



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

Diogo Agripino de Medeiros

Kiara Kalline Rodrigues Virgulino de Medeiros

**Resistência insulínica e a associação entre Doença Hepática Gordurosa Não
Alcoólica e Doença Arterial Coronariana**

Campina Grande-PB

2016

Diogo Agripino de Medeiros

Kiara Kalline Rodrigues Virgulino de Medeiros

**Resistência insulínica e a associação entre Doença Hepática Gordurosa Não
Alcoólica e Doença Arterial Coronariana**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito à obtenção do título de médicos pela Universidade Federal de Campina Grande, sob orientação do Profa. Dra. Consuelo Padilha Vilar Salvador.

Campina Grande-PB

2016

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

M488r

Medeiros, Diogo Agripino de.

Resistência insulínica e a associação entre Doença Hepática Gordurosa Não Alcóolica e Doença Arterial Coronariana / Diogo Agripino de Medeiros, Kiara Kalline Rodrigues Virgulino de Medeiros. – Campina Grande, 2016.

42f.; gráf.; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2016.

Orientadora: Consuelo Padilha Vilar Salvador, Dra.

1.Resistência Insulínica. 2.DHGNA. 3.DAC. 4.Hipertensão. I.Medeiros, Kiara Kalline Rodrigues Virgulino de. II.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616.12-008.331.1

Diogo Agripino de Medeiros
Kiara Kalline Rodrigues Virgulino de Medeiros

**Resistência insulínica e a associação entre Doença Hepática Gordurosa Não
Alcoólica e Doença Arterial Coronariana**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito à obtenção do título de médicos
pela Universidade Federal de Campina Grande,
sob orientação do Prof. Dra. Consuelo Padilha
Vilar Salvador.

Aprovado em:

Profa. Dra. Consuelo Padilha Vilar Salvador (UFCG)

Prof. Dr. Gerson Bragagnoli (UFCG)

Profa. Dra. Evânia Claudino Queiroga de Figueiredo (UFCG)

EQUIPE

Consuêlo Padilha Vilar Salvador

Diogo Agripino de Medeiros

Kiara Kalline Rodrigues Virgulino de Medeiros

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA.

Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande, PB.

Hospital Universitário Alcides Carneiro da UFCG, Campina Grande, PB.

Hospital João XXIII, Campina Grande, PB.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC)

Hospital João XXIII

RESUMO

Introdução: A resistência insulínica (RI) é uma condição na qual quantidades normais de insulina são insuficientes para produzir uma resposta satisfatória de ação da insulina nos adipócitos, músculos e fígado. Diversos autores sugerem que a resistência insulínica está relacionada à patogênese da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) a qual seria a manifestação hepática da síndrome metabólica e a classificam como um de seus componentes. **Objetivos:** avaliar a RI e sua relação com a associação de DHGNA e Doença arterial coronariana (DAC), e descrever aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais de pacientes portadores de RI. **Metodologia:** foi realizada uma análise estatística do banco de dados do estudo prévio envolvendo pacientes submetidos a cineangiocoronariografia (CAG) com a finalidade de observar a frequência de DHGNA em pacientes com DAC, segundo critérios pré-estabelecidos, *versus* indivíduos com CAG normal, entre fevereiro de 2009 e janeiro de 2011 na cidade de Campina Grande (PB). Todos os pacientes incluídos, após assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido foram avaliados através da aplicação de questionário, exame clínico, exames laboratoriais e ultrassonografia. **Resultados:** o HOMA-IR $\geq 3,0$ esteve presente em 27,9% (68) dos pacientes, esta condição esteve associada de forma significativa a médias mais elevadas de glicemia e triglicérides, à associação de DAC e DHGNA, à síndrome metabólica (SM) e ao diabetes mellitus tipo 2 (DM₂) ($p < 0,0001$), a sobrepeso/obesidade ($p = 0,001$) e à DHGNA isolada ($p = 0,015$). Os pacientes com RI e portadores da associação DAC e DHGNA tem 6,18 vezes mais chance de ter HAS ($p = 0,016$). **Conclusão:** a presença de resistência insulínica tem relação significativa com aumento da glicemia, sobrepeso e obesidade, DM₂, SM, hipertrigliceridemia, DHGNA isolada e a presença da associação DAC e DHGNA. Em pacientes insulino-resistentes que possuem a associação DAC e DHGNA, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi o único fator de risco significativo relacionado a esta associação.

Palavras chave: Resistência insulínica. HOMA-IR. DHGNA. DAC. Hipertensão arterial sistêmica.

ABSTRACT

Introduction: Insulin resistance (IR) is a condition in which the normal amounts of insulin produced by the body are inadequate to provide a satisfactory response of insulin action in adipocytes, muscle tissues and liver. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the hepatic manifestation of IR. **Objectives:** to evaluate IR and its association with NAFLD and coronary artery disease (CAD), and to describe epidemiological, clinical and laboratory characteristics of patients with IR. **Methodology:** a statistical analysis of the database derived from the study of patients undergoing coronary angiography (CAG) in order to observe the frequency of NAFLD in patients with coronary artery disease, according to pre-established criteria, versus patients with normal CAG, between February 2009 and January 2011 in the city of Campina Grande (PB). All patients included in this study, after informed consent, were assessed by questionnaire, clinical examination, laboratory tests and ultrasound. **Results:** HOMA-IR ≥ 3.0 was present in 27.9 % (68) of the patients, this condition was associated with a significantly higher average levels of blood glucose and triglycerides, an association of CAD and NAFLD, (metabolic syndrome) MS and type 2 diabetes mellitus (DM₂) ($p < 0,0001$), overweight/obesity ($p = 0.001$) and NAFLD alone ($p = 0.015$). Patients with IR and an association of CAD and NAFLD has 6.18 times more likely to have hypertension ($p = 0.016$). **Conclusion:** patients with insulin resistance had a significant relationship with increased blood glucose levels, overweight and obesity, DM₂, SM, hypertriglyceridemia, isolated NAFLD and the presence of CAD and NAFLD association. In insulin-resistant patients who had CAD and NAFLD association, (hypertension) HAS was the only significant risk factor related to this association.

Keywords: Insulin resistance. NAFLD. HOMA-RI. CAD. hypertension.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVOS.....	11
3. JUSTIFICATIVA.....	12
4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
5. METODOLOGIA.....	17
4. RESULTADOS.....	21
5. DISCUSSÃO.....	28
6. CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
ANEXOS.....	35

1. INTRODUÇÃO

A resistência insulínica (RI) é uma condição na qual, quantidades normais de insulina são insuficientes para produzir uma resposta satisfatória de ação da insulina nos adipócitos, músculos e fígado. Dessa forma a lipólise, que normalmente é inibida pela insulina, encontra-se estimulada em indivíduos insulino-resistentes, levando ao acúmulo de ácidos graxos livres. RI nos músculos reduz a absorção de glicose enquanto que no fígado prejudica o armazenamento de glicose, em forma de glicogênio, ambos os efeitos elevam os níveis de glicose no sangue. Altas concentrações plasmáticas de insulina e glicose podem resultar em síndrome metabólica (SM) e diabetes mellitus tipo 2 (DM₂) (TARANTINO e CAPUTI, 2011).

Diversos autores sugerem que a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é a manifestação hepática da RI (SALGADO *et al.*, 2010) e a classificam como um dos componentes da síndrome metabólica (SENTURK *et al.*, 2008). Atualmente DHGNA é a anormalidade hepática mais comum no mundo (TARGHER *et al.*, 2010), uma doença complexa estreitamente relacionada à resistência insulínica, obesidade, dislipidemia e diabetes tipo 2 (TARGHER *et al.*, 2006).

Vários estudos prospectivos sugerem que a SM é um preditor de risco de doença cardiovascular (DCV) e morbimortalidade. Dessa forma pressupõe-se que os pacientes com esteatose hepática podem estar em maior risco de doença cardiovascular (TARGHER *et al.*, 2006).

2. OBJETIVOS

2.1 PRINCIPAL

Avaliar a Resistência Insulínica e sua relação com a associação de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Doença arterial coronariana.

2.2 SECUNDÁRIO

Descrever aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais de pacientes portadores de RI.

3. JUSTIFICATIVA

As três principais patologias aqui estudadas possuem diversos fatores de risco em comum, porém, poucos são os estudos que estabelecem relação causal entre elas. Perante a escassez de dados na literatura fazem-se necessários mais estudos.

4. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A incidência da obesidade tem crescido exponencialmente nos últimos anos. Abrange países pobres e ricos. Estimativas recentes afirmam que 500 milhões de adultos em todo o mundo são obesos e 1,5 bilhões estão na faixa de sobrepeso. Essa doença possui diagnóstico clínico, por meio do índice de massa corporal (IMC) (RODRIGUEZ-HERNANDEZ *et al.*, 2013). A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia caracteriza obesidade por IMC maior ou igual a 30 kg/m².

Os indivíduos obesos apresentam como consequência, outros distúrbios associados, destacando-se doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e resistência insulínica (RI), estas constituem um problema sério nessa população (TARANTINO e CAPUTI, 2011). Obesidade leva a um estado pró-inflamatório crônico mediado por produção exacerbada de diversas citocinas, entre elas o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a interleucina 6 (IL 6), produzidas no tecido adiposo, merecem destaque. Esta condição favorece o aparecimento da RI, porém, mais estudos são necessários para total compreensão dos mecanismos de ação desses marcadores (RODRIGUEZ-HERNANDEZ *et al.*, 2013).

Define-se resistência insulínica como a incapacidade da insulina plasmática, nas concentrações normais, em promover adequada captação periférica de glicose, suprimir a gliconeogênese hepática e inibir a produção de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) (MADEIRA *et al.*, 2008). Nos estados de resistência insulínica a lipólise acentua-se, aumentando a concentração de ácidos graxos livres, enquanto que nos músculos a absorção da glicose é reduzida e no fígado tem-se a diminuição de seu armazenamento em forma de glicogênio (TARANTINO e CAPUTI, 2011).

O diagnóstico de resistência insulínica é dado, mais comumente, pelo ensaio homeostático (HOMA-IR) calculado com o auxílio de duas variáveis: insulina e glicemia, ambas de jejum. O HOMA-IR estima a sensibilidade à insulina para todo o corpo, assumindo que a RI seria a mesma no fígado e nos demais tecidos periféricos (GELONEZE e TAMBASCIA, 2006). No entanto, existem outros métodos para chegar a esse diagnóstico como, por exemplo, o *quantitative insulin sensitivity check index (teste de Quicki)*, índice de sensibilidade à insulina, diferença entre curvas de glicose e insulina, *clamp euglicêmico hiperinsulinêmico* (padrão-ouro

segundo a American Diabetes Association - ADA), entre outros que não serão discutidos nesse estudo. Porém, a determinação HOMA-IR continua a ser o índice mais utilizado tanto na prática diária quanto nos estudos epidemiológicos (GELONEZE e TAMBASCIA, 2006).

A RI aumenta a chance de desenvolver síndrome metabólica (SM), DM₂ e doenças cardiovasculares (DCV). Esta condição também se associa a doenças hepáticas gordurosas não alcoólicas tais como DHGNA, esteato-hepatite não alcoólica (NASH) e algumas formas de malignidade (MOTAMED *et al.*, 2016).

A DHGNA é considerada a doença do fígado mais prevalente no mundo ocidental afetando cerca de um terço da população geral (FERREIRA *et al.*, 2010). Atinge níveis ainda maiores em obesos e diabéticos com 90% e 70%, respectivamente (RODRIGUEZ-HERNANDEZ *et al.*, 2013). É mais comum na população masculina durante a fase adulta, porém a partir da quinta década de vida passa a ter prevalência semelhante em ambos os sexos (LONARDO *et al.*, 2015). Múltiplos fatores têm sido associados à severidade e a progressão da patologia. Os mais importantes são: idade, obesidade, resistência à insulina, hiperglicemia/DM₂, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia (VILAR *et al.*, 2013).

DHGNA é caracterizada pelo acúmulo lipídico no fígado sem consumo prévio de álcool ou com ingestão menor que 140 g de etanol por semana. Torna-se difícil estimar sua real prevalência, pois a grande maioria dos pacientes é assintomática. O diagnóstico se baseia nos achados clínicos, imaginológicos (ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética) e histológicos, constituindo este o método padrão-ouro. Microscopicamente varia de simples esteatose (a presença de gordura em mais de 5% dos hepatócitos) a esteatose associada à inflamação denominada NASH, que pode evoluir para a fibrose progressiva, cirrose ou carcinoma hepatocelular (FERREIRA *et al.*, 2010). Estudos recentes mostram que 30% a 40% dos pacientes com DHGNA evoluem para NASH com ou sem cirrose hepática (YUAN *et al.*, 2016).

A Fisiopatologia está ligada a RI no fígado, músculos, tecido adiposo e associada a depósito de lipídeos em locais ectópicos, condição referida como lipotoxicidade (FERREIRA *et al.*, 2010). As mais importantes alterações no perfil lipídico se dão pelo aumento dos níveis de VLDL, devido ao aumento da produção hepática de triglicerídeos e ao menor catabolismo destes; redução das

concentrações e da dimensão da lipoproteína de alta densidade (HDL), relacionada à redução da fração HDL e ao maior catabolismo decorrente da maior concentração de triglicérides em tais partículas e como também nas moléculas de lipoproteína de baixa densidade (LDL), que se tornam menores e mais densas, mais ricas em apolipoproteína B (MEDEIROS *et al.*, 2011). Evidências sugerem que a DHGNA está associada com um risco aumentado de complicações diabéticas microvasculares, como doença renal crônica e retinopatia diabética, em pessoas com DM2 (LONARDO *et al.*, 2015).

A esteatose é considerada a manifestação da RI em nível hepático. Esse acúmulo lipídico se dá por meio de dois mecanismos, um periférico através da má distribuição dos ácidos graxos, sobrecarregando o parênquima hepático e outro por aumento do estresse oxidativo, causado pela alteração no metabolismo lipídico resultante da oxidação mitocondrial aumentada (SALGADO *et al.*, 2010).

Nos casos de NASH, o risco de desenvolver síndrome metabólica e morbidades cardiovasculares é muito mais alto do que em outras doenças de etiologia hepática (FERREIRA *et al.*, 2010). Metanálise recente de 40 estudos aponta que NASH aumenta a mortalidade por causa hepática em 5 a 10 vezes, a depender do grau de fibrose hepática. Hoje constitui a terceira causa mais comum de transplante hepático nos Estados Unidos (BYRNE e TARGHER, 2015).

Estudos mostraram que quanto mais elevado o valor do HOMA-IR, maior o número de fatores de risco cardiovasculares associados (CAVALI *et al.*, 2010). Esse fato é explicado pelo aumento na produção e secreção de diversos fatores, como, por exemplo, inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1), TNF- α , resistina, IL-6 e a proteína 1 quimioatrativa de macrófagos (MCP-1), os quais estão diretamente ligados à indução de RI, hipercoagulabilidade e aterogênese, que por sua vez, geram HAS e exacerbação de estados pró-inflamatórios, que levam ao aumento do risco cardiovascular e de acidentes tromboembólicos (MEDEIROS *et al.*, 2011). O TNF- α é um biomarcador de ação inflamatória sistêmica que desempenha papel central no desenvolvimento e progressão dos transtornos metabólicos e cardiovasculares nos seres humanos. É produzido principalmente pelos macrófagos e monócitos, e tem sua síntese aumentada durante reações inflamatórias e/ou infecciosas. Possui importância na fisiopatogenia da resistência

insulínica pelo fato de este marcador atuar na cascata da transdução de sinal da insulina hepática (CHENG *et al.*, 2015).

A presença da RI acelera o processo aterogênico através dos mecanismos de síntese aumentada de ácidos graxos livres, maior estresse oxidativo e estado pró-inflamatório crônico, que favorecem a formação de placas de ateroma decorrentes da oxidação exacerbada do LDL colesterol (AMPUERO e ROMERO-GOMEZ, 2012).

O estabelecimento da relação de causal entre DHGNA, RI e DCV, possui grande dificuldade devido aos múltiplos complexos metabólicos e pró-inflamatórios envolvidos em sua fisiopatologia. Porém, sabe-se da maior progressão e gravidade da doença em pacientes que possuem DHGNA e RI. A NASH corresponde à forma mais grave da DHGNA e está mais estreitamente associada a DCV e RI do que a simples esteatose hepática. A inflamação encontrada na NASH é predominantemente marcada por ativação dos macrófagos que também medeiam às reações inflamatórias vasculares. Logo, é provável que a esteatose altere tanto a sensibilidade à insulina, quanto o processo inflamatório (SUNG *et al.*, 2012). Até o momento não foi esclarecido se a redução da esteatose hepática pode controlar a RI ou diminuir o risco de desenvolvimento futuro de DM2 nesses pacientes, entretanto, é plausível que menores índices de gordura hepática modifiquem o metabolismo lipídico e glicídico no tecido hepático (BYRNE e TARGHER, 2015).

5. METODOLOGIA

5.1 Desenho de Estudo

Estudo de Corte transversal realizado em banco de dados coletado para o Trabalho de Tese de Doutorado intitulado: Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em pacientes com Doença Arterial Coronariana (DAC).

5.2 Período de abrangência

Janeiro de 2016 a maio de 2016.

5.3 Objeto do Estudo

Avaliar a importância da RI na associação entre DHGNA e DAC.

5.4 Local do Estudo

O estudo prévio foi desenvolvido no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) e no Hospital João XXIII, localizados na Cidade de Campina Grande, Paraíba, e que são referência para atendimento a pacientes da rede Sistema Único de Saúde na macro região polarizada por Campina Grande, aos quais também demandam doentes da rede privada.

5.5 Critérios de inclusão

- Pacientes de ambos os sexos com hipótese diagnóstica de DAC, submetidos à cineangiocoronariografia;
- Idade superior a 18 anos.

5.6 Critérios de exclusão

- História de ingestão alcoólica $\geq 20\text{g/dia}$;
- Sorologia positiva para o vírus da Hepatite B (AgHBs) e Hepatite C (Anti-HCV);
- Diagnóstico de hepatite auto-imune, hemocromatose e outras doenças hepáticas;
- Uso de drogas que induzem doença hepática gordurosa tais como: amiodarona, glicocorticoides, estrogênios, carbamazepina, tamoxifeno ou outros agentes nos últimos três meses;
- Cineangiocoronariografia realizada por outras hipóteses diagnósticas que não DAC.

5.7 Critérios para diagnóstico DAC

- DAC diagnosticada pela detecção angiográfica de estenose em artérias epicárdicas ou seus principais ramos.

5.8 Critérios para diagnóstico de DHGNA

- Pacientes com história de ingestão alcoólica $\leq 20\text{g/dia}$ (AHLSTROM *et al.*, 2001; ÂNGULO, 2002);
- Exclusão de outras doenças hepáticas (Vírus B, C, auto-imune, metabólicas);
- Presença de esteatose em método de imagem (USG).

5.9 Critérios para diagnóstico de RI

A IR foi estimada indiretamente pelo índice de resistência à insulina, obtido através do modelo de avaliação da homeostase (Homeostasis Model Assessment-HOMA). Foi considerada resistência à insulina o valor de HOMA $\geq 3,0$ (GUIDORIZZI *et al.*, 2005).

5.10 Coleta de dados

Os pacientes foram captados de forma consecutiva, após realização de cineangiocoronariografia e submetidos a uma consulta clínica minuciosa, abrangendo os possíveis fatores de risco para DHGNA, DAC e síndrome metabólica. Em seguida realizaram exames laboratoriais e de imagem como complementares à avaliação clínica:

- Avaliação clínica: composta de anamnese (questionário anexo) e exame físico completos;
- Laboratorial: perfil hepático (enzimas ALT, AST, GGT, tempo de protombina e albumina), lipídico (colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos), glicemia e insulina, AgHBs, anti-HCV, auto-anticorpos (anti-núcleo, músculo e mitocôndria), ferritina e saturação de transferrina;
- Imagem: Ultrassonografia de abdome superior.

5.11 Número Amostral

A amostra foi de conveniência, levando em consideração a prevalência antecipada de DHGNA de 20% e calculada pelo Epi-Info® (IC 95%), foi de 245 pacientes.

5.12 Análise Estatística

Foi realizada a análise descritiva dos resultados, tendo como variáveis-respostas a frequência de RI, bem como de DHGNA e DAC e sua associação na amostra estudada, avaliando a importância da RI na associação das duas patologias. As variáveis contínuas foram descritas como médias \pm desvio padrão e as variáveis categóricas expressas como proporções, as quais foram comparadas respectivamente, pelo teste t de Student e o teste do qui-quadrado, com intervalo de confiança (IC) de 95% e nível de significância (p) $< 0,05$.

Os cálculos estatísticos foram realizados com auxílio do software SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versão 17.0.

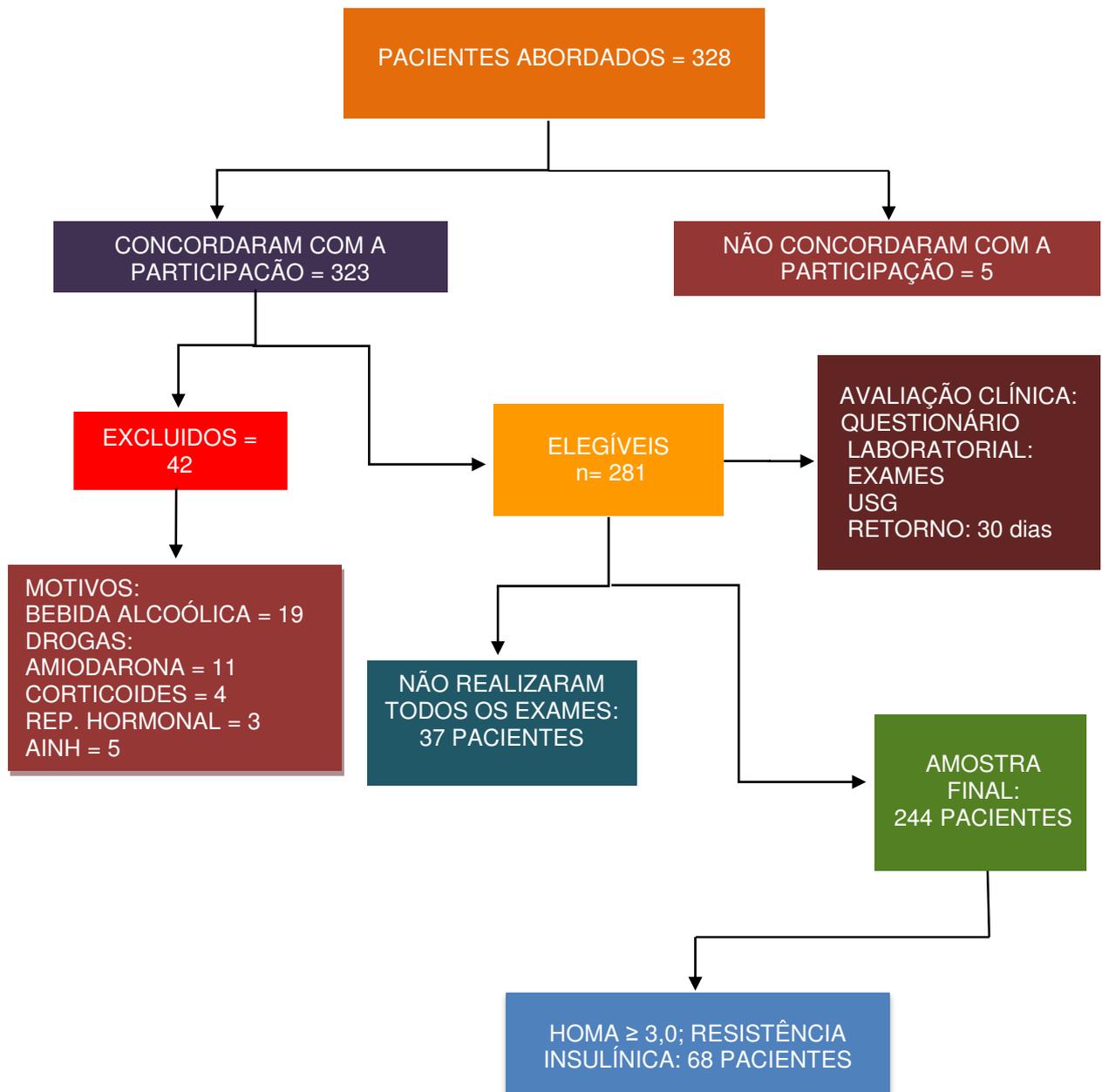
5.13 Aspectos éticos

Este estudo é derivado do banco de dados previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP-HUAC) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Brasil, protocolo de número: 20090603 – 011, em 2009, bem como enviado a Plataforma Brasil em 2013, para adequação do título o projeto de número CAAE: 12540913.0.0000.5182 intitulado: CORRELAÇÃO ENTRE DOENÇA HEPÁTICA GORDUOSA NÃO-ALCOÓLICA (DHGNA) E CARDIOPATIA ISQUÊMICA. Os participantes assinaram termo de consentimento, livre e esclarecido (Anexo I), de acordo com a resolução CONEP nº 196 de 10 de outubro de 1996.

6. RESULTADOS

Foram entrevistados 323 pacientes submetidos à cineangiocoronariografia e, após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, permaneceram 244 pacientes no estudo, dos quais 68 eram portadores de RI (Fluxograma 1).

Fluxograma 1. Captação de pacientes



As características epidemiológicas e clínico-laboratoriais do total da amostra (244 pacientes) estão descritas na tabela 1. A RI (HOMA-IR $\geq 3,0$) esteve presente em 27,9% (68) dos pacientes, e nestes, o gênero mais acometido foi o feminino com 51,5% (35), a hipertensão foi identificada em 83,8% (57), a síndrome metabólica em 86,8% (59), e a associação do DHGNA e DAC em 48,5% (33) do espaço amostral. Com relação à idade, pacientes apresentaram uma média de $61,4 \pm 8,0$ anos (tabela 2).

Tabela 1. Características epidemiológicas e clínico-laboratoriais dos pacientes em estudo.

Variáveis	Total de pacientes (n=244)
Idade (anos)	61,5 \pm 9,3
Gênero masculino, n (%)	126 (51,6)
Hipertensão, n (%)	203 (83,2)
Diabetes Mellitus, n (%)	66 (27,0)
IMC (kg/m ²)	28,0 \pm 4,5
HOMA-IR	2,8 \pm 3,1
HOMA-IR $\geq 3,0$, n (%)	68 (27,9)
Circunferência abdominal (cm)	99,3 \pm 11,4
Insulina de jejum (μ UI/mL)	9,1 \pm 8,5
Síndrome metabólica, n (%)	168 (68,9)
Colesterol total (mg/dL)	192,9 \pm 54,2
LDL colesterol (mg/dL)	112,6 \pm 42,5
HDL colesterol (mg/dL)	41,2 \pm 9,7
Triglicerídeos (mg/dL)	200,3 \pm 14,3
DAC, n (%)	155 (63,5)
DHGNA, n (%)	103 (42,2)

Variáveis contínuas: média \pm desvio padrão; variáveis categóricas: n (%).

HOMA-IR - ensaio homeostático de resistência insulínica; IMC - índice de massa corporal; HDL - lipoproteína de alta densidade; LDL - lipoproteína de baixa densidade; CAD - doença arterial coronariana; DHGNA - doença hepática gordurosa não alcoólica.

Tabela 2. Características epidemiológicas e clínico - laboratoriais dos pacientes com Resistência Insulínica.

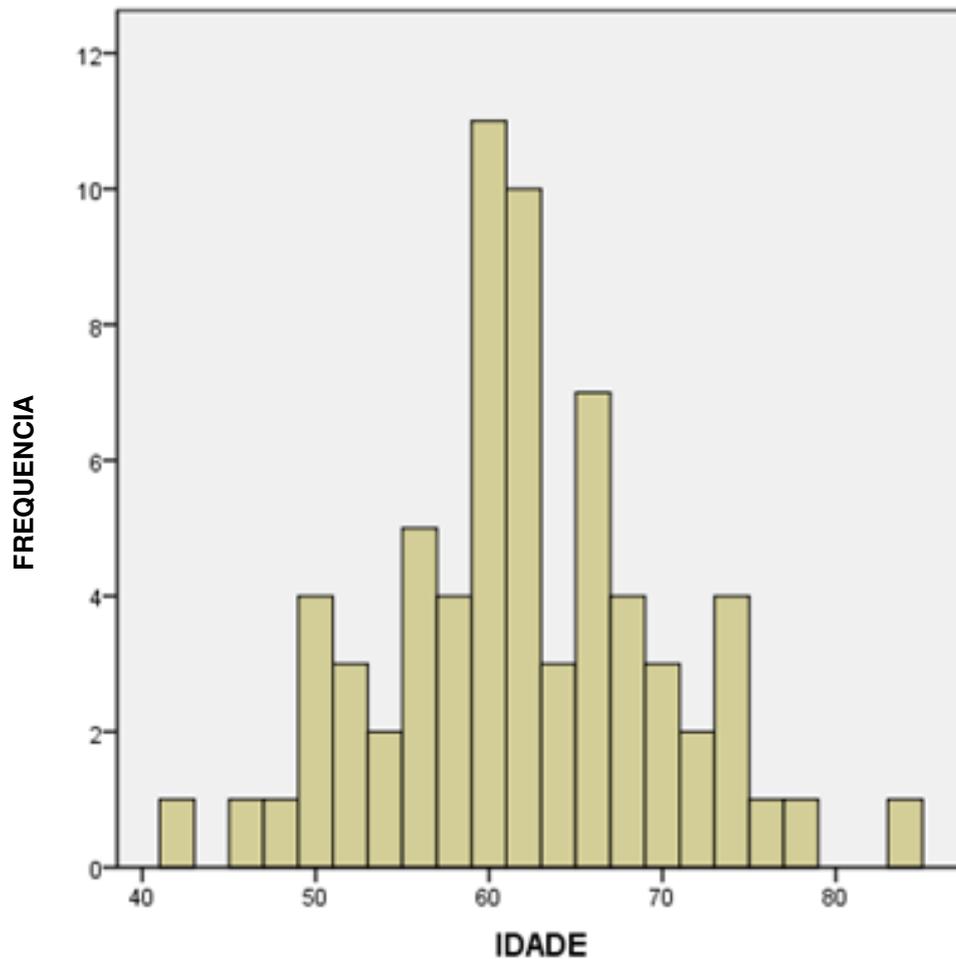
Variáveis	Total de pacientes (n=68)
Idade (anos)	61,4 ± 8,0
Gênero masculino, n (%)	33 (48,5)
Hipertensão, n (%)	57 (83,8)
Diabetes Mellitus, n (%)	37 (54,4)
IMC (kg/m ²)	29,6 ± 4,1
HOMA-IR	5,9 ± 4,4
Circunferência abdominal (cm)	103,1 ± 9,8
Insulina de jejum (μUI/mL)	16,9 ± 12,3
Síndrome metabólica, n (%)	59 (86,8)
Colesterol total (mg/dL)	191,7 ± 52,5
LDL colesterol (mg/dL)	104,6 ± 39,2
HDL colesterol (mg/dL)	37,9 ± 9,1
Triglicerídeos (mg/dL)	267,4 ± 206,5
DAC + DHGNA, n (%)	33 (48,5)

Variáveis contínuas: média ± desvio padrão; variáveis categóricas: n (%).

HOMA-IR - ensaio homeostático de resistência insulínica; IMC - índice de massa corporal; HDL - lipoproteína de alta densidade; LDL - lipoproteína de baixa densidade; CAD - doença arterial coronariana; DHGNA - doença hepática gordurosa não alcoólica.

Para avaliar a faixa etária mais acometida por RI, esta variável foi categorizada em intervalos de 10 anos. Observou-se que a maior frequência de RI encontra-se entre a sexta e sétima décadas de vida, sendo 36,8% entre 51 e 60 anos, e 39,7% entre 61 e 70 anos (gráfico 1).

Gráfico 1. Idade dos pacientes com resistência insulínica



Média: 61,4
 Desvio padrão: 8
 N=68

Com o objetivo de determinar os fatores de risco relacionados à presença de RI (tabela 3) os pacientes foram divididos em dois grupos: com e sem RI. Observou-se que esta condição está associada de forma significativa a médias mais elevadas de glicemia e triglicérides, níveis reduzidos de HDL colesterol, este mais expressivo no gênero masculino ($p = 0,001$); à associação de DAC e DHGNA, à SM e DM₂ ($p < 0,0001$), ao sobrepeso/obesidade ($p = 0,001$) e à DHGNA isolada ($p = 0,015$).

Tabela 3. Características epidemiológicas e clínico-laboratoriais dos pacientes com RI *versus* sem RI.

Variáveis	Resistência Insulínica		valor-p ¹
	SIM (n=68)	NÃO (n=165)	
Idade (anos)	61,4 ± 8,0	59,9 ± 7,8	0,990
Gênero masculino, n (%)	33 (48,5)	85 (51,5)	0,675
Glicemia (mg/dL)	149,0 ± 63,9	108,2 ± 35,1	< 0,0001
IMC (sobrepeso/obesidade), n (%)	61 (89,7)	113 (68,5)	0,001
Hipertensão, n (%)	57 (83,8)	137 (83,0)	0,883
Diabetes Mellitus, n (%)	37 (54,4)	26 (15,8)	< 0,0001
Obesidade central, n (%)	47 (69,1)	94 (57,0)	0,085
Síndrome metabólica, n (%)	59 (86,8)	103 (62,4)	< 0,0001
Colesterol total (mg/dL)	191,7 ± 52,4	192,7 ± 55,1	0,899
Triglicerídeos (mg/dL)	267,4 ± 206,4	172,8 ± 97,1	< 0,0001
HDL-colesterol (mg/dL) (masc)	33,3 ± 6,1	39,1 ± 8,4	0,001
HDL-colesterol (mg/dL) (fem)	42,2 ± 9,5	46,3 ± 9,5	0,032
DAC + DHGNA, n (%)	33 (48,5)	33 (20,0)	< 0,0001
DHGNA, n (%)	12 (17,6)	21 (12,7)	0,015
DAC, n (%)	16 (23,5)	67 (40,6)	0,408

Variáveis contínuas: média ± desvio padrão; variáveis categóricas: n (%).

IMC - índice de massa corporal; HDL - lipoproteína de alta densidade; LDL - lipoproteína de baixa densidade; CAD - doença arterial coronariana; DHGNA - doença hepática gordurosa não alcoólica.

Para avaliar a RI, como fator de risco relacionado a outras características clínicas e epidemiológicas, foi calculado o *odds ratio*. Inicialmente foram transformadas as variáveis contínuas que mostraram significância estatística, na tabela anterior, em variáveis categóricas (glicemia e triglicerídeos) e procedeu-se a análise juntamente com as outras variáveis que obtiveram significância. Foi observado que pacientes com RI apresentam 6,3 mais a chance de associação DAC e DHGNA (tabela 4).

Tabela 4. Fatores de risco relacionados à Resistência Insulínica.

Variáveis	Resistência Insulínica		x ²	Odds ratio	IC 95%
	SIM (n=68)	NÃO (n=165)			
Glicemia, n (%)	48 (70,6)	45 (27,3)	< 0,0001	6,400	(3,429; 11,946)
TAG, n (%)	49 (72,1)	90 (54,5)	0,013	2,149	(1,165; 3,963)
HDL(masc) < 40mg/dL	28 (84,8)	5 (15,2)	0,053	2,750	(0,959; 7,889)
HDL(fem) < 50mg/dL	29 (82,9)	6 (17,1)	0,070	2,460	(0,912; 6,651)
IMC, n (%)	61 (89,7)	113 (68,5)	0,001	4,010	(1,717; 9,366)
DAC + DHGNA, n (%)	33 (82,5)	33 (42,9)	< 0,0001	6,286	(2,475; 15,965)
DHGNA, n (%)	12 (63,2)	21 (32,3)	0,015	3,592	(1,235; 10,443)
DM, n (%)	37 (54,4)	26 (15,8)	< 0,0001	6,381	(3,382; 12,040)
SM, n(%)	59 (86,8)	103 (62,4)	< 0,0001	3,946	(1,829; 8,513)

Variáveis categóricas: n (%); X²: teste Qui-quadrado.

Glicemia: glicemia alterada > 110mg/dL; TAG: triglicéridos alterados > 150mg/dL; IMC - índice de massa corporal; HDL - lipoproteína de alta densidade; CAD - doença arterial coronariana; DHGNA - doença hepática gordurosa não alcoólica; SM - síndrome metabólica; DM - diabetes mellitus.

Tabela 5. Fatores de risco relacionados à associação DAC e DHGNA em pacientes com RI.

Variáveis	DHGNA + DAC		valor-p ¹
	SIM (n=33)	NÃO (n=35)	
Idade (anos)	63,0 ± 8,1	59,9 ± 7,8	0,121
IMC (Kg/m ²)	30,5 ± 3,6	28,6 ± 4,5	0,060
HOMA-IR	5,4 ± 3,3	6,3 ± 5,3	0,412
Circunferência abdominal (cm)	105,0 ± 7,5	101,3 ± 11,4	0,124
Insulina de jejum (μUI/mL)	17,2 ± 12,6	16,7 ± 12,1	0,870
Colesterol total	183,3 ± 48,4	199,7 ± 55,5	0,200
LDL-colesterol (mg/dl)	99,9 ± 35,0	108,9 ± 42,8	0,391
HDL-colesterol (mg/dl)	36,3 ± 8,1	39,4 ± 9,9	0,161
Triglicéridos (mg/dl)	279,2 ± 239,5	256,3 ± 172,6	0,652

Valores descritos com média ± desvio padrão; Teste T para variáveis independentes.

HOMA-IR - ensaio homeostático de resistência insulínica; IMC - índice de massa corporal; HDL - lipoproteína de alta densidade; LDL - lipoproteína de baixa densidade.

Na tabela 5 estão listados alguns dos fatores de risco relacionados à associação DHGNA e DAC nos pacientes com RI. Observa-se na tabela 6 uma significativa associação de hipertensão arterial ($p = 0,016$ e o $OR = 6,188$, IC de 95%) com esta condição, mostrando que a HAS aumenta em pouco mais de 6 vezes a chance de um indivíduo com RI desenvolver a associação DHGNA e DAC.

Tabela 6. Avaliação dos fatores associados à DAC e DHGNA em pacientes com RI.

Variáveis	DHGNA + DAC		χ^2	Odds ratio	IC 95%
	SIM (n=33)	NÃO (n=35)			
Gênero masculino, n(%)	17 (51,5)	16 (45,7)	0,632	1,262	(0,486; 3,272)
HAS, n(%)	24 (72,7)	33 (94,3)	0,016	6,188	(1,225; 31,262)
DM, n(%)	20 (60,6)	17 (48,6)	0,319	0,614	(0,234; 1,608)
SM, n(%)	28 (84,8)	31 (88,6)	0,651	1,384	(0,338; 5,672)

Variáveis categóricas: n (%); χ^2 : teste Qui-quadrado.

HAS - hipertensão arterial sistêmica; SM - síndrome metabólica; DM - diabetes mellitus.

7. DISCUSSÃO

A prevalência de RI na população deste estudo foi de 27,9% (tabela 1), diferente da encontrada por (KIM *et al.*, 2015) que em um estudo de corte transversal, envolvendo 298 pacientes submetidos à intervenção cardíaca percutânea (ICP), observou uma frequência de 43,6% de RI. A frequência mais elevada observada por esse autor justifica-se provavelmente pelo ponto de corte utilizado para o HOMA-RI, que no seu estudo foi de 2,5, enquanto que aqui se utilizou como ponto de corte o valor 3,0. Portanto, parte dos pacientes classificados como insulino-resistentes por Kim *et al.* (2015), seriam insulino-sensíveis se utilizado o mesmo ponto de corte. No entanto, a média de idade foi aproximada nos dois estudos (63.2 ± 11.6 vs $61,4 \pm 8,0$). Quanto ao gênero, no estudo de Kim *et al.* (2015), ao contrário desse estudo a RI foi mais prevalente nos homens (67,7% vs 48,5%) (KIM *et al.*, 2015).

No presente estudo os pacientes com RI apresentaram uma significativa associação com fatores de risco, tais como HAS, DM₂, SM, HDL colesterol e hipertrigliceridemia. Estes resultados foram semelhantes aos apresentados no estudo de Kim *et al.* (2015), e diferem daqueles observados por Komatsu *et al.* (2015), que não encontrou associação de RI com essas variáveis. No entanto, o AACE Position: Insulin Resistance Syndrome do American College Endocrinology (AACE, 2003) identifica que hipertrigliceridemia, redução no HDL-colesterol, HAS e hiperglicemia constituem anormalidades sugestivas de possível RI, salientando que quanto maior o número e a intensidade das alterações maior a probabilidade de o indivíduo ser insulino-resistente. Foi observado neste estudo que pacientes com RI possuem aproximadamente 6,40; 6,38; 2,15; 2,75 vezes, respectivamente, a chance de desenvolver glicemia alterada, DM₂ diagnosticada, hipertrigliceridemia e redução do HDL colesterol.

A RI associou-se também com a presença de DHGNA. Outros trabalhos demonstram esta associação (YEH e BRUNT, 2007), RI tem sido frequentemente observada em pacientes com DHGNA, estando relacionado com o surgimento e a progressão da doença, para suas formas mais avançadas, indo desde NASH até cirrose e hepatocarcinoma (CLARK, 2006; DUVNJAK *et al.*, 2007). Salgado *et al.* (2010) em um estudo caso-controle com objetivo de determinar a

relação da RI com DHGNA através do cálculo do HOMA-IR, observaram que os pacientes com DHGNA tem maiores níveis de insulina, glicemia e HOMA-IR que o grupo controle, mostrando que elevações de HOMA-IR acima de 2,5 reforça o diagnóstico de DHGNA quando comparados ao grupo sem DHGNA.

Insulino-resistência é o principal item relacionado como o desenvolvimento de DM₂, que por sua vez é uma importante causa para o surgimento de DAC. No entanto, no presente estudo não foi observada associação entre RI e DAC. Esta relação entre DAC e RI não está bem estabelecida, uma vez que alguns estudos apresentam resultados conflitantes. Deveci *et al.* (2009) observaram que RI está presente em pacientes normoglicêmicos com DAC, sugerindo que os valores de HOMA-IR podem ser uma sensível informação sobre associação entre RI e DAC. No entanto, alguns estudos não encontraram qualquer aumento do risco para DAC relacionado com hiperinsulinemia (FERRARA *et al.*, 1994; VONBANK *et al.*, 2011).

Por outro lado, observou-se que os pacientes com RI tem maior risco de apresentar a associação DAC e DHGNA, provavelmente porque ambas as condições possuem vários fatores de risco em comum (HAMAGUCHI *et al.*, 2007).

A HAS tem sido relacionada como um importante fator de risco associado à presença de DHGNA. Donati *et al.* (2004) observaram uma elevada prevalência de DHGNA em pacientes com HAS e sua relação com aumento da RI, e também é considerada o principal fator para DAC (GRAF e SCHUNKERT, 2012). No atual estudo ao se avaliar os fatores de risco associados à concomitância dessas duas condições observou-se que a HAS foi o único fator significativamente relacionado à associação DAC e DHGNA em pacientes com RI.

8 . CONCLUSÃO

Nos pacientes com resistência insulínica observou-se relação significativa com aumento da glicemia, sobrepeso e obesidade, DM₂, SM, hipertrigliceridemia, DHGNA isolada e a presença da associação DAC e DHGNA. Entretanto, nos pacientes insulino-resistentes que possuem a associação DAC e DHGNA a HAS foi o único fator com associação significativa. Fica evidente a necessidade de novos estudos na mesma linha de pesquisa, envolvendo modelos tais como estudos de coorte, caso-controle e ensaios clínicos, na tentativa de responder aos demais questionamentos relacionados a RI, DHGNA e DAC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBERTI K. G., ZIMMET P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabet Med** v. 15, p. 53-539, Jun 1998.
2. AHLSTRÖM, S.; BLOOMFIELD, K.; KNIBBE, R. Gender differences in drinking patterns in nine European countries: Descriptive findings. **Substance Abuse**, [s.l.], v. 22, n. 1, p. 69-85, Mar 2001.
3. ANGULO, P. Nonalcoholic fatty liver disease. **New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 16, p. 1221-1231, Apr 2002.
4. AMPUERO, J.; ROMERO-GOMEZ, M. Influence of non-alcoholic fatty liver disease on cardiovascular disease. **Gastroenterologia Y Hepatologia**, v. 35, n. 8, p. 585-593, Oct 2012. ISSN 0210-5705. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000309785800009>.
5. BYRNE, C. D.; TARGHER, G. NAFLD: A multisystem disease. **Journal of Hepatology**, v. 62, p. S47-S64, Apr 2015. ISSN 0168-8278. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000353405400014 >.
6. CAVALI, M. L. R. et al . Síndrome metabólica: comparação de critérios diagnósticos. **J. Pediatr.** (Rio J.), Porto Alegre , v. 86, n. 4, p. 325-330, Aug 2010 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572010000400013&lng=en&nrm=iso>.
7. CHENG, Y. T. et al. Association of Tumor Necrosis Factor-alpha Polymorphisms and Risk of Coronary Artery Disease in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease. **Hepatitis Monthly**, v. 15, n. 3, p. 7, Mar 2015. ISSN 1735-143X. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000352233600007 >.
8. CHOBANIAN A. V., et al. The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**; v. 42, p. 52-1206, Sep 2003.
9. CLARK, J. M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. **J Clin Gastroenterol**. Baltimore, v. 40, p. 5-10. Mar 2006.

10. DEVECI, Erdal et al. Evaluation of insulin resistance in normoglycemic patients with coronary artery disease. **Clin Cardiol**, [s.l.], v. 32, n. 1, p.32-36, Jan 2009. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/clc.20379>.
11. DONATI, G. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. **Gut**, [s.l.], v. 53, n. 7, p.1020-1023, 1 Jul 2004. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2003.027086>.
12. DUVNJAK, M. et al. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 13, n. 34, p. 4539–4550, Mar 2007.
13. FERRARA, A.; BARRETTCONNOR, E. L.; EDELSTEIN, S. L. Hyperinsulinemia does not increase the risk of fatal cardiovascular-disease in elderly men or women without diabetes - The rancho-Bernardo study, 1984-1991. **American Journal of Epidemiology**, v. 140, n. 10, p. 857-869, Nov 1994. ISSN 0002-9262. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:A1994PR79700001 >.
14. FERREIRA, Vera S. G. et al . Frequency and risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 54, n. 4, p. 362-368, Jun 2010 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302010000400004&lng=en&nrm=iso>.
15. GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M. A. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 50, n. 2, p. 208-215, Apr 2006 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000200007&lng=en&nrm=iso>.
16. GRAF, T.; SCHUNKERT, H. Arterielle Hypertonie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. **Herz**, v. 37, n. 2, p. 191–200, Mar 2012.
17. GUIDORIZZI S. A. C. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: importance of risk factors and histological spectrum. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 17, p. 837–41, Aug 2005.
18. HAMAGUCHI, M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. **World journal of gastroenterology**, v. 13, n. 10, p. 1579–84, Jan 2007.

19. KIM, S. H. et al. Association of insulin resistance and coronary artery remodeling: an intravascular ultrasound study. **Cardiovascular Diabetology**, v. 14, p. 7, Jun 2015. ISSN 1475-2840. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000356577200001 >.
20. KOMATSU, T. et al. Impact of Insulin Resistance on Neointimal Tissue Proliferation after 2nd-Generation Drug-Eluting Stent Implantation. **Texas Heart Institute Journal**, v. 42, n. 4, p. 327-332, Aug 2015. ISSN 0730-2347. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000360211900006 >.
21. LONARDO, A. et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. **Digestive and Liver Disease**, v. 47, n. 12, p. 997-1006, Dec 2015. ISSN 1590-8658. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000365916000003 >.
22. MADEIRA, I. R. et al. Ponto de corte do índice Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) avaliado pela curva Receiver Operating Characteristic (ROC) na detecção de síndrome metabólica em crianças pré-púberes com excesso de peso. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 52, n. 9, p. 1466-1473, Dec 2008. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000900010&lng=en&nrm=iso>.
23. MARFELL-JONES, M. et al. International Standards for Anthropometric Assessment. Potchefstroom, South Africa: **International Society for the Advancement of Kinanthropometry**, p 1–137, Jul 2006.
24. MATTHEWS D. R., et al. Homeostasis model assessment: IR and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**; v. 28, n. 412, p. 1-19, May 1985.
25. MEDEIROS, C. C. M. et al. Resistência insulínica e sua relação com os componentes da síndrome metabólica. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo , v. 97, n. 5, p. 380-389, Nov 2011. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011001400004&lng=en&nrm=iso>.
26. MOTAMED, N. et al. Optimal cutoff points for HOMA-IR and QUICKI in the diagnosis of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: A population based study. **Journal of Diabetes and Its Complications**, v. 30,

- n. 2, p. 269-274, Mar 2016. ISSN 1056-8727. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000371195100014 >.
27. National Cholesterol Education Program (NCEP), National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): **final report. Circulation**; v. 106, p. 421-3143, Aug 2002.
28. RODRIGUEZ-HERNANDEZ, H. et al. Obesity and Inflammation: Epidemiology, Risk Factors, and Markers of Inflammation. **International Journal of Endocrinology**, p. 11, Jul 2013. ISSN 1687-8337. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000318080200001 >.
29. SALGADO, A. L. F. A. et al. Insulin resistance index (HOMA-IR) in the differentiation of patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy individuals. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, v. 47, n. 2, p. 165-169, Jun 2010. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032010000200009&lng=en&nrm=iso>.
30. SENTURK, O. et al. Endothelial dysfunction in Turkish patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Internal Medicine Journal**, v. 38, n. 3, p. 183-189, Mar 2008. ISSN 1444-0903. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000253254800007 >.
31. SUMIDA, Y. et al. Lower levels of insulin-like growth factor-1 standard deviation score are associated with histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. **Hepatology Research**, v. 45, n. 7, p. 771-781, Jul 2015. ISSN 1386-6346. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000357684900008 >.
32. SUNG, K.-c. et al. Fatty Liver, Insulin Resistance, and Features of Metabolic Syndrome: Relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 35, n. 11, p.2359-2364, 24 Jul 2012. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0515>.
33. TARANTINO, G.; CAPUTI, A. JNKs, insulin resistance and inflammation: A possible link between NAFLD and coronary artery disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 17, n. 33, p. 3785-3794, Sep 2011. ISSN 1007-9327. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000295971500003 >.

34. TARGHER, G. et al. Increased prevalence of cardiovascular disease in Type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Diabetic Medicine**, v. 23, n. 4, p. 403-409, Apr 2006. ISSN 0742-3071. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000237023100010 >.
35. TARGHER, G. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. **Journal of Hepatology**, v. 53, n. 4, p. 713-718, Oct 2010. ISSN 0168-8278. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000282622800018 >.
36. VILAR, C. P. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease In Patients With Coronary Disease From A Brazil Northeast Area. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo , v. 52, n. 2, p. 111-116, Jun 2013. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032015000200111&lng=en&nrm=iso>.
37. VONBANK, A. et al. Insulin resistance is associated with the metabolic syndrome and is not directly linked to coronary artery disease. **Clinic chemistry acta; international journal of clinical chemistry**, v. 412, n. 11-12, p. 7-1003, May 2011.
38. YEH, M. M.; BRUNT, E. M. Pathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **American Journal Of Clinical Pathology**, [s.l.], v. 128, n. 5, p.837-847, Nov 2007. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1309/rtpm1py6ygbl2g2r>.
39. YUAN, F. H. et al. Fish oil alleviated high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease via regulating hepatic lipids metabolism and metaflammation: a transcriptomic study. **Lipids in Health and Disease**, v. 15, p. 13, Feb 2016. ISSN 1476-511X. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000369363000001 >.
40. WHO Expert Committee on Physical Status. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. *World Health Organ Tech Rep Ser*; v. 854, p. 1–453, Feb 1995.

ANEXOS

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA. FACULDADE DE MEDICINA.
DEPARTAMENTO DE MEDICINA. CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
E SAÚDE.**

**PROJETO: DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA) EM
PORTADORES DE CARDIOPATIA ISQUÊMICA: IMPORTÂNCIA DA
CORRELAÇÃO**

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,

As doenças do fígado são comuns na população e se relacionam com diversas causas, inclusive com a obesidade. O diagnóstico precoce destas doenças é importante para tratá-las convenientemente e prevenir complicações.

Os hábitos de vida têm grande importância para o desenvolvimento destas doenças. O excesso de calorias, gordura e sal condicionam o aumento do peso, da pressão arterial, das gorduras (colesterol) e do açúcar no sangue (glicemia), alterações que podem se iniciar na infância e adolescência. A estes fatores aliam-se o sedentarismo (falta de exercícios) e tabagismo (hábito de fumar).

É importante, portanto, que identifiquemos estes riscos, o mais cedo possível, e comecemos a nos preocupar mais com nosso estilo de vida preparando-nos para uma vida longa e saudável.

Por isto, estamos interessados em identificar as alterações e doenças do fígado que ocorrem em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica, com o objetivo de orientarmos condutas e apresentarmos propostas para o controle e prevenção dessas doenças.

Para que possamos realizar este estudo é necessário que os senhores assinem a autorização abaixo. A avaliação constará de uma consulta clínica, onde os senhores responderão a um questionário e serão examinados, de exames laboratoriais (coleta de sangue – cerca de 10 ml colhidos através de punção venosa por profissional experiente com risco mínimo de complicação) e da realização de uma ultra-sonografia. O sangue coletado será descartado após a análise bioquímica não sendo utilizado posteriormente.

Após a realização da avaliação, os resultados serão comunicados aos senhores e a equipe do Ambulatório de Esteato-Hepatite – NASH estará à disposição para as orientações necessárias.

Desde já agradecemos a colaboração que visa à melhoria da saúde.

Médico responsável:

Dra Consuelo Padilha Vilar – CRM 2846

CONCORDO EM PARTICIPAR DO ESTUDO (ASSINAR e DATAR)

Telefone e endereço de contato com os pesquisadores:

Consuelo Padilha Vilar Salvador

Rua José Ulisses de Lucena 75- Mirante, Campina Grande

Fones: (83) 3337-3986, (83) 8885-6901.

ANEXO II**QUESTIONÁRIO DE COLETA DOS DADOS**

ESTUDO: CORRELAÇÃO ENTRE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO
ALCOÓLICA (DHGNA) E CARDIOPATIA ISQUÊMICA

DATA DO PREENCHIMENTO DA FICHA: ___/___/___

INDICAÇÃO DO CATETERISMO:

DOR PRECORDIAL TÍPICA: SIM NÃO; SEM DOR;
 ALTERAÇÃO AO ECG: SIM NÃO
 ALTERAÇÃO AO TESTE ERGOMÉTICO: SIM NÃO
 ALTERAÇÃO AO ECOCARDIOGRAMA: SIM NÃO

MÉDICO

RESPONSÁVEL:

SERVIÇO:

NOME DO PACIENTE:

SEXO: _____ DATA NASC: _____

NATURALIDADE: _____ NACIONALIDADE: _____

PROFISSÃO: _____

DADOS CLÍNICOS:

- Diabetes SIM NÃO
- Antecedente IAM SIM NÃO
- Dislipidemia SIM NÃO
- HAS SIM NÃO
- Medicamentos SIM; Quais: _____ Tempo de uso :
 NÃO
- Drogas ilícitas SIM; Quais: _____ Tempo de uso :
 NÃO
- Exp. a petroq. SIM; Duração: _____ Tempo de
afastamento: _____ NÃO
- Etilismo SIM; Duração: _____
Tipo: _____ NÃO
- Quantidade: < 20 g/dia > 20 g/dia
- Tabagismo: SIM; Duração _____ Ex; tabagismo: SIM; Duração-
_____ NÃO

- Hemotransfusão: SIM; Tempo : _____

NÃO

História familiar de doenças metabólicas: SIM

Quais: _____

NÃO

- Realiza atividades Físicas: SIM Tempo: _____

Frequência: _____

NÃO

- Outros: _____

EXAME FÍSICO:

Peso: _____ Altura: _____ IMC (Peso/altura²): _____

Circunferência Abdominal: _____(cm)

PA: _____X_____ (mmHg)

Dados positivos do exame físico segmentar (pele, cardiorrespiratório, abdome, neurológico, etc): _____

DIAGNÓSTICOS NA ULTRASSONOGRAFIA:

Data			
Esteatose:			
Grau de Esteatose:	Grau I	Grau: II	Grau III
Síndrome Hipertensão Portal			
Ascite			
Cirrose			

Obs: Preencher Sim / Não

EXAMES LABORATORIAIS:

Data						
Plaquetas						
TP/INR						
Glicemia						
Insulina						
AST						
ALT						
FA						
GGT						
PT/ALB						

BT/BD						
Colesterol Total						
HDL						
LDL						
Triglicerídeos						
Ferritina						
Sat. transferrina						
HBsAg						
Anti;HCV						
Anti;Mitocôndra						
Anti;Músculo Liso						
FAN						
HOMA;IR						

ANEXO IV

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
 HOSPITAL UNIVERSITARIO ALCIDES CARNEIRO
 Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos
 Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n, São José.
 Cep: 58107 – 670.
 Tel: 2101 – 5545, e-mail: cep@huac.ufcg.edu.br



DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que o protocolo nº. 20090603 – 011, título: Correlação entre Doença Hepática Não – Gordurosa (DHGNA) e Cardiopatia Isquêmica, foi aprovado com ressalvas em reunião de 11/ 03/ 2009 e que foram cumpridas as exigências do relator (a), retornando a este Comitê de Ética em Pesquisa em 23 de Março de 2009.

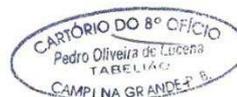
Após conclusão da pesquisa deve ser encaminhada ao CEP/ HUAC, em 30 dias (trinta dias), relatório final de conclusão, antes de envio do trabalho para publicação. Haverá apresentação pública do trabalho no Centro de Estudos HUAC em data a ser acordada entre pesquisador e CEP/HUAC.

*Relator (a),
 Maria Luisa Souto Porto*

Maria das Graças Vieira de Souza e Cavalcanti de Castro
 Coordenadora CEP/ HUAC/ UFCG.

Campina Grande - PB, 24 de Março de 2009.

CARTÓRIO DO 8º OFÍCIO DE NOTAS
 Rua Marques do Herval, 43 - Centro - Fone 3341-6081
 CNPJ: 09.365.545/0001-76
 Pedro Oliveira de Lucena
 Tabelião
 Certifico e dou fé que a presente cópia fotostática é a
 Reprodução fiel do original que me foi exibido.
 Campina Grande, 24 de Março de 2009.
 Pedro Oliveira de Lucena
 Tabelião





COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS - CEP
 UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFPG
 HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO - HUAC



DECLARAÇÃO

Declaro para fins de comprovação, que foi analisado e aprovado neste Comitê de Ética em Pesquisa – CEP em 2009, bem como enviado a Plataforma Brasil em 2013, para adequação do título o projeto de número CAAE: 12540913.0.0000.5182 intitulado: **CORRELAÇÃO ENTRE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA (DHGNA) E CARDIOPATIA ISQUÊMICA.**

Estando o pesquisador ciente de cumprir integralmente os itens da Resolução nº. 196/ 96 do Conselho Nacional de Saúde – CNS, que dispõe sobre Ética em Pesquisa que envolve seres humanos, podendo sofrer penalidades caso não cumpra com um dos itens da resolução supra citada.

Após conclusão da pesquisa deve ser encaminhado ao CEP/ HUAC em 30 dias, relatório final de conclusão, antes do envio do trabalho para publicação. Haverá apresentação pública do trabalho no Centro de Estudos do HUAC em data a ser acordada entre o CEP e o pesquisador.


 Prof. Maria Teresa Nascimento Silva
 Coordenadora CEP/HUAC/UFPG

Campina Grande - PB, 25 de Março de 2013.

Rua.: Dr. Carlos Chagas, s/ n, São José, Campina Grande – PB.
 Telefone.: (83) 2101 – 5545. E-mail.: cep@huac.ufcg.edu.br