amiga Yanaihara Amorim Pinchemel de Oliveira, por suavizar esta trajetória. O carinho, a atenção e disposição em trocar conhecimentos foram ingredientes essenciais no desenvolvimento desta pesquisa.

Agradeço principalmente à Deus, pela força e pela luz de cada momento.

“A persistência é o menor caminho do êxito”

Charles Chaplin

SUMÁRIO

1. Introdução	13
2. Objetivos	15
3. Resultados	16
3.1. Artigo de revisão	15
3.2. Artigo original	33
4. Conclusões	51
5. Considerações finais	52
6. Perspectivas de estudos	53
Anexos	
Anexo A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa – HUPES – UFBA	54
Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	60
Anexo C – Questionários utilizados nas pesquisas	60
C.1 – Ingestão alcoólica	61
C.2 – Consumo de cafeína – medicações	62
C.3 – Ingestão de cafeína	63
Anexo D – Resumos publicados em anais de congressos	64
D.1 – Hepatologia do Milênio 2014 (pôster 1)	64
D.2 – Hepatologia do Milênio 2014 (pôster 2)	65
D.3 – Hepatologia do Milênio 2014 (pôster 3)	65
D.4 – Hepatologia do Milênio 2014 (pôster 4)	66
D.5 – Hepatologia do Milênio 2014 (pôster 5)	66
D.6 – XIII SBAD 2014 (apresentação oral)	67
D.7 – XXIII Congresso Brasileiro de Hepatologia 2015 (pôster 1)	67
D.8 – 10TH International Symposium on Alcoholic Liver and Pancreatic Diseases and Cirrhosis 2015 – Best Poster	68
D.9 – XXIII Congresso Brasileiro de Hepatologia 2015 (pôster 2)	69
D.10 – GED 2014 (resumo 1)	70
D.11 – GED 2014 (resumo 2)	71
D.12 – GED 2014 (resumo 3)	72
D.13 – 23 ^o . Congresso de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado 2014 (apresentação oral)	73
D.14 – Annals of Hepatology 2014 (resumo 1)	74
D.15 – Anais XXIII CBH 2015 (resumo 1)	76
D.16 – Anais XXIII CBH 2015 (resumo 2)	77
Anexo E – Artigo de dados secundários	78

LISTAS DE TABELAS

1. Artigo de revisão

Tabela 1. Estudos que avaliam a relação entre hiperferritinemia e Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica/Esteatoepatite (DHGNA/NASH).....	31
--	----

2. Artigo original

Table 1: Liver enzymes, ferritin and HOMA-IR levels in 144 severely obese with NAFLD according to alcohol consumption.....	49
Table 2: Ferritin levels in 100 severely obese with NAFLD and histological diagnosis of fibrosis, independent of alcohol consumption.....	49
Table 3: Histological diagnosis of fibrosis in 114 severely obese with NAFLD and consumption of alcohol (AC).....	49

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
AV	Adiposidade visceral
BH/LB	Biópsia hepática
CT	Computed tomography
NAS	NAFLD <i>Activity Score</i>
CA/AC	Consumo de álcool
CBA/BAS	Cirurgia bariátrica
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
DHGNA/NAFLD	Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica
DM	Diabetes Melito
DM2	Diabetes Melito tipo 2
FL	Fatty liver
GGT	Gama glutamil transferase
HCC	Carcinoma hepatocelular
HOMA-IR	<i>Homeostatic model assessment-insulin resistance</i>
HYF/HPF	Hiperferritinemia
IDF	International Diabetes Federation
IMC/BMI	Índice de massa corporal
Md (IIQ)	Mediana (intervalo interquartilico)
MRI	Ressonância Nuclear Magnética
NAS	NAFLD <i>activity score</i>
NASH	Esteatoepatite
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Surveys</i>
RI/IR	Resistência insulínica
SO	Severe Obesity
SESAB	Secretaria de Saúde do Estado da Bahia
SM/MS	Síndrome metabólica
UFBA	Universidade Federal da Bahia

ABSTRACT

Introduction: Metabolic factors, NAFLD and alcohol are liver damage factors in severely obese patients, whose diagnosis before bariatric surgery (CBA) is not easy. Noninvasive examinations are of interest to detect liver disease before surgery.

Objectives: To evaluate how the serum ferritin can contribute to the identification of hepatocellular aggression in previous obese the CBA; and to evaluate the influence of alcohol consumption (CA) associated with NAFLD.

Methods: Cross-sectional study included obese severe (BMI ≥ 35 Kg / m²) submitted to the CBA and liver biopsy (BH) in an obesity treatment center. Patients were assessed by questionnaire (demographic and clinical data); physical and laboratory examination (liver profile, lipid, glucose, insulin, HBsAg, anti HCV, ferritin and transferrin saturation), ultrasound and liver biopsy (BH). As the alcohol intake were divided into 3 groups: G1 - CA 0g / day and G2 - CA <20g / day (NAFLD); G3 - CA ≥ 20 g / day (NAFLD and CA). Histological diagnosis: criteria Brunt et al. 2011.

Results: Evaluated 144 obese September / 13 to April / 14, BMI average of 43.7 ± 5.4 kg / m², mean age 36.7 ± 10.9 years and 51.4% were women; the main results highlight that compared to CA in the 3 groups, there was significant difference only in ferritin and AST. In individuals with transferrin saturation within normal parameters, the median serum ferritin G3 group was three times higher than in other groups and ALT was twice as high. When we evaluate GGT, AST and HOMA-IR did not observe significant differences between the groups. Histological analysis showed higher ferritin values in the presence of steatohepatitis and fibrosis as the alcohol consumption.

Conclusions: In this sample of severely obese hyperferritinemia was important serologic marker to identify NASH with fibrosis, although more significant when associated with alcohol consumption.

Keywords Nonalcoholic steatohepatitis , NASH , NAFLD , hyperferritinemia

RESUMO

Introdução: Fatores metabólicos, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e consumo de álcool (CA) são fatores de agressão hepática nos obesos graves, cujo diagnóstico antes da cirurgia bariátrica (CBA) não é fácil. Assim exames não invasivos são de interesse para detectar doenças hepáticas antes da cirurgia.

Objetivos: avaliar como a dosagem sérica de ferritina pode contribuir na identificação da agressão hepatocelular em obesos prévios à CBA; e avaliar a influência do consumo de álcool associado à DHGNA nestes obesos. **Metodologia:**

estudo de corte transversal, incluiu obesos graves ($\text{IMC} \geq 35\text{Kg/m}^2$) submetidos à CBA e biópsia hepática (BH) em um centro de tratamento da obesidade, de setembro/13 a abril/14. Os pacientes foram avaliados através de questionário (dados demográficos e clínicos); exame físico e laboratorial (perfil hepático, lipídico, glicemia, insulina, AgHBs, anti HCV, ferritina e saturação de transferrina), ultrassom e biópsia hepática (BH). Quanto à ingestão alcoólica foram divididos em 3 grupos: G1 - CA 0g/dia e G2 - CA < 20g/dia (DHGNA); G3 - CA $\geq 20\text{g/dia}$ (DHGNA com CA). Diagnóstico histológico: critérios de Brunt et al. 2011. **Resultados:** Avaliados 144 obesos com IMC médio de $43,7 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$, média de idade $36,7 \pm 10,9$ anos e 51,4% eram mulheres. Os principais resultados destacam que em relação ao CA nos 3 grupos, houve diferença significativa apenas nos valores de ferritina e AST. Em indivíduos com saturação de transferrina dentro dos parâmetros de normalidade, a mediana da ferritina sérica do grupo G3 foi três vezes maior que nos demais grupos e da ALT foi duas vezes maior. Quando avaliamos GGT, AST e HOMA-IR não observamos diferença relevante entre os grupos. A análise histológica mostrou maiores valores de ferritina na presença de esteatoepatite com fibrose quanto ao consumo alcoólico. **Conclusões:** Nesta amostra de obesos graves a hiperferritinemia foi importante marcador sorológico para identificar esteatoepatite com fibrose, embora mais significativa quando associada ao consumo de álcool.

Keywords Esteatoepatite não alcoólica, NASH, NAFLD, Hiperferritinemia

1. INTRODUÇÃO

Este estudo para dissertação do mestrado foi planejado a partir de um projeto mais amplo intitulado “Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica e Obesidade Grave” inserido na linha de pesquisa “Esteato-Hepatite Não Alcoólica” certificada pelo CNPq – UFBA.

A Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (DHGNA) e a obesidade são condições clínicas de prevalência elevada e crescente, assim como o consumo de álcool é corriqueiro no dia-a-dia de grande parte da população. Por representarem as causas mais comuns de hepatopatias, especialmente quando associados, e responderem por parcela significativa da evolução da DHGNA, motivaram nosso estudo.

O estudo incluiu obesos graves, isto é, com índice de massa corpórea (IMC) maior ou igual a 35Kg/m², que se submeteram à cirurgia bariátrica e biópsia hepática durante essa cirurgia.

Todos os participantes do estudo submeteram-se a avaliação clínica, laboratorial e ultrassonográfica de abdome antes da cirurgia, além do estudo histopatológico da espécime de biópsia hepática. De posse de tais dados, elaboramos o artigo original intitulado “*Hyperferritinemia as a Fibrosis Marker in the Severely Obese with Non-alcoholic Steatohepatitis*” e o artigo de revisão “Hiperferritinemia em pacientes com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica”.

No artigo de revisão, que envolveu trabalhos publicados entre 2005 a 2016, observou-se que a associação entre hiperferritinemia e agressão hepatocelular foi o resultado mais frequente em pacientes com DHGNA/NASH, seguido da relação com a sobrecarga de ferro hepático.

No artigo original, o principal resultado foi a sugestão de que as alterações da ferritina sérica podem também representar um marcador de fibrose em obesos graves com esteatoepatite.

O estudo também deu origem ao artigo intitulado “*Nonalcoholic steatohepatitis in severely obese subjects: coffee consumption vs. disease severity*”, publicado na

revista *Annals of Hepatology**. Neste estudo foi avaliada a associação entre consumo de café, resistência insulínica e gravidade (através de estudo histopatológico) da NAFLD em obesos graves. Concluímos que indivíduos que consumiam maior quantidade de café evoluíram menos frequentemente para NASH, embora não tenhamos alcançado significância estatística nesta amostra, provavelmente em decorrência do seu tamanho ainda reduzido.

Além desses artigos, os resultados do projeto originaram vários trabalhos apresentados em congressos nacionais e internacionais (anexos), o qual deverá ser continuado com estudos futuros.

2. OBJETIVOS

- Descrever o comportamento da ferritina sérica nos pacientes com DHGNA com ou sem consumo de álcool; e
- Existe associação entre a dosagem sérica de ferritina e fibrose hepática em obesos graves com DHGNA.

3. RESULTADOS

3.1 ARTIGO DE REVISÃO

Título

Hiperferritinemia em Pacientes com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

Aceito pela Revista da Associação Médica Brasileira

Texto referente à submissão do artigo

De: Revista da Associação Médica Brasileira

cvsesterranojr@gmail.com <[onbehalfof+cvsesterranojr@gmail.com@manuscriptcentral.com](mailto:cvsesterranojr@gmail.com)>

Data: 6 de agosto de 2016 19:59:00 BRT

Para: helmacotrim@gmail.com

Assunto: Revista da Associação Médica Brasileira - Decision on Manuscript ID RAMB-2016-0226

Responder A: cvsesterranojr@gmail.com

06-Aug-2016

Dear Dr. Cotrim:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "HYPERFERRITINEMIA IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE" in its current form for publication in the Revista da Associação Médica Brasileira. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Revista da Associação Médica Brasileira, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

Dr. Carlos Serrano Jr

Editor-in-Chief, Revista da Associação Médica Brasileira

cvsesterranojr@gmail.com

Associate Editor

Comments to the Author:

(There are no comments.)

Entire Scoresheet:

ARTIGO DE REVISÃO

**HIPERFERRITINEMIA EM PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA
NÃO ALCOÓLICA**

**HYPERFERRITINEMIA IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER
DISEASE**

Raffaella K Barros; Helma P Cotrim; Carla H Daltro; Yanaihara A Oliveira.

Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde (PPgMS)

**Grupo de Estudos em Esteatoepatite Não Alcoólica – CNPq - UFBA Faculdade
de Medicina da Bahia**

Universidade Federal da Bahia, Salvador – Bahia, Brasil

Autor Correspondente: Helma Pinchemel Cotrim, M.D.; Ph.D

Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde- PPgMS

Complexo Universitário Professor Edgard Santos, Rua Augusto Viana – 5o. andar -
Canela, Salvador, Bahia, Brasil- CEP: 40110-060 ; email: helmacotrim@gmail.com

SUMMARY

Objective: In liver diseases, hyperferritinemia (HYF) is related to injured cells in acquired and genetic conditions with or without iron overload. It is frequent in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and it is necessary to define the mean of HYF in these patients to establish the better approach for them. The present study evaluated the significance of elevated ferritin in patients with NAFLD and steatohepatitis (NASH). **Methodology:** the review was performed using search instruments of indexed scientific material, including MEDLINE (by PubMed), Web of Science, IBECs, and LILACS, to identify articles published in Portuguese, English, and Spanish, from 2005 to maio/2016. Studies eligible included place and year of publication, diagnose criteria to NAFLD, specifications of serum ferritin measurements and/or liver histopathologic study. Exclusion criteria included studies with patients with alcohol consumption $\geq 20\text{g/day}$ and other liver diseases. **Results:** A total of 11 from 30 articles were selected. It included 3564 patients and they were cross-sectional, retrospective, case series and case-control. The result's analyzes showed in 10 of these studies a relationship between ferritin elevated serum levels and NAFLD/NASH with and without fibrosis and insulin resistance. **Conclusions:** Hyperferritinemia in patients with NAFLD/NASH is associated more frequently with hepatocellular injury than hepatic iron overload. These data suggest the relevance to evaluate carefully HYF in patients with NAFLD/ NASH to establish appropriate clinical approach.

Key words: Steatohepatitis, NASH, Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD, Hyperferritinemia

RESUMO

Objetivo: Nas doenças do fígado, a hiperferrinemia (HPF) está associada a agressão hepatocelular e a sobrecarga de ferro nas doenças genéticas e adquiridas. A HPF é frequente em pacientes com a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e é necessário definir seu significado para estabelecer as melhores condutas para esses indivíduos. Essa revisão avaliou o significado da HPF em portadores dessa doença do fígado. **Metodologia:** a busca de artigos foi realizada através do PubMed (Medline), Web of Science e LILACS, e foram selecionados aqueles publicados em português, inglês e espanhol de 2005 a maio de 2016. Os artigos foram elegíveis quando informavam data e local da publicação, critérios diagnósticos para DHGNA, especificações das dosagens de ferritina sérica e/ou estudo histopatológico. Excluídos os artigos quando pacientes relatavam ingestão alcoólica ≥ 20 g/dia ou eram portadores de outras doenças do fígado. Os termos utilizados na pesquisa foram doença hepática gordurosa não alcoólica, esteatose, esteatoepatite, e hiperferritinemia nos três idiomas. **Resultados:** Foram selecionados 11 de 30 artigos. Esses incluíram 3564 pacientes e eram de corte transversal, retrospectivos, série de casos e caso-controles. Em 10 artigos observou-se correlação entre alteração de ferritina, DHGNA e NASH com e sem fibrose hepática e resistência à insulina. **Conclusões:** Hiperferritinemia em pacientes com DHGNA/NASH se associa com maior frequência a agressão hepatocelular do que com sobrecarga de ferro hepático. Os resultados da revisão sugerem a necessidade de um maior cuidado na interpretação da elevação da ferritina sérica em pacientes com DHGNA/NASH para o estabelecimento de condutas clínicas apropriadas.

Palavras-chave: doença hepática gordurosa não alcoólica, DHGNA, esteatoepatite, hiperferritinemia

Introdução

A associação entre os níveis de ferritina sérica e gravidade da agressão hepatocelular tem sido observada em portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e síndrome metabólica (SM)^{1,2}.

A DHGNA é a causa mais frequente de enfermidade do fígado na atualidade. O espectro envolve a esteatose e a esteatoepatite (NASH) com maior potencial de evolução para fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular, e se associa com frequência ao aumento do risco cardiovascular. É também a manifestação hepática da SM, tendo a resistência insulínica (RI) como um fator determinante na sua fisiopatologia³.

A DHGNA tem relação fisiopatológica com hiperinsulinemia, estado pró-aterogênico e com alterações no metabolismo do ferro evidenciadas por hiperferritinemia (HPF) e sobrecarga hepática de ferro³⁻⁵, dados esses que podem ter múltiplos significados nestes pacientes, uma vez que o acúmulo de ferro desencadeia a formação de radicais livres e danos ao funcionamento celular⁶. Além disso, há influência do ferro no metabolismo da glicose, atuando como modulador da secreção de insulina pelas células β pancreáticas⁷.

O estudo do metabolismo do ferro, através das dosagens de ferritina, capacidade total de ligação do ferro e índice de saturação de transferrina se baseia, em um primeiro momento, nas dosagens séricas de fácil realização. Estas podem nos direcionar para exames ou procedimentos com o objetivo de estabelecer condutas terapêuticas e prognósticas adequadas, evitando que os pacientes sejam submetidos a procedimentos invasivos sem indicação.

A ferritina é uma proteína intracelular presente em todas as células envolvidas no metabolismo do ferro e responsável pelo estoque deste mineral, é também uma proteína de fase aguda^{8,9}. Seus valores de normalidade têm variação de acordo com etnia, idade e sexo, entretanto tem sido considerado como HPF os valores acima de 200mg/dL para mulheres e 300mg/dL para homens.

A elevação da ferritina sérica pode ocorrer na hemocromatose hereditária, inflamações, hepatopatias causadas pelos vírus B e C da hepatite e na doença alcoólica do fígado⁹⁻¹¹. Essa revisão da literatura avaliou a HPF na DHGNA, considerando que esta pode ter múltiplos significados e que sua interpretação correta é necessária para orientar condutas clínicas adequadas para os pacientes

portadores dessa doença do fígado.

Metodologia

A partir de fontes como MEDLINE (PubMed), Scielo e LILACS, foram selecionados artigos publicados em português, inglês e espanhol, principalmente nos últimos 10 anos, até maio de 2016. Os seguintes descritores foram utilizados na busca dos artigos: doença hepática gordurosa não alcoólica, esteatose, esteatoepatite, e hiperferritinemia. Os artigos foram elegíveis quando informavam data e local da publicação, critérios diagnósticos para DHGNA, especificações das dosagens de ferritina sérica e estudo histopatológico do fígado. Foram excluídos os artigos que incluíram pacientes com história de ingestão alcoólica maior que 20g/dia e portadores de outras doenças crônicas do fígado como aquelas causadas pelo consumo alcoólico, vírus B e C da hepatite, hepatite autoimune e hemocromatose hereditária.

Resultados

Análise dos artigos selecionados

Foram selecionados 11 de 30 artigos, dentre estes estudos de corte transversal, retrospectivos, séries de casos e caso-controles. Foram excluídos 19 artigos porque avaliavam portadores de outras doenças hepáticas, não citavam o método para o diagnóstico de DHGNA ou especificações das dosagens de ferritina sérica. A maioria dos estudos selecionados foi realizada em países europeus, com amostras variando de 37 a 1014 pacientes, somando total de 3564 participantes dos estudos. Em 10 artigos observou-se correlação entre alteração de ferritina, DHGNA e NASH com e sem fibrose hepática, e resistência à insulina. A tabela 1 mostra os principais estudos.

A correlação entre HPF e alterações hepáticas em pacientes com DHGNA/NASH foi avaliada nestes estudos. Yoneda e colaboradores¹² avaliaram as dosagens de ferritina sérica, a presença de mutações no gene HFE e a resistência insulínica em 86 pacientes japoneses e 20 controles. Os participantes do estudo apresentavam DHGNA ao exame histopatológico do fígado (24 portadores de esteatose e 62

portadores de NASH). Foi observada maior HPF em indivíduos com NASH, dentre os quais não houve diferença para a mutação do gene HFE; e também a associação entre o nível de ferritina sérica e a presença de RI. Este estudo elegeu indivíduos com diagnóstico bem estabelecido de NASH através da avaliação histológica realizada de acordo com os critérios de Brunt et al¹³. É importante destacar que o diagnóstico de obesidade no Japão é considerado para IMC ≥ 25 Kg/m². A média da ferritina sérica (em ng/dL) diferiu entre os grupos de esteatose hepática e NASH (164 +/- 95,5 vs. 278,6 +/- 156,3, p=0,006) assim como na comparação entre indivíduos saudáveis, portadores de esteatose e portadores de NASH (p<0.001). Na avaliação da acurácia dos níveis de ferritina em NASH, o ponto de corte ideal foi 196 ng/mL (IC 95%, 0,596 – 0,856, p=0,005), sendo os percentuais de sensibilidade de 64,2%, especificidade de 76,5%, valor preditivo positivo de 88,9% e valor preditivo negativo de 43,1%. A única correlação significativa ao estudar RI foi entre HPF e HOMA-IR (r=0,240, p=0,0487). Concluíram, portanto, que sobrecarga de ferro, RI e dano oxidativo ao DNA se correlacionam em indivíduos com NASH, e que a HPF foi a característica distintiva dentre os pacientes portadores de NASH, marcador mais frequente de agressão hepatocelular, independentemente da presença da mutação do gene HFE.

Kowdley e cols.⁸ observaram que HPF é comum em pacientes portadores de DHGNA, e aumenta também em processos inflamatórios ou de aumento do estoque de ferro. Estudaram 628 pacientes portadores de DHGNA e os níveis séricos de ferritina. Seu aumento acima de 1,5 vezes o limite superior do método associou-se ao sexo masculino, diminuição do número de plaquetas e aumento de transaminases e, de forma independente, à fibrose hepática avançada (OR 1.66; 95%IC; 1.05-2.62; p=0,028) e ao aumento do NAS (*NAFLD Activity Score*) (OR 1.99; 95%IC; 1.06-3.75; p=0,033). Observaram o aumento do NAS score em indivíduos sem deposição hepática de ferro, e sugeriram que a ferritina pode ser útil na identificação de DHGNA em pacientes com risco para NASH e fibrose avançada.

Manousou e cols¹¹, na busca de um método diagnóstico para NASH ou método de seleção dos pacientes para biópsia hepática, avaliaram a relação entre ferritina elevada e características da SM versus a presença de inflamação ou fibrose em pacientes com DHGNA. Estudaram 111 pacientes e classificaram DHGNA em espécimes de biópsia hepática pelo *Kleiner scoring system*¹¹. Com mediana de idade de 52,6 anos, incluíram indivíduos de ambos sexos e portadores de outras

comorbidades. Ocorreu diferença entre os grupos esteatose e NASH para ferritina sérica ($p=0,0001$), DM ($p=0,001$), IMC ($p=0,0001$) e AST ($p=0,002$) nesta amostra. Os autores observaram que ferritina sérica está fortemente associada a inflamação portal ($p=0,043$) e lobular ($p=0,009$), com sensibilidade de 91% e especificidade de 70% na identificação da presença de inflamação ou fibrose em pacientes com DHGNA. Sendo então um marcador que permite discriminar pacientes que deverão se submeter à biópsia hepática e indica a associação com inflamação e fibrose.

Angulo e cols.¹ avaliaram a acurácia da ferritina sérica e da associação desta com escores não invasivos (NAFLD *fibrosis score*, BARD, APRI e FIB-4), na determinação da presença e gravidade da fibrose hepática. Estudaram retrospectivamente 1014 pacientes submetidos à biópsia hepática e concluíram que os níveis de ferritina sérica identificam fibrose com 16 – 41% de sensibilidade e 70 – 92% de especificidade, e se correlacionam positivamente com a gravidade da fibrose ($p<0,001$). Entretanto observaram que quando aplicada isoladamente, tem menor acurácia em pacientes portadores de DHGNA, assim como a acurácia dos escores não invasivos para indicar pacientes com fibrose avançada não aumentou quando somada a HPF. Concluíram que a ferritina sérica não pode ser utilizada para o diagnóstico da presença ou gravidade da fibrose hepática, ainda que a ferritina normal ou pouco aumentada possa excluir tal possibilidade diagnóstica.

Adams e Barton¹⁴ notaram que a HPF é tipicamente estável ao longo do tempo em pacientes portadores de condições clínicas hereditárias como hemocromatose, síndrome hereditária hiperferritinemia-catarata e determinados grupos raciais, ao passo que os níveis séricos de ferritina são amplamente flutuantes quando induzidos por ingestão alcoólica ou associados a NASH/DHGNA.

Chandok e colaboradores¹⁵ estudaram 482 pacientes, entretanto apenas 108 apresentavam alterações hepáticas compatíveis com DHGNA avaliadas por estudo histológico ou radiológico. Observaram que a razão AST/ALT, diabetes melito (DM), esplenomegalia e a idade foram preditores do estágio da DHGNA. A média da ferritina sérica foi similar em indivíduos com esteatose, NASH ou cirrose ($223,9 \times 240,7 \times 271,3$, $p=0,84$), sugerindo que a magnitude da HPF não permite conclusões sobre o estágio da doença hepática, apenas é mais elevado na maioria dos portadores de DHGNA.

E Cippà e cols.⁷, em Zurique, analisaram 147 pacientes com HPF que foram submetidos à biópsia hepática por suspeita de hepatopatia. Sugerem que a HPF

apenas seja preditora de sobrecarga de ferro quando acima de 2000 mg/L e que a relação ferritina/AST é capaz de prever a sobrecarga de ferro tecidual com sensibilidade de 83,3% e especificidade de 78,6%.

Alguns estudos sugeriram a associação entre SM e DHGNA/NASH. Dentre estes estão o de Zimmermann e cols.¹⁶, que estudaram o perfil lipídico, glicêmico e metabolismo do ferro em 37 indivíduos portadores de SM, dentre estes 25 com diagnóstico de NASH. Observaram que portadores de NASH mostraram maior insulinemia, níveis de peptídeo C sérico e RI quando comparados com não-NASH ($p=0,034$; $0,032$ e $0,04$); e NASH com esteatose grau 2 e 3 tiveram maior colesterol LDL em relação aos portadores de esteatose grau 1 ($p=0,002$), não-NASH ($p=0,03$) e controles saudáveis ($p=0,001$). Tais resultados sugerem a relação de NASH com inflamação, alteração do metabolismo dos carboidratos e perfil aterogênico.

Brudevold e cols.¹⁷ avaliaram a relação entre SM e HPF em 40 pacientes consecutivamente encaminhados para investigação desta desordem em 2001. Dentre os 29 indivíduos que foram submetidos a biópsia hepática, 19 apresentavam esteatose e 4 eram portadores de sobrecarga de ferro; e 52% preenchiam critérios para SM pelos critérios do IDF. Observaram que a HPF foi relacionada ao aumento dos níveis de peptídeo C ($p<0,002$) e a idade ($p<0,002$), assim como a RI.

Williamson e cols.¹⁸ afirmam que a associação de características da SM pode ser utilizada como screening para DHGNA/NASH, ao estudarem DM2 como fator de risco para o desenvolvimento de esteatose hepática e DHGNA, em uma coorte de 939 participantes com idade variando de 61 a 76 anos, em Edinburgo. Randomizados através da realização de ultrassonografia, encontraram EH em 56,9% e DHGNA em 42,6%. Sendo os preditores independentes: IMC, menor duração do DM, hemoglobina glicosilada, triglicérides e uso de metformina.

E por fim, Nakajima e colaboradores¹⁹ estudaram 60 pacientes diagnosticados com DHGNA. Partindo do pressuposto de que a EH é resultado do excesso de gordura visceral e é tida como ponto inicial na patogênese do NASH. Demonstraram que o grau de esteatose/DHGNA se correlaciona positivamente com a área de gordura visceral ($r=0,321$, $p=0,0001$) e subcutânea ($r=0,349$, $p<0,01$) e negativamente com a idade ($r=0,509$, $p<0,0001$).

Discussão

Na presente revisão da literatura observamos diferentes critérios de seleção da amostra e métodos dentre os artigos, o que faz com que a comparação dos resultados não seja simples ou fácil.

A HPF foi correlacionada em muitos artigos com o maior risco de fibrose hepática, especialmente em pacientes portadores de DHGNA. A agressão hepatocelular é a causa mais frequente do aumento da HPF em portadores de DHGNA/NASH. Está claro que alterações metabólicas, tais como hiperinsulinemia, disglícemia, dislipidemia e resistência insulínica agravam o quadro clínico e evolução da DHGNA. Esses estudos alertam para o cuidado necessário na interpretação da HPF.

Ferritina é uma proteína de fase aguda que se eleva na presença de inflamações sistêmicas, comumente relacionada com obesidade, diabetes e síndrome metabólica, assim como uma proteína com a função de estoque intracelular de ferro presente em diversos tipos celulares. Seus elevados níveis séricos são frequentes em indivíduos com consumo crônico e diário de bebidas alcoólicas e portadores de outras hepatopatias crônicas, como as hepatites causadas pelos vírus B e C. O aumento da ferritina pode ser observado nas hepatites agudas ou medicamentosas, doenças neoplásicas, hematológicas, entre outras patologias.^{9-11, 19-22,}

A dosagem sérica de ferritina, exame laboratorial simples e de baixo custo, pode ser um bom marcador de agressão hepatocelular e fibrose hepática na seleção dos pacientes que realmente necessitarão da biópsia hepática.

Nessa revisão observou-se em vários estudos que a ferritina pode ser um preditor independente de inflamação e fibrose hepática, e pode contribuir na decisão para realização da biópsia em indivíduos clinicamente diagnosticados com DHGNA²³⁻²⁷.

Foi proposto que ao somarmos as variáveis HPF, IMC, DM e AST, será possível prever o risco de NASH com sensibilidade de 92% e especificidade de 80%, assim como de fibrose severa^{23,27}. Entretanto, observou-se que os escores não invasivos têm acurácia diagnóstica para distinção entre presença ou ausência de fibrose avançada, a qual não aumentou com a adição da ferritina como variável¹.

Cippà e cols consideraram a HPF como preditora de sobrecarga de ferro apenas para valores acima de 2000 mg/L, e a relação ferritina/AST preditora da sobrecarga de ferro tecidual²³. Angulo e cols mostraram que a ferritina se correlaciona positivamente com a gravidade da fibrose, mas não pode ser utilizada para o diagnóstico da presença ou gravidade da fibrose hepática¹.

As manifestações da SM são influenciadas pela adiposidade visceral (AV), mas diferente da hiperinsulinemia e RI, a AV não determina maior gravidade ao dano hepático em pacientes com DHGNA. Ao contrário, a adiponectina, adipocina com ação insulino-sensibilizadora caracteristicamente diminuída na obesidade, é fator de risco independente para DHGNA. Ainda assim, a opção de screening e monitorização de NASH e fibrose hepática não deve ser diferenciada para os indivíduos magros^{12, 27,28}.

Há controvérsias quanto aos resultados da flebotomia para eliminação do excesso de ferro, alguns acreditam que não há melhora da esteatose, lesão hepática ou RI²⁹. Em outra vertente, acredita-se que a depleção de ferro permite melhora mais relevante das alterações nas enzimas hepáticas e histológicas presentes na DHGNA^{6,30}.

Dentre os 11 estudos avaliados nesta revisão, o único discordante em relação a interpretação da HPF foi o de Chandok e cols. Neste estudo a HPF foi similar em indivíduos com esteatose, NASH ou cirrose, tal achado pode ser justificado pelo fato de que apenas 19,3% dos participantes do estudo foram avaliados por biópsia hepática e análise histológica¹⁵. Os demais estudos concordam na existência da associação entre a HPF e NASH com fibrose hepática grave.

Observou-se que em portadores de DHGNA, a resistência insulínica é frequentemente presente e associada com HPF, expressão clínica de inflamação hepatocelular. Ao contrário, a sobrecarga de ferro menos frequente e tardia, associa-se à lesão oxidativa do DNA^{16,31}. Assim sendo, a associação entre a HPF e NASH com fibrose hepática grave têm implicações no diagnóstico e acompanhamento clínico dos portadores de DHGNA/NASH².

Conclusão

Os níveis séricos de ferritina foram mais elevados em obesos graves com maior consumo de álcool, contudo esta associação não mostrou significância estatística quando a variável foi categorizada de acordo com a mediana da ferritina. Este achado pode significar que os indivíduos com maior grau de fibrose apresentaram níveis séricos de ferritina mais elevados, todavia não necessariamente acima dos valores normais caracterizando hiperferritinemia. Os resultados desta revisão sugerem a necessidade de um maior cuidado na interpretação da elevação da

ferritina sérica em pacientes com DHGNA/NASH para o estabelecimento de condutas clínicas apropriadas.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

Referências

1. Angulo P, George J, Day CP, Vanni E, Russell L, De la Cruz AC, et al. Serum ferritin levels lack diagnostic accuracy for liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:1163–69.
2. Valenti L, Dongiovanni P, Fargion S. Diagnostic and therapeutic implications of the association between ferritin level and severity of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012;18(29):3782-86.
3. Chandok N, Minuk G, Wengiel M, Uhanova J. Serum ferritin levels do not predict the stage of underlying non-alcoholic fatty liver disease. *J gastrointestin Liver Dis.* 2012;21(1):53-8.
4. Ferrannini E. Insulin resistance, iron, and the liver. *The Lancet* 2000;355:2181-2.
5. Ferreira VSG, Pernambuco RB, Lopes EP, Morais CN, Rodrigues MC, Arruda MJ. Frequency and risk factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54(4):362-68.
6. Adams LA, Crawford DH, Stuart K, House MJ, St Pierre TG, Webb M, et al. The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: A prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology* 2015;61 (5):1555-64.
7. Cippà PE, Boucsein I, Adams H, Krayenbuehl PA. Estimating iron overload in patients with suspected liver disease and elevated serum ferritin. *Am J Med* 2014;127(10):1011.e1-3.
8. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-tetri BA, Chalasani

- N, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012;55(1):77-85.
9. Cotrim HP. Hiperferritinemia. *UEG Week 2013*;148-51.
 10. Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics*, 2014;6:748-73.
 11. Manousou P, Kalambokis G, Grillo F, Watkins J, Xirouchakis E, Pleguezuelo M et al. Serum ferritin is a discriminant marker for both fibrosis and inflammation in histologically proven non-alcoholic fatty liver disease patients. *Liver International* 2011;31(5):730-9.
 12. Yoneda M, Nozaki Y, Endo H, Mawatari H, Iida H, Fujita K, et al. Serum ferritin is a clinical biomarker in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) independent of HFE gene mutation. *Dig Dis Sci* 2010;55:808–14.
 13. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011;53:810–20.
 14. Aigner E, Weiss G, Datz C. Dysregulation of iron and copper homeostasis in nonalcoholic fatty liver. *World J Hepatol.* 2015;72:177-88.
 15. Adams P, Barton J. A diagnostic approach to hyperferritinemia with a non-elevated transferrin saturation. *J of Hepatol.* 2011;55:453–58.
 16. Zimmermann A, Zimmermann T, Schattenberg J, Pottgen S, Lotz J, Rossmann H, et al. Alterations in lipid, carbohydrate and iron metabolism in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome. *European Journal of Internal Medicine* 2011; 22:305–10.
 17. Brudevold R, Hole T, Hammerstrom J. Hyperferritinemia is associated with insulin resistance and fatty liver in patients without iron overload. *PLoS ONE* 2008;3(10):e3547.
 18. Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes care* 2011;34(5):1139-44.
 19. Nakajima T, Nakashima T, Yamaoka J, Shibuya A, Itoh Y, Yoshikawa T. Age

- is a negative, and visceral fat accumulation is a contributor to hepatic steatosis, regardless of the progression in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of GHR* 2012;1(11):315-9.
20. Bozzini C, Girelli D, Olivieri O, Martinelli N, Bassi A, De Matteis G, et al. Prevalence of body iron excess in the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005;28(8):2061–63.
 21. Bell H, Skinningsrud A, Raknerud N, Try N. Serum ferritin and transferrin saturation in patients with chronic alcoholic and non-alcoholic liver diseases. *J Intern Med* 1994;236(3):315–22.
 22. Tung BY, Emond MJ, Bronner MP, Raaka SD, Cotler SJ, Kowdley KV. Hepatitis C, iron status, and disease severity: relationship with HFE mutations. *Gastroenterology* 2003;124(2):318–26.
 23. Ucar F, Sezer S, Erdogan S, Akyol S, Armutcu F, Akyol O. The relationship between oxidative stress and nonalcoholic fatty liver disease: its effects on the development of nonalcoholic steatohepatitis. *Redox Report* 2013;18(4):127-33.
 24. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103(6):1372–9.
 25. Estep JM, Baranova A, Hossain N, Elariny H, Ankrah K, Afendy A, et al. Expression of cytokine signaling genes in morbidly obese patients with non-alcoholic steatohepatitis and hepatic fibrosis. *Obes Surg* 2009;19(5):617–24.
 26. Syn WK, Choi SS, Diehl AM. Apoptosis and cytokines in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2009;13(4):565–80.
 27. Ibrahim MA, Kelleni M, Geddawy A. Nonalcoholic fatty liver disease: current and potential therapies. *Life Sci* 2013;92(2):114–8.
 28. Wang Y, Zhou M, Lam KSL, Xu A. Protective roles of adiponectin in obesity-related fatty liver diseases: mechanisms and therapeutic implications. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53(2):201-12.
 29. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Rovida S, Rametta R, Fatta E, et al. A randomized trial of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia. *World J Gastroenterol.* 2014;20(11):3002-10.
 30. Fernandez-Real JM, McClain D, Manco M. Mechanisms linking glucose homeostasis and iron metabolism toward the onset and progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(11):2169-76.

31. Fujita N, Miyachi H, Tanaka H, Takeo M, Nakagawa N, Kobayashi Y, et al. Iron overload is associated with hepatic oxidative damage to DNA in nonalcoholic steatohepatitis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2009;18(2):424-32.

Tabela 1. Estudos que avaliam a relação entre hiperferritinemia e DHGNA/NASH.

AUTORES	ANO	N	POPULAÇÃO	ASSOCIAÇÃO HPF e NASH
Brudevold e col ¹⁷	2008	40	Portadores de hiperferritinemia	HPF foi relacionada ao aumento do peptídeo C (p<0.002) e a idade (p<0.002), além da RI
Yoneda et al ¹² .	2010	106	Portadores de DHGNA	HPF está associada a NASH (p=0,006) e se correlaciona com HOMA-IR (r =0,212, p = 0,048). Ponto de corte ideal para ferritina foi 196 ng/mL (IC 95%, 0,596 – 0,856, p=0,005)
Manousou e col ¹¹ .	2011	111	Portadores de DHGNA	HPF está associada a NASH (p=0,0001), inflamação portal (p=0,043) e lobular (p=0,009), e AST (p=0,002)
Williamson et al ¹⁸ .	2011	939	Portadores de SM	Associação de características da SM pode ser utilizada como screening para DHGNA/NASH
Zimmermann et al ¹⁶ .	2011	37	Portadores de SM	Maior insulinemia, peptídeo C e RI em portadores de NASH x não-NASH (p=0,034; 0,032 e 0,04)
Adams e Barton ¹⁵	2011	—	Portadores de hiperferritinemia	Ferritina sérica têm valores amplamente flutuantes quando associados a NASH/DHGNA
Kowdley et al ⁸ .	2012	628	Portadores de DHGNA	Ferritina > 1,5 vezes LSN associou-se independentemente com fibrose hepática avançada (OR 1.66; 95%IC; 1.05-2.62; p=0,028) e aumento do NAS (OR 1.99; 95%IC; 1.06-3.75; p=0,033).
Nakajima et al ¹⁹ .	2012	60	Portadores de DHGNA	Esteatose/DHGNA se correlacionam positivamente com área de gordura visceral (r=0,321, p=0,0001) e subcutânea (r=0,349, p=<0,01) e negativamente com a idade (r=0,509, p<0,0001).
Chandok et al ³ .	2012	482	Portadores de DHGNA	A média da ferritina sérica foi similar em indivíduos com esteatose, NASH ou cirrose (223,9 x 240,7 x 271,3, p=0,84).
Angulo e col ¹ .	2014	1014	Pacientes submetidos a BH	HPF se correlaciona positivamente com a gravidade da fibrose (p<0,001), com menor acurácia em pacientes portadores de DHGNA
Cippà et al ⁷ .	2014	147	Portadores de hiperferritinemia	Apenas ferritina > 2000 mg/L prediz sobrecarga de ferro e a relação ferritina/AST é preditora de sobrecarga de ferro tecidual com sensibilidade de 83,3% e especificidade de 78,6%

LSN – limite superior da normalidade, HPF – hiperferritinemia, NAS - NAFLD Activity Score

3.2 ARTIGO ORIGINAL

Título

Hyperferritinemia as a Fibrosis Marker in the Severely Obese with Non-alcoholic Steatohepatitis

Submetido a Revista Obesity Surgery

Texto referente à submissão do artigo

OBSU-D-16-00534 Received

De: **em.obsu.0.4c7985.fd308fcb@editorialmanager.com** em nome de **Obesity Surgery**
(em@editorialmanager.com)

Enviada: terça-feira, 12 de julho de 2016 21:21:22

Para: raffaellebarros@hotmail.com

You are being carbon copied ("cc:'d") on an e-mail "To" "Helma Pinchemel Cotrim"
helmacotrim@gmail.com
CC: carlahcd@terra.com.br, nucleo@ntco.com.br, ypinchemel@gmail.com,
raffaellebarros@hotmail.com

Jul 12, 2016

Dear Mrs. Cotrim:

We have received your manuscript entitled, "Hyperferritinemia as a Fibrosis Marker in the Severely Obese with Non-alcoholic Steatohepatitis".

The submission id is: OBSU-D-16-00534
Please refer to this number in any future correspondence.

All co-authors have received a copy of this letter. If you have received this letter and you are not a co-author of the above manuscript, please promptly notify the Editorial Office.

Your submission will be reviewed by the Editorial Office for completeness. Once it is deemed complete and ready for review, it will be forwarded to the Editor-in-Chief for reviewer assignment and a decision.

If your submission is missing any required items, such as a Conflict of Interest form or other required item, the manuscript will be returned to your Author Center for correction and approval.

During the review process, you may keep track of the status of your manuscript by accessing the following website:

<http://obsu.edmgr.com/>

You will need to use your current User ID and Password in order to track your submission.

Thank you for your interest in Obesity Surgery.

Sincerely,

Deana Rodriguez
Managing Editor
OBESITY SURGERY
Editorial Office
Phone: (562) 961-9928
Fax: (562) 321-5789
Email: obsu.rodriguez@gmail.com

Original Contribution

Hyperferritinemia as a Fibrosis Marker in the Severely Obese with Non-alcoholic Steatohepatitis

Raffaella Barros, M.D.*[†]; Helma P Cotrim, M.D., Ph.D.*; Carla Daltro, M.D., Ph.D.*[†]; Erivaldo Alves, M.D.[†]; Yanaihara Oliveira*.

* Graduate Program in Medicine and Health (PPgMS) and GNASH/CNPq-Faculty of Medicine-Federal University of Bahia, Salvador-Bahia, Brazil

[†] Center for Obesity Treatment and Surgery, Salvador-Bahia, Brazil

E-mails: raffaellebarros@hotmail.com; helmacotrim@gmail.com; carlahcd@terra.com.br; nucleo@ntco.com.br; ypinchemel@gmail.com;

Work performed in Salvador, Bahia, Brazil

Hyperferritinemia and DHGNA

Corresponding author: Helma Pinchemel Cotrim, M.D., Ph.D.

Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, Complexo Hospitalar

Universitário Professor Edgard Santos, Rua Augusto Viana, s/n, 50. andar, Canela, Salvador, Bahia, 40110-060, Brazil. Phone/Fax: +55 71 3276 2373.

E-mail: helmacotrim@gmail.com; hpcotrim@ufba.br

Acknowledgements

Thanks to Luiz Antonio de Freitas M.D., Ph.D., for the immeasurable contribution to our research. We appreciate the support of institutions promoting research, represented here by the Research Foundation of the State of Bahia (FAPESB), the National Council of Scientific and Technological Development (CNPq) and the Program for Support of Centers of Excellence (PRONEX).

Abstract

Introduction and Aim: Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is the phase of nonalcoholic fatty liver disease with the greatest potential for adverse progression. NASH is frequent in the severely obese (SO) but is difficult to diagnose prior to bariatric surgery (BAS). Non-invasive tests to detect liver changes before BAS are of interest and the study aim to assess how serum ferritin contributes to the identification of hepatocellular aggression in SO and to determine the influence of alcohol consumption (AC) associated with NAFLD. **Methodology:** Cross-sectional study including obese ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) underwent BAS and a liver biopsy (LB). They were divided into 3 groups in terms of AC: G1 - NAFLD (without AC); G2 - NAFLD ($AC < 20 \text{ g/day}$); and G3 – NAFLD and AC ($AC \geq 20 \text{ g/day}$). **Results:** We evaluated 144 patients between September/ 2014 and April/ 2015. The mean BMI was $43.7 \pm 5.4 \text{ kg/m}^2$, a mean age was 36.7 ± 0.9 years and 51.4% were female. Hyperferritinemia (HYF) and ALT were significant markers of hepatocellular injury. The median ferritin level for the G3 was three-fold higher than the levels for the other groups, and the ALT level was twice. Transferrin saturation was normal in all cases. No differences were detected in the GGT, AST and HOMA-IR scores between groups. In obese patients with NASH and fibrosis on histology, HYF were observed in the three groups, although the indices were greater in patients with AC. **Conclusions:** Serum ferritin may be another non-invasive marker to diagnosis of NASH with fibrosis in severely obese patients prior to bariatric surgery and it was more significant in patients who alcohol consumption.

Keywords Non-alcoholic steatohepatitis, NASH, NAFLD, Hyperferritinemia

Introduction

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcohol consumption are common risk factors for hepatopathies, especially in the severely obese (SO) [1-2].

NAFLD is currently considered the most frequent liver disease. It presents a broad spectrum of clinical manifestations, including fatty liver (FL) and steatohepatitis (NASH) with potential progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). It is also the hepatic manifestation of metabolic syndrome (MS) [1-4].

NAFLD is diagnosed using imaging tests (ultrasound, CT scan and MRI) to help identify FLs in patients with liver affectations greater than 30%. To date, only liver biopsies allow the diagnosis of NASH through the identification of inflammation, ballooning and fibrosis. However, biopsies are invasive procedures and are not exempt from the risk of complications, in addition to their high cost [5-8].

Non-invasive methods and biomarkers have been evaluated, as have the combination of these methods represented by scores, including the NAFIC score (evaluating gender, hyperferritinemia, fasting insulin and type 4 collagen), the FIB4 index (age, aspartate transaminase (AST), platelets and alanine transaminase (ALT)), the FibroTest-FibroSure (alpha-2-macroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobin, total bilirubin, gamma-glutamyltransferase (GGT) and FibroTest), and the NAFLD Fibrosis Score (age, diabetes or hyperglycemia, body mass index (BMI), AST/ALT ratio, platelets and albumin) [9-12].

Some studies have demonstrated an association between ferritin and NAFLD severity, highlighting the 1.6-fold greater risk of liver fibrosis in the presence of hyperferritinemia [1, 13-15]. Changes in ferritin levels have also been associated with RI, MS and a 2.4-fold higher risk of type 2 diabetes mellitus (DM2) [16-18].

Hyperferritinemia appears to be independent of the NAS (NAFLD activity score) and has been useful for identifying patients with a higher risk of NASH and fibrosis [15,19].

The present study aimed to assess whether hyperferritinemia could be considered a potential non-invasive marker of steatohepatitis with liver fibrosis in severely obese patients subjected to bariatric surgery (BAS) and whether it contributed to the identification of liver disease prior to surgery.

Patients and Methods:

Design and population study: cross-sectional study including 144 SO patients (BMI ≥ 35 kg/m²) subjected to bariatric surgery and liver biopsy between September of 2014 and August of 2015.

The diagnostic criteria for NAFLD were as follows: consumption of alcoholic beverages < 20 g per day; exclusion of other liver diseases; and histological diagnosis of NAFLD.

Clinical assessment: all patients responded to a questionnaire containing the following variables: gender, age, risk factors for NAFLD, alcohol intake and factors related to other liver and systemic diseases. All patients were subjected to a full physical examination and completed additional tests (liver, lipid and glycemic profiles, serum insulin, hepatitis B surface antigen (HBsAg), anti-hepatitis C virus (HCV), ferritin, transferrin saturation index, and abdominal ultrasound).

Insulin resistance (IR) was evaluated by homeostatic model assessment (HOMA)-IR [20]. HOMA-IR values ≥ 3 were considered IR [21]. Diabetics were excluded from this assessment. Type 2 diabetes mellitus was defined by a fasting blood sugar level above 126 mg/dL, a random level above 200 mg/dL on two different occasions, or a

blood sugar level above 200 mg/dL after loading with 75 g of anhydrous glucose [22]. HDL cholesterol was calculated by the Friedewald formula ($HDL = CT - [LDL - (TG/5)]$), except for individuals with triglyceride levels above 400 mg/dL [23]. Individuals were considered MS carriers when they fulfilled the criteria suggested by the International Diabetes Federation (IDF) [24].

Histological Assessment: the liver biopsies were performed during the first BAS and were analyzed by a single liver specialist. For the histological diagnosis of NAFLD, the criteria of Brunt et al. 2011 [25] were adopted. Assessment of alcohol consumption - patients were questioned about alcohol consumption in the range of two months preceding the surgery and prior to beginning the modifications arising from guidelines on diet preparation for the surgical procedure. The amount of alcohol ingested was recorded in a table with multiple items. From these data were calculated the volume (in milliliters) and the amount of alcohol (in milligrams) ingested from all sources. The alcohol content in each type of drink was previously determined based on the different types.

The patients were classified into the following 3 groups according to their alcohol consumption (AC): G1 - NAFLD (without AC); G2 - NAFLD ($AC < 20$ g/day); and G3- AC and NAFLD ($AC \geq 20$ g/day).

Statistical analysis: the statistical analyses were performed with the statistical program Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, Release 16.0.2, 2008). The data were analyzed and presented as the mean, standard deviation, median (Md) and interquartile range (IIQ) according to the distribution of the variable in question. Alcohol consumption was considered the independent variable, and NAFLD was the dependent variable. ANOVA or the Kruskal-Wallis test was used for the comparison of quantitative variables between

the groups. For qualitative variables, Pearson's X^2 test was used. All tests were two-tailed, and p-values < 0.05 were considered significant.

The study was conducted according to the guidelines established in the 1964 Declaration of Helsinki. The project was approved by the Research Ethics Committee (Comitê de Ética em Pesquisa - CEP) of the Faculty of Medicine of Bahia. All participants signed letters of informed consent.

Results

This patients, was divided into 3 groups according to their daily alcohol consumption. The average age was 36.7 ± 10.9 years, and 65% of the patients were female. The average BMI was 43.7 ± 5.4 kg/m². Alcohol consumption was reported by 51.4% (74/144) of the obese patients. The clinical, biochemical and alcohol consumption characteristics of the 144 obese patients studied are presented in Table 1, where we emphasize that there were no differences in AST and GGT levels and HOMA-IR scores between the 3 groups in terms of alcohol consumption, even when associated with liver disease. There was a significant difference when the ALT and ferritin levels were compared between the 3 groups.

The histological diagnosis of steatohepatitis (NASH) associated with alcohol consumption and the serum ferritin values in the SO patients are presented in Table 2. Hyperferritinemia was observed in all patients with NASH and fibrosis, especially when associated with the ingestion of alcohol (Table 2).

Discussion

The study demonstrated that hyperferritinemia was a significant serological marker for the identification of NASH and fibrosis in severely obese patients.

This result is relevant because there are no available markers or non-invasive methods considered effective for the diagnosis of this common liver disease in severely obese patients who undergo bariatric surgery. To date, liver biopsy and histopathological studies are the only diagnostic procedures; importantly, these procedures carry high costs and risks of complications [13, 26].

Several studies have associated changes in ferritin with greater hepatocellular aggression or iron overload in patients with NASH and other liver diseases, such as chronic hepatitis C and alcoholic liver disease [2,7,9,11,12,27,28]. In these cases, discrete increases in liver and canalicular enzymes are observed, as well as frequent associations with hyperuricemia, hyperferritinemia and vitamin D deficiency [29-33].

In this sample of obese patients, NASH was associated with a portion of the patients with alcohol consumption; in these cases, higher levels of serum ferritin with normal transferrin saturation were observed, probably due to the association of alcohol with metabolic risk factors.

Yoneda et al. [13] suggested that hyperferritinemia might have distinct characteristics in NASH compared with simple steatosis regardless of the presence of hemochromatosis (HFE) gene mutations. These authors also suggested that insulin resistance could influence the serum ferritin levels in Japanese patients with NASH.

Several studies evaluated the relevance of hyperferritinemia in patients with liver disease. Brudevold et al. [34] considered that the elevation of serum ferritin levels

could be a marker for MS with liver steatosis and insulin resistance but not iron overload. However, a third of NAFLD/NASH and MS carriers suffer from iron dysmetabolic hyperferritinemia, in which the presence of steatosis, IR and the chronic inflammatory process induce changes in the iron cellular transport mechanism in genetically predisposed individuals [35,36]. Fujita et al. suggested that hyperferritinemia, insulin resistance and hepatocyte injury arising from oxidative stress were correlated in patients with NASH [37].

Hyperferritinemia can also change the metabolism of carbohydrates and functioning of adipocytes. Moreover, the combination of IR, MS and hyperferritinemia increases the risk of DM2 by 2.4-fold [18,38]. In diabetics with NAFLD, increased ferritin correlates with MS, hepatocellular damage (via activation of inflammatory cytokines), greater accumulation of liver iron, and consequently a greater severity of liver fibrosis. Therefore, increased ferritin associates independently with a greater NAS and is useful for identifying patients with a higher risk for NASH and fibrosis [15,19]. Some studies have demonstrated the occurrence of a 1.6-fold higher risk of liver fibrosis in the presence of hyperferritinemia [3-15].

In severely obese patients with an indication for BAS, changes in ferritin can be a good marker for hepatocellular aggression and fibrosis in NASH patients, especially because non-invasive methods are not effective at identifying NAFLD/NASH prior to BAS at present.

In this sample of obese patients, the participation of iron overload was not sufficient to explain hyperferritinemia where transferrin saturation was normal. Therefore, if we consider that even when asymptomatic these individuals may exhibit more severe forms of NAFLD, such as cirrhosis, the ferritin level may contribute to the earlier

identification of liver disease.

In conclusion, Serum ferritin may be another non-invasive marker to diagnosis of NASH with fibrosis in severely obese patients prior to bariatric surgery and it was more significant in patients who also have referred alcohol consumption.

Financial Support

This study was partially funded by the Research Foundation of the State of Bahia (FAPESB), the National Council of Scientific and Technological Development (CNPq) and the Program for Support of Centers of Excellence (PRONEX). The funding sources were not involved in the study design, data collection, analysis, interpretation, writing of the article or decision to publish.

Conflict of Interest:

The authors declare that they have no conflict of interest.

Abbreviations:

NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease

MS: metabolic syndrome

BMI: body mass index

IR: insulin resistance

CEP: research ethics committee

IDF: International Diabetes Federation

NHANES: National Health and Nutrition Examination Surveys

NASH: Non-alcoholic steatohepatitis

SO: severe obesity

BAS: bariatric surgery

AC: alcohol consumption

FL: fatty liver

LB: liver biopsy

HCC: hepatocellular carcinoma

DM2: type 2 diabetes mellitus

NAS: NAFLD activity score

References

1. Ferreira VSG, Pernambuco RB, Lopes EP, Morais CN, Rodrigues MC, Arruda MJ. Frequency and risk factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54(4):362-68.
02. Zimmermann A, Zimmermann T, Schattenberg J, Pottgen S, Lotz J, Rossmann H, et al. Alterations in lipid, carbohydrate and iron metabolism in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome. *European Journal of Internal Medicine* 2011; 22:305–10.
03. Diehl AM. Hepatic complications of obesity. *Gastroenterol Clin N Am*. 2010;39:57-68.
04. Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of Epidemiology*. 2007;17:863–9.
05. Chaves GV, Pereira SE, Saboya CJ, Cortes C, Ramalho R. Ultrassonografia e ressonância magnética: estudo comparativo no diagnóstico da esteatose em obesos grau III. *Rev Assoc Med Bras* 2009;55(1):45-9.

06. Tran A, Gual P. Non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2013;37:17-29.
07. Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, Uto H, Ono M, Sumida Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*. 2015;50:364-77.
08. Ballestri S, Lonardo A, Romagnoli D, Carulli L, Losi L, Day CP, et al. Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD. *Liver International*. 2012; 1242-52.
09. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology*. 2007;46(2):582-89.
10. Sumida Y, Nakajima A, Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(2):475-85.
11. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54.
12. Ratzu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology*. 2006;6:6.
13. Yoneda M, Nozaki Y, Endo H, Mawatari H, Iida H, Fujita K, et al. Serum ferritin is a clinical biomarker in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis

- (NASH) independent of HFE gene mutation. *Dig Dis Sci* 2010;55:808–14.
14. Manousou P, Kalambokis G, Grillo F, Watkins J, Xirouchakis E, Pleguezuelo M et al. *Liver International* 2011;31(5):730-9.
15. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-tetri BA, Chalasani N, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012;55(1):77-85.
16. Farrel GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:99–112.
17. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37(4):917–23.
18. Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among US adults. *Diabetes Care* 1999;22:1978–83.
19. Jehn M, Clark JM, Guallar E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. *Diabetes Care*. 2004;27:2422–8.
20. Matthews DR. Insulin resistance and β -cell function – a clinical perspective. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 28-33.
21. Kuwana B, Urayama O, Kawai K. Reference value and cut-off value for diagnosis of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Rinsho Byori [Jpn J Clin Pathol]* 2002; 50: 398-403.
22. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
23. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of

- low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
24. Santos CE, Schrank Y, Kupfer R. Análise crítica dos critérios da OMS, IDF e NCEP para síndrome metabólica em pacientes portadores de diabetes melito tipo 1 [Critical analysis of WHO, IDF and NCEP criteria for metabolic syndrome in patients with type 1 diabetes mellitus]. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53: 1096-102.
25. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011; 53: 810-20.
26. Ratzu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. LIDO Study Group: Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005;128:1898-1906.
27. D'Souza RFC, Feakins R, Mears L, Sabin CA, Foster GR. Relationship between sérum ferritin, hepatic iron staining, diabetes mellitus and fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:519-24.
28. Kohgo Y, Ohtake T, Ikuta K, Suzuki Y, Torimoto Y, Kato J. Dysregulation of systemic iron metabolism in alcoholic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(Suppl 1):78–81.
29. Dongiovanni P, Fracanzani AL, Fargion S, Valenti L. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: a promising therapeutic target. *Journal of Hepatology*. 2011;55:920-32.

30. Paredes AH, Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2012;16:397-419.
31. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology.* 2011;140(1):124-31.
32. Li Y, Xu C, Yu C, Xu L, Miao M. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *J Hepatol.* 2009;50(5):1029-34.
33. Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, Baroni MG, Pozzilli P, Morini S, et al. Strong association between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH)vitamin D levels in an adult population with normal liver enzymes. *BMC Med* 2011;9:85
34. Brudevold R, Hole T, Hammerstrom J. Hyperferritinemia is associated with insulin resistance and fatty liver in patients without iron overload. *PLoS ONE* 2008;3(10):e3547.
35. Wrede CE, Buettner R, Bollheimer LC, Schölmerich J, Palitzsch KD, Hellerbrand C. Association between serum ferritin and the insulin resistance syndrome in a representative population. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 333-340
36. Fargion S, Mattioli M, Fracanzani AL, Sampietro M, Tavazzi D, Fociani P, et al. Hyperferritinemia, iron overload, and multiple metabolic alterations identify patients at risk for nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 2448-2455.
37. Fujita N, Miyachi H, Tanaka H, Takeo M, Nakagawa N, Kobayashi Y, et al.

Iron overload is associated with hepatic oxidative damage to DNA in nonalcoholic steatohepatitis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2009;18(2):424–32.

38. Wang Y, Zhou M, Lam KSL, Xu A. Protective roles of adiponectin in obesity-related fatty liver diseases: mechanisms and therapeutic implications. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(2):201-12.

Table 1: Liver enzymes, ferritin and HOMA-IR levels in 144 severely obese with NAFLD according to alcohol consumption.

Variables	G1* (0 g/day) 69 (50,4%)	G2* (< 20 g/day) 56 (40,9%)	G3* (≥ 20 g/day) 12 (8,8%)	P
GGT (U/L)	40 (28.7–50.7)	40 (28–55.2)	61.5 (38.8-86)	0.040 [†]
AST (U/L)	23 (18-30)	18 (21.5-31)	32 (21.7-42.7)	0.060
ALT (U/L)	23 (32-44)	29 (20.2-45.2)	52.5 (31.5-88)	0.013 [†]
Ferritin(ng/mL)	126.2 (38.8-214)	110.1 (47.8-219)	350 (122.5-390.3)	0.025 [†]
HOMA-IR	4.8 (2.8-6.6)	3.7 (2.4-5.7)	3.5 (2.6-4.5)	0.202

* Md (IIQ); [†] p > 0.05 compared G1 x G2, p < 0,05 compared G3 x G1 and G2

Table 2: Ferritin levels in 100 severely obese with NAFLD and histological diagnosis of fibrosis, independent of alcohol consumption.

Serum ferritin	NASH with fibrosis	NASH without fibrosis
> 126* mg/dL	43 (48.9%)	8 (66.7%)
≤ 126* mg/dL	45 (51.1%)	4 (33.3%)

p = 0.247; * Md

Table 3: Histological diagnosis of fibrosis in 114 severely obese with NAFLD and consumption of alcohol (AC).

AC and hepatic histology	NASH with fibrosis	NASH without fibrosis
G3* (≥ 20 g/day)	11 (10,7%)	-
G1 + G2* (≤ 20 g/day)	92 (89,3%)	11 (100%)

p = 0,597

4. CONCLUSÕES

- Não houve associação estatisticamente significativa entre os níveis séricos de ferritina categorizados pela mediana (Md: 126 ng/mL) e o achado histológico de fibrose em obesos graves, embora o estudo com a variável contínua tenha demonstrado valores mais elevados deste marcador no grupo com maior consumo de álcool
- Não houve associação estatisticamente significativa entre o consumo de álcool e o achado histológico de fibrose em obesos graves
- Observou-se que os níveis de ALT e GGT foram mais elevados nos pacientes com maior ingestão de álcool
- É importante cautela na interpretação do aumento da ferritina em pacientes com DHGNA para o estabelecimento de condutas clínicas apropriadas

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A alta prevalência desta patologia e a disponibilidade de ferramenta diagnóstica unicamente invasiva, torna imprescindível a busca por outros marcadores que nos auxiliem na seleção dos pacientes que realmente necessitarão ser submetidos a biópsia hepática.

A literatura avanta a possibilidade do emprego de alguns marcadores sorológicos e escores, ainda em estudos.

Nossos resultados nos fazem acreditar que a ferritina sérica seja uma promissora ferramenta diagnóstica, de caráter não-invasivo, para o auxílio na elucidação diagnóstica destes obesos graves. Assim como nos permitiu observar que há influência do álcool e da ingestão de café na doença hepática destes indivíduos.

Salientamos também que existe associação da ferritina sérica com a maior gravidade da esteatoepatite e fibrose.

Devemos considerar nossas limitações ao extrairmos dados dos estudos. A metodologia deste projeto foi corte transversal, o que não nos permite estabelecer relação de causalidade, mas apenas determinar associações. É preciso também pontuar que em função do tamanho da amostra, não podemos generalizar nossos resultados.

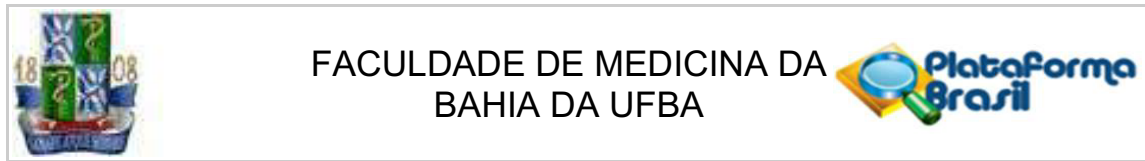
6. PERSPECTIVAS DE ESTUDOS

Pretendemos investigar outros fatores que possam nos auxiliar na avaliação diagnóstica não-invasiva destes obesos graves, com enfoque especial no estudo e quantificação de radicais livres e estresse oxidativo para estes indivíduos, neste desenho de corte transversal.

Retomaremos o estudo para responder aos demais questionamentos aventados no projeto inicial: avaliar a ingestão crônica de álcool em obesos graves, descrever as características histológicas destes pacientes com ingestão alcoólica e comparar as características de doença alcoólica do fígado e doença não-alcoólica.

ANEXOS

Anexo A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa FMB/UFBA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DOENÇA HEPÁTICA EM OBESOS GRAVES.

Pesquisador: Helma Pinchemel Cotrim

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 14354313.4.0000.5577

Instituição Proponente: FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ((CNPq))
Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado da Bahia - FAPESB

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 234.141

Data da Relatoria: 01/04/2013

Apresentação do Projeto:

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), uma das mais frequentes enfermidades do fígado da atualidade, tem como fator de risco principal a obesidade. Nos obesos graves (OBG) (IMC >35Kg/m²) a DHGNA está presente em 90 a 100% dos casos, e com frequência se associa à síndrome metabólica, maior risco de doenças cardiovasculares, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. Tem sido sugerido que a obesidade grave com diabetes mellitus pode apresentar formas mais graves de DHGNA tanto do ponto de vista clínico quanto histológico, influenciando na maior morbidade e mortalidade desses pacientes. É também reconhecida a dificuldade de diagnóstico prévio das hepatopatias antes da cirurgia bariátrica. Esses obesos, embora assintomáticos e com função hepática normal podem apresentar alterações importantes, incluindo a cirrose hepática.

O FibroScan é um aparelho capaz de avaliar a fibrose do fígado e quantificar a esteatose em pacientes com DHGNA. Este método surge como alternativa à biópsia hepática e possivelmente poderá contribuir no diagnóstico da DHGNA e na seleção dos obesos à cirurgia, considerando as alterações hepáticas.

Os estudos atuais darão continuidade a aqueles iniciados em 2005 por este grupo de pesquisa, que avaliam as características da DHGNA em OBG.

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
Bairro: PELOURINHO **CEP:** 40.026-010
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-5564 **Fax:** (71)3283-5567 **E-mail:** cepfmb@ufba.br



FACULDADE DE MEDICINA DA
BAHIA DA UFBA



Objetivo da Pesquisa:

SubProjeto 1: DHGNA em obesos graves com e sem Diabetes Mellitus tipo 2: características clínicas e histopatológicas.

PRINCIPAL:

Avaliar as características da DHGNA em obesos graves com e sem diabetes mellitus.

SubProjeto 2: Relevância da elastografia hepática transitória (FibroScan) no diagnóstico da DHGNA em obesos graves.

PRINCIPAL:

Avaliar a acurácia do FibroScan na detecção de fibrose hepática, em obesos graves, quando comparado com a biópsia hepática.

SECUNDÁRIOS:

SubProjeto 1:

Descrever o perfil clínico de pacientes obesos graves diabéticos e não diabéticos.

Avaliar as características histológicas desses grupos de pacientes.

Avaliar se existe associação entre achados clínicos e gravidade histopatológica na DHGNA desses casos.

Avaliar a relação entre medidas antropométricas, resistência à insulina e características histopatológicas dos dois subgrupos de pacientes.

SubProjeto 2:

Comparar a frequência e gravidade da fibrose hepática nos obesos graves com e sem diabetes mellitus.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS:

Os métodos que serão utilizados nestes projetos que são realização de exames sorológicos, ultrassonografia, FibroScan e biópsia hepática tem sido utilizados na rotina clínica para diagnóstico das doenças do fígado. O único método considerado invasivo é a biópsia hepática cuja a frequência de complicações (hemorragia) é estimado em 1/5.000 procedimentos realizados. A ultrassonografia e o FibroScan não oferecem risco ao paciente e os exames sorológicos serão obtidos através de punção venosa do membro superior que além de dor local de pequena intensidade pode vir a causar pequeno hematoma no local da punção. Isto será minimizado sendo colhido os exames com pessoal especializado.

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n

Bairro: PELOURINHO

CEP: 40.026-010

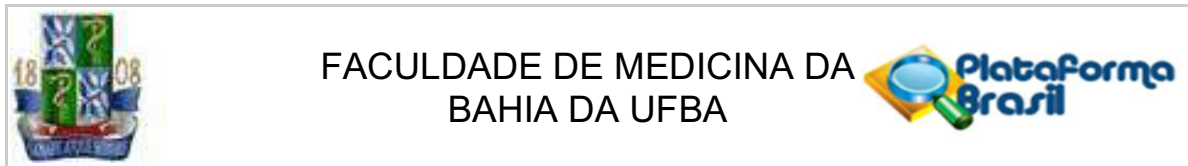
UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-5564

Fax: (71)3283-5567

E-mail: cepfmb@ufba.br



BENEFÍCIOS:

Projeto 1: Os resultados deste estudo deverão contribuir para um melhor entendimento da DHGNA no obeso grave diabético, identificando possíveis peculiaridades deste grupo. Poderá também no futuro, orientar condutas clínicas, prognósticas e terapêuticas para estes pacientes.

Projeto 2: Percentuais mais elevados de esteatose podem ser determinados a partir de diferentes pontos de corte em variadas hepatopatias, contudo sua aplicabilidade nos obesos ainda não foi bem estudada. A elastografia hepática transitória (EHT) foi proposta para avaliar a elasticidade tissular em pacientes com doenças hepáticas crônicas e estimar o grau de fibroses.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo observacional tipo série de casos onde se incluirão 100 participantes de pesquisa. O estudo está dividido em dois subprojetos:

SubProjeto 1: DHGNA em obesos graves com e sem Diabetes Mellitus tipo 2: características clínicas e histológicas.

SubProjeto 2: Relevância da elastografia hepática transitória (FibroScan) no diagnóstico da DHGNA em obesos graves.

Nestes subestudos serão avaliados pacientes obesos com indicação para cirurgia bariátrica atendidos no Núcleo de Tratamento e Cirurgia da Obesidade (NTCO) da Bahia.

Critérios de Inclusão:

1. Indivíduos com IMC > 40 kg/m² ou 2. Indivíduos com IMC >35 kg/m² e comorbidades associadas.

Critérios de Exclusão:

1. Menores de 18 anos;
2. Pacientes portadores de outra doença hepática que não DHGNA;
3. Portadores de doenças associadas que contraindiquem a cirurgia bariátrica (insuficiência cardíaca ou respiratória grave e neoplasias);
4. Uso de drogas sabidamente hepatotóxicas;
5. Pacientes expostos a toxinas ambientais (produtos da indústria petroquímica); e
6. Ingestão de álcool >140 g/semana (homens) e >70 g/semana (mulheres).

Todos os pacientes que preencherem os critérios de inclusão e aceitarem assinando o TCLE serão

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
Bairro: PELOURINHO **CEP:** 40.026-010
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-5564 **Fax:** (71)3283-5567 **E-mail:** cepfmb@ufba.br



FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA DA UFBA



avaliados com um questionário contendo dados: nome, endereço, telefone, idade, gênero, ocupação, doenças crônicas, ingestão de álcool, uso de medicamentos (quais), exposição a toxinas ambientais; 2. Exame clínico/físico completo; 3. Determinações laboratoriais: perfil hepático (AST, ALT, GGT, proteínas totais e frações, tempo de protrombina, bilirrubinas totais e frações); colesterol total e frações; triglicérides; glicemia em jejum e insulina sérica; marcadores virais para vírus B e C da hepatite; ferritina e saturação de transferrina .4. A resistência à insulina será avaliada através do Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA IR). 5. Ultrassonografia de abdômen superior. 6. Biópsia Hepática e avaliação histológica: a biópsia hepática será realizada durante a cirurgia bariátrica, como primeiro procedimento.

O material enviado para exame histológico no CPqGM da FIOCRUZ-BA (co-participante).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE utiliza uma linguagem acessível para as pessoas do estudo. Contém justificativa, descreve os objetivos, contém os procedimentos a que serão submetidos. Descreve os riscos e benefícios. Descreve a participação voluntária. Fala que o participante da pesquisa não necessitará de pagar nada para os objetivos da pesquisa, a confidencialidade das informações colhidas e privacidade dos dados, durante e após o protocolo estão completamente assegurados. O endereço dos investigadores está citado, O endereço e o telefone do Comitê de Ética em Pesquisa estão citados.

Custos: Adequados

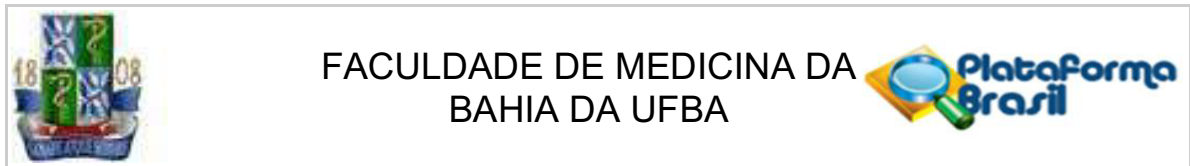
Retorno do benefício para o indivíduo / instituição: DECLARADOS.

Recomendações:

-O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

-O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.No cronograma, observar que o início do estudo somente poderá ser realizado após aprovação pelo CEP, conforme compromisso

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
Bairro: PELOURINHO **CEP:** 40.026-010
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-5564 **Fax:** (71)3283-5567 **E-mail:** cepfmb@ufba.br



do pesquisador com a resolução 196/96 CNS/MS (artigo IX.2 letra *ç* a *ç*).

-O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - junto com seu posicionamento.

-Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e).

-Relatórios PARCIAIS devem ser apresentados ao CEP-MCO ANUALMENTE e final na conclusão do projeto.

-Assegurar aos sujeitos da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa; (RES CNS 196/96 III.3.n e p).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n
Bairro: PELOURINHO **CEP:** 40.026-010
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3283-5564 **Fax:** (71)3283-5567 **E-mail:** cepfmb@ufba.br



FACULDADE DE MEDICINA DA
BAHIA DA UFBA



SALVADOR, 02 de Abril de 2013

Assinador por:
Eduardo Martins Netto
(Coordenador)

Endereço: Largo do Terreiro de Jesus, s/n

Bairro: PELOURINHO

CEP: 40.026-010

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-5564

Fax: (71)3283-5567

E-mail: cepfmb@ufba.br

Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO PARA ESTUDO

PROJETO: DOENÇA HEPÁTICA EM OBESOS GRAVES

Durante a leitura do documento abaixo fui informado(a) que posso interromper para fazer qualquer pergunta, com objetivo de tirar dúvidas, para o meu melhor esclarecimento.

Prezados Senhores,

A frequência de obesidade tem aumentado em todo o mundo e no momento é considerado como um dos maiores problemas de Saúde Pública. Várias doenças estão associadas com a obesidade, dentre elas podemos citar diabetes mellitus, hipertensão arterial e doenças do fígado.

O fígado, por sua vez, pode ser agredido pela obesidade levando à Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA). Esta doença varia desde o simples acúmulo de gordura no fígado ao que chamamos de esteatose, até a cirrose hepática e câncer no fígado. Existem evidências de que o paciente obeso tem um risco maior de doença hepática.

As Dras. Helma e Carla juntamente com o Dr. Erivaldo estão desenvolvendo um estudo que vai avaliar as características da doença hepática em obesos graves com e sem diabetes mellitus. A investigação é feita através de exame clínico, exames de imagem e biópsia do fígado. A biópsia refere-se à retirada de minúsculo fragmento do fígado durante a cirurgia bariátrica. O risco desse procedimento é mínimo e você pode discutir com seu cirurgião sobre isso.

Para que possamos realizar este estudo é necessário que os senhores assinem a autorização abaixo. A avaliação consistirá dos exames pré-operatórios já realizados como rotina pelo Núcleo de Tratamento e Cirurgia da Obesidade (NCTO) e da biópsia hepática. Esta última será encaminhada para o Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM) da FIOCRUZ-BA - onde será analisada. Após a realização da avaliação, os resultados serão comunicados aos senhores por um dos médicos que estarão à disposição para qualquer esclarecimento e orientações necessárias através dos telefones: 3450-3238.

Desde já agradecemos a sua colaboração com este trabalho e ressaltamos que seus dados serão confidenciais.

Dra. Carla Daltro – CREMEB 7862 Dr. Erivaldo Alves – CREMEB 9319 Dra. Helma P Cotrim – CREMEB 4235

CONCORDO EM PARTICIPAR DO ESTUDO

Salvador, ____ de _____ de 20 ____

Assinatura

Anexo C – Questionários Resumos publicados em anais de congressos

INGESTÃO ALCOÓLICA:

NOME: _____

BEBIDAS	CONC ALCÓOL (%)	GRAMAS ALCÓOL/100 ML	VOLUME INGERIDO AO DIA	TOTAL EM GRAMAS	NÚMERO DE VEZES/SEM
CERVEJA	5	5			
CHOPE	5	5			
VINHO	12	12			
DESTILADOS**	40	40			
GASEIFICADA DOCE*	6	6			
CHAMPANGE	11	11			
SAQUÊ	16	16			
TEQUILA	35	35			
ESPUMANTE	12	12			
TOTAL					

*SIDRA CERESER

**WHISKY, CONHAQUE, VODKA, RUM, CACHAÇA, PINGA, AGUARDENTE

RECEPIENTE	VOLUME	BEBIDA	GRAMAS ALCÓOL
LATA	350 ML	CERVEJA	17
DOSE	50 ML	DESTILADOS/AGUARDENTE	25
TULIPA	300 ML	CHOPE	15
TAÇA	125 ML	VINHO	15
GARRAFA	750 ML	VINHO	80
GARRAFA	600 – 750 ML	CERVEJA	30 – 37,5
LONG NECK	355 ML	CERVEJA	17,75
TAÇA	125 ML	CHAMPAGNE/PROSECCO	13,75
CÁLICE	35 ML	SAQUÊ	5,6

OBS.: _____

INGESTÃO DE CAFEÍNA: MEDICAÇÕES

MEDICAÇÕES	MG CAFEÍNA/CP	CP INGERIDOS	FREQUÊNCIA
ANALGEX	50		
ANTIGRIPINE	10		
ANTITERMIN	50		
BENEGRIP	30		
BESEROL	30		
CEFALIUM	75		
CEFALIV	100		
CIBALENA A	50		
CORISTINA D/R	30		
DORFLEX	50		
DORILAX	50		
DORIBEL	30		
DORIL	30		
ENGOV	50		
EUFORIN	21,6		
EXCEDRIN	65		
MELHORAL	30		
NEOSALDINA	30		
OPTALIDON	25		
ORMIGREIN	100		
PACEFLEX	50		
PARCEL	40		
SARIDON	50		
SEDALEX	50		
SEDALGINA	30		
SEDILAX	30		
SULINDOR	30		
TANDERALGIN	30		
TANDRILAX	30		
TENSILAX	30		
TONOPAN	40		
TORSILAX	30		
TRILAX	30		

TOTAL DE CAFEÍNA INGERIDA/DIA: _____ MG

TOTAL DE CAFEÍNA INGERIDA/SEMANA: _____ MG

INGESTÃO CAFEÍNA:

NOME: _____

BEBIDAS	MG CAFEÍNA/ QUANTIDADE	GRAMAS CAFÉ/100ML OU 100 G	VOLUME INGERIDO AO DIA	TOTAL EM GRAMAS	NÚMERO DE VEZES/SEM
COCA-COLA	34/330 ML	10,3			
COCA-COLA LIGHT	45/330 ML	13,6			
COCA-COLA ZERO	35/330 ML	10,6			
PEPSI	38/330 ML	11,5			
PEPSI LIGHT	36/330 ML	10,9			
GUARANÁ	2/350 ML	0,6			
GUARANÁ ZERO	4/350 ML	1,2			
SPRITE	0/350 ML	0			
BURN	36/250 ML	14,4			
MONTER	80/240 ML	33,3			
RED BULL	80/330 ML	24,2			
CHÁ PRETO	45/240 ML	18,75			
CHÁ VERDE	20/240 ML	8,3			
CHÁ BRANCO	15/240 ML	6,25			
CHÁ GELADO	26/330 ML	7,8			
CHÁ MATE	27/240 ML	11,25			
ACHOCOLATADO	4/240 ML	1,7			
CHOC AMARGO	20/30 G	67			
CHOC PRETO	20/30 G	67			
CHOC AO LEITE	6/30 G	20			
CACAU	6/240 ML	2,5			
CAFÉ COADO	100/240 ML	41,7			
CAFÉ EXPRESSO	55/30 ML	183,3			
CAFÉ DESCAFEINADO	5/30 ML	16,7			
CAFÉ SOLÚVEL	80/240 ML	33,4			
TOTAL					

RECEPIENTE	VOLUME	BEBIDA	OBS.
CHAVENA	240 ML	CAFÉ	
LATA	350 ML	REFRIGERANTES	
XC PEQUENA	30 ML	CAFÉ	
COPO	240 ML	ACHOCOLATADO	
CHOC ALPINO	13 G		
CHOC BARRA	25 G	3 QUADRADINHOS	

OBS.: _____

Anexo D – Resumos publicados em Anais de Congressos

D.1 – Hepatologia do Milênio 2014 – 23 a 25 de julho de 2014 – Salvador/BA



Hepatologia do Milênio
2014

XVII Simpósio Internacional de Terapêutica em Hepatite Viral
Salvador, 23 a 25 de julho de 2014 | Pestana Bahia Hotel
Monotemático da Sociedade Brasileira de Hepatologia:
Métodos não invasivos para avaliação de fibrose

Realização

SE7EAGA
Centro de Interação e Estudos Técnico-Científicos

ABEF
Associação Brasileira de Estudos em Fibrose

CERTIFICADO

Certificamos que
Raffaelle Barros

participou do XVII SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE TERAPÊUTICA EM HEPATITE VIRAL e do Monotemático da Sociedade Brasileira de Hepatologia: Métodos não invasivos para avaliação de fibrose, realizados no período de 23 a 25 de julho de 2014, em Salvador, Bahia – Brasil, com carga horária total de 34 horas

na qualidade de Autora do trabalho "Hiperferritinemia: Significado na Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica do Paciente Obeso Grave", apresentado como Pôster.

Salvador, 25 de julho de 2014


 Dr. Edison Roberto Parise
Presidente da SBH


 Dr. Raymundo Paraná
Coordenador Geral

**Hepatologia
do Milênio**

2014

XVII Simpósio Internacional de
Terapêutica em Hepatite Viral
Salvador, 23 a 25 de julho de 2014 | Pestana Bahia Hotel
Monotemático da Sociedade Brasileira de Hepatologia:
Métodos não invasivos para avaliação de fibrose

Realização

SETEAGA
Centro de Interação e Estudos Técnico-Científicos

ABEF
Associação Brasileira para Estudos de Fígado

CERTIFICADO

Certificamos que
Raffaelle Barros
participou do XVII SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE
TERAPÊUTICA EM HEPATITE VIRAL e do
Monotemático da Sociedade Brasileira de Hepatologia:
Métodos não invasivos para avaliação de fibrose, realizados
no período de 23 a 25 de julho de 2014,
em Salvador, Bahia – Brasil,
com carga horária total de 34 horas
na qualidade de Autora do trabalho "Doença Hepática no
Obeso Grave: Características Clínicas e Histológicas",
apresentado como Pôster.

Salvador, 25 de julho de 2014


Dr. Edilson Roberto Parise
Presidente da SBH


Dr. Raymundo Paraná
Coordenador Geral

**Hepatologia
do Milênio**

2014

XVII Simpósio Internacional de
Terapêutica em Hepatite Viral
Salvador, 23 a 25 de julho de 2014 | Pestana Bahia Hotel
Monotemático da Sociedade Brasileira de Hepatologia:
Métodos não invasivos para avaliação de fibrose

Realização

SETEAGA
Centro de Interação e Estudos Técnico-Científicos

ABEF
Associação Brasileira para Estudos de Fígado

CERTIFICADO

Certificamos que
Raffaelle Barros
participou do XVII SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE
TERAPÊUTICA EM HEPATITE VIRAL e do
Monotemático da Sociedade Brasileira de Hepatologia:
Métodos não invasivos para avaliação de fibrose, realizados
no período de 23 a 25 de julho de 2014,
em Salvador, Bahia – Brasil,
com carga horária total de 34 horas
na qualidade de Autora do trabalho "Doença Hepática
Gordurosa não Alcoólica em Obesos Graves com e sem
Diabetes Mellitus", apresentado como Pôster.

Salvador, 25 de julho de 2014


Dr. Edilson Roberto Parise
Presidente da SBH


Dr. Raymundo Paraná
Coordenador Geral



CERTIFICADO

Certificamos que
 Raffaele Barros
 participou do XVII SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE
 TERAPÊUTICA EM HEPATITE VIRAL e do
 Monotemático da Sociedade Brasileira de Hepatologia:
 Métodos não invasivos para avaliação de fibrose, realizados
 no período de 23 a 25 de julho de 2014,
 em Salvador, Bahia – Brasil,
 com carga horária total de 34 horas
 na qualidade de Autora do trabalho "Influência da Ingestão
 Alcoólica nas Alterações Hepáticas de Obesos Graves",
 apresentado como Pôster.

Salvador, 25 de julho de 2014

Dr. Edison Roberto Parise
 Presidente da SBH

Dr. Raymundo Paraná
 Coordenador Geral



CERTIFICADO

Certificamos que
 Raffaele Barros
 participou do XVII SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE
 TERAPÊUTICA EM HEPATITE VIRAL e do
 Monotemático da Sociedade Brasileira de Hepatologia:
 Métodos não invasivos para avaliação de fibrose, realizados
 no período de 23 a 25 de julho de 2014,
 em Salvador, Bahia – Brasil,
 com carga horária total de 34 horas
 na qualidade de Autora do trabalho "Doença Hepática
 Gordurosa não Alcoólica: Resistência à Insulina e Síndrome
 Metabólica Versus Gravidade Histológica em Obesos
 Graves", apresentado como Pôster.

Salvador, 25 de julho de 2014

Dr. Edison Roberto Parise
 Presidente da SBH

Dr. Raymundo Paraná
 Coordenador Geral



Certificamos que o trabalho

CONSUMO DE CAFÉ COMO FATOR PROTETOR PARA ESTEATOEPATITE NÃO ALCOÓLICA EM OBESOS GRAVES

dos autores: RAFFAELLE K BARROS; HELMA P COTRIM; CARLA DALTRO; ERIVALDO ALVES; LUIZ ANTONIO R DE FREITAS; YANAIHARA OLIVEIRA; ANA CLARA VASCONCELOS; CLAUDIA DALTRO, foi apresentado, na modalidade Oral, no evento XIII Semana Brasileira do Aparelho Digestivo ocorrido de 22 a 26 de novembro de 2014 no Rio Centro em Rio de Janeiro/RJ.

Rio de Janeiro, 26 de novembro de 2014

José Roberto de Almeida

José Roberto de Almeida
Presidente da XIII SBAD e da FBG

João Carlos Andreoli

João Carlos Andreoli
Presidente da SOBED

Ivan Ceconello

Ivan Ceconello
Presidente do CBCD

Realização



Gerenciamento



Certificamos que **Barros RK, Daltró CH, Alves ES, Freitas LA, Oliveira YPA, Cotrim HP** participaram do XXIII Congresso Brasileiro de Hepatologia com o trabalho: **OBESOS GRAVES COM DHGNA E CONSUMO DE ÁLCOOL: RELEVÂNCIA DA FERRITINA**, como POSTER.

Promoção

São Paulo, 30 de setembro a 03 de outubro de 2015



Edison Roberto Parise

Edison Roberto Parise
Presidente do Congresso

Edna Strauss

Edna Strauss
Presidente da Comissão Científica

Apoio







cirrose hepática apresentaram tendência a menor idade (66.6 vs 75 anos, $p = 0.07$) e eram mais graves: SOFA score (4 vs 2 pontos, $p < 0.0001$), SAPS 3 (61 vs 52 pontos, $p < 0.0001$). Pneumonia foi frequente em ambos os grupos, com maior prevalência de infecções de foco abdominal nos pacientes cirróticos. Além disso, os critérios diagnósticos de sepse (74% vs 60%, $p = 0.003$), o uso de vasopressores e ventilação mecânica também foram mais frequente neste grupo (18% vs 8%, $p = 0.009$; 37% vs 25%, $p = 0.002$, respectivamente). A mortalidade hospitalar foi maior no grupo cirrótico: 37% vs 24%, $p = 0.001$). Re-admissão em UTI e cuidados paliativos foram também prevalentes neste grupo: 41% vs 20%, $p = 0.001$ e 6% vs 1.5%, $p < 0.001$, respectivamente. **Conclusão:** Pacientes cirróticos com infecção admitidos em UTI são mais graves e apresentam maior morbi-mortalidade, quando comparados a pacientes com infecção admitidos no mesmo período.

CONSUMO DE CAFÉ COMO FATOR PROTETOR PARA ESTEATOHEPATITE NÃO ALCOÓLICA EM OBESOS GRAVES

Temário: Gastroenterologia / Fígado

Autores: Raffaella K Barros / Grupo de Pesquisa em Esteato-Hepatite Não Alcoólica – Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da Bahia; Helma P Cotrim / Grupo de Pesquisa em Esteato-Hepatite Não Alcoólica – Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da Bahia; Carla Dalto / Grupo de Pesquisa em Esteato-Hepatite Não Alcoólica – Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da Bahia.; Erivaldo Alves / Núcleo de Tratamento e Cirurgia da Obesidade, Salvador – Bahia; Luiz Antonio R de Freitas / Grupo de Pesquisa em Esteato-Hepatite Não Alcoólica – Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da Bahia. Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz – FIOCRUZ- Bahia; Yanaihara Oliveira / Grupo de Pesquisa em Esteato-Hepatite Não Alcoólica – Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da Bahia; Ana Clara Vasconcelos / Grupo de Pesquisa em Esteato-Hepatite Não Alcoólica – Faculdade de Medicina da Bahia – Universidade Federal da Bahia.; Claudia Dalto / Núcleo de Tratamento e Cirurgia da Obesidade, Salvador – Bahia.

RESUMO

Introdução: A obesidade é hoje um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. Tem forte associação com a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), e é o componente hepático da com síndrome metabólica (SM). O consumo de ca-

féina e especificamente do café, considerado como oxidante, tem sido associado com a menor progressão da fibrose na hepatite C, e mais recentemente à DHGNA. **Objetivos:** Avaliar a relação entre consumo de café com a RI, e com a gravidade histológica da DHGNA em obesos graves. **Metodologia:** Estudo de corte transversal, que envolveu obesos graves ($IMC \geq 35\text{Kg/m}^2$) submetidos à cirurgia bariátrica (CBA) e biópsia hepática entre setembro/2013 a maio/2014, e tiveram diagnóstico de DHGNA. Todos os pacientes tiveram avaliação clínica, laboratorial, e realizaram biópsia hepática durante a CBA. $HOMA-IR \geq 3$ foi considerado resistência à insulina (RI), excluídos os diabéticos. Os pacientes foram classificados de acordo com o consumo de café (CC) em 3 grupos: G1- $CC < 200$ ml/dia; G2- $CC \geq 200-400$ ml/dia e G3- $CC > 400$ ml/dia. Para diagnóstico histológico utilizou-se os critérios da NASH Clinical Research Network/2011. Foi utilizado para análise dos dados o programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA, Release 16.0.2, 2008). **Resultados:** Foram avaliados 100 obesos entre setembro/13 a abril/14. Média de idade foi de $37,4 \pm 9,5$ anos, 69% eram mulheres, e a média de IMC foi de $41,6 \pm 4,8\text{kg/m}^2$. O CC foi relatado por 78% dos obesos, sendo 53,5% do G1, 25,3% do G2 e 21,2% no G3. O índice de RI foi semelhante em todos os grupos ($HOMA-IR$ [Md: 4,2 (II Q:3,08-6, 15) vsMd: 3,7 (IIQ: 2,7-7,19) vsMd: 4,5. (3,05-5,7), $p=NS$]. A análise histológica de 80 pacientes mostrou: 17,5% (14) dos casos com histologia normal, 18,8% (15) com esteatose 63,7% (51) com esteatohepatite (NASH) e fibrose (graus 1 ou 2). A tabela abaixo mostra a relação entre o consumo de café e a presença de NASH com ou sem fibrose. Grupo - Consumo de café (mL/dia) NASH com ou sem fibrose* G1 - 200 ml/dia 69% G2 - $\geq 200-400$ ml/dia 63,2% G3 - > 400 ml/dia 52,6% * $p=0,465$. **Conclusões:** Os resultados sugerem que o Maior consumo diário de café parece ser um fator protetor contra formas mais graves da DHGNA (esteatoepatite com fibrose) em obesos graves.

CORRELAÇÃO ENTRE OS DIFERENTES MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DE FIBROSE HEPÁTICA: ESCORE FIB4 E APRI X FIBROSCAN

Temário: Gastroenterologia / Fígado

Autores: Brunno Gomes Rocha / Hospital de Base do DF; Natalia de Carvalho Trevizoli / Hospital de Base do DF; Liliana Sampaio Costa Mendes / Hospital de Base do DF; Marcos de Vasconcelos Carneiro / Hospital de Base do DF;

HEPÁTICA NO OBESO GRAVE

Temário: Gastroenterologia / Fígado

Autores: Guilherme Andrade Moinhos / UFBA; Helma Pinchemel Cotrim / UFBA; Raffaella Kasprovicz Barros / UFBA; Daniela Nascimento Velame da Silva / UFBA; Fernanda Oliveira Araújo / UFBA; Luis Ar Freitas / UFBA; Erivaldo Alves / NTCO; Maria Clara Rosas Vieira / UFBA.

RESUMO

Introdução: A doença hepática no obeso mais freqüente é a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), entretanto outros fatores podem contribuir para podem contribuir com o comprometimento do fígado nesses pacientes. **Objetivo:** Avaliar a frequência e características da doença hepática no obeso grave relacionada a fatores não metabólicos. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de corte transversal, estudo série de casos, que incluiu obesos graves (IMC \geq 35 kg/m²), que se submeteram a cirurgia bariátrica entre janeiro/2006 a janeiro/2014. Foram investigados fatores de risco para doença hepática (vírus B e C da hepatite, ingestão alcoólica crônica, doença metabólica e sobrecarga de ferro), e avaliados parâmetros clínicos e histológicos. **Resultados:** Participaram 100 obesos com média de idade de 37,4 \pm 9,5, 69% eram mulheres O IMC médio foi de 41,6 \pm 4,8 Kg/m². Dislipidemia foi observada em 27,1% (26 de 96), diabetes mellitus em 14,6% (14 de 96) e resistência à insulina (HOMA \geq 3) em 78,0% (71 de 90). História de ingestão alcoólica (>20g/dia) foi referida por 38% (20 de 53) dos pacientes. Nenhum paciente foi positivo para os vírus B e C da hepatite. ALT estava normal em 72% (26 de 95) dos pacientes e AST em 89,5% (85 de 95). A investigação para hipertensão porta (endoscopia digestiva) foi negativa em 100% dos casos. Entre os 80 pacientes que realizaram biópsia hepática 7,5% (6) apresentavam alterações histológicas inespecíficas, 75% (60) tiveram diagnóstico de doença gordurosa do fígado. A esteatose esteve presente em 18,8% (15) dos pacientes, e esteatoepatite em 56,3% (45), sendo que destes pacientes com NASH, 80% (36) apresentaram fibrose. **Conclusão:** O estudo descreve o perfil clínico e histológico da doença hepática no obeso grave. Essa é, em geral, assintomática e a maioria dos pacientes não apresenta alterações de enzimas. Fatores de risco metabólicos e DHGNA foram mais frequentes. A ingestão alcoólica foi um fator associado. Esteatoepatite associada ou não à fibrose foi o diagnóstico histológico mais frequente.

FLARE DE HEPATITE B ABRINDO

QUADRO DE POSSÍVEL CLAREAMENTO TARDIO DO HBE AG PARA ANTIHBE, JÁ COM HEPATOCARCINOMA

Temário: Gastroenterologia / Fígado

Autores: Cristiane Vieira da Cruz / HC-UFPR; Patricia Albizu Piaskowy / HC-UFPR; Maria Lúcia Alves Pedroso / HC-UFPR; Felipe Wolff Schwambach / HC-UFPR; Elisandre Caroline dos Santos / HC-UFPR.

RESUMO

Introdução/objetivo: Flare de hepatite B consiste em episódios abruptos de reagudização da doença, ocasionando reaparecimento ou aumento repentino do DNA-vírus em pacientes com hepatite B crônica inativa ou com atividade prévia mínima. A importância da sua detecção reside no fato de vários casos serem subclínicos e de resolução espontânea, só sendo diagnosticados em fases avançadas da doença. Relatamos o caso de um idoso sem diagnóstico inicial de hepatite B, que abriu o quadro com flare, com boa resposta clínica ao tratamento da agudização com entecavir, porém com posterior evolução para hepatocarcinoma. **Relato de caso:** Paciente masculino, 80 anos, procura o Pronto Atendimento do HC-UFPR por quadro de colúria, acolia e icterícia progressiva há 30 dias, além de perda ponderal de 10 Kg. Exames da admissão: RNI 1,74; BT 38,5; BD 27,6; TGO 213, TGP 206, albumina 2,4; FA 61; GGT 125. TC abdome com sinais de hepatopatia, nódulo hepático hipoeocogênico (20x13mm), de características indefinidas; vesícula biliar com paredes espessadas, sem cálculos ou dilatação de vias biliares intra ou extra-hepáticas. Sorologias: HBsAg, Anti-HBe e Anti-HBc total reagentes, Anti-HBs, Anti-HBcIgM e HBeAg não reagentes. Demais sorologias virais e anti-HIV negativos. Alfafetoproteína: 81,9. Carga viral baixa, 1.519UI/m, log: 3,18. Iniciado tratamento com entecavir. Soube-se posteriormente que o paciente já apresentava familiares portadores do vírus B. Recebeu alta em bom estado geral. Dois meses após, realizou nova tomografia de abdome para melhor avaliação do nódulo, o qual media 4 cm, localizado no segmento hepático VI, com imagem característica de hepatocarcinoma. Como o paciente apresentava marcapasso, não pôde ser realizada ressonância magnética. Assim sendo, apesar de o paciente ser idoso e ter história familiar de hepatite B, o que sugere contaminação há longa data, a apresentação do quadro de hepatite em um fígado já cirrótico, com rápida recuperação, presença do anti-HBeAg e carga viral baixa, sugere recente seroconversão do HBeAg para o Anti-HBe, com aparecimento de um flare. O diagnóstico recente

graduados de 1 (menor impacto) a 7 (maior impacto). Variáveis sócio demográficas e clínicas foram analisadas na tentativa de identificar preditivos de fadiga. **Resultados:** Foram incluídos 31 portadores de hepatite C crônica e 21 controles. A média de idade foi maior no grupo hepatite C ($56,1 \pm 8,2$ vs. $47,3 \pm 17,5$; $p = 0,04$) enquanto a proporção de mulheres foi similar entre os grupos (58% vs. 57%; $p = 0,94$). A média do FSS foi significativamente maior entre os pacientes com hepatite C crônica ($3,32 \pm 1,61$ vs. $2,41 \pm 1,16$; $p = 0,02$). Entre os portadores de hepatite C crônica, o sexo ($3,57 \pm 1,75$ vs. $2,98 \pm 1,37$), a presença de cirrose hepática ($3,23 \pm 1,48$ vs. $3,42 \pm 1,78$; $p = 0,75$) e a idade não se associaram com a intensidade da fadiga (correlação Pearson, $p=0,9$). **Conclusão:** Os escores de fadiga são significativamente maiores em portadores de hepatite C crônica o que pode comprometer a qualidade de vida destes pacientes. Estudos maiores são necessários para confirmação destes achados.

IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE NA DOENÇA DE WILSON

Temário: Gastroenterologia / Fígado

Autores: Auzelívia Pastora Rego Medeiros Falcão / UFRN; Renata Quirino Tavares / UFRN; Erike Daniele Rabelo de Macêdo Tavares / HCCPG; Araceli Maria de Lima Santos / UFRN; Ana Patrícia Aguiar Feitosa Cavalcanti / UFRN; Lívia Medeiros Soares Celani / UFRN; Gilmar Amorim de Sousa / UFRN.

RESUMO

Introdução: A Doença de Wilson (DW) é uma doença genética degenerativa, de herança autossômica recessiva, que associada a um distúrbio do metabolismo do cobre, resulta no acúmulo deste metal em órgãos como o fígado, cérebro, rins e córneas. Sua prevalência é de 30 indivíduos afetados para cada 1 milhão de pessoas. Tem como clínica a doença hepática, neurológica ou alterações psiquiátricas. Caracteriza-se como uma doença de caráter progressivo e, caso não seja diagnosticada e tratada precocemente, pode ser fatal. **Objetivo:** Relatar a importância do diagnóstico precoce da DW para o manejo clínico adequado e prevenção de suas complicações. **Relato do caso:** A.G., 24 anos, professora, com queixa de alterações motoras, tremores finos, afasia e sialorréia há aproximadamente 2 meses. Relata que em 2007 apresentou quadro de icterícia, anasarca, anemia e insuficiência renal, onde recebeu diagnóstico de leptospirose. Em 2011 apresentou plaquetopenia, com diagnóstico de Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI), dado por hematologista. Em 2013 realizou ultrassonografia de abdome total que evidenciou

veia porta com calibre aumentado, ecotextura hepática compatível com doença parenquimatosa difusa e esplenomegalia. Ao mesmo tempo, começou a desenvolver sintomas psiquiátricos, compatíveis com quadro depressivo, sendo encaminhada ao psiquiatra, onde passou a usar drogas psicotrópicas. Devido às alterações hepáticas, foi encaminhada ao gastroenterologista que na suspeita clínica de DW, começou investigação, com os seguintes achados: Cu sérico 52mcg/dL; Cu urinário 106,7mcg/24h; Ceruloplasmina 2,5mg/dL. Encaminhada ao oftalmologista que confirmou a presença do Anel de Kayser-Fleisher, confirmando assim o diagnóstico de DW. Foi iniciado D-penicilamina 1g/dia, apresentando melhora clínica progressiva. **Conclusão:** Considerando que as manifestações neurológicas tipicamente apresentam-se após a doença hepática, geralmente após a 3ª década de vida, logo, a suspeita de DW pode ser considerada em indivíduos entre 3 e 45 anos com alterações hepáticas de causas incertas.

INFLUÊNCIA DA INGESTÃO ALCOÓLICA NAS ALTERAÇÕES HEPÁTICAS DE OBESOS GRAVES

Temário: Gastroenterologia / Fígado

Autores: Ana Clara Pereira de Vasconcelos / UFBA; Raffaella Barros / UFBA; Luís Ar Freitas / UFBA; Erivaldo Alves / NTCO; Maria Clara Rosas Vieira / UFBA; Daniela Nascimento Velame da Silva / UFBA; Carla Daltro / UFBA; Helma Pinchemel Cotrim / UFBA.

RESUMO

Introdução: A doença hepática alcoólica representa um continuum, no qual se observa o espectro de esteatose e esteatoepatite com e sem fibrose, que poderia ser observado em todos os pacientes que ingerem cronicamente mais de 40g/dia de álcool. A obesidade está associada a várias comorbidades dentre elas a doença cardiovascular, diabetes mellitus e doença hepática gordurosa não alcoólica. Existem evidências na literatura que o consumo moderado de álcool pode reduzir o risco cardiovascular, além de melhorar o perfil lipídico e a atividade insulínica. **Objetivo:** Descrever as alterações hepáticas em obesos graves de acordo com a ingestão alcoólica. **Metodologia:** Estudo série de casos, que incluiu obesos graves ($IMC \geq 40 \text{kg/m}^2$ ou $\geq 35 \text{kg/m}^2$ com comorbidades), que se submeteram a cirurgia bariátrica e biópsia hepática entre setembro/ 2013 a maio/2014. Critérios de exclusão: pacientes menores de 18 anos, em uso de drogas sabidamente hepatotóxicas ou expostos a toxinas ambientais. Todos os pacien-



203

CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

Raffaelle K Barros, Helma P Cotrim, Carla H Daltro,
Erivaldo Alves, Luiz A Freitas, Yanaihara Oliveira, Ana Clara Vasconcelos,
Fernanda Araujo, Claudia S Daltro NASH Study Group

Ha participado con la comunicación titulada:

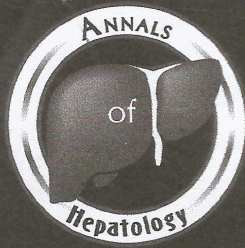
COFFEE CONSUMPTION IS A PROTECTOR FACTOR FOR SEVERE OBESE PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

en el XXIII Congreso de la Asociación Latinoamericana
para el Estudio del Hígado (ALEH)

Celebrado en Cancún del 11 al 13 de Septiembre de 2014

y para que conste firmo el presente certificado

Dr. Nahum Méndez- Sánchez
Presidente del Congreso



Vol. 13 No. 5
September-October



Canadian Association
for the Study of the Liver

**CASL
ACEF**

Association Canadienne
pour l'étude du foie

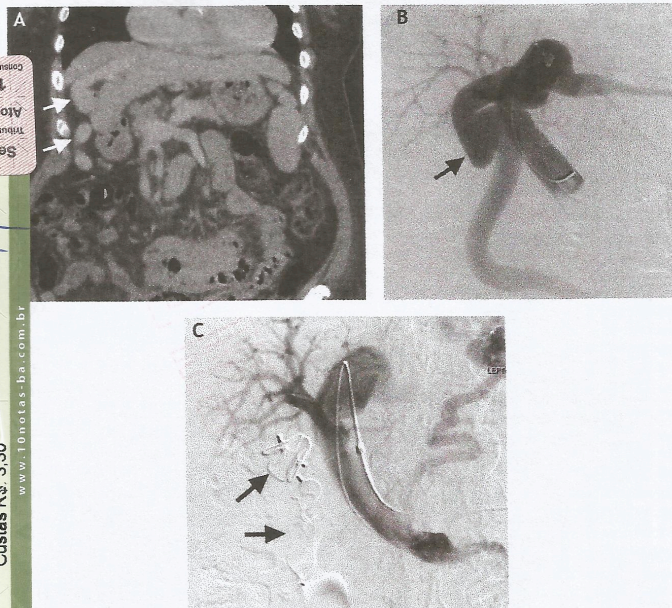
2014

ISSN 1665-2681

ANNALS of Hepatology

The Official Journal of the Mexican Association of Hepatology,
the Latin-American Association for Study of the Liver and
the Canadian Association for the Study of the Liver

- Hepatology Highlights • Editorials • Concise Reviews
- Original Articles • Images in Hepatology • Case Reports
- Letters to the Editor • Liver News Elsewhere



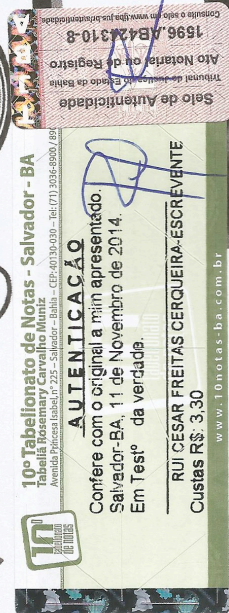
The CT scan shows a large left portosystemic shunt (A) and the figures B and C showed the embolization of the shunt via a trans-jugular approach.

If you wish to know more see page no. 556

Abstracted/Indexed in:

Comendex, **Current Contents**, Chemical Abstracts Service, EMBASE, EMNursing, Free Medical Journals, GEOBASE, IMBIO MED, Index Copernicus, Index Medicus/MEDLINE, **National Council of Science and Technology of Mexico**, SCOPUS, SIIC Data Bases, **Science Citation Index Expanded (SCIE)**, Periódica (UNAM) and The Dietary Supplement (DS) Subset of PubMed.

<http://www.annalsofhepatology.com>



data from chart review and also prospectively. Patients with history of alcohol intake (> 20 g/day) and other liver diseases were excluded. HCC diagnosis was performed by liver biopsy or image methods according to HCC-AASLD Guideline/2011. **Results.** The survey included 110 cases with diagnosis of HCC and NAFLD from Hepatology Unit of six Brazilian States. The mean age was 67 ± 11 years and 65.5% (72) were male. Obesity was observed in 52.7% (58) of the cases, diabetes in 73.6% (81), dyslipidemia in 41.0% (45), arterial hypertension in 60% (66) and metabolic syndrome in 57.2% (63). Histological diagnosis of HCC was performed in 52 (47.2%) patients: NASH without fibrosis was observed in 3.8% (2) cases, NASH with fibrosis (grades 1-3) in 27% (14), and cirrhosis in 61.5% (32). In 7.7% (4) of the cases of NAFLD the histological diagnosis was only HCC. A total of 58 patients had diagnosis of HCC by ultrasound confirmed by CT or MRI: 55% have 1 nodule; 17%, 2 nodules and 28% ≥ 3 nodules. All of them presented cirrhosis. **Conclusions.** The Survey suggests that HCC in Brazil is also associated with NASH and it was observed in non-cirrhotic NASH patients with and without fibrosis. These results showed that further investigations are required in this country to establish strategies for early diagnosis and treatment of HCC in patients with NAFLD/NASH.

005

COFFEE CONSUMPTION IS A PROTECTOR FACTOR FOR SEVERE OBESE PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

RK BARROS,^{1,2} H.P. COTRIM,¹ C.H. DALTRO,^{1,2} E. ALVES,² L.A. FREITAS,³ Y.P. OLIVEIRA,¹ A.C. VASCONCELOS,¹ F. ARAÚJO,¹ C.S. DALTRO,² NASH STUDY GROUP
¹NASH STUDY GROUP-PPGMS-FACULDADE DE MEDICINA-UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA, BRAZIL.
²NÚCLEO DE TRATAMENTO E CIRURGIA DA OBESIDADE, BRAZIL.
³CPGMS-FIOCRUZ, SALVADOR, BRAZIL.

Background and aim. The relationship between caffeine consumption and some liver diseases, such as chronic hepatitis C virus and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been suggested. However, the relevance of coffee consumption (CC) and histological grades of NAFLD in severe obese patients needs to be established. The present study evaluated the association between CC with insulin resistance, and CC and severity of NAFLD in these obese patients. **Material and methods.** Obese patients (BMI ≥ 35 kg/m²), who underwent bariatric surgery, and had NAFLD diagnosis on liver biopsy from September/2013 to April/2014 were included. The histological diagnosis of NAFLD (steatosis and NASH) was done according to the NASH Clinical Research Network (2011) criteria. A questionnaire was applied to quantify CC and the following variables were studied: gender, age, BMI, coffee consumption history and liver histology. Insulin resistance (HOMA-IR ≥ 3) was performed in non-diabetic patients. The patients were classified according to coffee consumption in 3 groups: G1-CC < 200 mL/day; G2-CC ≥ 200 -400 mL/day and G3-CC > 400 mL/day. Data were presented as mean \pm standard deviation or median (Md) and interquartile range (IQR). **Results.** A total of 100 obese patients were evaluated from September/2013 to April/2014. The mean age of the MOP was 37.4 ± 9.5 years, 69% of them were female, and mean BMI was 41.6 ± 4.8 kg/m². The CC was reported by 77.8% of these 100 obese patients: 53.5% in group (G) 1, 25.3% in G2, and 21.2% in G3. The mean of insulin resistance index was similar in all groups {HOMA-IR [Md: 4.2 (II Q: 3.08-6.15) vs. Md: 3.7

(IIQ: 2.7-7.19) vs. Md: 4.5 (3.05-5.7), p = NS]}. Histological analysis, evaluated in 80 patients, observed in 17.5% (14) of the cases normal histology; in 18.8% (15) steatosis and 63.7% (51) steatohepatitis and fibrosis (grade 1 or 2). The relationship with coffee consumption and severity of NAFLD (NASH and fibrosis) was observed in 69% (29) patients in G1 (coffee consumption CC < 200 mL/day; in 63.2% (12) in G2 (CC ≥ 200 -400 mL/day), and in 52.6% (10) patients in G3 (CC > 400 mL/day), (p = 0,465). **Conclusion.** The diagnosis of NASH and fibrosis was less frequent in severe obese patients, who had more elevated coffee consumption. The results suggest that obese coffee drinkers may have lower chance to developing more severe NAFLD/NASH.

006

A NEW NON-INVASIVE METHOD TO EVALUATE OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH NAFLD

Y.P. OLIVEIRA,¹ H.P. COTRIM,¹ C. DALTRO,^{1,2} E. ALVES,² L.A.R. FREITAS,³ A.A. NORONHA-DUTRA,³ R.K. BARROS,^{1,2} A.C. VASCONCELOS,⁴ M.C. VIEIRA,⁴ NASH GROUP STUDY⁴
¹PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE-FMB-UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA-BRAZIL.
²NÚCLEO DE TRATAMENTO E CIRURGIA DA OBESIDADE-BAHIA-BRAZIL.
³CPGMS-FIOCRUZ-BAHIA-BRAZIL.
⁴NASH STUDY GROUP-BAHIA-BRAZIL.

Background/AIM. Oxidative stress (OXS) has a relevant participation in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Some studies have suggested that fatty acids increased inside the mitochondria can lead to generation of Reactive Oxygen Species (ROS) and consequent OXS. It may have influence for the NAFLD progression from steatosis to steatohepatitis (NASH). The present study evaluated a new methodology to quantify ROS as a serum biomarker in patients with steatosis or NASH. **Material and methods.** Severe obese patients (BMI ≥ 35 kg/m²) who underwent bariatric surgery (BAS) and liver biopsy from September/2013 to April/2014 were included. Serum sample of healthy volunteers also were included for results comparison. NAFLD/NASH diagnosis was done according to NASH Clinical Research Network (Kleiner/2011). The study participants were classified according to histologic diagnosis in 3 groups: G1-patients with steatosis; G2-patients with NASH and G3-healthy volunteers. Data were presented as mean \pm standard deviation or median (Md) and interquartile range (IIQ). The ROS production in fresh whole blood of the patients and volunteers was measured by chemiluminescence in real time using a sensitive photon counter and L-012 (Wako Pure Chemical Industries Osaka, Japan) used as secondary emitter light. The nature of ROS was characterized using specific inhibitors: hydralazine and desferroxamine as inhibitors of peroxynitrite; superoxide dismutase and sodium azide as inhibitors of myeloperoxidase. **Results.** The simple included 18 healthy volunteers and 26 severe obese. In cases and volunteers the mean age was 36.7 (SD = 10.2) and 45.7 (SD = 9.9) years respectively. The mean BMI in obese patients was 43.3 (SD = 3.9) kg/m² and 53.8% were women. Steatosis isolate (G1) was observed in 22.7% (10) patients, NASH (G2) in 36.4% (16). In obese patients with NASH, 31.3% (5) of them presented fibrosis (grades 1-2). Patients in G2 (NASH) had higher levels of ROS when compared to G1 (steatosis) and G3 (healthy volunteers) [Md1: 13893 (IIQ: 10731-17820) vs. Md2: 2662 (IIQ: 2169-3420) vs. Md3: 201 (IIQ: 111-259), p < 0.001]. The same was observed when compared ROS between the groups 1 and 2 (p < 0.001). **Conclusion.** ROS serum levels. an oxidative stress marker,



10º Tabelionato de Notas - Salvador - BA
 Tábella Rosemary Carvalho Muniz
 Avenida Princesa Isabel, nº 225 - Salvador - Bahia - CEP: 40130-030 - Tel: (71) 3333-3333

AUTENTICACÃO

Confere com o original e mim apresentado.

Selo de Autenticidade
 Tribunal de Justiça do Estado da Bahia

68

P-78. DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM A SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HOSPITAL ADRIANO JORGE, MANAUS, AMAZONAS, NO PERÍODO DE AGOSTO DE 2014 A MAIO DE 2015

Leitão N, Araújo AR

UFAM; UFAM/FHAJ.

INTRODUÇÃO: A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é, atualmente, reconhecida como a principal causa de doença crônica do fígado no mundo. É uma doença constituída por estágios evolutivos a esteatose hepática primária e a esteatohepatite, podendo evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. O diagnóstico de DHGNA pode ser feito por exames de imagem, especialmente a ultrassonografia, e a análise histológica pode ser realizada para o diagnóstico de esteatohepatite. A DHGNA está associada a fatores de riscos metabólicos que refletem a síndrome metabólica, como a obesidade, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a resistência insulínica e a dislipidemia. Estes fatores podem levar a uma maior agressão ao tecido hepático, e consequentemente, a maiores complicações em nível hepatocelular. **OBJETIVO:** Avaliar a associação da DHGNA com a síndrome metabólica em pacientes atendidos na Fundação Hospital Adriano Jorge no período de agosto de 2014 a maio de 2015. **CASUÍSTICA E MÉTODOS:** Estudo descritivo, prospectivo que analisou 86 pacientes com DHGNA diagnosticados por ultrassonografia na Fundação Hospital Adriano Jorge. Os dados foram arquivados na plataforma Excel e analisados utilizando o programa estatístico Minitab, software que analisa estatísticas básicas e avançadas. As variáveis qualitativas foram representadas por frequência absoluta (n) e relativa (%). As variáveis quantitativas foram representadas por média e desvio padrão. **RESULTADOS:** Notou-se maior prevalência de esteatose no sexo feminino 62,79% em relação ao sexo masculino 37,21%. A faixa etária mais prevalente foi entre 47 e 54 anos com 24,42%, seguida de 39 a 46 anos com 23,26%; 55 a 62 anos 17,44%; 63 a 70 anos 12,79%; 23 a 30 anos 10,47%; 31 a 38 anos 9,30%; e acima de 71 anos 2,33%. Notou-se maior prevalência entre indivíduos com sobrepeso 65,12%, seguida de obesidade Grau I 20,93%, obesidade Grau II 5,81%, peso saudável 4,65% e obesidade Grau III 3,49%. A prevalência de HAS foi de 25,58%; de DM foi de 25,58% e de dislipidemia foi de 45,35%. A ocorrência de sintomas foi de 50% sintomáticos e 50% assintomáticos e a presença de hepatomegalia ocorreu em apenas 10,47%. Não houve associação entre a prevalência de hepatites virais A, B ou C e DHGNA. **CONCLUSÃO:** Demonstrou-se uma importante associação entre a síndrome metabólica e a esteatose hepática, especialmente em mulheres acima de 39 anos, sendo a obesidade e a dislipidemia os principais fatores destacados na amostra analisada.

P-80. ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA

Oliveira KCC, Coelho JM, Leite NC, Carmo MGT, Peres WAF

Universidade Federal do Rio de Janeiro; Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

INTRODUÇÃO: A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é considerada atualmente a causa mais comum de doença hepática crônica nos Estados Unidos em adultos. Compreende desde esteatose hepática (EH), esteatohepatite não alcoólica (EHNA) com ou sem fibrose, podendo evoluir para cirrose e hepatocarcinoma celular. A prevalência de DHGNA é de 10-30%, aumentando para 50-55% em diabéticos tipo 2 e pacientes com hipertrigliceridemia e para 75% em indivíduos obesos. A resistência à insulina e a obesidade principalmente abdominal, são os principais mecanismos envolvidos na patogênese da DHGNA e contribuem para progressão da doença e dano hepático. **OBJETIVO:** Avaliar o estado nutricional de pacientes ambulatoriais com DHGNA. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo prospectivo descritivo do tipo transversal, composto por 40 pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de DHGNA confirmado por ultrassonografia e elastografia hepática transitória (FibroScan®), acompanhados no ambulatório de hepatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF). Foram obtidas as medidas de peso (kg), estatura (m), circunferência da cintura, circunferência do quadril e circunferência do pescoço. A partir desses dados foram calculados o índice de massa corporal (IMC), índice de adiposidade corporal (IAC), relação cintura/quadril (RCQ), relação cintura/estatura (RCEst). Na análise de dados foi utilizada a estatística descritiva: média, desvio padrão (DP) e frequência percentual (%) utilizando software SPSS versão 21.0. **RESULTADOS:** A amostra foi representada por 77,5% de mulheres e 22,5% de homens com média de idade de $60,4 \pm 12,83$ anos. O IMC diagnosticou 5% (n=2) de pacientes eutróficos, 27,5% (n=11) de sobrepeso, 37,5% (n=15) com obesidade grau I, 22,5% (n=9) de obesidade grau II e 7,5% (n=3) de obesidade grau III. Com relação ao IAC no sexo masculino 22,22% foram classificados como eutróficos, 22,22% com sobrepeso e 55,56% obesos, no sexo feminino 23,87% eram eutróficos, 45,13% com sobrepeso e 31% obesas. A RCQ demonstrou-se elevada em ambos os gêneros com médias de 0,99 cm e 0,97 cm nas mulheres e nos homens, respectivamente. As médias da RCEst também estavam acima do ponto de corte de 0,5 cm em ambos os sexos, $0,67 \pm 0,08$ cm nas mulheres e $0,65 \pm 0,11$ cm nos homens. **CONCLUSÃO:** O IMC e o IAC demonstraram alta prevalência de sobrepeso e obesidade em ambos os sexos. A RCQ e a RCEst revelaram alto risco cardiometabólico em ambos os sexos.

P-79. DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA EM OBESOS GRAVES: É POSSÍVEL SEM RESISTÊNCIA A INSULINA?

Daltro C, Cotrim H, Alves E, Freitas LA, Barros R, Oliveira Y, Figueiredo S, Vieira MC

PPqMS - UFBA: Núcleo de Tratamento e Cirurgia da Obesidade; FIOCRUZ - Bahia; Faculdade de Medicina - UFBA.

INTRODUÇÃO: Obesidade é o mais frequente fator de risco para a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) considerada a mais frequente enfermidade do fígado do momento. No obeso grave (IMC ≥ 35 Kg/m²), a frequência da DHGNA está estimada em 90 a 95% dos casos, e em geral se acompanha de síndrome metabólica (SM) e resistência à insulina (RI). Entretanto, a DHGNA também apresenta aspectos peculiares nesses obesos e muitos deles não apresentam RI. **OBJETIVO:** Descrever aspectos clínicos e histológicos de pacientes obesos graves que não apresentam RI. **PACIENTES E MÉTODOS:** Foram incluídos pacientes obesos submetidos a cirurgia bariátrica (CB) e biópsia hepática (BH) entre 2006 a 2014 em um centro de referência para tratamento de obesidade. Foram excluídos obesos com história de ingestão alcoólica ≥ 20 g/semana; diabéticos e portadores de outras hepatopatias. Todos os pacientes foram avaliados através de parâmetros clínicos, ultrassonografia de abdômen, dados laboratoriais (AST, ALT, GGT, ferritina, plaquetas, lipídios, glicemia, insulina, AgHBs, antiHCV), e histologia. HOMA-IR ≥ 3 foi considerado resistência à insulina (RI). Para diagnóstico histológico utilizou-se os critérios da *Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network* 2011 e todas as biópsias foram analisadas por um único patologista com experiência em histologia hepática. A computação dos dados e análise estatística (testes de frequências e descritivos) foram realizados pelo programa estatístico SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA, Release 16.0.2.2008. **RESULTADOS:** A amostra do estudo foi composta por 80 obesos graves sem RI com média de idade de 36 (DP=9) anos e n% eram mulheres. ALT e AST normais (< 50mg/dl) foram observadas em 81% e 96% dos casos respectivamente e ferritina alterada (>300mg/dl) em 13%. Síndrome metabólica estava presente em 44% e a média do HOMA-IR foi 1,8 (DP=0,8). A histologia 30% dos obesos apresentavam fígado normal ou alterações inespecíficas, 1% esteatose isolada e 69% esteatohepatite, desses 85% com fibrose. **CONCLUSÕES:** Obesos graves, mesmo sem apresentar aumento resistência insulínica, podem apresentar esteatohepatite (NASH) com e sem fibrose. Alguns fatores são sugeridos para explicar o desenvolvimento dessa doença hepática nesses pacientes sem RI, e entre eles alterações na microbiota intestinal. Estudos futuros e desenhados para esse fim são necessários.

P-81. ESTEATOSE HEPÁTICA E APRI PODEM PREDIZER QUAL PACIENTE POSSUI MAIOR CHANCE DE TER LESÃO CORONARIANA GRAVE NA ANGIOCORONARIOGRAFIA?

Montemuzzo M, Monteiro EC, Stahschmidt FL, Precoma DB, Tafarel JR

PUCPR; Hospital Marcolino Champagnat.

INTRODUÇÃO: A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) e doença arterial coronariana (DAC) associam-se à síndrome metabólica. No entanto, interage-se se a presença ou gravidade da DAC está associada à presença ou gravidade da DHGNA. **OBJETIVO:** Investigar a relação entre a presença e gravidade da DHGNA e DAC, bem como sua correlação com a pontuação MELD e APRI. **MÉTODOS:** Estudo transversal em pacientes que buscaram atendimento devido a Síndrome Coronariana Aguda e submeteram-se a Angiocoronariografia diagnóstica. De cada paciente coletaram-se dados sobre sexo, idade, valores de ALT, AST, contagem de plaquetas, bilirrubina total, creatinina, RNI, e ultrassonografia de abdome superior (com o mesmo examinador e aparelho de ultrassom) para determinar a presença de esteatose hepática e sua intensidade (grau I, II ou III). **RESULTADOS:** Foram avaliados 117 indivíduos, 72 (62,1%) do sexo masculino, com média etária de 57,7 anos. Quanto a Angiocoronariografia diagnóstica, em 26 (22,4%) pacientes não havia lesões obstrutivas e em 50 (43,1%), havia lesão grave. Quanto à presença de esteatose hepática, 54 (47%) não a possuíam. A presença de DHGNA teve correlação com a presença de DAC em 57 (64,04%) pacientes ($p < 0,01$). Houve relação direta entre a gravidade de ambas as condições ($p < 0,01$). Não houve correlação entre a pontuação no MELD e a presença ou gravidade da DAC. O risco de DAC foi de 98,6% naqueles que possuíam idade > 55 anos, com presença de algum grau de DHGNA ao ultrassom e APRI > 1 ponto. Já a menor probabilidade de DAC (46,7%) foi observada em pacientes com idade ≤ 55 anos, sem a presença de DHGNA ao ultrassom e APRI ≤ 1 ponto. **CONCLUSÃO:** A DHGNA está relacionada com a presença e a gravidade de DAC em pacientes que buscam o Serviço de Emergência com clínica de Síndrome Coronariana Aguda. Desta forma, a realização do APRI e ultrassom na emergência poderia selecionar o paciente com maior chance de DAC grave.

P-82. FATORES ASSOCIADOS À HIPERFERRITINEMIA NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA

Barreto BFM, Parise ER, Ruffell NLS, Carvalho L (in memoriam), Grillo P, Elias MC, Sammarco LBA, Santos VN, Oliveira AC, Azevedo AL, Guimaraes VM, Al Bacha IAR, Farias JLR, Cuminale RC, Ohashi MAS, Martins AHB

Universidade Federal de São Paulo.

INTRODUÇÃO: O aumento de ferritina e dos estoques de ferro são frequentemente observados na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Os níveis de ferritina sérica podem ser um preditor independente de fibrose avançada em pacientes com DHGNA baseadas em sua correlação com a inflamação e armazenamento de ferro hepático. Em outras doenças, como na hepatite C, a ferritina tem sido associada à resistência à insulina e danos nos hepatócitos. **OBJETIVO:** Avaliar os níveis de ferritina em pacientes portadores de DHGNA e correlacionar esses valores com parâmetros metabólicos, antropométricos e histológicos. **CASUÍSTICA E MÉTODOS:** Foi realizado um estudo retrospectivo com dados de 160 prontuários de pacientes com DHGNA atendidos no ambulatório de Gastroenterologia, setor de Fígado da Universidade Federal de São Paulo. Todos os pacientes apresentaram biópsia hepática avaliada segundo os critérios de Brunt et al (1999); exames bioquímicos por método automatizado para avaliar: enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT, FA), perfil lipídico (colesterol total e frações), glicemia, insulina, resistência à insulina (HOMA-IR), ferro e ferritina; parâmetros antropométricos (peso, estatura, índice de massa corpórea e circunferência da cintura); parâmetros clínicos (alteração de pressão arterial). Análise estatística através do teste do χ^2 para a frequência analisada, e análise de regressão logística, para avaliar os fatores associados à presença de hiperferritinemia. **RESULTADOS:** A amostra foi composta por indivíduos de ambos os gêneros, sendo 69% (n=111) do feminino e 31% (n=49) do masculino. A síndrome metabólica (SM) esteve presente em 76,3% (n=122) da população estudada: 81,3% (n=130) apresentou esteatopatia não alcoólica (EHNA) e 56,9% (n=91) fibrose avançada, sendo que a prevalência de hiperferritinemia foi de 38,8% (n=62) dos casos. Os resultados mostraram que a hiperferritinemia se relacionou em análise multivariada com as seguintes variáveis: síndese hepática [(OR= 15,9) (IC95% 3,408-74,453), (p< 0,001)]; HOMA-IR [(OR=2,2) (IC95% 1,025-5,011), p=0,05] e LDL - colesterol [(OR= 2,2) (IC95% 1,048-4,953), p=0,026]. **CONCLUSÃO:** Nessa casuística de portadores de DHGNA a hiperferritinemia esteve associada à síndese hepática, resistência à insulina e níveis séricos de LDL-colesterol.

P-84. MELHORA DA ESTEATOSE HEPÁTICA EM RESPOSTA À SUPLEMENTAÇÃO COM SIMBIÓTICO EM PACIENTES COM ESTEATOEPATITE NÃO ALCÓOLICA

Ferolla SM, Silva LC, Armillato GNA, Pereira CAS, Ferrari MLA, Cunha AS, Martins FS, Couto CA, Ferrari TCA

Universidade Federal de Minas Gerais.

Doença hepática gordurosa não alcoólica é uma das doenças hepáticas crônicas mais prevalentes. Microbiota intestinal parece desempenhar papel na patogênese da esteatopatia não alcoólica (NASH) devido à liberação de lipopolissacarídeo (LPS), aumento da produção de etanol e ativação de resposta inflamatória. Neste contexto, realizamos ensaio clínico randomizado e controlado para avaliar eficácia da suplementação de simbiótico (3 meses) em pacientes com NASH comprovada por biópsia. Cinquenta pacientes foram divididos em dois grupos: grupo intervenção recebeu 10g de simbiótico/dia e orientação nutricional e grupo controle recebeu orientação nutricional. Grau de esteatose (avaliado pela medida da fração de intensidade de sinal de gordura [FISG] hepática por ressonância magnética), teste do hidrogênio expirado, níveis séricos de LPS e de adiponectina e parâmetros antropométricos e metabólicos, foram avaliados antes e após tratamento. Após suplementação observou-se redução na FISG (p=0,027), no peso corporal (p=0,06), no IMC (p=0,005), na medida da circunferência da cintura (p=0,001) e nos níveis de ácido úrico (p=0,006). Consumo energético foi semelhante entre os grupos. Suplementação com simbiótico associada à orientação nutricional melhorou a esteatose, reduziu peso corporal, IMC e medida da circunferência da cintura. Mais estudos são necessários para avaliar se estes efeitos são mantidos em longo prazo.

P-83. IMPAIRED AEROBIC CAPACITY AND CARDIAC AUTONOMIC CONTROL IN SEDENTARY POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)

Duarte SMB, Rezende REF, Stefano JT, Sa-Pinto AL, Roschel H, Gualano B, Carrilho FJ, Oliveira CP

Department of Gastroenterology (LIM07), University of São Paulo School of Medicine, Brazil.

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: Aerobic capacity indexes and cardiac autonomic control have been associated with cardiovascular risk in general populations. It is important to investigate whether these parameters are also impaired in Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients as compared with healthy controls. The aim of this study was to compare the aerobic capacity and cardiac autonomic control between postmenopausal women with or without NAFLD (CTRL) and investigate this relation according to hepatic severity. **METHODS:** Thirty-seven physically inactive postmenopausal women (age: 55.8±1.4 years; BMI: 33.0±0.7kg/m²) biopsy-proven NAFLD and twenty-four CTRL (age 55.8±0.7 years; BMI: 29.0±1.0 kg/m²) performed a cardiopulmonary exercise test to assess the aerobic capacity indexes [i.e., time at ventilatory anaerobic threshold (VAT), time at respiratory compensation point (RCP), time to exhaustion and maximal oxygen uptake (VO₂max)] and heart rate recovery of the first and second minutes after the end of the test (i.e., HRR1min and HRR2min). **RESULTS:** NAFLD patients showed lower time to exhaustion (11.2±0.3 vs. 12.5±0.4 min, p=0.026) and time at RCP (8.9±0.4 vs. 10.1±0.4 min, p=0.047) when compared to CTRL. Additionally, time at VAT presented a tendency to be lower in NAFLD patients when compared with CTRL (4.6±0.2 vs. 5.2±0.3 min, p=0.067). The HRR1min and HRR2min showed also a tendency to be lower in NAFLD patients compared with CTRL (p=0.05 and p=0.059, respectively). No significant changes were noted in the time at RCP between fibrosis degree 0/1/2 in comparison to degree 3/4 (8.5±2.5 vs. 10.2±1.8 min, p=0.078). HRR2min showed a tendency to be higher in fibrosis degree 0/1/2 when compared to fibrosis degree 3/4 (p=0.093). **CONCLUSIONS:** NAFLD patients showed lower aerobic capacity and an impaired cardiac autonomic control, which are indexes independently associated with risk of cardiovascular events. However, these findings require future investigations in large population-based studies.

P-85. OBESOS GRAVES COM DHGNA E CONSUMO DE ÁLCOOL: RELEVÂNCIA DA FERRITINA

Barros RK, Daltro CH, Alves ES, Freitas LA, Oliveira YPA, Cotrim HP

UFBA; NTCO/BA; FIOCRUZ.

INTRODUÇÃO: Fatores metabólicos, DHGNA e consumo de álcool (CA) são fatores de agressão hepática nos obesos graves, cujo diagnóstico antes da cirurgia bariátrica (CBA) não é fácil. Exames não invasivos são de interesse para detectar doenças hepáticas antes da cirurgia. **OBJETIVOS:** Avaliar quais exames bioquímicos podem contribuir na identificação da agressão hepatocelular prévios à CBA; avaliar a influência do CA associado à DHGNA. **MÉTODOS:** Estudo de corte transversal, incluiu obesos graves (IMC≥35kg/m²) submetidos à CBA e biópsia hepática (BH) em centro de tratamento da obesidade. Os pacientes foram avaliados através de questionário (dados demográficos e clínicos); exame físico e laboratorial (perfil hepático, lipídico, glicemia, insulina, AghBs, anti HCV, ferritina e saturação de transferrina), ultrassom e BH. Quanto à ingestão alcoólica foram divididos em 3 grupos: G1-CA≤20g/dia; G2-CA>20e≤40g/dia; G3-CA>40g/dia. Diagnóstico histológico: critérios de Kleiner/2011. **RESULTADOS:** Avaliados 110 obesos de setembro/13 a abril/14, IMC médio 41,2±4,6kg/m², média de idade 36,6±9,3 anos e 72% mulheres. A tabela 1 mostra os principais resultados e destaca que em relação ao CA, houve diferença significante apenas nos valores de ferritina. A análise histológica mostrou maiores valores de ferritina na presença de esteatopatia com ou sem fibrose quanto ao consumo alcoólico (tabela 2). **CONCLUSÕES:** A ferritina foi o único marcador sorológico significante para identificar agressão hepatocelular em obesos graves prévios à CBA. Nessa amostra a agressão hepática relacionada à DHGNA e fatores metabólicos teve também a participação do consumo alcoólico pelos pacientes.

Tabela 1. Características dos obesos com DHGNA e CA.

Variáveis/ Alcool	G1*(≤20g/dia)	G2*(>20 e ≤40g/dia)	G3*(≥40g/dia)	P**
GGT(U/L)	32(22-60)	24,5(19,2-66,5)	66(56-79)	0,54
AST(U/L)	23,8(20-33,5)	20(19-25)	26,5(17-34,7)	0,51
AL(U/L)	25,5(19,2-37,2)	23(21-33,5)	39,5(27,7-58,2)	0,24
BT (mg/dL)	0,5(0,34-0,71)	0,5(0,37-0,58)	0,4(0,33-0,55)	0,66
Ferritina(ng/mL)	56,1(37-216)	195,2(71,4- 284,1)	268,5(98,2- 494,2)	0,47
HOMA-IR	4,2(2,9-7)	5,3(2,8-6,4)	8,6(4,2-)	0,44

Tabela 2. Histologia dos obesos com DHGNA e CA.

Álcool/histologia hepática	NASH sem fibrose	NASH com fibrose	P**
G1*(≤20g/dia)	64,3(37-152,6)	139,8(56,6-269,2)	0,013
G2+G3*(≥20g/dia)	97,7(53,7-239,6)	291(246-427)	0,017

*Md(IQ).**p≤0,05

9.4 Anexo E – Artigo publicado com dados secundários

Título

Nonalcoholic steatohepatitis in morbid obese patients: coffee consumption vs. disease severity

Publicado

Ann Hepatol. 2016 May-Jun, 2016;15(3):350-355
PMID: 27049488



Nonalcoholic steatohepatitis in morbid obese patients: coffee consumption vs. disease severity

Raffaella K. Barros,^{***} Helma P. Cotrim,^{*} Carla Daltró,^{***} Erivaldo Alves,^{**}
Luiz AR de Freitas,^{***,****} Claudia Daltró,^{**} Yanaihara Oliveira^{*}

^{*} Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde (PPgMS) and
GNASH/CNPq-Faculdade de Medicina-Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador-Bahia, Brazil.

^{**} Núcleo de Tratamento e Cirurgia da Obesidade (NTCO), Salvador- Bahia, Brazil. ^{***} Faculdade de Medicina da Bahia (UFBA), Brazil.

^{****} Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz-Fundação Osvaldo Cruz, Salvador-Bahia, Brazil.

ABSTRACT

Introduction. Obesity correlates with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and occurs in 90 to 100% of severely obese individuals (body mass index [BMI] > 35 kg/m²). Coffee consumption (CC) has been associated with reduced progression of fibrosis in both hepatitis C infection and NAFLD; however, this topic is still under discussion when this liver disease affects severely obese individuals. **Objective.** To assess the association between CC, insulin resistance (IR) and histological NAFLD morbid obese patients. **Material and methods.** Cross-sectional study, including obese individuals undergoing bariatric surgery, liver biopsy and histological diagnosis between September 2013 and August 2014. The patients were classified into 3 groups according to their weekly CC: 0- 239.9 mL; 240-2099.9 mL and ≥ 2100 mL. **Results.** A total of 112 obese individuals were included (BMI = 41.9 ± 4.3 kg/m²), with a mean age of 34.7 ± 7.4 years; 68.6% were women. CC was reported by 72.3% of patients. There were no statistical significant differences between groups regarding the presence of IR (84.8% vs. 74.2% vs. 75.9%; p = 0.536). Progressively higher percentages of individuals with normal liver histology were observed (14.7% vs. 21.9% vs. 24.3%). NASH (65.7% vs. 70.3% vs. 57.5%) were observed among those who consumed greater coffee volumes (p = 0.812). In conclusion, obese individuals with elevated CC exhibited lower frequencies of NASH, although with no statistical significance in this sample.

Key words. NAFLD. NASH. Insulin resistance. Coffee. Liver disease.

INTRODUCTION

Obesity is currently one of the major public health problems in the world, with growing prevalence in all age groups and at all socioeconomic and cultural levels. Therefore, we are observing higher prevalence rates of obesity-related diseases, such as nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is considered the hepatic component of metabolic syndrome (MS).¹⁻⁴

One of the main factors responsible for the greater severity of liver tissue damage in obesity is insulin resistance (IR) syndrome and the consequent increases in intrahepatic free fatty acid and cholesterol levels. These factors induce cytotoxicity, mitochondrial dysfunction and oxidative stress, which, when combined with genetic predisposition, favor NAFLD progression to more severe forms, such as cirrhosis.⁵⁻⁷ In addition

to these factors, NAFLD severity is also affected by physical activity, alcohol consumption, fructose intake and smoking.⁸⁻¹²

Coffee is one of the most consumed beverages in the world and is part of millions of people's daily diets. Coffee has various components, such as caffeine, triacylglycerol, tocopherols, chlorogenic acid, cafestol, kahweol, and relevant antioxidant and anti-inflammatory properties; thus, it can have beneficial effects on metabolism.¹³⁻¹⁶

Recent studies support the hypotheses that coffee can affect the progression and can reduce the severity of hepatocellular aggression in liver diseases such as chronic hepatitis C and NAFLD.^{14,17-19} However, this topic is still under discussion, and it motivated this study, which aimed to assess the correlation between coffee consumption, IR and histological NAFLD severity in morbid obese patients (body mass index [BMI] ≥ 35 kg/m²).

Manuscript received: July 15, 2015.

Manuscript accepted: August 21, 2015.

DOI:10.5604/16652681.1198804.

MATERIAL AND METHODS

Design and sample population

This cross-sectional cohort study assessed obese patients undergoing bariatric surgery and liver biopsy during surgery between September 2013 and August 2014. This study was conducted according to the guidelines established in the Declaration of Helsinki. The project was approved by the Research Ethics Committee (Comitê de Ética em Pesquisa - CEP) of the School of Medicine of Bahia, and all of the participants signed an informed consent form.

The NAFLD diagnostic criteria included alcohol consumption < 20 g/day for women and < 30 g/day for men, with the exclusion of other liver diseases and histological diagnoses.

Patients' clinical assessment

All patients answered a questionnaire to quantify coffee consumption and to correlate the following variables: gender; age; NAFLD risk factors; alcohol consumption and factors related to other systemic and liver diseases. All patients were subjected to a full physical examination and complementary tests: liver, lipid and glycemic profiles, serum insulin, HBsAg, anti-HCV, ferritin, transferrin saturation index, abdomen ultrasound and liver biopsy.

Insulin resistance (IR) was assessed using the Homeostatic Model Assessment-IR (HOMA-IR).²⁰ HOMA-IR values ≥ 3 were considered IR.²¹ Diabetics were excluded from this assessment. Diabetes mellitus type 2 was defined as blood glucose levels over 126 mg/dL at two different time-points or blood glucose levels over 200 mg/dL after overload with 75 g of anhydrous glucose.²² High-density lipoprotein (HDL) cholesterol was calculated using the Friedewald equation $LDL = \text{total cholesterol} - (\text{HDL} + \text{triglycerides}/5)$, except for the individuals with TG levels over 400 mg/dL.²³ The diagnosis of MS was established according to the International Diabetes Federation (IDF) criteria.²⁴

Histological assessment

Using a Tru-Cut biopsy needle, a single surgeon performed liver biopsies during bariatric surgery. A single liver pathologist analyzed the tissue obtained. The histological diagnosis of NAFLD was established using the NASH Clinical Research Network/2011 criteria.²⁵

Coffee and caffeine consumption assessment

Patients were questioned about the consumption of coffee and other foods or beverages containing caffeine

during a typical week, two months before surgery, prior to the onset of changes due to the instructions provided regarding the patient's diet and preparation for the surgical procedure.

The amounts of coffee and other foods or of medication ingested were recorded on a table with all of the items about which the patients were asked. These data were used to calculate the amounts of coffee (in milliliters) and caffeine (in milligrams) ingested from coffee and other sources (i.e., tea, chocolate, soft drinks, energy drinks, and medications containing caffeine). The amount of caffeine in each type of coffee and caffeine-containing food was previously determined, considering the different types of coffee, such as espresso, filtered, soluble and decaffeinated.

Patients were classified into three groups according to their coffee consumption, with the amount of ingested coffee varying between 0.0- 239.9 mL, 240-2,099.9 mL and $\geq 2,100$ mL/week.

Statistical analysis

The analyses were conducted using the Statistical Package for the Social Sciences software (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA, Release 16.0.2, 2008). Data were analyzed and are expressed as mean values, standard deviations, medians (Mdns) and interquartile ranges (IQRs) according to the variables' distribution. Coffee consumption was considered the independent variable, and NAFLD was considered the dependent variable. To compare quantitative variables between groups, analysis of variance (ANOVA) or the Kruskal-Wallis test was used; for qualitative variables, Pearson's χ^2 test was used. All tests were two-tailed, and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

The patients were divided into tertiles for data analysis according to weekly coffee consumption. Clinical and biochemical characteristics and coffee consumption of the 112 obese patients assessed are included in tables 1 and 2.

Coffee consumption was reported by 72.3% (81) of patients. Fasting glucose, serum insulin, total and LDL cholesterol, liver enzymes (aspartate aminotransferase [AST], alanine aminotransferase [ALT], alkaline phosphatase [ALP] and gamma-glutamyltransferase [GGT]) and ferritin levels were not significantly different between groups (Table 2). These variables were similar when analyzing total caffeine consumption too.

There were no significant differences between groups regarding the presence of IR (84.8% vs. 74.2% vs. 75.9%; $p = 0.536$) (Table 1). Regarding the presence of MS, we observed that 41%⁴³ of individuals assessed did not meet

the diagnostic criteria. When analyzing the presence of MS according to coffee consumption, we did not note any differences between groups (51.6% vs. 33.3% vs. 39.5%, $p = 0.308$).

The table 1 shows the analysis of individual traits of MS in terciles with regard to weekly coffee consumption. Statistic significance was not finding. In descriptive analysis arterial hypertension was observed in 42.7% of the patients; diabetes or blood glucose > 99 mg/dL in 37%; HDL cholesterol < 40 mg/dL in men or < 50 mg/dL in women in 61%; and tryglicerides > 150 mg/dL in 39.8%. All severe obese patients presented central obesity.

Comparing the groups to evaluate the relationship between coffee consumption and NASH, it was observed a progressively higher percentage of individuals with normal liver histology (14.7% vs. 21.9% vs. 24.3%) and a lower percentage of NASH with ou without fibrosis (61.8% vs. 62.6% vs. 51.3%) among those who consumed a greater amount of coffee, although these differences did not reach statistical significance (Table 3).

The results were similar when total caffeine ingested was considered. There was no difference in caffeine ingestion when analyzing caffeine originating from coffee compared with that from other sources.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of 112 obese patients with regard to weekly coffee consumption.

Variables	Weekly coffee consumption			p
	First tertile, 38 (34%)	Second tertile, 36 (32%)	Third tertile, 38 (34%)	
Female	26 (68.4%)	25 (69.4%)	30 (78.9%)	0.530
Age (years)*	33.9 (7.8)	38.1 (9.9)	37.8 (9.6)	0.109
BMI (kg/m ²)*	41.4 (4.1)	40.8 (5.2)	41.1 (4.7)	0.859
Glycemia(mg/dL)†	98.5 (86.8 - 106.5)	93.5 (85.2 - 99.5)	95.5 (87.0 - 117.2)	0.299
Insulin (μU/mL)†	18.75 (14.1 - 26.2)	17.3 (13.9 - 29.5)	18 (13.4 - 23.0)	0.488
HOMA-IR†	5.1 (3.9 - 7.2)	3.7 (2.9 - 6.6)	3.8 (3.0 - 5.4)	0.231
Insulin resistance‡	84.8% 74.2%	75.9%	0.536	
TC (mg/dL)*	193.1 (36.1)	207.8 (36.6)	203.3 (59.6)	0.383
LDL (mg/dL)*	117.2 (31.7)	125.7 (36.0)	129.2 (45.1)	0.378
HDL (mg/dL)†	42.9 (37.2 - 54.5)	42.1 (36.0 - 51.8)	44.8 (38.7 - 52.0)	0.889
TG (mg/dL)†	127.7 (95.5 - 172.5)	151.0 (123.0 - 202.7)	126.0 (84.0 - 191.0)	0.081
Coffee (mL/week)†	0 (0 - 0)	840 (435 - 1680)	3360 (2730 - 3675)	0.000

* Mean values (standard deviations). † Median values (Q₁ - Q₃). ‡ HOMA-IR ≥ 3 was considered insulin resistance.

Table 2. Patients' liver profiles according to weekly coffee consumption.

Variables	Weekly coffee consumption			p
	First tertile, 38 (34%)	Second tertile, 36 (32%)	Third tertile, 38 (34%)	
Ferritin (ng/mL)*	82.4 (37.0 - 275.2)	140.9 (54.0 - 246.0)	93.3 (44.8 - 162.2)	0.210
ALP (U/L)*	125.5 (71.0 - 199.8)	89.0 (67.0 - 113.0)	84.5 (63.5 - 116.5)	0.555
AST (U/L)*	22.1 (19.0 - 30.5)	27 (17.2 - 39.0)	23.5 (18.5 - 31.5)	0.632
ALT (U/L)*	30.0 (21.6 - 39.5)	28.5 (18.8 - 42.2)	31.0 (22.2 - 49.0)	0.573
GGT (U/L)*	31.6 (25.4 - 61.7)	49.0 (32.0 - 68.5)	39.0 (23.5 - 57.0)	0.189
TB (mg/dL)*	0.50 (0.40 - 0.60)	0.46 (0.37 - 0.61)	0.50 (0.32 - 0.57)	0.815
DB (mg/dL)*	0.17 (0.10 - 0.20)	0.13 (0.07 - 0.20)	0.14 (0.04 - 0.22)	0.727

* Median values (Q₁ - Q₃).

Table 3. Histological diagnosis from severely obese patients and the relationship with coffee consumption.

Liver histology	Weekly coffee consumption			Total, n (%)
	First tertile, n (%)	Second tertile, n (%)	Third tertile, n (%)	
Normal	5 (14.7)	7 (21.9)	9 (24.3)	21 (20.4)
Steatosis	8 (23.5)	5 (15.6)	9 (24.3)	22 (21.4)
NASH	21 (61.8)	20 (62.6)	19 (51.3)	60 (58.3)
Without fibrosis	9 (26.5)	6 (18.8)	6 (16.2)	21 (20.4)
With fibrosis	12 (35.3)	14 (43.8)	13 (35.1)	39 (37.9)

Pearson χ^2 test. $p = 0.812$. Nine patients with non-specific histopathological abnormalities were excluded from analysis.

DISCUSSION

This study shows that severely obese individuals who reported greater coffee consumption had a less frequent histological diagnosis of steatohepatitis (NASH) with and without fibrosis; however, this difference was not statistically significant.

The protective role of coffee or caffeine in liver diseases is a subject that has garnered interest in the literature. Some studies show that coffee may favorably affect chronic VHC²⁶ and NAFLD⁵ hepatitis evolution. However, few studies have addressed NASH in severely obese individuals (BMI ≥ 35 kg/m²).

Birerdinc, *et al.*²⁷ conducted a study of the dietary profiles of NAFLD patients based on data from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) between 2001 and 2008 and suggested that coffee consumption may have a protective effect against NAFLD onset.¹³ However, information about coffee and caffeine consumption, demographic data, and clinical and laboratory parameters were obtained from recall surveys, which may have affected the results. In addition, individuals with high aminotransferase levels were considered as suffering from NAFLD. Finally, the authors observed that Afro-American ethnicity, male gender, obesity and coffee and water consumption were independently associated with NAFLD.

This study diverged from the aforementioned research in several aspects, which could explain the difference in the results. This study considered histological assessments, data collection was performed in person and directly with the patients, and most of the patients were women.

The correlation between the protective effect of coffee and the development of hepatic fibrosis was also assessed in a French study²⁸ that included 195 obese individuals referred for bariatric surgery and liver biopsy. There was no association between NASH and coffee consumption, and the results suggested a protective effect of coffee on hepatic fibrosis progression. The authors also observed a positive association between AST levels and NASH. However, they questioned the possibility that the common espresso coffee additive sucrose (composed of glucose and fructose) might have affected the results, as the prejudicial effect of fructose on NAFLD has been discussed.

The assessment of aminotransferase levels also did not reveal any significant differences between severely obese subjects when the results were stratified by coffee consumption. However, this finding may not be a relevant datum because severely obese subjects often exhibit normal levels of these enzymes. In addition, aminotransferase levels may be affected by the different diagnostic criteria used for NAFLD: some studies used ultrasonography for diag-

nosis, and others used liver histology. It is known that these methods have different accuracies in terms of diagnostic assessment.²⁸⁻³¹

These data differ from those reported by Modi, *et al.*,³² who observed an association between greater caffeine consumption, lower serum levels of AST, alkaline phosphatase and direct bilirubin, higher serum albumin levels and lower fibrosis severity in chronic liver diseases.

The effect of coffee consumption in IR was not observed in this study. These data differed from those of Catalano, *et al.*²⁹ and Gutiérrez-Grobe, *et al.*,³⁰ who observed inverse associations between coffee consumption and obesity, IR and liver steatosis. We should emphasize that NAFLD diagnosis was established by ultrasonography in these studies.

The differences between the results of this and other studies with regard to coffee consumption frequency, IR and hepatic changes may be attributed to the facts that there are several types of coffee from each region and different forms of preparation. In Brazil, e.g., filtered coffee (less concentrated) is more frequently consumed than espresso coffee, which is more concentrated.

Caffeine is the main compound of coffee and is present in other beverages and foods, such as soft drinks, tea and chocolates.¹³ Molloy, *et al.* found a negative correlation between hepatic fibrosis severity and coffee consumption and a positive association between the former and IR or diabetes without finding the same association with caffeine. This result suggests that coffee's beneficial properties to the liver are not restricted to the presence of caffeine.¹⁸

VamDam, *et al.* affirmed that coffee consumption is strongly protective against type 2 diabetes mellitus.^{33,34} Improvements in insulin sensitivity were observed in other studies and possibly affected the outcomes related to diabetes. However, it is extremely important to note that there is no uniformity between the HOMA-IR cutoff points used for IR diagnosis.

Therefore, the study shows that severe obese patients with a history of greater coffee consumption exhibited lower frequencies of NASH and fibrosis, although with no statistical significance in this sample.

ABBREVIATIONS

- **BMI:** body mass index.
- **CC:** coffee consumption.
- **CEP:** research ethics committee.
- **IDF:** International Diabetes Federation.
- **IR:** insulin resistance.
- **MS:** metabolic syndrome.
- **NAFLD:** nonalcoholic fatty liver disease.
- **NASH:** nonalcoholic steatohepatitis.

- **NHANES:** National Health and Nutrition Examination Surveys.

FINANCIAL SUPPORT

This study was supported by the Program for Centers of Excellence (Programa de Apoio a Núcleos de Excelência em Pesquisas [PRONEX]) - Bahia Research Foundation (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia [FAPESB]) - National Council for Scientific and Technological Development (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico [CNPq]). The funding sources did not participate in study design, data collection, analysis and interpretation, writing of the article or the decision to send it for publication.

DISCLOSURES

There are no conflicts of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the financial support of PRONEX - FAPESB - CNPq Group, and all students participants of these investigation: Sabrina Figueredo, Maria Clara Vieira, Daniela Velame, Ana Clara Vasconcelos, Alice Karoline de Oliveira.

REFERENCES

- Sun B, Karin M. Obesity, inflammation, and liver cancer. *J Hepatol* 2012; 56: 704-13.
- Karlas T, Wiegand J, Berg T. Gastrointestinal complications of obesity: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its sequelae. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27: 195-208.
- Cerović I, Mladenović D, Ješić R, Naumović T, Branković M, Vučević D, Aleksić V, et al. Alcoholic liver disease/nonalcoholic fatty liver disease index: distinguishing alcoholic from nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 899-904.
- Puppala J, Siddapuram SP, Akka J, Munshi A. Genetics of nonalcoholic fatty liver disease: an overview. *J Genet Genomics* 2013; 40: 15-22.
- Diehl AM. Hepatic complications of obesity. *Gastroenterol Clin N Am* 2010; 39: 57-68.
- Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 722-8.
- Serviddio G, Bellanti F, Vendemiale G. Free radical biology for medicine: learning from nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med* 2013; 65: 952-68.
- Lee M, Kowdley KV. Alcohol's effect on other chronic liver diseases. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 827-37.
- Zein CO, Unalp A, Colvin R, Liu YC, McCullough AJ, Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011; 54: 753-9.
- Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM, Unalp-Arida A, Donohue M, McCullough AJ, Schwimmer JB. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol* 2012; 57: 384-91.
- Rodriguez B, Torres DM, Harrison SA. Physical activity: an essential component of lifestyle modification in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 726-31.
- Vos MB, Lavine JE. Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 57: 2525-31.
- Chen S, Teoh NC, Chitturi S, Farrell GC. Coffee and non-alcoholic fatty liver disease: brewing evidence for hepatoprotection? *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 435-41.
- Yesil A, Yilmaz Y. Review article: coffee consumption, the metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1038-44.
- Butt MS, Sultan MT. Coffee and its consumption: benefits and risks. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2011; 51: 363-73.
- Cadden IS, Partovi N, Yoshida EM. Review article: possible beneficial effects of coffee on liver disease and function. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1-8.
- Saab S, Mallam D, Cox II GA, Tong MJ. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int* 2014; 34: 495-504.
- Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, Jones FJ, Torres DM, Harrison SA. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology* 2012; 55: 429-36.
- Bambha K, Wilson LA, Unalp A, Loomba R, Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Bass NM, et al. Coffee consumption in NAFLD patients with lower insulin resistance is associated with lower risk of severe fibrosis. *Liver Int* 2014; 34: 1250-8.
- Matthews DR. Insulin resistance and β -cell function - a clinical perspective. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 28-33.
- Kuwana B, Urayama O, Kawai K. Reference value and cut-off value for diagnosis of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Rinsho Byori [Jpn J Clin Pathol]* 2002; 50: 398-403.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
- Santos CE, Schrank Y, Kupfer R. Análise crítica dos critérios da OMS, IDF e NCEP para síndrome metabólica em pacientes portadores de diabetes melito tipo 1 [Critical analysis of WHO, IDF and NCEP criteria for metabolic syndrome in patients with type 1 diabetes mellitus]. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53: 1096-102.
- Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011; 53: 810-20.
- Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL, Ghany MG, Curto TM, Shiffman ML, Lee WM, et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 50: 1360-9.
- Birerdinc A, Stepanova M, Pawloski L, Younossi ZM. Caffeine is protective in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 76-82.
- Anty R, Marjoux S, Iannelli A, Patouraux S, Schneck AS, Bonnafous S, Gire C, et al. Regular coffee but not espresso

- drinking is protective against fibrosis in a cohort mainly composed of morbidly obese European women with NAFLD undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2012; 57: 1090-6.
29. Catalano D, Martines GF, Tonzuso A, Pirri C, Trovato FM, Trovato GM. Protective role of coffee in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3200-6.
 30. Gutiérrez-Grobe Y, Chávez-Tapia N, Sánchez-Valle V, Gaviñanes-Espinar JG, Ponciano-Rodríguez G, Uribe M, Méndez-Sánchez N. High coffee intake is associated with lower grade nonalcoholic fatty liver disease: the role of peripheral antioxidant activity. *Ann Hepatol* 2012; 11: 350-5.
 31. de Moura Almeida A, Cotrim HP, Barbosa DB, de Athayde LG, Santos AS, Bitencourt AG, de Freitas LA, et al. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1415-8.
 32. Modi AA, Feld JJ, Park Y, Kleiner DE, Everhart JE, Liang TJ, Hoofnagle JH. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology* 2010; 51: 201-9.
 33. van Dam RM. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008; 33: 1269-83.
 34. van Dam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2005; 294: 97-104.

Correspondence and reprint requests:

Helma Pinchemel Cotrim, M.D., Ph.D.

Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos - UFBA. Rua Augusto Viana, s/n, 5o. andar, Canela, Salvador - Bahia, CEP 40110-060, Brazil.

Tel. and Fax: +55 71 3276 2373

E-mail: helmacotrim@gmail.com

Your Submission

De: **em.annhepatol.0.447e95.45880827@editorialmanager.com** em nome de
em@editorialmanager.com
Enviada: quarta-feira, 15 de julho de 2015 16:43:10
Para: raffaellarbarros@hotmail.com

You are being carbon copied ("cc:'d") on an e-mail "To" "Helma P. Cotrim"
helmacotrim@gmail.com
CC: raffaellarbarros@hotmail.com, carlahcd@terra.com.br, nucleo@ntco.com.br,
freitas.luizar@gmail.com, csdaltro@terra.com.br, ypinchemel@gmail.com

Ref.: Ms. No. ANNHEPATOL-D-14-00207R3
Nonalcoholic steatohepatitis in severely obese subjects: coffee consumption vs. disease se
Annals of Hepatology

Dear Dr. Cotrim,

I am pleased to tell you that your work has now been accepted for publication in Annals of Hepatology.

It was accepted on 07/15/2015.

Comments from the Editor and Reviewers can be found below.

Thank you for submitting your work to this journal.

Sincerely,

Nahum

Prof. Nahum Méndez-Sánchez, MD, MSc, PhD, FACG, AGAF.
Editor in Chief
Annals of Hepatology

Comments from the Editors and Reviewers:

Manuscript accepted according to reviewers' comments.