DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA: ATUALIZAÇÃO SOBRE A FISIOPALOGIA

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: UPDATE ON PHYSIOPATHOLOGY

Débora Gonçalves da Silva, Josué da Silva Brito, Beatriz Francisco Barbosa Rodrigues, Daniele Martins Afonso e Angélica Amorim Amato

DOI - 10.5935/2236-5117.2015v52n3/4a04

RESUMO

Objetivo. Revisar a fisiopatologia da doença hepática gordurosa não alcoólica com destaque para novos aspectos relacionados a resistência insulínica como ácidos biliares e microbiota intestinal.

Método. Revisão de literatura nas bases Pubmed e Lilacs, utilizando-se os termos patogênese e fisiopatologia da doença hepática gordurosa não alcoólica.

Resultados. A doença hepática gordurosa não alcoólica será a maior causa de morbimortalidade hepática nos próximos vinte anos. O espectro dessa doença engloba um processo contínuo e complexo que envolve a simples deposição de gordura, com possível curso para inflamação, denominada esteato-hepatite e risco de fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular. A compreensão dos detalhes envolvidos no processo de patogênese e fisiopatologia, interessando diversos mecanismos ligados a sinalização insulínica, mobilização de lipídios do tecido adiposo, betaoxidação mitocondrial, lipogênese “de novo”, endotoxinas bacterianas por alteração na microbiota intestinal, mudança de perfil de ácidos biliares – pode elucidar como ocorre aumento do influxo hepático de ácidos graxos livres e a dificuldade em sua depuração. Essas alterações levam a um estado de inflamação sistêmica estéril de baixo grau, característica em comum que justifica a íntima associação de doença hepática gordurosa não alcoólica com os demais componentes da síndrome metabólica (obesidade, diabetes melito tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia), sinalizando que o fígado possa atuar como órgão endócrino.

Conclusão. A compreensão da complexa fisiopatologia da doença hepática gordurosa não alcoólica poderá levar ao encontro de terapias medicamentosas, uma vez que, até o momento, permanece como padrão-ouro a mudança de estilo de vida, estímulo à perda de peso e abandono do sedentarismo.

Palavras-chave. Hepatopatia gordurosa não alcoólica; obesidade; diabetes mellitus tipo 2; síndrome metabólica

Débora Gonçalves da Silva – médica, endocrinologista, coordenadora do ambulatório de Endocrinologia no Centro Universitário Atenas, Paracatu-MG; mestre e doutoranda em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília

Josué da Silva Brito – acadêmico do Curso de Medicina no Centro Universitário Atenas (UniAtenas), Paracatu-MG

Beatriz Francisco Barbosa Rodrigues – acadêmica do Curso de Medicina no Centro Universitário Atenas (UniAtenas), Paracatu-MG

Daniele Martins Afonso – acadêmica do Curso de Medicina na Escola Superior em Ciências da Saúde (ESCS), Brasília-DF

Angélica Amorim Amato – médica, endocrinologista, doutora, docente da Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília

Correspondência: Débora Gonçalves da Silva. Rua Lindolfo Carneiro, nº 159, Centro, CEP 38770-000, João Pinheiro-MG.

Internet: deboraendocrino@yahoo.com

Conflito de interesses: nenhum, segundo declaração dos autores.

ABSTRACT

Objective. To review the pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease with emphasis on the new aspects related to insulin resistance, such as bile acids and intestinal microbiota.

Method. Review of literature on the bases Pubmed and Lilacs using the terms pathogenesis and pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease.

Results. Non-alcoholic fatty liver disease will be the major cause of liver morbidity and mortality in the next twenty years. The spectrum of non-alcoholic fatty liver disease involves a continuous and complex process involving simple deposition of fat, with possible evolution to inflammation, called steatohepatitis and risk of progression to fibrosis,

cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The understanding of the details involved in the process of pathogenesis and pathophysiology, including several mechanisms related to insulin signaling, lipid mobilization of adipose tissue, beta mitochondrial oxidation, de novo lipogenesis, bacterial endotoxins due to alteration in the intestinal microbiota, bile acids pattern changes, may elucidate how there is an increase in the hepatic influx of free fatty acids and the difficulty in its clearance. These changes lead to a low grade sterile systemic inflammation, a common feature that justifies the close association of non-alcoholic fatty liver disease with other components of the metabolic syndrome (obesity, type 2 diabetes mellitus, systemic arterial hypertension, dyslipidemia), signaling that the liver can act as an endocrine organ.

Conclusion. *The understanding of the complex of the pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease can lead to the encounter of drug therapies, since, to date, the gold standard treatment remains the lifestyle change by stimulating weight loss and abandoning sedentary lifestyle.*

Key words. *Non-alcoholic fatty liver disease; obesity; type 2 diabetes mellitus; metabolic syndrome*

INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é um grande termo que envolve desde a simples deposição de tecido adiposo no fígado a um progressivo processo de esteatose hepática associado a hepatite, fibrose, cirrose e, em alguns casos, carcinoma hepatocelular.

A primeira descrição da doença hepática gordurosa ocorreu em 1980 por meio de biópsia hepática que mostrou esteatose macrovesicular, inflamação lobular e periportal, e os achados de dano celular e fibrose que descrevem o diagnóstico de esteato-hepatite gordurosa não alcoólica (EHGNA). Para ser significativa, a esteatose deve envolver mais de 5% do parênquima hepático.¹ Em seu estágio inicial, não há evidência de lesão ao hepatócito. Por outro lado, a EHGNA designa uma definição histológica na qual há um processo necroinflamatório por lesão de hepatócitos em um contexto de esteatose. O risco de progressão de DHGNA para EHGNA pode ser estimado em até 44% conforme estudos realizados por intermédio de biópsias seriadas realizadas durante cinco anos.²

A obesidade é a doença crônica não transmissível mais prevalente no século XXI. Essa condição é fator de risco independente para deposição de triglicérides nos hepatócitos, e consequente doença hepática

gordurosa não alcoólica. Atualmente, cerca de um bilhão de pessoas são afetadas pela doença em todo o mundo. Não pode ser considerada uma doença apenas prevalente em países ocidentais ricos, pois elevadas taxas da doença são relatadas no Oriente Médio (32%) e na América do Sul (31%) seguidas pela Ásia (27%). A prevalência nos EUA é estimada em 24%, na Europa em 23%, e são relatadas taxas de 14% na África.^{3,4}

Em consonância com o aumento mundial da prevalência de seus fatores de risco principais, como diabetes, obesidade e idade, ocorre o aumento na prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica. Dessa forma, os últimos estudos mostram prevalência global desse distúrbio estimada em cerca de 25%.³

Os fatores de risco de seu desenvolvimento são vários, incluindo-se resistência à insulina, diabetes melito tipo 2, etnia (hispânicos e norte-americanos, em comparação com afro-americanos), homozigose para o polimorfismo rs738409 do gene que codifica a PNPLA3 (proteína 3 domínios fosfolipase semelhante a patatina) especialmente entre hispânicos, sexo (critério ainda conflitante, parece ser mais grave em mulheres), filhos de gestantes diabéticas, obesidade na infância, dieta (consumo de carne vermelha, grãos refinados, pastelaria, bebidas açucaradas), síndrome de ovários policísticos, síndrome da apneia obstrutiva do sono, variante do gene TM6SF2 (envolvido na secreção de VLDL) em europeus, afro-americanos e hispânicos.^{5,6}

MÉTODO

Realizou-se pesquisa nas bases Pubmed e Lilacs utilizando-se os termos “doença hepática gordurosa não alcoólica”, “esteato-hepatite não alcoólica”, “fisiopatologia”, “patogênese”, “microbiota” e “resistência à insulina”. Os estudos foram limitados aos últimos cinco anos, sendo incluídos artigos disponibilizados na íntegra em meio eletrônico, redigidos em língua inglesa. Para esta revisão bibliográfica narrativa, foram incluídos 38 artigos.

RESULTADOS

Patologia

A esteatose com acometimento de menos de 5% do parênquima hepático não é considerada clinicamente significativa. Em adultos, a esteatose estabelece um padrão de acometimento centrolobular e, em crianças, a zona periportal é inicialmente a mais acometida. A degeneração espumosa alcoólica é a característica da esteatose microvesicular. As gotículas de lipídios são constituídas de um núcleo de triacilglicerol com ésteres de colesterol ou sem estes e uma monocamada periférica de fosfolipídios.^{1,2}

A esteatose é classificada histologicamente como leve quando atinge 5% até 33% do parênquima hepático, moderada de 34% a 66% e grave acima de 66%. Quando não abundante se concentra na zona centrolobular do hepatócito (zona 3) e, quando mais intensa, localiza-se na área panacinar. O acometimento da zona periportal (zona 1) relaciona-se com progressão para cirrose e leva à distribuição irregular ou perda completa de gorduras esteatóticas. A inflamação e ou fibrose caracteriza-se por infiltrado inflamatório crônico mononuclear, poucas células plasmáticas e monócitos. O lipogranuloma hepático trata-se do hepatócito esteatótico central ou gota de gordura e acúmulo periférico de células mononucleares ou macrófagos. As células de Kupffer (macrófagos hepáticos) correlacionam-se com o grau de atividade necroinflamatória, lesão e fibrose. De fato, esta é a célula que comanda e regula esses processos de lesão e inflamação e estoque de triglicérides hepáticos.^{1,2,6,7}

A esteato-hepatite consiste em hepatócitos balonizados com esteatose e inflamação; são encontrados tipicamente na zona centrolobular. A aparência de balão ocorre por estresse oxidativo dos microtúbulos, perda do filamento intermediário do citoesqueleto, retenção de fluido, modificação para pequeno teor de gordura e dilatação do retículo endoplasmático. Os corpúsculos de Mallory-Denk (inclusões patológicas no citoplasma) caracterizados por núcleos glicogenizados, lipogranulomas acinares, megamitocôndria, fibrose pericelular e corpos acidófilos são frequentemente vistos na esteato-hepatite gordurosa não alcoólica, mas não são necessários para o diagnóstico.^{1,2}

A fibrose também tem aparência característica de lesões precoces mostrando uma deposição perissinusoidal na zona 3. As fibras de colágeno podem ser vistas cercando os hepatócitos em lesões mais avançadas. Evidências sugerem que a fibrose portal em associação com a pericentral é um componente central para a estadia de hepatite com fibrose e posterior cirrose. A coloração realizada com o corante tricromo de Masson é útil na identificação de fibrose precoce em esteato-hepatite gordurosa não alcoólica.^{1,2}

Fisiopatologia

A fisiopatologia envolve o acúmulo de ácidos graxos livres (AGL) e triglicerídios como alteração inicial e tem sido atribuída, pelo menos em parte, à resistência insulínica e à obesidade. A disfunção do tecido adiposo na obesidade, diabetes melito tipo 2 e doença hepática gordurosa não alcoólica envolve um prejuízo no metabolismo da glicose e lipídios por dois mecanismos, ou seja, a gordura

como órgão endócrino com liberação de várias citocinas derivadas dos adipócitos e a deposição de gordura ectópica induzida por ácidos graxos livres e lipotoxicidade. Estresse oxidativo, inflamação hepática, disfunção mitocondrial, citocinas pró-inflamatórias desequilibradas, fibrose, resistência à insulina, hiperinsulinemia, ácidos graxos livres plasmáticos, fígado gorduroso e lesão de hepatócitos são condições que apoiam o desenvolvimento da esteato-hepatite gordurosa não alcoólica e fibrogênese.⁸⁻¹¹ A disfunção do tecido adiposo em doença hepática gordurosa não alcoólica tem sido associada a redução do catabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA) e ácidos graxos. Essa alteração está inversamente relacionada aos teores séricos de BCAA e de conteúdo hepático de gordura.⁸

A teoria mais aceita como fisiopatologia da doença hepática gordurosa não alcoólica descreve a agressão em duas etapas ("two-hit" theory), segundo a qual condições como sedentarismo e dieta levariam ao fígado gorduroso (primeiro *hit*) e, posteriormente, uma segunda agressão (segundo *hit*) causada por estresse oxidativo.² No entanto, o conhecimento atual revela que a doença manifesta-se de forma heterogênea e vários outros mecanismos moleculares possíveis contribuem para desenvolvimento de esteato-hepatite e, apesar de parecer um processo contínuo, pode ser reversível e ou permanecer estável por alguns anos.¹²

O envolvimento do *background* genético foi avaliado por estudos de associação genômica ampla (GWAS). O GWAS identificou polimorfismos em numerosos genes, como PNPLA3 e o membro 2 da superfamília da transmembrana 6 (TM6SF2) que mais se correlacionam com a doença hepática gordurosa não alcoólica. A variante PNPLA3 rs738409 (I148M) tem frequência alélica de 49% em hispânicos, 23% em ancestralidade europeia e 17% em afro-americanos, que é muito mais alta do que a de TM6SF2. O polimorfismo rs58542926 (E167K) de TM6SF2 foi visto em 7% em europeus, 4% em hispânicos e 2% em afro-americanos. Indivíduos com essas variantes têm um risco maior de desenvolver doença hepática gordurosa não alcoólica – PNPLA3 rs738409: *odds ratio* (OR) 3,26 (nível de confiança 95%; intervalo de confiança 2,11-7,21); TM6SF2 rs58542926: OR 2,13 (nível de confiança 95% e intervalo de confiança 1,36-3,30).¹²

Metabolismo lipídico e glicídico na doença hepática gordurosa não alcoólica

A lipólise do tecido adiposo, em processo regulado por insulina, constitui a principal fonte (60%-80%) de ácidos graxos para o fígado. A chamada de lipogênese

“de novo” (LDN) hepática, que consiste na síntese realizada a partir de glicose e frutose, responde por 5% dos ácidos graxos hepáticos, os demais 15% são oriundos da dieta.¹³ Os ácidos graxos livres, no fígado, podem seguir três destinos: a-oxidação, exportação por meio de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) ou armazenados em gotículas nos hepatócitos. Alguns intermediários lipídicos, como diacilglicerol, apresentam lipotoxicidade, sendo causa de disfunção hepática.¹²

Estudos recentes mostram que há uma disfunção na beta-oxidação mitocondrial, devida à ação do malonil-CoA, um dos substratos da lipogênese “de novo”, que inibe a ação da carnitina palmitoiltransferase-1, que medeia a entrada de ácidos graxos de cadeia longa na mitocôndria. Essa alteração favorece o armazenamento de lipídios e leva à oxidação peroxissomal, produtora de espécies reativas de oxigênio (EROs) e outros subprodutos tóxicos, causadores de dano mitocondrial. As EROs também podem induzir inflamação e apoptose.^{14,15}

Leptina, peptídeo análogo ao glucagon 1 e grelina também exercem papel fisiopatológico na doença hepática gordurosa não alcoólica. A leptina, uma citocina secretada pelo tecido adiposo, apresenta-se em concentrações aumentadas e exerce ações sobre gliconeogênese, redução da captação de glicose e, portanto, agrava a hiperinsulinemia, além de exercer efeitos pró-inflamatórios. O peptídeo análogo ao glucagon 1 (GLP-1), uma incretina intestinal, com ações no estímulo à secreção de insulina e inibição de glucagon, apresenta redução da expressão de seus receptores (GLP-1 R) na doença hepática gordurosa não alcoólica. A grelina, um hormônio gástrico e duodenal, em sua forma acilada (biologicamente ativa), tem efeito redutor de citocinas como interleucina 1 (IL-1), IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF-). Sua forma desacilada não exerce esses efeitos. Alguns estudos demonstraram redução na relação grelina

acilada-desacilada na obesidade e na doença hepática gordurosa não alcoólica.¹⁶

A figura traz a fisiopatologia simplificada da doença hepática gordurosa não alcoólica e resistência à insulina.

Microbiota intestinal

A microbiota intestinal, constituída por 10¹¹ a 10¹⁴ bactérias, é capaz de produzir diferentes metabólitos atuantes na interação intestino-fígado. No contexto da obesidade, a microbiota, diante do excesso de nutrientes, sofre com sobrecarga do retículo endoplasmático desencadeando resposta às proteínas mal enoveladas, com piora da resistência insulínica por uma série de mecanismos inclusive a ativação do terminal c-Jun-N-kinase e inflamação. Essa microbiota é um dos pontos-chave para o desenvolvimento da doença hepática gordurosa não alcoólica, pois influencia não apenas a absorção e a disposição dos nutrientes, mas também condiciona a inflamação hepática, favorece e disponibiliza os *toll-like-receptors* (TLRs) os quais estimulam as células hepáticas à produção de citocinas pró-inflamatórias.^{2,4,8,17,18}

Várias relações estão estabelecidas entre a doença e as alterações da microbiota. Aumento da permeabilidade a metabólitos, modificação do padrão da microbiota, produção de etanol endógeno e outros metabólitos são mecanismos intrincados no metabolismo lipídico, glicídico e no processo inflamatório.^{18,19}

Na doença, o gênero *Ruminococcus* encontra-se em número aumentado, produz maior processo de fermentação e, por conseguinte, maior produção de etanol endógeno, correlacionado a maior estresse oxidativo e processo inflamatório.¹⁷

Os gêneros *Clostridium*, *Bacteroides*, *Actinomyces* e *Fusobacterium*, produtores de catabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada, também são correlacionados à fisiopatologia, visto que a disfunção do tecido adiposo em doença hepática gordurosa não alcoólica é associada a redução do catabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada e ácidos graxos.^{15,17,18}

Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) são os principais metabólitos produzidos pelas bactérias intestinais, destacando-se entre eles o acetato, o butirato e o propionato, constituindo fonte de energia para o epitélio de regulação imunitária e no metabolismo lipídico e glicídico, modulando a liberação de peptídeo semelhante a glucagon 1. Atuam por meio dos receptores acoplados à proteína G – GPR41 e GPR43 –, levando à liberação de anorexígenos e

Figura. Aspectos resumidos da fisiopatologia da doença hepática gordurosa não alcoólica.

sensibilizantes à insulina.¹⁸⁻²³ Seu papel imunitário se dá principalmente pela promoção da conversão de linfócitos T regulares, Th1 e Th17 – liberador de interleucina 17, substância pró-inflamatória e redutora da sensibilidade hepática e periférica à insulina. Os padrões Th1 e Th17 são encontrados em maior número nas fezes do obeso e do indivíduo com doença hepática gordurosa não alcoólica.^{24,25}

Maior permeabilidade em acometidos pela doença hepática gordurosa não alcoólica, resultante de disfunção juncional, ocasiona aumento do aporte de produtos bacterianos na circulação portal e translocação bacteriana, o que inicia cascatas pró-inflamatórias e produção de fator nuclear kappa – NF- κ – e TNF-. O processo inflamatório conecta-se também à elevação do teor da leptina e, por conseguinte, em maior poder inflamatório de lipopolissacarídeos (LPS), ao incrementar a liberação de citocinas por células de Kupffer ativadas pelos LPS.^{22,23}

Trimetilamina e derivados de triptofano foram correlacionados com a doença. A trimetilamina, oriunda da metabolização da colina, no fígado, é oxidada em trimetilamina-N-óxido, um produto pró-inflamatório redutor da tolerância à glicose e da sensibilidade à insulina.^{17,18} Os derivados de triptofano são produzidos por *Bacteroides*, *Clostridium* e *Eubacterium*. A principal molécula, indol-3-acético (I3A) diminui a resposta inflamatória.^{17,26} Na exposição de macrófagos in vitro ao indol-3-acético, houve redução de RNA mensageiro de TNF-, interleucina 1 e proteína quimiotática para monócitos 1, menor migração de macrófagos, mecanismo ligado à progressão da doença, e à deposição de ácidos graxos, mesmo que em condições inflamatórias. Uma dieta gordurosa, entretanto, reduz os metabólitos derivados do triptofano na microbiota.²⁷

A bactéria *Helicobacter pylori* também tem sido associada como fator de risco à doença hepática gordurosa não alcoólica.²⁸ Em metanálise realizada por Mantovani e colaboradores, houve risco entre os portadores de *H. pylori* com *odds ratio* de 1,20 (nível de confiança 95%, intervalo de confiança 1,07-1,35). Os mecanismos dessa associação, porém, não estão claros.²⁹

Em síntese, a distribuição heterogênea, característica da microbiota intestinal, eleger o cólon como o local com maior densidade, devido às condições favoráveis à proliferação de microrganismos, caracterizados por lenta periodização, ausência de secreção intestinal e presença de um bom suprimento nutricional. A disbiose provoca supercrescimento bacteriano, produção de toxinas e aumento da permeabilidade intestinal, resultando em alterações nos efeitos imunitários e

hormonais. A microbiota e seus metabólitos derivados contribuem para o desenvolvimento da doença hepática gordurosa não alcoólica por aumento da permeabilidade intestinal que estimula a absorção de monossacarídeos do lúmen intestinal, levando à translocação bacteriana. As endotoxinas produzidas por essas bactérias penetram na veia porta e diminuem a secreção de fator adipocitário induzido pelo jejum (FIAF), o que aumenta a atividade da lipoproteína lipase (LPL), promovendo a síntese de novos ácidos graxos e a produção de triglicerídios e ativando receptores *toll-like* inflamatórios nos hepatócitos.²¹

Ácidos biliares

Os ácidos biliares (ABs) são os maiores componentes orgânicos da bile e são sintetizados a partir do colesterol no fígado e desempenham um papel importante na eliminação do colesterol e absorção de lipídios. Dois ácidos biliares primários, ácido cólico (AC) e ácido quenodesoxicólico (ACDC), são sintetizados a partir do colesterol no fígado. Após serem secretados para o intestino delgado através do ducto biliar, o ácido desoxicólico (ACD), o ácido litocólico (ALC) e o ácido ursodesoxicólico (AUDC), que são considerados ácidos biliares secundários, são convertidos a ácidos biliares primários pela ação da flora intestinal. Estudo conduzido por Sugita e colaboradores com avaliação do perfil de ácidos biliares em 150 indivíduos, incluindo-se doentes com vírus da hepatite C (n = 44), vírus da hepatite B (n = 23), doença hepática alcoólica (n = 21), doença das vias biliares (n = 20), doença hepática gordurosa não alcoólica (n = 13) e outras doenças do fígado (n = 29) mostrou que as concentrações séricas de ácido glicodesodesoxicólico e ácido ursodesoxicólico foram significativamente maiores no grupo com doença hepática alcoólica, sugerindo que este perfil possa ser um diferencial entre as doenças.³⁰

Na última década, os ácidos biliares mostraram desempenhar um papel central na homeostase metabólica, também afetando a sensibilidade à insulina. Os efeitos de sensibilização à insulina dos ácidos biliares são mediados por via da interação com seu receptor farnesoide X (FXR). Resistência à insulina, o principal fator de risco de ocorrer doença hepática gordurosa não alcoólica está associado ao deslocamento do perfil de ácidos biliares circulantes em direção a um perfil mais tri-hidroxílico, que tem efeitos agonistas de receptor farnesoide X mais fracos (taurocólico e cólico) em comparação com os ácidos biliares mais hidrofóbicos (quenodesoxicólico e litocólico).³¹

O receptor farnesoide X é um regulador-chave nuclear que controla vários processos do metabolismo

hepático. A doença hepática gordurosa não alcoólica tem provado estar associada a uma atividade anormal de receptor farnesoide X. O principal traço histopatológico da doença hepática gordurosa não alcoólica é a fibrose hepática, que é dependente da ativação das células estreladas hepáticas. O receptor farnesoide X é expresso nessas células, regula sua ativação e desempenha um papel fundamental no processo fibrogênico.³²

Estudo conduzido por Legry e colaboradores revelou correlação dos ácidos biliares com resistência insulínica e apenas o ácido glicólico teve correlação com esteatose ($r = 0,29$, $P = 0,03$). A avaliação de 86 pacientes obesos (índice de massa corpórea médio de $31,9 \text{ kg/m}^2$), 24 controles, 25 com doença hepática gordurosa não alcoólica e 37 com esteato-hepatite gordurosa não alcoólica, encontrou sobrecarga intra-hepática de ácidos biliares, e a sinalização de expressão hepática de receptor farnesoide X foi medida por concentrações de fator de crescimento de fibroblastos 19 (FGF 19) estava reduzida em indivíduos com esteato-hepatite gordurosa não alcoólica com fibrose estágio 2 em diante.³³

Os ácidos biliares também atuam no receptor de ácidos biliares acoplado à proteína G, GPBAR1 (TGR5). A ação nesse receptor inibe a produção de citocinas por células de Kupffer induzidas por lipopolissacarídeos, induz a produção de peptídeo semelhante ao glucagon-1, há maior consumo energético e menor ganho de peso corporal. A desregulação de ácidos biliares interfere nessa sinalização.³⁴

Resistência insulínica seletiva, inflamação sistêmica e remodelação vascular

A falha da insulina em regular o metabolismo da glicose não indica falha em regular outras vias. Dessa forma, a via de sinalização da insulina, agredida pela resistência insulínica relacionada à obesidade, exerce mecanismo primordial tanto em doenças metabólicas quanto cardiovasculares. No contexto dessas doenças, a via de sinalização da insulina fostatidilinositol 3 (insulina, receptor de insulina, Pi3K, Akt) encontra-se em *down-regulation*, e a via mitogênica, regulada pela proteína quinase associada a mitógenos (MAP-K) encontra-se com atividade aumentada. Essa inversão de ativação das vias determina uma “resistência insulínica seletiva” e medeia a resposta pró-aterosclerótica pela ativação da sinalização da MAP-K. A ativação dessa sinalização por meio da hiperinsulinemia e a “resistência insulínica seletiva” criada, induz a remodelação vascular que leva a vasoconstrição, proliferação e migração de células vasculares. O estresse metabólico induz acúmulo de lipídios e

inflamação crônica estéril no músculo esquelético contribuindo com a resistência insulínica sistêmica.³⁵

História natural

A doença hepática gordurosa não alcoólica é um distúrbio multifatorial complexo que envolve uma série de fatores genéticos, metabólicos e ambientais. A doença está intimamente associada à resistência a insulina, síndrome metabólica, obesidade, diabetes e a muitas outras afecções. A pior evolução da doença correlaciona-se com o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, o quinto câncer mais comum e a terceira causa de mortalidade relacionada ao câncer nos EUA.^{1,2}

Para avaliação dos fatores relacionados a progressão, McPherson e colaboradores avaliaram 108 pacientes com biópsia seguidos por 6,6 anos. Entre os 81 pacientes com esteato-hepatite na biópsia inicial, 75 (93%) ainda apresentavam esteato-hepatite gordurosa não alcoólica no seguimento, e seis haviam regredido à doença hepática gordurosa não alcoólica. Entre os 27 pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica na linha de base, 12 (44%) pacientes desenvolveram esteato-hepatite gordurosa não alcoólica nas biópsias de acompanhamento. O principal fator associado com mudanças significativas no escore de avaliação entre as biópsias hepáticas foi a mudança no índice de massa corporal com $rs = 0,23$ ($p = 0,026$). No acompanhamento, a adiposidade do paciente medida pelo índice aumentou significativamente (média de $34,9 \pm 5,0$ vs. $33,9 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$; $p = 0,004$). Os pacientes foram mais propensos a ter diabetes melito do tipo 2 (65% vs. 48%, $p < 0,001$) assim como fibrose hepática mais avançada.³⁶

Para o diagnóstico de doença hepática gordurosa não alcoólica, a exclusão do uso de álcool é fundamental e os critérios para isso incluem consumo inferior a 30 gramas/dia em dez anos para homens e inferior a 20 gramas por dia para mulheres. O diagnóstico consiste em achado de esteatose em exames de imagem ou avaliação histopatológica, exclusão de etiologia viral ou outras doenças crônicas hepáticas. A dosagem de biomarcadores como citoqueratina 18 no momento da avaliação histopatológica tem associação significativa com doença em progressão.^{37,38}

É crucial examinar a progressão da doença e os fatores que determinam a evolução de doença hepática gordurosa não alcoólica para esteato-hepatite gordurosa não alcoólica, fibrose e cirrose. Embora a fibrose pareça estar associada à progressão natural da doença hepática gordurosa não alcoólica ao longo do

tempo, os pacientes podem permanecer estáveis por vários anos, estabelecendo uma janela potencial para intervenção. Não há, até o presente momento, uma terapia medicamentosa segura, eficaz e específica para doença hepática gordurosa não alcoólica.^{34,35}

CONCLUSÃO

A compreensão da complexa da fisiopatologia da doença hepática gordurosa não alcoólica poderá levar ao encontro de terapias medicamentosas, uma vez que, até o momento, permanece como padrão-ouro a mudança de estilo de vida estimulando-se a perda de peso e abandono do sedentarismo.

Agradecimento: ao Professor Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta pelos ensinamentos, convite e disponibilidade.

REFERÊNCIAS

- Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: an expanded review. *World J Hepatol.* 2017;16:715-32. DOI: 10.4254/wjh.v9.i16.715.
- Lindenmeyer CC, McCullough AJ. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease – an evolving view. *Clin Liver Dis.* 2018;22(1):11-21. DOI:10.1016/j.cld.2017.08.003.
- Iqbal U, Perumpail BJ, Akhtar D, Kim D, Ahmed A. The epidemiology, risk profiling and diagnostic challenges of nonalcoholic fatty liver disease. *Medicines (Basel).* 2019;1(6):41-60. DOI: 10.3390/medicines6010041.
- Yao Y, Cai J, She Z, Li H. Insights into the epidemiology, pathogenesis, and therapeutics of nonalcoholic fatty liver disease. *Adv Sci.* 2019;6(8):1801585. DOI: 10.1002/advs.201801585.
- Wong S-W, Ting Y-W, Chan W-H. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma and its implications. *JGH Open.* 2018;2: 235-41. DOI: 10.1002/jgh3.12070.
- Pappachan JM, Babu B, Krishnan B, Ravidran C. Non-alcoholic fatty liver disease: a clinical update. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5(4):384-93. DOI: 10.14218/JCTH.2017.00013.
- Kleiner DE, Makhlof HR. Histology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults and children. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):293-312. DOI:10.1016/j.cld.2015.10.011.
- Cheng S, Wiklund P, Autio R, Borra R, Ojanen X, Xu L et al. Adipose tissue dysfunction and altered systemic amino acid metabolism are associated with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE.* 2015;10(10):e0138889. DOI: 10.1371/journal.pone.0138889.
- Vizuetta J, Camero A, Malakouti M, Garapati K, Gutierrez J. Perspectives on NAFLD: an overview of present and future therapies. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5(1):67-75. DOI: 10.14218/JCTH.2016.00061.
- Ullah R, Rauf N, Nabi G, Ullah H, Shen Y, Zhou Y-D et al. Role of nutrition in the pathogenesis and prevention of non-alcoholic fatty liver disease: recent updates. *Int J Biol Sci.* 2019;15(2):265-76. DOI: 10.7150/ijbs.30121.
- Friedman SL, Neuschwander-Tetri B, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018;24(7):908-22. DOI: 10.1038/s41591-018-0104-9.
- Wruck W, Graffmann N, Kawala M-A, Adjaye J. Concise review: current status and future directions on research related to nonalcoholic fatty liver disease. *Stem Cells.* 2017;35(1):89-96. DOI: 10.1002/stem.2454.
- Perdomo CM, Frühbeck G, Escalada J. Impact of nutritional changes on nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2019;11(3):677. DOI: 10.3390/nu11030677.
- Li Z, Li Y, Zhang HX, Guo JR, Lam CWK, Wang CY et al. Mitochondria-mediated pathogenesis and therapeutics for non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Nutr Food Res.* 2019;14:e1900043. DOI: 10.1002/mnfr.201900043.
- Khambu B, Yan S, Huda N, Liu G, Yin XM. Autophagy in non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Liver Res.* 2018;2(3):112-9. DOI:10.1016/j.livres.2018.09.004.
- Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, Bugianesi E, Messa P, Miele L et al. Pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12):2082. DOI: 10.3390/ijms17122082.
- Zhou D, Fan JG. Microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2019;25(17):2019-28. DOI: 10.3748/wjg.v25.i17.2019.
- Chu H, Duan Y, Yang L, Schnabi B. Small metabolites, possible big changes: a microbiota-centered view of non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2019;68(2):359-70. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316307.
- Kawaguchi T, Torimura T. Branched chain amino acids: a factor for zone 3 steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2019 Jul 1. DOI:10.1111/hepr.13402.
- Mouzaki M, Loomba R. Insights into the evolving role of the gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease: rationale and prospects for therapeutic intervention. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819858470. DOI: 10.1177/1756284819858470.
- Duarte SMB, Stefano JT, Oliveira CP. Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH). *Ann Hepatol.* 2019;18(3):416-21. DOI: 10.1016/j.aohp.2019.04.006.
- Jayakumar S, Loomba R. Review article: emerging role of the gut microbiome in the progression of nonalcoholic fatty liver disease and potential therapeutic implications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(2):144-58. DOI: 10.1111/apt.15314.
- Rau M, Rehman A, Dittich M, Groen AK, Hermanns HM, Seyfried F et al. Fecal SCFAs and SCFA-producing bacteria in gut microbiome of human NAFLD as a putative link to systemic T-cell activation and advanced disease. *United European Gastroenterol J.* 2018;6(10):1496-507. DOI: 10.1177/2050640618804444.
- Canfora EE, Meex RCR, Venema K, Blaak EE. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):261-73. DOI: 10.1038/s41574-019-0156-z.
- Krishnan S, Ding Y, Saedi N, Choi M, Sridharan GV, Sherr DH et al. Gut microbiota-derived tryptophan metabolites modulate inflammatory response in hepatocytes and macrophages. *Cell Rep.* 2018;23(4):1099-111. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.03.109.
- Van Herck MA, Weyler J, Kwanten WJ, Dirinck EL, De Winter BY, Franque SM et al. The differential roles of T cells in non-alcoholic fatty liver disease and obesity. *Front Immunol.* 2019;10:82. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00082.

27. Gao J, Xu K, Liu H, Liu G, Bai M, Peng C et al. Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:13. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00013.
28. Cheng DD, He C, Ai HH, Huang Y, Lu NH. The possible role of helicobacter pylori infection in non-alcoholic fatty liver disease. *Front Microbiol.* 2017;8:743. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00743.
29. Mantovani A, Turino T, Altomari A, Lonardo A, Zoppini G, Valenti L et al. Association between Helicobacter pylori infection and risk of nonalcoholic fatty liver disease: an updated meta-analysis. *Metabolism.* 2019;96:56-65. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.04.012
30. Sugita T, Amano K, Nakano M, Masubuchi N, Sugihara M, Matsuura T. Analysis of the serum bile acid composition for differential diagnosis in patients with liver disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015:717431. DOI: 10.1155/2015/717431.
31. Puri P, Daita K, Joyce A. The presence and severity of nonalcoholic steatohepatitis is associated with specific changes in circulating bile acids. *Hepatology.* 2018;67(2):534-48. DOI: 10.1002/hep.29359.
32. Abenavoli L, Falalyeyeva T, Boccuto L, Tsyryuk O, Kobylak N. Obeticholic acid: a new era in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Pharmaceuticals.* 2018;11:104. DOI: 10.3390/ph11040104.
33. Legry V, Francque S, Haas JT, Verrijken A, Caron S. Bile acid alterations are associated with insulin resistance, but not with NASH, in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(10):3783-94. DOI: 10.1210/jc.2017-01397.
34. Guo C, Chen WD, Wang YD. TGR5, not only a metabolic regulator. *Front Physiol.* 2016;7:646. DOI: 10.3389/fphys.2016.00646.
35. Katsuumi G, Shimizu I, Yoshida Y, Minamino T. Senescence in cardiovascular and metabolic diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:18. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00018.
36. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol.* 2015;62(5):1148-55. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.034
37. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol.* 2018;53(3):362-76. DOI: 10.1007/ss00535-017-1415-1.
38. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-57. DOI: 10.1002/hep.29367.