

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

**Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA)
em pacientes morbidamente obesos submetidos à
cirurgia bariátrica: correlação entre os achados
histopatológicos das biópsias hepáticas
intraoperatórias e estado glicêmico basal**

Kátia Elisabete Pires Souto

Orientador: Prof. Dr. Daniel de Carvalho Damin

Tese de Doutorado

2017

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas

**Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA)
em pacientes morbidamente obesos submetidos à
cirurgia bariátrica: correlação entre os achados
histopatológicos das biópsias hepáticas
intraoperatórias e estado glicêmico basal**

Kátia Elisabete Pires Souto

Orientador: Prof. Dr. Daniel de Carvalho Damin

Tese de Doutorado

2017

CIP - Catalogação na Publicação

Pires Souto, Katia Elisabete

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) em pacientes morbidamente obesos submetidos à cirurgia bariátrica: correlação entre os achados histopatológicos das biópsias hepáticas intra-operatórias e estado glicêmico basal / Katia Elisabete Pires Souto. -- 2017.

113 f.

Orientador: Daniel de Carvalho Damin.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. DHGNA. 2. Cirurgia Bariátrica . 3. Obesidade Mórbita . 4. Diabetes Mellitus tipo 2 . 5. Pré-diabetes . I. de Carvalho Damin, Daniel, orient.

II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

SUMÁRIO

Dedicatória.....	V
Agradecimentos.....	VI
Lista de abreviaturas.....	IX
Resumo.....	XII
Abstract.....	XIV
1-INTRODUÇÃO.....	16
2-REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1- Definições de DHGNA e Obesidade.....	19
2.2- Epidemiologia, História Natural e Fatores de Risco.....	23
2.3- DHGNA e Diabetes.....	29
2.4- Patogênese.....	30
2.5- Diagnóstico.....	33
2.6- Tratamento.	38
3 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
4- OBJETIVOS.	56
5- Artigo original redigido em Português.....	57
6- Artigo original redigido em Inglês.....	85
7-ANEXOS E APÊNDICES.....	114

Dedico este trabalho às minhas filhas *Aline*, *Ana Clara e Érica* por serem a minha fonte de estímulo constante e também ao meu esposo *Paulo Roberto* pelo carinho, amor e paciência demonstrados em todos os momentos.

Agradecimentos

Primeiro agradeço a *Deus* pelo dom da vida e pelo grande privilégio de estar neste momento finalizando este estudo. Agradeço à minha família, meu pai *Geraldo* e minha mãe *Vera Maria*, que sempre me apoiaram desde a infância, estimulando o estudo. Ao meu irmão, *Paulo Henrique* pela generosidade e apoio em todos os momentos de minha vida. Agradeço à minha irmã caçula Profa. Dra. *Andréa Damin*, médica que me serve de exemplo, cuja dedicação incansável ao estudo é um estímulo para todos os que dela se aproximam. Ao meu orientador Professor *Dr. Daniel de Carvalho Damin* por ter acreditado no meu trabalho e por compartilhar sua vivacidade, inteligência e gosto pelo trabalho científico, até a finalização deste estudo. Agradeço especialmente à professora *Dra. Jane Maria Ulbrich-Kulkzinsky* pelo imenso trabalho com revisão das lâminas e classificação. Agradeço em especial à funcionária da patologia *Fernanda Xavier* do Hospital Conceição por ter buscado lâminas e material de biópsias hepáticas para que pudessem ser avaliadas. Também agradeço especialmente à *Dra. Denise Blaya Rocha* pelo apoio incondicional, principalmente nos momentos difíceis desta jornada. Minha gratidão vai também para *Isabella Dossin* na época ainda estudante de medicina pelo auxílio na coleta de dados. Aos colegas do Serviço de Endocrinologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, *Dr. Fernando de Azambuja Filho, Dra. Iracema Gonçalves, Dra. Maria Amélia Alves Campos, Dr. Airton Golbert, Dra. Maria Beatriz Miranda, Dr. Fábio Bilhar, Dr. Alberto Salgueiro Molinari, Dr. Alberto Trieguer e enfermeira Maria Verônica Goularte Coelho* pelo constante exemplo na busca de aperfeiçoamento na especialidade da endocrinologia. Agradeço pelo incentivo e apoio. Aos médicos residentes do Serviço de Endocrinologia, muito obrigada pela ajuda no atendimento aos pacientes, pela curiosidade e vontade de aprender demonstrados. Ao Professor *Dr. Airton Tetelbom Stein*, preceptor da Gerência de Ensino e Pesquisa do GHC, agradeço por ser o grande motivador desta e da maioria das pesquisas dentro de nossa instituição. Aos colegas do Serviço do Centro de Atenção ao Obeso Classe III (CAO III) pelo

apoio de forma irrestrita na realização deste trabalho. Ao **Dr. Nelson Guardiola Meinhardt**, chefe do serviço do CAO III pela amizade e pela generosidade em fornecer dados das cirurgias realizadas do seu arquivo pessoal. Ao **Dr. Maurício Jacques Ramos**, cirurgião bariátrico pela dedicação, amizade e apoio. Ao querido colega **Dr. Paulo Renato de Assis Brasil**, agradeço pelo cuidado zeloso dedicado aos pacientes morbidamente obesos e ajuda na coleta de dados. À **Cristina Rosa Mazzaferro**, psicóloga da equipe, pelo apoio constante durante todo o período de coleta de dados e ao **Dr. Alberto Affonso Antonitsch** pela amizade e estímulo em todas as etapas do trabalho. Às nutricionistas **Vera, Laura, Sandra e Michele** pela assistência nutricional dos pacientes e pela ajuda na coleta de dados. A secretária do CAO III **Rejane Ramos Borowski** pelo carinho e apoio em todo o tempo que durou o estudo. À Diretoria do Grupo Hospitalar Conceição e à Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP), por terem concedido meios para que a pesquisa fosse realizada dentro da instituição e pelo apoio na análise dos dados. Ao Serviço de Patologia do Hospital Conceição por ter concedido o material para análise de dados. Agradeço à **Vânia Naomi Hirakata** pelo grande auxílio na análise estatística. Finalmente agradeço à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) em especial ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas, pela confiança depositada ao aprovar o meu projeto de pesquisa. Pelo acolhimento dos professores da pós-graduação, em todos os momentos. Aos colegas da pós-graduação, com quem dividi momentos únicos de aprendizado. Por fim agradeço, a todos os pacientes morbidamente atendidos no Hospital Conceição desde 1987, cuja disponibilidade generosa permitiu a conclusão deste estudo.



*“Duvida sempre de ti mesmo, até que os dados não deixem lugar
para dúvidas.”*

Louis Pasteur

LISTA DE ABREVIATURAS

AASLD : *American Association for the Study of Liver Disease*

AGL: *Ácidos Graxos Livres*

ALT: *Alanina aminotransferase*

Anti-HCV: *Anticorpo antivírus da hepatite C*

APRI: *AST to platelet ratio index*

AST: *Aspartato aminotransferase*

ATP: *Adenosina Triphosfato*

AVC: *Acidente Vascular Cerebral*

BAROS: *Bariatric Analysis and Reporting Outcome System*

BPD-DS: *Biliopancreatic diversion with duodenal switch*

CA: *Circunferência Abdominal*

CH: *Carcinoma Hepatocelular*

DM 2: *Diabetes Mellitus tipo 2*

DHGNA: *Doença Hepática Gordurosa não alcoólica*

EHNA: *Esteatohepatite Não Alcoólica*

ELF: *Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score*

FDA: *Food and Drug Administration*

FIB 4: *Fibrosis-4 index*

FXR: *Farnesoide X Receptor*

GGT: *Gamaglutamil transpeptidase*

GLP1 : *Glucagon-Like Peptide-1*

HAS: *Hipertensão Arterial Sistêmica*

HBA1C: *Hemoglobina Glicosilada*

HCC: *Hepatocellular Carcinoma*

HDL-Colesterol: *Lipoproteína de alta densidade*

HOMA-IR : *“Homeostasis Model of Assesment – Insulin Resistance*

IAM: *Infarto Agudo do Miocárdio*

IBGE: *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística*

IC: *Intervalo de Confiança*

IMC: *Índice de Massa Corporal*

JIB : *Bypass Jejuno ileal*

NAFL: *Non-alcoholic fatty liver*

NAFLD: *Non-alcoholic fatty liver disease*

NASH: *Non-alcoholic steatohepatitis*

NAS: *NASH Activity Score*

NFS: *NAFLD Fibrosis Score*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

NIH: *National Institutes of Health*

OR: *Odds Ratio*

PPARy: *Peroxisome Proliferator-activated Receptors*

PYY: *polipeptídeo YY*

RI: *Resistência à Insulina*

RYGB: *Roux-en-Y gastric by-pass*

SM: *Síndrome Metabólica*

SOS: *Swedish Obese Subjects*

SUS: *Sistema Único de Saúde*

TA: *Tensão Arterial*

TNF- α : *Fator de Necrose Tumoral α*

VIGITEL: *Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico*

WHO: *World Health Organization*

Introdução: A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) tem como causa principal a obesidade. Atualmente não existe tratamento medicamentoso específico para DHGNA. A cirurgia bariátrica surge como uma alternativa de tratamento em pacientes morbidamente obesos. **Objetivos:** Analisar, através de biópsia hepática intra-operatória, o grau de comprometimento hepático em obesos submetidos à cirurgia bariátrica, correlacionando os achados histopatológicos com o estado glicêmico dos pacientes. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo incluindo 521 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica de julho de 2001 até dezembro de 2016. Os pacientes foram classificados em três grupos de acordo com o status glicêmico basal: 167(32,05%) diabéticos tipo 2 (G1), 132 (25,33%) pré-diabéticos (G2) e 222 (42,61%) obesos normoglicêmicos (G3). Foram obtidas biópsias hepáticas transoperatórias, as quais foram classificadas conforme os critérios de Brunt e do NASH-CRN. As variáveis clínicas e bioquímicas e histológicas foram comparadas antes da cirurgia e durante o seguimento pós-operatório. **Resultados:** A prevalência de DHGNA nesta coorte foi de 95%. Não houve diferença quanto ao gênero e IMC entre os grupos. Observaram-se taxas mais altas de fibrose (56,4% G1 vs 29,2% G2 vs 28,6% G3 $p < 0,001$) e Esteatohepatite Não Alcoólica (EHNA) (59,4% G1 vs 49,2% G2 vs 36% G3 $p < 0,001$) nos pacientes diabéticos. Apenas 1,5 %, dos diabéticos apresentaram histologia normal (vs 7,76% G2 vs 15,7% G3).

Conclusão: O comprometimento hepático foi mais grave nos pacientes obesos e diabéticos. A biópsia hepática deve ser considerada durante cirurgia bariátrica em pacientes metabolicamente doentes.

Palavras Chave: DHGNA, Cirurgia Bariátrica, Diabetes Mellitus tipo 2

Abstract

Introduction: Obesity is the main cause of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), for which there is currently no specific medical treatment. Bariatric surgery is a treatment alternative for morbidly obese patients. **Objectives:** Use an intraoperative liver biopsy to analyze the degree of liver damage in obese patients submitted to bariatric surgery and correlates the histopathological findings with glucose status. **Methods:** Prospective cohort study of 521 morbid obese patients undergoing bariatric surgery from July 2001 to December 2016, classified into three groups according to their baseline glucose status: 167 (32.05%) type 2 diabetes (G1), 132 (25.33%) pre-diabetic (G2) and 222 (42.61%) normoglycemic obese (G3). Patients using potentially hepatotoxic medications and a history of ethanol consumption or viral hepatitis were excluded. Intraoperative liver biopsies were obtained and classified in accordance with Brunt and NASH-CRN criteria. Clinical, biochemical and histopathological variables were compared before surgery and during postoperative follow-up. **Results:** The prevalence NAFLD was 95%. There was no intergroup difference for sex and BMI. Higher rates of fibrosis (56.4% G1 vs. 29.2% G2 vs. 28.6% G3 $p < 0.001$) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) (59.4% G1 vs 49.2% G2 vs. 36% G3 $p < 0.001$) were observed in the diabetic patients. Only 1.5 % of diabetics showed normal histology (vs. 7.76% G2 and 15.7% G3).

Conclusion: Liver damage is more severe in obese and diabetic patients. Liver biopsy should be considered during bariatric surgery in patients with metabolic syndrome.

Early surgery in diabetic patients could prevent progression of NAFLD and promote diabetes remission.

Keywords: NAFLD, Bariatric Surgery, Type 2 Diabetes Mellitus

1-INTRODUÇÃO

Nos últimos cinquenta anos a obesidade tem se tornado um problema de saúde pública em todas as partes do mundo. Afeta a qualidade de vida, aumenta os risco de doenças e eleva os custos de cuidados com a saúde(1). No Brasil, dados do IBGE-Pesquisa de Orçamentos Familiares de 2008-2009 demonstraram que 49% (38,8 milhões) da população acima de 20 anos, apresentam excesso de peso(2). Segundo VIGITEL, 2014 (3), a frequência de adultos obesos foi de 17,9% sem diferença entre os sexos. Este resultado é alarmante, pois é bem conhecida a associação entre excesso de peso e morbimortalidade por doenças metabólicas ou cardiovasculares(4). A epidemia da obesidade que acomete o mundo, com o conseqüente crescimento da prevalência de diabetes e hipertensão, aumentou as taxas de mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil (5).

Além da predisposição genética, a obesidade é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de diabetes mellitus. A redução do peso melhora o controle glicêmico e diminui os fatores de risco vasculares associados com resistência insulínica em diabéticos tipo 2 obesos. A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e esteatohepatite não alcoólica (EHNA) frequentemente estão associadas a Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e Síndrome Metabólica (SM) (6). A resistência à insulina (RI), que representa a base etiopatogênica da síndrome metabólica, afeta 20% da população não diabética e ocorre em associação com muitas anormalidades vasculares e metabólicas (7).

Dados recentes sugerem que a RI hepática e esteatose hepática precedem o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. A dieta associada a tratamento medicamentoso, usados no tratamento do DM2, causa diminuição do conteúdo hepático de triglicerídeos além da melhora no controle glicêmico (8).

O reconhecimento da importância da DHGNA e sua forte associação com síndrome metabólica tem estimulado a pesquisa do seu papel, no desenvolvimento e progressão na doença cardiovascular (8-10).

A pandemia da obesidade é paralela à elevação das taxas de síndrome metabólica e suas manifestações hepáticas, como a DHGNA. O tratamento da obesidade e da DHGNA inclui mudanças do estilo de vida, farmacoterapia e intervenção cirúrgica. O papel da cirurgia bariátrica como potencial tratamento para DHGNA é complexo e não totalmente entendido (11). Possivelmente, a cirurgia bariátrica, além da perda de peso, normaliza a resistência à insulina e diminua a dislipidemia e inflamação. A alteração dos hormônios intestinais após a cirurgia e o seu efeito na sensibilidade à insulina tem gerado grande interesse (12). O tamanho do efeito nas comorbidades relacionadas à obesidade depende do tipo de abordagem cirúrgica, tipicamente classificada como restritiva ou mal absorptiva (13).

Os procedimentos puramente restritivos como gastroplastia vertical ou banda gástrica podem ser menos efetivos do que procedimentos mais agressivos, como by-pass gástrico (RYGB) e derivação Bileo-pancreática (BPD), na remissão do DM2 e em obter maior e sustentada perda de peso (13, 14). A melhora metabólica após a perda de peso cirúrgica permite a suspensão de antidiabéticos orais e insulina além, da redução de outros fatores de risco como HAS e dislipidemia (15). O estudo SOS demonstrou dramática redução na incidência de diabetes tipo 2 no grupo operado, oito anos depois (9, 16, 17).

A cirurgia bariátrica parece ser efetiva e benéfica em pacientes diabéticos obesos selecionados, quando o tratamento clínico falhou em obter as metas de controle ideal. Os estudos propõem que o tratamento dos diabéticos tipo 2 obesos, tanto cirúrgico quanto clínico, deva ser precoce, antes que haja prejuízo substancial da função da célula beta e antes do início das complicações crônicas(18). A cirurgia bariátrica em obesos com pré-diabetes é extremamente eficaz na prevenção da progressão para diabetes franco (18, 19).

Embora mudança de estilo de vida seja o tratamento de primeira linha para pacientes com EHNA somente poucos pacientes são capazes de perder 10% de seu peso, o que seria o mínimo necessário para melhora ou resolução da EHNA. Estratégias mais eficazes de perda de peso são necessárias. A cirurgia bariátrica é altamente eficaz em pacientes gravemente obesos com EHNA e pode ser proposta para pacientes que não

conseguem perder peso e preenchem os critérios validados de indicação cirúrgica (20). Este estudo visa analisar através de biópsia hepática intraoperatória, o grau de comprometimento hepático encontrado em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica correlacionando os achados histopatológicos com os respectivos status glicêmicos basal dos pacientes.

2.1 Definições:

2.1.1 - Definição de Obesidade

A obesidade pode ser definida como uma desordem metabólica crônica caracterizada por um acúmulo de tecido gorduroso localizado ou generalizado. É uma doença de suscetibilidade genética onde há um desequilíbrio nutricional, favorecendo balanço energético positivo e consequente ganho de peso. (1, 4, 21-24) Esta condição representa um problema grave de saúde pública e implica não só na diminuição da expectativa de vida, quanto na qualidade de vida (5).

Quando ocorre desequilíbrio entre a ingestão de calorias e gasto energético ou quando um problema intrínseco causa acúmulo do excesso de energia em forma de lipídios (triacilglicerol) nos reservatórios do tecido adiposo, também há depósito de lipídios em outros órgãos do corpo, não destinados para acumular gordura como fígado ou omento. O termo “acúmulo ectópico de gordura” é usado frequentemente para o acúmulo de gordura que tenha ocorrido em outro local que não o tecido adiposo (20, 25). O fígado é um dos locais onde a gordura ectópica pode acumular, influenciado pela resistência à insulina (26).

O critério diagnóstico de obesidade mais utilizado é o Índice de Massa Corporal ($IMC = \text{Peso em Kg} / \text{Altura}^2 \text{ em metros}$), mas não detecta o conteúdo exato corporal de gordura ou de massa magra (4).

O IMC também conhecido como índice de Quetelet, foi criado por Lambert Quetelet no século XIX e tornou-se um preditor internacional de obesidade utilizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (27). O IMC tem a vantagem pela simplicidade nos estudos epidemiológicos, mas apresenta deficiências por não distinguir massa gorda de massa magra. O IMC deve ser considerado um método de triagem mais do que uma ferramenta diagnóstica. Medidas adicionais devem ser acrescentadas no exame físico, incluindo a medida da circunferência abdominal(1).

A classificação adaptada da OMS baseia-se em padrões internacionais para pessoas adultas (Quadro-1)

Quadro 1- Classificação do peso pelo IMC em adultos.

Classificação	IMC (Kg/m²)	Risco de comorbidades
Baixo peso	<18,5	Baixo
Peso normal	18,5 a 24,9	Médio
Sobrepeso	25 a 29,9	Pouco aumentado
Obeso Classe I	30 a 34,9	Moderado
Obeso Classe II	35 a 39,9	Grave
Obeso Classe III (Obesidade Mórbida)	>ou igual a 40	Muito grave

Fonte: WHO Obesity (27).

A obesidade é aceita atualmente como doença crônica, de etiologia multifatorial e de difícil manejo. Diversas abordagens e terapias medicamentosas são necessárias. Dietas, mudanças comportamentais e atividade física fazem parte da abordagem inicial, mas frequentemente falham em promover manutenção da perda de peso em longo prazo (4). O tratamento da obesidade é de alto custo, e associada a DM2 fica ainda pior. Os gastos com o tratamento se elevam progressivamente à medida que aumenta o IMC, sendo esperado que continue crescendo pelos próximos quinze anos. A obesidade é a segunda causa de custos para os empregadores depois de depressão (1). Foi demonstrado em grandes estudos epidemiológicos com acompanhamento prolongado, que a obesidade está associada com aumento de mortalidade. A expectativa média de vida nas pessoas gravemente obesas é reduzida de 5 a 20 anos (28, 29).

A associação entre diabetes e excesso de peso é bem estabelecida. DM2 não controlado leva a complicações macrovasculares e microvasculares, incluindo IAM, AVC, cegueira, neuropatia e insuficiência renal. A meta do tratamento clínico é

impedir a progressão da doença através da redução da hiperglicemia, hipertensão, dislipidemia e controle de outros fatores de risco cardiovasculares (15). O risco para desenvolver DM2 aumenta 90 vezes nos pacientes portadores de obesidade ou sobrepeso. A obesidade, principalmente visceral, está intimamente relacionada a diferentes níveis de resistência à insulina (18). Por outro lado, existe um declínio da incidência de DM2 em pacientes que demonstram regressão da DHGNA (30).

2.1.2 – Definição da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA)

A definição de DHGNA é caracterizada pela evidência de esteatose hepática por exames de imagem ou pela histologia (achado histológico de 5% ou mais de esteatose macrovesicular nos hepatócitos) em um indivíduo sem outra causa secundária de acúmulo de gordura hepática, como consumo significativo de álcool, uso de medicamentos esteatogênicos ou desordens hereditárias (Quadro 2) (31, 32). A definição precisa do consumo significativo de álcool em pacientes com DHGNA é incerta. Um recente consenso concluiu que para os ensaios clínicos de EHNA para arrolar pacientes elegíveis, consumo de álcool significativo, foi definido como maior do que 21 *drinks* por semana em homens e maior do que 14 *drinks* por semana em mulheres por um período de dois anos prévios ao início do estudo (32).

Muitos estudos recomendam utilizar o critério de menos de 30 gramas de exposição ao álcool por dia nos homens e menos do que 20 gramas por dia nas mulheres como componente do diagnóstico de DHGNA (31).

Na prática clínica o diagnóstico inicial de DHGNA é geralmente estabelecido com exames de imagem radiológicos, na ausência de outra causa reconhecida de fígado gorduroso como álcool, vírus, drogas e autoimunidade (6, 20).

A DHGNA pode ser dividida em simples esteatose hepática sem o componente inflamatório e EHNA onde exista a associação da esteatose com inflamação hepática sendo indistinguível de esteatohepatite alcoólica (33, 34). A EHNA tem sido usada para designar um conjunto de achados histológicos como esteatose macrovesicular, balonização hepatocelular, infiltrado inflamatório e fibrose

perisinusoidal (35) . A DHGNA é uma condição reconhecida que ocorre em todos os grupos etários e etnicidades. Foi primeiro diagnosticada em 1930 e reconhecida clinicamente em 1950 e suas características histopatológicas foram descritas em 1980 (12). Ludwig descreveu, pela primeira vez, os achados histológicos de pacientes com EHNA, na ausência de ingestão de álcool e criou o termo “*NASH*” (33). A infiltração gordurosa do fígado não associada ao uso de álcool, também foi descrita nas décadas de 60 e 70 em pacientes obesos submetidos ao JIB (“jejuno ileal bypass”) (36). DHGNA é a causa mais comum de disfunção hepática. Varia de uma simples infiltração gordurosa do parênquima hepático (esteatose) a um processo inflamatório de gordura (EHNA) e por último, cirrose, ocorrendo na ausência de consumo excessivo de álcool (37-39).

Quadro 2: Causas comuns de Esteatose Hepática Secundária

Esteatose Macrovesicular	Esteatose Microvesicular
Consumo excessivo de álcool	Síndrome de Reye
Hepatites C (genótipo 3)	Medicamentos (Valproato, antirretrovirais, tetraciclinas, cocaína)
Wilson's disease	Fígado gorduroso agudo da Gestação
Lipodistrofia	Síndrome HELLP
Desnutrição	Erros inatos do metabolismo
Nutrição Parenteral Total	
Abetalipoproteinemia	
Medicações (amiodarona, metotrexate, tamoxifeno, corticoides)	
Rápida perda de peso	
Cirurgias: cirurgia bariátrica, JIB, ressecção intestinal extensa	

Tabela modificada de *Chalasan et al.*(32)

2.2 - Epidemiologia, História Natural e Fatores de Risco para DHGNA

2.2.1 Prevalência de DHGNA

A DHGNA é atualmente um problema de saúde pública no mundo inteiro, por ter atingido proporções epidêmicas e ser a causa mais comum de doença hepática crônica em muitos países desenvolvidos (40). DHGNA é a maior causa de alteração de enzimas hepáticas, ocorrendo em cerca de 20% da população americana na prática clínica (8).

A prevalência de DHGNA na população geral de países desenvolvidos é estimada em 30 a 40% em homens e 15 a 20% em mulheres (25). Há controvérsias quanto à distribuição em relação ao gênero, alguns estudos sugerem que a DHGNA é mais frequente em mulheres (7, 33, 41). Outros estudos, por razões ainda não bem esclarecidas, encontraram DHGNA mais comum em homens do que em mulheres (42, 43). Na verdade, a estimativa precisa da incidência de DHGNA é incerta, principalmente pela dificuldade em estabelecer um diagnóstico preciso durante o seguimento. A taxa de incidência atual é de 20/10.000 pessoas por ano, com um pico na sexta década de vida (25), sendo que a idade da maioria dos pacientes atingidos fica em torno de 40 a 50 anos (44).

A prevalência é mais alta em populações com condições metabólicas pré-existentes como obesidade e DM2 (8, 10). Atinge taxas tão altas quanto 50 a 75% nos diabéticos do tipo 2 (25, 37). Nos pacientes portadores de DHGNA a prevalência de obesidade é de 30 a 10% e a prevalência de DM2 é de 10 a 75% (8). Alguns estudos demonstraram diferenças étnicas, na prevalência de DHGNA, o estudo de Browning et al., encontrou uma prevalência mais alta de esteatose em hispânicos (45%) comparados com brancos (33%) ou negros (24%) (42). Estimativas da prevalência de DHGNA nas regiões da Ásia-Pacífico atingem 5 a 30% dependendo da população estudada (7). Dados recentes demonstraram que a DHGNA é a causa mais comum de carcinoma hepatocelular (CH), o qual pode ocorrer mesmo em pacientes não cirróticos e o risco de CH é no mínimo duas vezes maior em pacientes com obesidade e DM2 (25). A DHGNA pode progredir para cirrose e doença hepática terminal. A DHGNA e a EHNA frequentemente estão associadas com DM2 e síndrome metabólica (SM), estando presente em 12,2% dos pacientes com DM2 e somente em 4,7% dos pacientes sem DM2 (7, 45). Em obesos submetidos à cirurgia bariátrica que apresentavam síndrome da apneia obstrutiva do sono, 87% apresentavam EHNA e 82% fibrose na biopsia hepática. Nestes casos existe uma frequência maior de esteatose devido à hipóxia intra-hepática (23).

A EHNA é a forma de DHGNA com maior importância clínica cuja prevalência é estimada entre 1,2% a 4,8% na população geral adulta. Estima-se que 20% dos portadores de esteatohepatite possam evoluir para fibrose e cirrose num intervalo de 7 a 10 anos de seguimento (46). Não é fácil estabelecer a prevalência de EHNA na população geral pela necessidade de avaliação histológica (47).

Existem poucos estudos epidemiológicos de DHGNA na América do Sul (47). No estudo brasileiro de Karnikowski et al. (48), realizado no Distrito Federal, em uma população de 139 pacientes, acima de 55 anos de idade, a prevalência de DHGNA foi de 35,2%. A grande maioria dos pacientes apresentava dislipidemia e HAS. Comparado com dados da literatura, este estudo sugere que a frequência de DHGNA entre idosos saudáveis brasileiros foi mais alta do que em estudos de coorte semelhantes realizados na Coreia, Japão e Itália. Este achado enfatiza a associação entre DHGNA e características da síndrome metabólica, o que poderia ser extrapolado para toda a população brasileira. Outro estudo brasileiro avaliou a composição corporal e perfil metabólico em jovens obesos portadores de DHGNA. Em 190 crianças obesas, de 6 a 16 anos, 18,7% apresentavam síndrome metabólica e 25,7% apresentavam DHGNA (49). Estudo realizado na Bahia analisou 175 adolescentes e demonstrou uma correlação positiva entre IMC e circunferência abdominal, achado relacionado à doença cardiovascular. A prevalência de DHGNA foi de 2,3%, e resistência à insulina foi observada em 22,9%, sendo que a maioria dos portadores de DHGNA também apresentava obesidade central. A DHGNA foi mais frequente no sexo masculino e naqueles de cor branca com média de idade de 13 anos. Estes adolescentes são de uma região com predomínio de afrodescendentes. Os autores questionam se etnicidade possa ter diminuído as taxas de DHGNA, já que esta é mais prevalente em hispânicos do que em adolescentes negros (50). Em um estudo mais recente entre pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica DHGNA foi diagnosticada em 95% dos pacientes e o padrão histológico de EHNA encontrado foi de 66,7% (51).

Em nosso meio, trabalho consistente com literatura, foram analisados 50 pacientes submetidos ao Bypass Jejuno ileal (JIB) no Hospital Conceição de Porto Alegre. Destes, 86,7% apresentaram DHGNA e 31,7% apresentavam EHNA na biópsia do transoperatório (52). Vage et al.(53), avaliaram os desfechos da técnica JIB em 36 pacientes e concluiu que apesar de ser uma técnica abandonada há vários anos, o JIB manteve remissão do diabetes tipo 2 e perda de peso até 25 anos após o procedimento.

História Natural

A evolução da lesão histológica hepática em pacientes com simples esteatose e EHNA foi investigada em diversos estudos. Estes estudos apresentam pequeno número de pacientes e uma modesta duração do seguimento. Existe acordo nos

estudos de que pacientes com esteatose simples progridem muito lentamente, quando progridem, enquanto pacientes com EHNA podem apresentar progressão histológica para cirrose. Pacientes com DHGNA apresentam mortalidade maior quando comparada com os controles. A causa mais comum de morte entre os pacientes com DHGNA, esteatose simples (*NAFL-Non Alcoholic Fatty Liver*) e EHNA é doença cardiovascular e pacientes com EHNA, mas sem esteatose simples (NAFL), apresentam aumento de risco de mortalidade por causas hepáticas (32).

Ainda que o prognóstico de pacientes com EHNA e estágios 1 a 2 de fibrose permaneça excelente em curto prazo, estes são pacientes de risco para progressão para cirrose. Resultado de uma metanálise, utilizando biópsias pareadas, em indivíduos cuja doença apresentava diferentes níveis de progressão, foram encontrados dois grupos distintos: “fibrosadores rápidos” e “fibrosadores lentos” (54). Geralmente a fibrose em pacientes com EHNA progride mais rapidamente do que em pacientes com apenas esteatose simples (NAFL): progressão de fibrose para um estágio mais avançado leva 7,1 anos (95% IC, 4,8-14,3 anos) em pacientes com EHNA comparados com 14,3 anos (95% IC, 4,8-50 anos) naqueles com apenas esteatose simples (54, 55). Atualmente, utilizando as ferramentas não invasivas, disponíveis para diagnóstico, não podemos rastrear com precisão as pequenas alterações da progressão da fibrose hepática e repetir a biópsia hepática após cinco anos deve ser considerada, nos casos em que houver suspeita clínica de progressão da doença (54). No estudo de McPherson et al., que analisou biópsias hepáticas seriadas de 108 pacientes, a progressão para EHNA ocorreu em 44% dos pacientes que apresentavam apenas esteatose simples (NAFL) na primeira biópsia hepática e 6 (22%) dos pacientes evoluíram da esteatose para fibrose grau 3 durante um período de seguimento médio de 6,6 anos. É interessante notar, que a maioria dos pacientes que tiveram evolução para fibrose a partir de esteatose leve (NAFL) na biópsia índice apresentavam DM2 ou tornaram-se diabéticos no seguimento. Os autores concluíram que esteatose e EHNA, mais do que entidades distintas, representam diferentes estágios na evolução de DHGNA e que o aumento da resistência à insulina pode ser o principal fator na progressão de esteatose para esteatohepatite com fibrose (56). O objetivo daquele estudo era encontrar fatores clínicos na linha de base que pudessem identificar pacientes com risco de fibrose, mas nenhum dos fatores avaliados foi capaz de prever progressão da fibrose. No entanto, na biópsia do seguimento a presença de DM2 foi um fator preditor independente de progressão de

fibrose (56). DM2 é um fator de risco bem reconhecido para progressão de fibrose, e também foi demonstrado ser um fator de risco independente para mortalidade em portadores de DHGNA (57, 58).

Uma metanálise de 40 estudos estimou que NASH aumentaria o risco de morte, relacionada ao fígado em 5 a 10 vezes (dependendo do grau de fibrose hepática presente). A fibrose hepática foi o maior preditor de risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com DHGNA confirmada e que foram seguidos por um período em média de 26,4 anos (20). Na última diretriz do NICE (*National Institute for Health and Care Excellence-UK*) sobre avaliação e manejo de DHGNA foi realizada uma revisão sobre fatores preditivos para EHNA e fibrose grave. Os autores reconhecem que é um grande desafio identificar o pequeno número de pessoas de “alto risco” dentre o grande número de pessoas da população em geral, com uma esteatose simples (NAFL). Este deveria ser o foco principal do atendimento, em nível primário ou secundário. No entanto, nenhuma evidência foi identificada sobre fatores preditivos para EHNA e fibrose. Não foi possível obter uma recomendação dependendo da presença de um fator de risco específico que pudesse indicar a necessidade de investigar NASH ou fibrose grave (59).

2.2.2 Fatores de risco para Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA)

Pacientes portadores de DHGNA, ambos adultos e crianças tipicamente possuem critérios diagnósticos para síndrome metabólica (obesidade abdominal, HAS, dislipidemia aterogênica e disglícemia) apresentando múltiplos fatores de risco para doença cardiovascular (8).

Os fatores de risco mais frequentes para DHGNA são obesidade, DM2 e dislipidemia. No entanto esta condição pode também estar associada com o uso de algumas medicações como esteroides anabolizantes, toxinas ambientais e outras doenças como apneia do sono, hipertireoidismo e síndrome dos ovários policísticos (38). Adicionalmente, outro subgrupo de pacientes que parece ter um risco aumentado de progressão da doença, são os portadores de pan-hipopituitarismo (54).

Existem dados que sugerem associação de DHGNA e colecistectomia. Após controlar fatores de confusão como idade, sexo, IMC, diabetes e taxas de colesterol, os pacientes colecistectomizados apresentaram duas vezes mais DHGNA do que aqueles que nunca foram submetidos à colecistectomia (OR 2,4, 95% IC 1,8-3,3). Não houve aumento de prevalência de DHGNA nos pacientes com colelitíase, que não foram submetidos à colecistectomia (60).

A) Circunferência Abdominal (CA): dois estudos de coorte com evidência de alta qualidade utilizando análises multivariadas sugeriram a CA como um preditor de DHGNA em adultos com um HR ajustado de 1,08 (1,06, 1,10; n=6905) e um OR ajustado de 1,08; n=3577). (59).

B) HAS: quatro estudos de coorte de baixa a moderada qualidade através de análise multivariada demonstraram que a TA e HAS não foram preditores significativos de DHGNA em geral na população obesa em não obesa. Não houve evidência em crianças ou jovens (59).

C) Triglicerídeos: Houve alguma evidência sugerindo que adultos com elevadas taxas de triglicerídeos poderiam apresentar maior risco de DHGNA nos cinco estudos de coorte com análise multivariada. Não houve evidência em crianças e jovens (59).

D) Colesterol HDL: Houve alguma evidência sugerindo que adultos com mais baixo HDL poderiam ter um risco mais elevado de DHGNA em dois estudos de coorte. Um estudo com evidência de alta qualidade (n=6905) sugeriu que colesterol HDL baixo foi preditivo de DHGNA com um HR ajustado de 0,57 (0,34; 0,96) e outro estudo com evidência de baixa qualidade com um OR ajustado de 0,82 (0,55; 1,24). No entanto um segundo estudo de evidência de baixa qualidade (n=1705) sugeriu baixo HDL como protetor de DHGNA com um HR ajustado de 1,23 (0,91; 1,66) (59).

E) Diabetes: Um estudo de qualidade de evidência moderada (n=3529), com análise multivariada sugeriu DM2 como um fator de risco para DHGNA relatando um OR ajustado de 1,64 (1,11; 2,42) (59). Por outro lado, a taxa de incidência de DM 2 aumenta progressivamente de acordo com a gravidade ultrassonográfica de DHGNA basal (normal: 7 %, leve: 9,8%, moderada a grave: 17,8% %, p<0.001).

F) Idade: Quatro estudos de qualidade de evidência alta e moderada com análise multivariada demonstraram que idade não foi um preditor significativo de DHGNA em adultos (59).

G) IMC: Três estudos de coorte de alta e moderada qualidade (tamanho de amostra variando de 1705 a 6905) com análise multivariada sugeriram alguma evidência de que adultos com um alto IMC poderiam ter maior risco de DHGNA com HRs ajustados de 2,46 (1,88; 3,22) e 1,22 (1,13; 1,32) e um OR ajustado de 1,14 (1,04; 1,26). A força da associação entre IMC e DHGNA variou significativamente entre os estudos (59).

H) Síndrome Metabólica (Combinação de fatores de risco): Houve alguma evidência de alta e moderada qualidade sugerindo que adultos com SM possam ter um risco maior de DHGNA em três estudos de coorte utilizando análise multivariada (tamanho da amostra variando de 1705 a 3529). Dois estudos de alta qualidade relataram um OR ajustado de 1,95 (1,48; 2,57) e 2,99 (1,62; 5,52) e um estudo relatou um HR de 5,91 (3,93; 8,89) A SM foi o único fator preditivo com mais força de associação com DHGNA (59).

2.3 DHGNA e Diabetes Mellitus

2.3.1 Resistência insulínica hepática e DM2

O fígado junto com o músculo esquelético e tecido adiposo exibe uma requintada sensibilidade à insulina, com a sinalização clássica da insulina ocorrendo principalmente através de receptores da superfície das células e outras vias de sinalização de pós-receptor. O fígado pelo processo dependente de insulina dinamicamente regula o fluxo de glicose e metabolismo e conseqüentemente a glicemia. A resistência hepática à insulina é uma característica que predispõe à hiperinsulinemia compensatória, frequentemente seguida por disfunção da célula β e desenvolvimento de DM2 (61).

Quando DHGNA, obesidade, resistência à insulina ocorrem juntos, em um mesmo indivíduo (isto ocorreu em 50% das pessoas com incidência de diabetes no seguimento) houve um aumento de 14 vezes no risco de desenvolver DM2. (20). Na

prática clínica, pacientes apresentando DM2 frequentemente não são investigados quanto patologia hepática de rotina, pela ausência de sintomas, apesar de sua grande propensão para DGHNA ou EHNA (62).

Nos pacientes com DM2, a DHGNA é um fator de risco para fibrilação atrial, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e morte por causa cardiovascular (39). A mortalidade dos indivíduos com DHGNA chega a ser 13% maior do que na população, em geral (23). Os indivíduos portadores de DHGNA têm alto risco de doença cardíaca isquêmica e doenças malignas sendo que a presença de diabetes aumenta o risco de esteatohepatite não alcoólica em 2,6 vezes e presença de SM aumenta em 3,7 vezes. No fígado existe diminuição de 50% da depuração da glicose e incapacidade de diminuir a produção de glicose hepática. No tecido adiposo, ocorre um defeito na supressão de ácidos graxos livres (AGL), diminuição da captação de glicose e inibição da oxidação de gorduras. Angelico et al., estudaram 308 indivíduos não bebedores de álcool e ausência de hepatite viral, demonstraram que a infiltração gordurosa do fígado aumentou com a maior resistência insulínica e maior número de componentes da síndrome metabólica (22, 23).

2.4- Patogênese do desenvolvimento de DHGNA

A patogênese de DHGNA não é bem elucidada e o modelo conceitual de DHGNA mais aceito é a teoria da hipótese dos dois golpes, com acúmulo de gordura sendo o primeiro golpe e o desenvolvimento de uma resposta inflamatória no fígado esteatótico como o segundo golpe (63). No primeiro golpe o acúmulo de gordura nos hepatócitos deixa o fígado mais vulnerável para insultos subsequentes (29, 63).

A característica patognomônica chave da patogênese da DHGNA é a resistência à insulina e dislipidemia. Existe uma forte associação entre resistência à insulina e deposição excessiva de triglicerídeos nos hepatócitos (12). Assim, DHGNA é considerada o componente hepático da síndrome metabólica (64). Os componentes da síndrome metabólica principalmente obesidade central e má tolerância à glicose são alguns dos fatores de risco para EHNA (65). A DHGNA é um exemplo de acúmulo ectópico de gordura e está associado com secreção aumentada de hepatocinas, aumentando a gliconeogênese, diminuição da síntese de glicogênio e inibição da sinalização de insulina. O acúmulo excessivo de lipídios no fígado causa resistência à insulina e inflamação crônica, levando a um risco aumentado de progressão de doença

hepática para fibrose, cirrose e aumento do risco de hepato-carcinoma (66). A disfunção e/ou inflamação do tecido adiposo é crucial na patogênese de DHGNA e atualmente é sugerido que a disbiose da microbiota intestinal tem um papel na regulação de vários mecanismos metabólicos e inflamatórios intra-hepáticos. O aumento da absorção intestinal de múltiplos produtos bacterianos como os ácidos graxos de cadeia curta (butirato, propionato e acetato), lipopolisacarídeos e endotoxinas contribuem para a DHGNA. (20). Ainda que obesidade seja fortemente associada à esteatose hepática, o excesso de peso corporal não é uma condição obrigatória para o aparecimento de DHGNA. Os pacientes com lipodistrofia apresentam importante resistência à insulina e comumente desenvolvem esteatose hepática e DM2, sugerindo que não é a massa de gordura sozinha, mas uma disfunção do tecido adiposo que é a principal responsável na patogênese de DHGNA (43). O aumento do fluxo dos ácidos graxos livres (AGL) do tecido adiposo aumenta a disponibilidade de ácidos graxos de cadeia longa principalmente em indivíduos fisicamente inativos e este acúmulo lipídico hepático é capaz de causar resistência à insulina periférica e hepática, promovendo inflamação hepática. Expansão do tecido adiposo periférico protege o fígado de fluxo excessivo de AGL (20). O acúmulo excessivo de AGL pode ser causado por aumento da demanda de triglicerídeos no fígado, como visto na obesidade e na perda muito rápida de peso ou pela excessiva conversão de carbo-hidratos e proteínas em triglicerídeos, como por exemplo, secundária a excesso de alimentação ou uso de nutrição parenteral total (NPT)(67).

Apesar da forte associação, nem todos os pacientes com EHNA exigem resistência à insulina (RI). Isto sugere que EHNA possa ser uma síndrome heterogênea com mais de uma causa (66). A base genética da RI associada com EHNA não é bem esclarecida. Um estudo encontrou uma associação com alguns polimorfismos no gene codificado para apolipoproteína C3, enquanto outros estudos demonstraram que polimorfismos da Interleucina-6 (IL-6) estão associados com DHGNA e com marcadores de RI e inflamação. Também foi encontrado polimorfismos em um gene codificado para proteína expressa no tecido adiposo (adiponutrin) e envolvida no metabolismo dos triglicerídeos. Certas variantes do gene foram fortemente associadas com a gravidade histológica da DHGNA (68, 69). Alterações da atividade do peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α (PPARGC1A) estão relacionados com fenótipo de RI e presença de DHGNA. Um ensaio clínico demonstrou

que pacientes em uso de elafibranor (um agonista do PPAR alfa e delta) apresentaram resolução da EHNA com melhora na fibrose, enzimas hepáticas, glicose, perfil lipídico e marcadores de inflamação mais frequentemente do que naqueles que receberam placebo (70-72).

A adiponectina, hormônio derivado do tecido adiposo, parece ser crucial na melhora da oxidação de AGL e diminuição da síntese de ácidos graxos (73).

Os ácidos biliares lipofílicos aumentam a sensibilidade à insulina e diminuem a gliconeogênese e taxa de triglicerídeos via ligação com o receptor nuclear farnesoide X (74).

O aumento de ferro no fígado pode ter um papel no desenvolvimento de EHNA. A RI está associada com aumento dos níveis hepáticos de ferro e a melhora do controle glicêmico diminui a concentração de ferritina sérica e do conteúdo hepático de ferro (75). Existe aumento da prevalência de heterozigose para mutação do gene da hemocromatose (HFE) em pacientes com EHNA associada com aumento da concentração de ferro hepático e dos níveis de ALT (76). A concentração aumentada de ferro no parênquima hepático nos pacientes com EHNA se correlaciona com a gravidade da fibrose (77).

A leptina é um peptídeo sintetizado pelo tecido adiposo que pode contribuir no desenvolvimento de fibrose na EHNA. A leptina causa desfosforilação do substrato 1 do receptor de insulina, deixando os hepatócitos mais resistentes à insulina. Além disto, os níveis séricos de leptina se correlacionam com os graus de fibrose em pacientes com hepatite C crônica(78). Em humanos não se confirmou aumento de fibrose associado aos níveis de leptina (79).

A adiponectina é um hormônio secretado exclusivamente pelo tecido adiposo, produz efeitos benéficos no metabolismo lipídico, aumentando ambos o clearance de lipídios do plasma e beta-oxidação de ácidos graxos no músculo. Tem um efeito anti-inflamatório direto suprimindo o fator de necrose tumoral alfa no fígado (TNF- α)(73). A redução dos níveis de adiponectina foi correlacionada com a maior gravidade da histologia hepática na EHNA (80).

A resistina é uma proteína derivada do tecido adiposo que pode ter papel fisiológico importante no desenvolvimento da resistência à insulina. Uma expressão exagerada de resistina em modelos animais levou à intolerância à glicose, hiperinsulinemia e prejuízo na supressão dos níveis de AGL(81).

A microbiota pode estar implicada como uma fonte potencial de dano oxidativo hepatotóxico. Em um estudo o supercrescimento bacteriano no intestino delgado foi significativamente mais frequente, em pacientes com EHNA, comparados com controles. Outro estudo encontrou aumento da permeabilidade intestinal em paciente com DHGNA (82, 83). As bactérias intestinais podem contribuir para lesão hepática pela produção de toxinas e também pela capacidade de gerar ambos etanol e acetaldeído. Altas concentrações de etanol endógeno foram encontradas em humanos e animais com alças intestinais cegas (84).

2.5 Diagnóstico de DHGNA

O diagnóstico é realizado em pacientes assintomáticos e a maioria apresenta transaminases normais, embora DHGNA seja a causa mais comum de aumento incidental, de enzimas hepáticas (85). A maioria dos pacientes com DHGNA são assintomáticos, embora alguns possam apresentar queixas de vago desconforto no quadrante superior direito e fadiga e mal estar (86). No exame físico os pacientes podem apresentar hepatomegalia, devido à infiltração gordurosa do fígado e nas crianças com DHGNA pode ser encontrado acanthosis nigricans (86).

2.5.1 Achados Laboratoriais

Existe uma leve a moderada elevação da AST, ALT ou ambas e na maioria das vezes é a única alteração laboratorial encontrada em pacientes com DHGNA. A razão AST/ALT é geralmente menor do que um, mas aumenta à medida que a fibrose avança, perdendo a precisão diagnóstica em pacientes com cirrose e DHGNA(86) O

grau de elevação das transaminases não prediz o estágio de fibrose ou grau de inflamação hepática e uma ALT normal não exclui lesão histológica importante (41). ALT elevada, após exclusão de outras causas de inflamação hepática é um marcador de DHGNA, podendo indicar risco de síndrome metabólica, DM2 e doença cardiovascular (87). O risco parece aumentar com elevação de ALT maior do que 19 UI/L em mulheres e maior do que 30UI/L em homens, indicando que estas taxas representam o real limite superior da normalidade (62, 88). No entanto, a elevação de ALT apresenta pequena sensibilidade para DHGNA, pois a maioria dos pacientes com mais de 50% do fígado substituído por gordura, em coortes de pacientes morbidamente obesos, apresentam taxas de ALT normais (87).

A fosfatase alcalina, gama-gt ou ambas podem estar elevadas de duas a três vezes o limite superior. O grau de elevação é menor do que o visto em hepatite alcoólica. Outras alterações incluem hipoalbuminemia, tempo de pro-trombina prolongado e hiperbilirrubinemia que é encontrado em pacientes com cirrose e DHGNA (86). Níveis elevados de ferritina são encontrados em metade dos pacientes e aumento da saturação de transferrina em 6 a 11% dos pacientes (41, 86). Existe evidência de que ferritina sérica maior do 1,5 vezes o limite superior da normalidade em pacientes com DHGNA, está associada com escores mais altos do *Nash activity score* (NAS) e com fibrose hepática avançada (89).

2.5.2 Estudos de Imagem

Vários métodos radiológicos e podem detectar DHGNA, no entanto os exames de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética) não estabelecem o diagnóstico de DHGNA e nem seu grau de gravidade, não sendo capazes de distinguir esteatose de EHNA (38, 62).

O diagnóstico radiológico para ser suficiente para diagnóstico de DHGNA necessita preencher alguns requisitos como: imagem radiológica compatível com infiltração gordurosa, exclusão de outras causas de doença hepática, ausência de sinais e

sintomas de cirrose, paciente não é de alto risco para fibrose avançada ou cirrose (pacientes jovens, sem diabetes e com ferritina normal são de baixo risco para fibrose ou cirrose) (7). A ecografia é capaz de detectar esteatose quando existe uma infiltração gordurosa do fígado de pelo menos 30% (87). As alterações de enzimas hepáticas e os métodos de imagem são também considerados como critérios diagnósticos. Sabe-se, no entanto, que 80% dos portadores de DHGNA apresentam enzimas hepáticas normais (ALT e AST) (54, 59).

O NAFLD Fibrosis Score (NFS), APRI, FIB-4 e elastografia podem auxiliar no diagnóstico e estadiamento de pacientes com DHGNA (38, 54). O NFS avalia seis variáveis: idade, hiperglicemia, IMC, contagem de plaquetas, albumina e a razão AST/ASLT. A fórmula utilizada é igual a $-1,675 + 0,037 \times \text{idade (anos)} + 0,094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1,13 \times \text{Pré-diabetes/DM2 (sim=1; não=0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT} - 0,013 \times (\text{plaquetas} \times 10^9/\text{L}) - 0,66 \times \text{albumina (g/dL)}$. Valores abaixo de -1,455 excluem fibrose avançada e valores de -1,455 a 0,676 apresentam probabilidade intermediária de fibrose avançada e valores acima de 0,676 indicam alta probabilidade de fibrose avançada (90). O NFS é fácil de ser utilizado requerendo apenas exames laboratoriais de rotina, disponíveis, na maioria dos serviços de saúde (91).

O ELF (*Enhanced Liver Fibrosis*) é um exame de sangue utilizado para avaliar dano hepático. O teste usa um algoritmo de três biomarcadores séricos encontrados no sangue e o resultado é calculado como um escore: Ácido hialurônico, inibidor da matriz tecidual de metaloproteinase 1 e o peptídeo amino terminal do pró-colágeno III. O teste é o mais custo-efetivo para identificar pacientes com fibrose avançada (estágios 3 e 4) (39).

A biópsia hepática é o padrão ouro no diagnóstico, mas existe uma margem de erro inerente ao procedimento e variabilidade inter-observador e a biópsia avalia apenas 1:50.000 do fígado (54). A biópsia hepática deve ser recomendada nas seguintes situações:

a) Pacientes com suspeita de EHNA e necessidade de diagnósticos diferencial de outras doenças hepáticas crônicas.

b) Pacientes com DHGNA e alto risco de esteatohepatite e/ou fibrose avançada sugerida por marcadores sorológicos e ou elastografia hepática.

c) Pacientes com níveis elevados de enzimas hepáticas (ALT/AST) por mais de 3 meses

d) Pacientes com SM não controlada e alterações função hepática continuada após 6 meses (38).

A evidência atual não justifica o uso de biópsia hepática como rotina na prática clínica em pacientes com esteatose ou EHNA. Não é recomendada para pacientes com esteatose hepática assintomática detectada em exame de imagem com taxas normais de enzimas hepáticas (38). A biópsia pode ser recomendada em pacientes com níveis persistentes altos de ferritina e aumento da saturação de ferro especialmente em genótipos de homozigotos ou heterozigotos para mutações do C282Y no gene HFE (38).

Não há recomendação de rastreamento sistemático de familiares de portadores de DHGNA e não está definida a indicação de rastreamento de pacientes com alto risco de desenvolver DHGNA (38). Os pacientes portadores de cirrose ou EHNA e um grau de fibrose ≥ 3 devem ser monitorados para varizes gastresofágicas (10, 38). O carcinoma hepatocelular pode ocorrer na ausência de cirrose em indivíduos portadores DHGNA/EHNA (10, 38). Não existe ainda evidência suficiente para recomendar rastreamento de carcinoma hepatocelular (CH) em pacientes com diagnóstica de EHNA(38). Pacientes com cirrose e EHNA devem ser incluídos em protocolos de rastreamento para CH assim como pacientes com outras doenças hepáticas (38).

2.5.3 Classificação Histológica

Vários modelos de estadiamento surgiram para classificar as alterações histológicas do fígado. Neste estudo utilizamos os critérios de Brunt et al. (92) (Anexo 5) e do Pathology Committe of the *NASH Clinical Research Network* (NASH-CRN) (46) (Anexo 6), neste, o estadiamento de fibrose foi subdividido e o escore de esteatose foi modificado. O escore de fibrose 1 foi estendido e incluiu uma distinção entre fibrose

estágio (1 A) leve e estágio (1 B) fibrose perisinusoidal densa e estágio 1C para fibrose portal/periportal (sem fibrose perisinusoidal).

2.6 TRATAMENTO

2.6.1 Tratamento Clínico

O principal objetivo do tratamento dos pacientes com DHGNA é identificar aqueles que apresentam um risco maior de desenvolver desfechos clinicamente significativos. Pacientes com EHNA mais provavelmente evoluirão para cirrose do que aqueles com esteatose simples (NAFL) hepática, apesar de estudos recentes demonstrarem que mesmo estes pacientes, sem , mas com esteatose poderão progredir para EHNA ou para fibrose avançada e deveriam ser acompanhados clinicamente (54).

O tratamento da DHGNA está baseado na mudança de estilo de vida, dieta e aumento da atividade física, pois a maioria dos pacientes é obesa (38). Estas medidas diminuem a resistência à insulina, melhoram o perfil glicêmico e lipídico. Ainda não é conhecido se após a perda de peso possa haver melhora da EHNA ou fibrose. A maioria das diretrizes recomenda uma dieta hipocalórica de 1000 a 1200 calorias por dia para mulheres e 1200 a 1600 calorias por dia para homens com o objetivo de atingir uma perda de peso de 0,5 a um quilo por semana (31). É importante estabelecer um plano dietético detalhado para induzir perda de peso sem desnutrição, para evitar piora da esteatose e fibrose em função do emagrecimento muito rápido (23, 31). O recomendado é perda de 10% do peso corporal no período de seis meses (23).

O Conteúdo hepático de triglicerídeos diminui com uma perda de peso de 3% a 5%, do peso inicial, mas mais perda de peso é necessária para reduzir necroinflamação. Em ensaios clínicos randomizados com biópsias consecutivas a diminuição do processo necroinflamatório foi vista principalmente no subgrupo que emagreceu no mínimo de 7 a 9% de peso corporal. A resistência à insulina periférica (músculo esquelético) melhorou com perda de mais de 7% do peso corporal. Por outro lado, isto não afetou a progressão da fibrose. Perda de peso maior do que 7 a 9% deve ser o alvo para reduzir necroinflamação, enquanto perda de peso de mais de 10% deve ser a meta para induzir regressão da fibrose em pacientes com NASH (20, 38, 54).

Além da dieta, mudanças do estilo de vida inclui atividade física. Um estudo recente mostrou que uma combinação de 250 minutos de moderada a vigorosa atividade física semanal foi mais efetiva do que 150 minutos em reduzir esteatose e rigidez hepática(54). Somente 10% dos pacientes engajados com as intervenções no estilo de vida perdem mais de 10% do seu peso (20).

Pacientes com EHNA, especialmente aqueles com evidência de fibrose moderada (\geq estágio 2) devem ser considerados para tratamento farmacológico além das modificações de estilo de vida (dieta e exercício)(54).

2.6.2 Tratamento Farmacológico

Em razão da baixa probabilidade de desfechos hepáticos adversos nas categorias de baixo risco de DHGNA, a maioria dos pacientes não é contemplada com o tratamento farmacológico. Não existe terapia aprovada pelo *Food and Drug Administration (FDA)* até o momento. Em indivíduos com múltiplos fatores de risco para progressão de DHGNA (por exemplo, DM2 e EHNA sem fibrose) a decisão de prescrever um fármaco pode ser baseada após avaliação de risco e benefício (54). As drogas que poderiam ser usadas serão discutidas abaixo.

Medicamentos anti-obesidade: *O Orlistate* um inibidor das lipases gástricas e pancreáticas aprovado pelo (FDA) em 1998. Foi recomendado avaliar o risco de efeitos colaterais hepáticos pela Agência de Medicina Europeia, pelos relatos de alguns casos de insuficiência hepática fulminante e necessidade de transplante hepático (93). *O liraglutide*, um agonista do glucagon-like peptide-1 (GLP1) é um hormônio incretínico anorexígeno. Ele foi significativamente mais efetivo do que Orlistate em tratar pacientes obesos, aumentou a perda de peso em pacientes com DM2. Além dos benefícios na perda de peso e controle glicêmico, o GLP1 parece interferir em outros mecanismos de lesão hepática. Esta droga está sendo investigada para tratamento do EHNA (94).

A metformina: reduz a gliconeogênese, diminui os níveis de glicemia de jejum e glicemia pós-prandial assim como a hemoglobina glicosilada, é recomendada

para obesos com DM2. Também reduz a gordura corporal sem alterar a massa magra. As diretrizes de 2012 da *American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD) não recomendam o uso de metformina em adultos com EHNA. Estudos recentes sugerem que a Metformina poderia diminuir o risco de carcinoma hepatocelular de modo dose dependente, em obesos diabéticos tipo 2 (38, 95).

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): são receptores nucleares de hormônios envolvidos na homeostase lipídica e glicêmica e regulação da inflamação e diferenciação celular (20, 54). O GFT505 (*Elafibranor*): é um agonista duplo PPAR- α/δ específico e tem sido demonstrado melhora na sensibilidade hepática à insulina e diminuição da esteatose, inflamação e fibrose (54).

Tiazolidinedionas: *Rosiglitazona* e *Pioglitazona* foram testados em pacientes com EHNA(20). Pacientes com Pioglitazona demonstraram redução significativa na esteatose, inflamação, balonização, RI e taxas de enzimas hepáticas (20, 38). A Pioglitazona foi listada nas diretrizes da AASLD em 2012 como tratamento potencial para EHNA (32).

Vitamina E: O *tocopherol* foi usado originalmente na EHNA por seus efeitos antioxidantes (54). A vitamina E tem sido estudada principalmente em pacientes pré-cirróticos com EHNA, sem diabetes mellitus (54).

2.6.3 Tratamento Cirúrgico

Em pacientes gravemente obesos (aqueles com IMC > ou igual 40 ou 35-40 kg/m² com comorbidades) a cirurgia bariátrica causa sustentada perda de peso e continua sendo recomendada pelo National Institutes of Health (NIH) para candidatos motivados (96). A mortalidade Peri-operatória varia de 0,1% a 0,3% dependendo do tipo de cirurgia e características dos pacientes (13). A cirurgia bariátrica induz perda de peso por longo prazo (de 15 a 25%), também remissão do DM2 e redução da mortalidade global particularmente relacionada à DM2, doença cardiovascular e câncer (17). O Brasil possui o maior número de cirurgias bariátricas do mundo (2750)

seguido por Estados Unidos/Canadá (1248). Estes são os únicos países com mais de 1000 cirurgias bariátrico-metabólicas (97).

A cirurgia bariátrica não é considerada um tratamento específico para DHGNA, no entanto, pode ser recomendada para pacientes elegíveis por obesidade grave. Deve ser recomendada para pacientes com função hepática preservada e sem hipertensão portal (38).

A doença hepática, no entanto, até o momento, ainda não é considerada uma comorbidade que induza a indicação de cirurgia bariátrica, por si só. Muitos estudos retrospectivos e um grande estudo prospectivo com mais de cinco anos de seguimento demonstrou que a cirurgia bariátrica pode melhorar e mesmo reverter DHGNA, EHNA e fibrose (54, 98, 99). Embora estes resultados sejam encorajadores, a indicação para cirurgia nestes estudos foi obesidade e não DHGNA, portanto estes dados não podem ser considerados nível um de evidência (54, 100).

Apesar da alta prevalência de DHGNA e EHNA entre pacientes morbidamente obesos candidatos à cirurgia, não houve associação com maior risco de complicações pós-operatórias após a cirurgia bariátrica (31).

Os efeitos da cirurgia bariátrica no fígado inclui redução da esteatose, principalmente dentro do primeiro ano após a cirurgia e até cinco anos depois. A diminuição da resistência à insulina é paralela à redução da esteatose e balonização (20). O desfecho de longo prazo pode ser previsto pela melhora precoce da resistência à insulina após o procedimento. Apenas a redução da resistência à insulina não é suficiente para resolver EHNA. Alguns pacientes com melhora da EHNA permanecem insulino-resistentes. Apesar da capacidade da cirurgia bariátrica em reduzir a esteatose, ainda existe controvérsia sobre os seus efeitos na fibrose e na necroinflamação. Estudos prospectivos são necessários para elucidar este assunto (20, 29). O estudo de Furuyia et al. (101) demonstrou que em 18 pacientes que foram submetidos à re-biópsia hepática após 2 anos, houve desaparecimento de esteatose em 89% e da fibrose em 75% dos pacientes e a balonização hepatocelular desapareceu em 50%. Não houve progressão da fibrose, mas houve persistência de infiltrado inflamatório lobular em 81% (101). Em nosso meio o estudo de Mottin et al. (102) avaliou 90 pacientes com re-biópsia em um ano após e foi demonstrado desaparecimento da esteatose em 54,4%, melhora do padrão

histológico em 27,8% e persistência do mesmo grau de esteatose em 17,8%, não havendo piora da histologia hepática. Não foi avaliada fibrose ou EHNA, neste estudo.

Não há ensaios clínicos randomizados controlados examinando os efeitos da cirurgia bariátrica na DHGNA. Os únicos estudos são retrospectivos ou prospectivos de coorte (12).

Um estudo recente prospectivo avaliou biópsias hepáticas de 109 pacientes com diagnóstico de EHNA, que foram submetidos à cirurgia bariátrica, após um ano o procedimento resultou em desaparecimento de EHNA em 83,3% dos pacientes (98). A EHNA foi resolvida em maior proporção de pacientes com doença leve a moderada do que naqueles com doença moderada a grave. A cirurgia bariátrica significativamente reduziu todos os componentes histológicos de EHNA incluindo fibrose que melhorou em 33,8% dos casos (98).

Outro estudo recente comparou 35 pacientes metabolicamente doentes submetidos a duas técnicas de cirurgia bariátrica Sleeve ou Bypass gástrico, foi usado como critério diagnóstico de DHGNA taxas de ALT > 35U/L (45). Praveen Raj et al. também compararam os resultados da cirurgia bariátrica pela técnica sleeve e bypass gástrico através de biópsias hepáticas pareadas. Ambas as técnicas cirúrgicas demonstraram melhora da histologia hepática após seis meses de pós-operatório. A técnica Sleeve demonstrou melhor resultado, mesmo não sendo estatisticamente significativa (103). Neste mesmo estudo foi demonstrado que em apenas seis meses já houve melhora hepática. A maioria dos estudos utilizam biópsias pareadas após no mínimo um ano de seguimento pós-operatório. Existem poucos estudos na literatura demonstrando efeitos da técnica Sleeve na histologia hepática(103).

Após a cirurgia bariátrica, a quantidade de perda de peso parece estar associada com a redução da lesão hepática (104). O RYGB parece ser mais efetivo do que a banda gástrica em reduzir lesão hepática. Este efeito benéfico específico pode ser devido a maior perda de peso. Além da capacidade do RYGB de promover perda de peso existem outras características que tornam mais efetivo o procedimento (105). O contato mais rápido com os nutrientes no íleo aumenta a saciedade pela secreção aumentada de hormônios anorexígenos como o PYY ou incretinas (GLP1 e GLP2). GLP1 está envolvido no eixo entero-insular, estimulando a secreção de insulina e

diminuindo o débito hepático de glicose e a resistência à insulina no fígado e no tecido adiposo (106).

A cirurgia bariátrica parece reduzir fibrose e processo necroinflamatório alterando a progressão da doença e prevenindo o desenvolvimento de cirrose e suas complicações (104).

A cirrose é considerada uma contraindicação à cirurgia bariátrica, a mortalidade aumenta em 21 vezes em pacientes com cirrose descompensada e 2 vezes em pacientes com cirrose compensada (31). Ainda não é estabelecido se esta contraindicação se aplica a todos os pacientes com cirrose ou hipertensão portal ou disfunção hepática. Outra questão de pesquisa é se a cirurgia bariátrica pode ser efetiva para pacientes gravemente obesos candidatos a transplante hepático (31, 107). A indicação de cirurgia bariátrica pode ser considerada em pacientes cuidadosamente selecionados e com cirrose bem compensada. Não sendo recomendada na cirrose descompensada (108).

A cirurgia bariátrica apresenta potencial na melhora da esteatose e da esteatohepatite. Sabe-se que em alguns casos pode haver piora e avanço da doença hepática pelo super-crescimento bacteriano na alça de intestino que foi submetida ao bypass jejunoileal, e também pela grande e rápida perda de peso (23).

A técnica bypass jejunoileal foi abandonada por vários relatos de caso de desnutrição grave e insuficiência hepática fulminante, mas na nossa série de 49 pacientes não houve nenhum caso de insuficiência hepática e nem piora da fibrose na segunda biópsia durante o seguimento de cerca de quatro anos. Houve melhora da qualidade de vida avaliada pelo questionário BAROS (*Bariatric Analysis and Reporting Outcome System*) (52, 109). Uma metanálise de várias técnicas cirúrgicas demonstrou uma melhora significativa ou completa resolução da esteatose em 92% dos pacientes após cirurgia, 82% obteve melhora do NASH e 66% melhora no estágio de fibrose(10).

A fibrose hepática é considerada o estágio final da DHGNA, sendo irreversível o dano no tecido hepático. Ainda não está claro o papel da cirurgia bariátrica como uma ferramenta terapêutica potencial na remissão ou resolução da fibrose. Existe a preocupação de piora da fibrose como resultado da rápida perda de peso (110). As atuais diretrizes consideram prematura a indicação de cirurgia bariátrica como um tratamento específico para DHGNA (32).

A NAFLD é uma das importantes causas de doença hepática crônica, podendo evoluir para cirrose, insuficiência hepática e carcinoma. Fundamental sua detecção precoce e recomendação de medidas preventivas e terapêuticas, especialmente o tratamento das doenças metabólicas concomitantes (23).

O objetivo deste estudo foi analisar o grau de comprometimento histológico hepático de pacientes morbidamente obesos submetidos à cirurgia bariátrica de acordo com o status glicêmico apresentado no pré-operatório.

REFERÊNCIAS

1. Bray GA, Fruhbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet*. 2016;387(10031):1947-56.
2. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009; antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
3. Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília Ministério da Saúde 2015. p. 152p
4. Benchimol K. A GEP, Souza L.L. . Definições Antropométricas da Obesidade. In: Mancini MC, editor. *Tratado de Obesidade* 1ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda.; 2010. p. 5-19.
5. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61.
6. Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of epidemiology*. 2007;17(11):863-9.
7. Sheth S. G. CS. Epidemiology, Clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults: UpToDate 2016 [updated December,19, 2016]. 1-22].
8. Zarrinpar A, Loomba R. Review article: the emerging interplay among the gastrointestinal tract, bile acids and incretins in the pathogenesis of diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;36(10):909-21.
9. Scheen AJ. Current management strategies for coexisting diabetes mellitus and obesity. *Drugs*. 2003;63(12):1165-84.
10. Attar BM, Van Thiel DH. Current concepts and management approaches in nonalcoholic fatty liver disease. *TheScientificWorldJournal*. 2013;2013:481893.
11. Verna EC. Liver biopsy at the time of bariatric surgery: a benefit for patients and the medical community. *Seminars in liver disease*. 2014;34(1):1-6.
12. Hafeez S, Ahmed MH. Bariatric surgery as potential treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a future treatment by choice or by chance? *Journal of obesity*. 2013;2013:839275.

13. Corcelles R, Daigle CR, Schauer PR. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Metabolic effects of bariatric surgery. *European journal of endocrinology*. 2016;174(1):R19-28.
14. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2004;292(14):1724-37.
15. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *The New England journal of medicine*. 2012;366(17):1567-76.
16. Sjostrom L. Surgical intervention as a strategy for treatment of obesity. *Endocrine*. 2000;13(2):213-30.
17. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2009;122(3):248-56 e5.
18. Meneghini LF. Impact of bariatric surgery on type 2 diabetes. *Cell Biochem Biophys*. 2007;48(2-3):97-102.
19. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *Journal of internal medicine*. 2013;273(3):219-34.
20. Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. Perspectives on Treatment for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2016;150(8):1835-48.
21. Amatruda J, Linemeyer, DL editor. *Obesity*. New York 2001.
22. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(3):1578-82.
23. Araújo L, editor. *Esteato-hepatite, Excesso de ferro e Síndrome Metabólica*. São Paulo: Guanabara Koogan Ltda.; 2010.
24. Carmichael AR. Treatment for morbid obesity. *Postgraduate medical journal*. 1999;75(879):7-12.
25. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *Journal of hepatology*. 2015;62(1 Suppl):S47-64.

26. Qureshi K, Abrams GA. Prevalence of biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease in severely obese subjects without metabolic syndrome. *Clinical obesity*. 2016;6(2):117-23.
27. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series. 2000;894:i-xii, 1-253.
28. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *The New England journal of medicine*. 2007;357(8):741-52.
29. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*. 2009;137(2):532-40.
30. Yamazaki H, Tsuboya T, Tsuji K, Dohke M, Maguchi H. Independent Association Between Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Reduced Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes care*. 2015;38(9):1673-9.
31. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(12):2062-70.
32. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1592-609.
33. Ludwig J. VTR, McGill D.G., Ott B.J. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinical Proceedings*. 1980;55(7):434-8.
34. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Annals of internal medicine*. 1997;126(2):137-45.
35. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37(5):1202-19.
36. Payne JH, DeWind LT. Surgical treatment of obesity. *American journal of surgery*. 1969;118(2):141-7.

37. Targher G, Byrne CD. Clinical Review: Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(2):483-95.
38. Cotrim HP, Parise ER, Figueiredo-Mendes C, Galizzi-Filho J, Porta G, Oliveira CP. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Brazilian Society of Hepatology Consensus. *Arquivos de gastroenterologia*. 2016;53(2):118-22.
39. Glen J, Floros L, Day C, Pryke R, Guideline Development G. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance. *Bmj*. 2016;354:i4428.
40. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011;9(6):524-30 e1; quiz e60.
41. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999;30(6):1356-62.
42. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40(6):1387-95.
43. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37(4):917-23.
44. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Seminars in liver disease*. 2001;21(1):17-26.
45. Billeter AT, Senft J, Gotthardt D, Knefeli P, Nickel F, Schulte T, et al. Combined Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Sleeve Gastrectomy or Gastric Bypass?-a Controlled Matched Pair Study of 34 Patients. *Obesity surgery*. 2016;26(8):1867-74.
46. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.

47. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clinics in liver disease*. 2016;20(2):205-14.
48. Karnikowski M, Cordova C, Oliveira RJ, Karnikowski MG, Nobrega Ode T. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 2007;125(6):333-7.
49. Monteiro PA, Mota J, Silveira LS, Cayres SU, Antunes Bde M, Fernandes RA, et al. Morphological and metabolic determinants of nonalcoholic fatty liver disease in obese youth: a pilot study. *BMC research notes*. 2013;6:89.
50. Rocha R, Cotrim HP, Bitencourt AG, Barbosa DB, Santos AS, Almeida Ade M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in asymptomatic Brazilian adolescents. *World journal of gastroenterology*. 2009;15(4):473-7.
51. Feijo SG, Lima JM, Oliveira MA, Patrocinio RM, Moura-Junior LG, Campos AB, et al. The spectrum of non alcoholic fatty liver disease in morbidly obese patients: prevalence and associate risk factors. *Acta cirurgica brasileira*. 2013;28(11):788-93.
52. Meinhardt NG, Souto KE, Ulbrich-Kulczynski JM, Stein AT. Hepatic outcomes after jejunoileal bypass: is there a publication bias? *Obesity surgery*. 2006;16(9):1171-8.
53. Vage V, Solhaug JH, Berstad A, Svanes K, Viste A. Jejunoileal bypass in the treatment of morbid obesity: a 25-year follow-up study of 36 patients. *Obesity surgery*. 2002;12(3):312-8.
54. Rinella ME, Sanyal AJ. Management of NAFLD: a stage-based approach. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2016;13(4):196-205.
55. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(4):643-54 e1-9; quiz e39-40.
56. 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. *Journal of hepatology*. 2015;62(5):1148-55.

57. Rafiq N, Bai C, Fang Y, Srishord M, McCullough A, Gramlich T, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(2):234-8.
58. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *Journal of hepatology*. 2005;42(1):132-8.
59. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management. National Institute for Health and Care Excellence: Guidance. London 2016.
60. Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2012;10(6):646-50.
61. Williams KH, Shackel NA, Gorrell MD, McLennan SV, Twigg SM. Diabetes and nonalcoholic Fatty liver disease: a pathogenic duo. *Endocrine reviews*. 2013;34(1):84-129.
62. Ismail MH. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the hidden epidemic. *The American journal of the medical sciences*. 2011;341(6):485-92.
63. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998;114(4):842-5.
64. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology*. 2004;39(6):1647-54.
65. Leite AB, Mattos AA, Mattos AZ, Coral GP, Evaldt S. Risk factors for nonalcoholic steatohepatitis in cryptogenic cirrhosis. *Arquivos de gastroenterologia*. 2012;49(4):245-9.
66. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002;35(2):373-9.
67. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003;37(4):909-16.

68. Petersen KF, Dufour S, Hariri A, Nelson-Williams C, Foo JN, Zhang XM, et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *The New England journal of medicine*. 2010;362(12):1082-9.
69. Carulli L, Canedi I, Rondinella S, Lombardini S, Ganazzi D, Fargion S, et al. Genetic polymorphisms in non-alcoholic fatty liver disease: interleukin-6-174G/C polymorphism is associated with non-alcoholic steatohepatitis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2009;41(11):823-8.
70. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leher P, Serfaty L, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha and -delta, Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1147-59 e5.
71. Domenici FA, Brochado MJ, Martinelli Ade L, Zucoloto S, da Cunha SF, Vannucchi H. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma2 polymorphisms in nonalcoholic fatty liver disease: a study in Brazilian patients. *Gene*. 2013;529(2):326-31.
72. Lin YC, Chang PF, Chang MH, Ni YH. A common variant in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease in obese children. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;97(2):326-31.
73. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(1):91-100.
74. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9972):956-65.
75. Vigano M, Vergani A, Trombini P, Paleari F, Piperno A. Insulin resistance influence iron metabolism and hepatic steatosis in type II diabetes. *Gastroenterology*. 2000;118(5):986-7.
76. Bonkovsky HL, Jawaid Q, Tortorelli K, LeClair P, Cobb J, Lambrecht RW, et al. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE gene in non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of hepatology*. 1999;31(3):421-9.

77. Valenti L, Fracanzani AL, Bugianesi E, Dongiovanni P, Galmozzi E, Vanni E, et al. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2010;138(3):905-12.
78. Crespo J, Rivero M, Fabrega E, Cayon A, Amado JA, Garcia-Unzeta MT, et al. Plasma leptin and TNF-alpha levels in chronic hepatitis C patients and their relationship to hepatic fibrosis. *Digestive diseases and sciences*. 2002;47(7):1604-10.
79. Angulo P, Alba LM, Petrovic LM, Adams LA, Lindor KD, Jensen MD. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2004;41(6):943-9.
80. Musso G, Gambino R, Durazzo M, Biroli G, Carello M, Faga E, et al. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology*. 2005;42(5):1175-83.
81. Satoh H, Nguyen MT, Miles PD, Imamura T, Usui I, Olefsky JM. Adenovirus-mediated chronic "hyper-resistinemia" leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *The Journal of clinical investigation*. 2004;114(2):224-31.
82. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2001;48(2):206-11.
83. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009;49(6):1877-87.
84. Baraona E, Julkunen R, Tannenbaum L, Lieber CS. Role of intestinal bacterial overgrowth in ethanol production and metabolism in rats. *Gastroenterology*. 1986;90(1):103-10.
85. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(11):901-10.
86. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *The New England journal of medicine*. 2002;346(16):1221-31.
87. Lebovics E, Rubin J. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): why you should care, when you should worry, what you should do. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2011;27(5):419-24.

88. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Annals of internal medicine*. 2002;137(1):1-10.
89. 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.
90. 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.
91. Cazzo E, Jimenez LS, Pareja JC, Chaim EA. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on nonalcoholic fatty liver disease evaluated through NAFLD fibrosis score: a prospective study. *Obesity surgery*. 2015;25(6):982-5.
92. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(9):2467-74.
93. Sall D, Wang J, Rashkin M, Welch M, Droege C, Schauer D. Orlistat-induced fulminant hepatic failure. *Clinical obesity*. 2014;4(6):342-7.
94. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679-90.
95. Chen HP, Shieh JJ, Chang CC, Chen TT, Lin JT, Wu MS, et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut*. 2013;62(4):606-15.
96. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Annals of internal medicine*. 1991;115(12):956-61.
97. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery Worldwide 2008. *Obesity surgery*. 2009;19(12):1605-11.
98. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015;149(2):379-88; quiz e15-6.

99. Pillai AA, Rinella ME. Non-alcoholic fatty liver disease: is bariatric surgery the answer? *Clinics in liver disease*. 2009;13(4):689-710.
100. Bower G, Toma T, Harling L, Jiao LR, Efthimiou E, Darzi A, et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obesity surgery*. 2015;25(12):2280-9.
101. Furuya CK, Jr., de Oliveira CP, de Mello ES, Faintuch J, Raskovski A, Matsuda M, et al. Effects of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: preliminary findings after 2 years. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22(4):510-4.
102. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Kupski C, Swarowsky AM, Glock L, et al. Histological behavior of hepatic steatosis in morbidly obese patients after weight loss induced by bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2005;15(6):788-93.
103. Praveen Raj P, Gomes RM, Kumar S, Senthilnathan P, Karthikeyan P, Shankar A, et al. The effect of surgically induced weight loss on nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese Indians: "NASHOST" prospective observational trial. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2015;11(6):1315-22.
104. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008;6(12):1396-402.
105. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, Baud G, Verkindt H, Raverdy V, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. *Annals of surgery*. 2014;260(5):893-8; discussion 8-9.
106. Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. Bariatric surgery for curing NASH in the morbidly obese? *Journal of hepatology*. 2013;58(6):1249-51.
107. D'Albuquerque LA, Gonzalez AM, Wahle RC, de Oliveira Souza E, Mancero JM, de Oliveira e Silva A. Liver transplantation for subacute hepatocellular failure due to massive steatohepatitis after bariatric surgery. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2008;14(6):881-5.

108. Watt KD. Reducing the load: the evolution and management of obesity and nonalcoholic steatohepatitis before liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2012;18 Suppl 2:S52-8.
109. Souto KE, Meinhardt NG, Stein AT. Evaluation of quality of life and metabolic improvement after jejunoileal bypass in a community of low socioeconomic status. *Obesity surgery*. 2004;14(6):823-8.
110. Bower G, Athanasiou T, Isla AM, Harling L, Li JV, Holmes E, et al. Bariatric surgery and nonalcoholic fatty liver disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2015;27(7):755-68.
111. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012;56(5):1751-9.

Objetivo geral: Correlacionar os achados histológicos da biópsia hepática do transoperatório de cirurgia bariátrica de pacientes classificados em três grupos, de acordo com seu estado glicêmico basal: Diabéticos, pré-diabéticos e obesos normoglicêmicos.

Objetivos específicos:

- 1- Descrever as características clínicas dos pacientes com obesidade mórbida no pré-operatório de cirurgia bariátrica
- 2- Avaliar a prevalência de esteatose, EHNA e estágio de fibrose na biópsia transoperatória controlando potenciais fatores de confusão (como o uso de álcool e hepatites virais).
- 3- Avaliar o percentual de remissão de DM2, HAS e dislipidemia no pós-operatório.

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) em pacientes morbidamente obesos submetidos à cirurgia bariátrica: correlação entre os achados histopatológicos das biópsias hepáticas intra-operatórias e estado glicêmico basal

Katia P. Souto, Nelson Guardiola Meinhardt, Maurício Jacques Ramos, Jane Maria Ulbrich-Kulkzynski, Airton Tetelbom Stein, Daniel de Carvalho Damin.

Kátia P. Souto, MD.MSc. Centro de Atenção ao Obeso Classe III (CAOIII), Hospital Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: endocrino52@gmail.com

Nelson G. Meinhardt MD. Centro de Atenção ao Obeso Classe III (CAOIII), Hospital Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: nelsonmeinhardt@gmail.com

Maurício J. Ramos MD. MSc. Centro de Atenção ao Obeso Classe III (CAOIII), Hospital Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: mjr.ramos@terra.com.br

Jane M. Ulbrich-Kulkzynski MD, PhD. Departamento de Patologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: jmaria.ulbrich@gmail.com

Airton T. Stein MD, PhD. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: airton.stein@gmail.com.

Daniel C. Damin MD, PhD. Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil. E-mail: ddamin@hcpa.edu.br.

Correspondência: Katia P. Souto. Hospital Conceição, Av. Francisco Trein 596, room 1035, Porto Alegre, RS, Brasil. CEP: 91350200

Resumo

Introdução: A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) tem como causa principal a epidemia da obesidade. Atualmente não existe tratamento medicamentoso específico para a doença. A cirurgia bariátrica surge como uma alternativa de tratamento em pacientes morbidamente obesos.

Objetivos: Analisar, através de biópsia hepática intra-operatória, o grau de comprometimento hepático em obesos submetidos à cirurgia bariátrica, correlacionando os achados histopatológicos com o estado glicêmico basal dos pacientes.

Métodos: Estudo de coorte prospectivo incluindo 521 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, que foram divididos em 3 grupos de acordo com o status glicêmico: 167(32,05%) diabéticos tipo 2 (G1), 132 (25,33%) pré-diabéticos (G2) e 222 (42,61%) obesos normoglicêmicos (G3). Foram obtidas biópsias hepáticas transoperatórias, as quais foram classificadas conforme os critérios de Brunt e do NASH CRN. As variáveis clínicas, bioquímicas e histológicas foram comparadas antes da cirurgia e durante o seguimento pós-operatório.

Resultados: A prevalência de DHGNA foi de 95%. Não houve diferença quanto ao gênero e IMC entre os grupos. Observaram-se taxas mais altas de fibrose (56,4% G1 versus 29,2% G2 versus 28,6% G3 $p < 0,001$) e Esteatohepatite Não Alcoólica (EHNA) (59,4% G1 versus 49,2% G2 versus 36% G3 $p < 0,001$) nos pacientes diabéticos. Apenas 1,5 %, dos diabéticos apresentaram histologia normal (versus 7,76% G2 versus 15,7% G3).

Conclusão: O comprometimento hepático é mais grave nos pacientes obesos e diabéticos. A biópsia hepática deve ser considerada durante a cirurgia bariátrica em

pacientes metabolicamente doentes. A indicação cirúrgica mais precoce nos pacientes diabéticos poderia evitar a progressão da DHGNA e promover a remissão do diabetes.

Key words: NAFLD, Bariatric Surgery, Type 2 Diabetes Mellitus

Palavras Chave: DHGNA, Cirurgia Bariátrica, Diabetes Mellitus tipo 2

Introdução:

A epidemia mundial de obesidade é o principal fator determinante do aumento da prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)(1), a causa mais comum de doença hepática crônica em adultos (2). O espectro da doença vai desde esteatose até esteatohepatite não alcoólica (EHNA), fibrose e cirrose (2, 3), sendo um problema crescente de saúde pública e estando associado a um risco de mortalidade de 1.34 vezes maior quando comparado com a população em geral (4). O diagnóstico de DHGNA geralmente é feito de forma incidental em exames de rotina (5), podendo estar presente em 20 a 30% da população (5). A prevalência é 10 a 15% em indivíduos não obesos e acima de 76% em obesos e chega a 85 a 95% em portadores de obesidade mórbida (1, 6, 7). Até o momento, há poucos estudos epidemiológicos de DHGNA na América do Sul. No Brasil de acordo com Karnikowski et ali, a prevalência de DHGNA atinge mais de 35% em pacientes acima dos 55 anos de idade (2, 8).

A DHGNA é um fator de risco para Diabetes Mellitus tipo 2 (T2DM), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e doença renal crônica (5), tendo sido demonstrada uma redução na incidência de T2DM em pacientes que apresentaram regressão da DHGNA (9).

Em cerca de 5 a 6% dos pacientes com esteatose a condição progride para EHNA, fibrose e cirrose (5). A associação de DHGNA e T2DM apresenta pior prognóstico, acelerando a progressão da doença hepática até cirrose, com aumento do risco de carcinoma hepatocelular (10).

Vários parâmetros clínicos e bioquímicos e escores de fibrose foram desenvolvidos para prever fibrose em pacientes com DHGNA(5). O NAFLD fibrosis score (NFS), pode ser facilmente utilizado já que utiliza exames de rotina disponíveis na

maioria dos serviços, sendo capaz de estimar a gravidade da fibrose (11, 12). No entanto, o padrão ouro para diagnóstico de DHGNA é a biópsia hepática que pode avaliar mais precisamente o grau de esteatose e distinguir lesões necroinflamatórias e fibrose de EHNA (13, 14).

Nos pacientes portadores de obesidade classe II e III ($IMC \geq 40$ ou entre 35 e 40 com comorbidades) a cirurgia bariátrica leva, não só, à perda significativa de peso, mas também à melhora de diversos parâmetros clínico-metabólicos. Após 10 anos de seguimento, observa-se manutenção da perda de peso de 14% a 25% do peso pré-operatório, juntamente com melhora da resistência à insulina com remissão do diabetes e diminuição de eventos cardiovasculares (4). A redução da esteatose hepática com a cirurgia bariátrica parece estar relacionada a uma diminuição da resistência à insulina (10, 15). Apesar disto, as diretrizes atuais consideram prematuro recomendar a cirurgia bariátrica como tratamento específico para DHGNA (4, 16). O objetivo deste estudo foi analisar através de biópsia hepática intra-operatória, o grau de comprometimento hepático encontrado em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica, correlacionando os achados histopatológicos com os respectivos status glicêmicos dos pacientes.

Métodos

Foi realizada uma análise prospectiva de uma coorte de pacientes, submetidos à cirurgia bariátrica no Centro de Obesidade Classe III do Hospital Conceição, no sul do Brasil, entre 2001 e 2016. Todos os pacientes foram selecionados para cirurgia bariátrica pelos critérios do National Institutes of Health Consensus Statement (NIH) (17). Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 40 kg/m² ou ≥ 35 kg/m² associados a uma ou mais comorbidades, idade de 18 a 65 anos e falência do tratamento clínico seguido por mais de 2 anos. Os critérios de exclusão foram: idade abaixo de 18 anos, história de abuso ou dependência do álcool, antecedentes de hepatites virais ou marcadores virais positivos para hepatite B ou C, hemocromatose, uso de drogas hepatotóxicas, indisponibilidade de exames bioquímicos ou material de biópsia insatisfatório para análise histológica. Os pacientes foram submetidos a diferentes técnicas cirúrgicas, incluindo Bypass gástrico em Y de Roux (RYGB), gastrectomia vertical (Sleeve) e Derivação Biliopancreática com Desvio Duodenal (BPD-DS), todos operados por via laparotômica. Consentimento informado foi obtido de todos os pacientes antes de serem incluídos no estudo e este foi realizado após aprovação pelos Comitês de Ética e Pesquisa do Hospital Conceição (no. CEP11-276).

Variáveis Clínicas

Os dados demográficos, características antropométricas, clínicas e laboratoriais foram avaliadas no pré-operatório e, em um segundo momento, por ocasião da última consulta de seguimento ambulatorial. O diagnóstico de síndrome metabólica foi definido pelo consenso da IDF 2005 (18): presença de obesidade centrípeta e no mínimo duas das seguintes características: triglicérides ≥ 150 mg/dL, HDL colesterol ≤ 40 mg/dL em homens ou ≤ 50 mg/dL em mulheres, Tensão Arterial (TA) $\geq 130/85$ mmHg

ou uso de medicação para Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e glicemia ≥ 100 mg/dL ou uso de antidiabéticos orais. Como em todos os pacientes o IMC foi maior do que 35 kg/m^2 obesidade central foi presumida e circunferência abdominal não foi medida (18). O diagnóstico de diabetes e pré-diabetes foi de acordo com os critérios da Associação Americana de Diabetes (ADA) (19). Remissão completa de T2DM foi definida como glicemia de jejum $< 100 \text{ mg/dl}$ e Hemoglobina glicosilada (HbA1C) $< 5,7\%$, na ausência de uso de farmacoterapia (20). Dados laboratoriais incluíram: sorologia para hepatite C (anti-HCV) e hepatite B (HBsAg), aspartato aminotransferase (AST), alanino aminotransferase (ALT), Colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol e Não HDL colesterol, triglicerídeos, albumina, hemograma, plaquetas, ácido úrico, glicemia de jejum, HbA1c e insulina em jejum. A resistência à insulina foi calculada pelo Homeostase Mode Assessment (HOMA-IR index) calculado com a fórmula: $(\text{Glicemia de jejum mg/dL} \times \text{insulina } \mu\text{U/L}) / 405$ (21). Além disso, foi estudado o NAFLD score (NFS) foi calculado usando a fórmula de Angulo et al. $\text{NFS} = 1.675 + 0.037 \times \text{idade (anos)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{Pré-diabetes/diabetes (Sim=1, Não=0)} + 0.99 \times \text{AST/ALT} - 0.013 \times \text{plaquetas (x } 10^9 / 1) - 0,66 \times \text{albumina (g/dL)}$ (11). O ponto de corte do NFS para categorizar fibrose foi: < -1.455 ; -1.455 a 0.676 e > 0.676 para baixa, indeterminada e alta probabilidade de fibrose avançada, respectivamente. O NFS obtido no período pré-operatório foi comparado com o escore obtido na última avaliação de seguimento do paciente. A prevalência de DHGNA, EHNA e grau de fibrose foram avaliados nos três grupos.

Análise Histológica

As biópsias hepáticas foram realizadas no transoperatório das cirurgias bariátricas, logo após abertura da cavidade abdominal, através de incisão direta em cunha com obtenção de aproximadamente dois cm de tecido. Os achados histopatológicos de todos os 521 pacientes foram estratificados de acordo com os critérios de Brunt (22), determinados pelo mesmo patologista, cego para as características clínicas dos pacientes. O material da biópsia foi corado com hematoxilina e eosina (H&E) e *picroSírius red*. Dos 521 casos iniciais, foi possível reavaliar, em um segundo momento, os blocos de parafina do material da biópsia que ainda foi disponível para análise em 393 casos. O grau de NAFLD foi reavaliado e novamente classificado conforme escore validado pelo Comitê de Patologia do Non-Alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH-CRN) (13). O NAFLD activity score (NAS) foi estratificado de 0 a 8 incluindo escore para esteatose (0-3), inflamação lobular (0-3) e balonização hepatocelular (0-2). NAS > 5 foi considerado EHNA e NAS de 3 e 4 EHNA leve e abaixo de 3 ausência de EHNA. O diagnóstico de EHNA foi estabelecido pelo patologista pelos critérios de Brunt.

Análise Estatística

Foi realizada análise descritiva para todas as variáveis e relatadas como média e desvio padrão (DP) quando a distribuição foi normal e foram comparadas pelo teste *t* de Student para amostras emparelhadas. Variáveis contínuas com distribuição não normal foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil e comparadas pelo teste de Mann-Whitney. Resultados de variáveis categóricas foram apresentados em frequências absolutas e relativas, comparadas pelo teste de qui-quadrado de Pearson ou por média e desvio-padrão e comparadas pela ANOVA, seguido do teste de Tukey para múltiplas

comparações ou por mediana e intervalo interquartis, comparados pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Dunn com ajuste de Bonferroni. O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. Foi utilizado o SPSS software 18.0 (SPSS Inc, Chicago, USA).

Resultados

Características demográficas e clínicas

Dos 521 pacientes operados, 439 (84,3%) eram mulheres sendo a média de idade na cirurgia de $41,8 \pm 10$ anos. Quanto ao estado glicêmico os pacientes foram classificados em três grupos: grupo 1 (G1) composto por 167(32,05%) diabéticos tipo 2, grupo 2 (G2) com 132 (25,33%) pré-diabéticos e grupo 3 (G3) com 222 (42,61%) obesos normoglicêmicos. Os pacientes diabéticos foram significativamente mais velhos do que os do grupo G2 e G3 ($p < 0,001$). As principais características dos 3 grupos de pacientes são apresentadas na tabela 1. O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de $50,33 \pm 39,43$ meses (variou de 3 a 164 meses). Não houve diferença significativa no percentual de excesso de peso perdido (%EWL) entre os grupos, no seguimento. Foi de 61,76% no grupo G1, 62,93 % no G2 e 61,17% no G3, ($p=0.052$).

O tempo médio de diagnóstico de T2DM dos pacientes do grupo G1 foi de $44,95 \pm 34,33$ meses (variou de 1 a 360 meses), 47 (28,14%) estavam em uso de insulina, antes da cirurgia, com dose média diária de $71,7 \pm 57,04$ UI (variação de 5 até 300 UI/dia), Cento e cinquenta e sete pacientes (94%) do G1 usavam metformina com dose média diária de $1900 \pm 674,2$ mg (variou de 500 a 2550 mg) e 62 (37,12%) usavam glibenclamida com dose média diária de $9,25 \pm 3,2$ mg (variação de 5 a 15 mg). Além disso, 91 (54,4%) pacientes deste grupo também usavam alguma medicação psiquiátrica e 133 (79,4%) estavam usando anti-hipertensivos diariamente. Com o seguimento pós-operatório do G1 observou-se que no último registro ambulatorial, apenas 25 dos 167 (14,97%) permaneciam com critérios diagnósticos para T2DM. Destes últimos, 17 (10,17%) mantiveram uso de antidiabéticos orais e 8 (4,79 %) ainda mantiveram o uso insulina com dose média de $25,2 \pm 10$ UI por dia. Em particular, entre os pacientes que

ainda necessitavam usar insulina, constatou-se que o tempo médio de diagnóstico de T2DM antes da cirurgia ($125,42 \pm 79,68$ meses), era significativamente superior em comparação ao dos que não necessitavam mais de insulina ($p=0,0082$). 98 (58,68%) pacientes do G1 entraram em remissão completa do diabetes, livres do uso de antidiabéticos orais (ADOS) ou insulina. Trinta e dois por cento (54/167) permaneceram com anti-hipertensivos ($p<0,0001$) e 43 (25,74%) mantiveram uso de medicação psiquiátrica ($p=0,010$).

Na tabela 2, são apresentados os parâmetros clínico-laboratoriais de todos os pacientes antes da cirurgia e no momento do último registro de seguimento pós-operatório. Pode ser observada melhora significativa após a cirurgia em praticamente todas as variáveis analisadas. Em particular, observamos que a taxa de ferritina sérica foi menor, embora não significativa ($p=0,091$) no pré-operatório, no grupo de pacientes normoglicêmicos, em comparação com pré-diabéticos e diabéticos. Por ocasião da última consulta no pós-operatório, os valores foram $126,8 \pm 138,6$ nos normoglicêmicos, $151,54 \pm 116,9$ nos pré-diabéticos e $115,1 \pm 131,6$ nos diabéticos. Como se pode observar, houve uma maior redução nas taxas de ferritina sérica nos pacientes diabéticos ($p<0,021$).

Na tabela 3 são apresentados os resultados das biópsias hepáticas de toda a coorte conforme os critérios de Brunt (22). Apenas 52 (9,98%) pacientes desta coorte apresentavam histologia hepática normal e 276 (47,21%) apresentavam EHNA. Na tabela 4 são apresentados os resultados histológicos conforme a classificação do NASH-CRN nos 393 pacientes, cujo material histológico estava disponível para uma segunda análise. Destes, apenas 17 (4,32%) apresentavam histologia normal. Conforme mostrado na tabela 5, escore NAS >5 ocorreu em 27 (6,87%) dos pacientes sendo classificados como portadores de EHNA moderada a grave. O escore NAS foi significativamente maior nos grupos G1 e G2 em comparação ao do grupo G3 ($p<0,001$). A EHNA e inflamação

lobular foram mais frequentes nos grupos G1 e G2 ($p < 0,001$ e $0,002$ respectivamente). O grau de inflamação portal e a balonização hepatocitária não variaram significativamente entre os grupos ($p=0,232$ e $0,182$ respectivamente). Vacuolização glicogênica foi mais frequente no grupo G1 do que nos grupos G2 e G3 ($p=0,004$). O estágio de fibrose foi significativamente maior nos grupos G1 e G2 ($p < 0,001$). O estágio de fibrose também foi maior no grupo G2 quando comparado ao grupo G3 ($p < 0,001$). Quinze pacientes apresentaram cirrose destes 12(78,5%) pertenciam ao grupo G1. A média do NAFLD fibrosis score diminuiu significativamente no momento da última consulta (tabela 2), sendo que antes da cirurgia 181 (34,74%) pacientes apresentava score acima de 0,676 indicando fibrose avançada e no pós-operatório apenas 55 (10,55%) apresentava este escore ($p < 0,001$).

Tabela 1. Comparação das Características Clínicas e demográficas nos 3 grupos de pacientes da Coorte no pré-operatório.

Características	Todos n=521	Diabéticos (G1) n=167 (32,1%)	Pré-diabéticos (G2) n=132 (25,3%)	Não diabéticos (G3) n=222 (42,6%)	p
Peso (kg)	135,4 ± 28,34	131,33± 27,04	139,26± 30,58	136,17± 27,65	0,048
IMC (kg/m ²)	51,87 ± 9,01	52,14 ± 9,22	53,35± 9,21	51,54 ± 8,6	0,085
Idade (anos)	41,8 ± 10,68	44,52± 8,88	42,39 ± 10,32	39,41± 11,58	<0,001
Sexo Feminino	439 (84,3%)	141 (84,4%)	106 (80,3%)	192 (86,5%)	0,281
HAS	316 (60,7%)	134 (80,2%)	67 (50,8%)	115 (51,8%)	<0,001
Dislipidemia	184 (35,3%)	86 (51,5%)	41(31,1%)	57 (25,7%)	<0,001
Síndrome Metabólica	365 (70,1%)	159 (95,2%)	98 (74,24%)	109 (49,1%)	<0,001
Colesterol Total (126 – 200 mg/dl)	199,77± 40,01	198 ± 39,39	203,83±44,38	198,43± 37,70	0,408
HDL mg/dl	46,31± 11,69	43,47± 9,84	47,39± 12,37	47,8 ± 12,29	<0,001
Não HDL mg/dl	153,5 ± 39,23	154,9 ± 39,94	156,3 ± 42,72	150,8 ± 36,45	0,437
LDL mg/dl	121,6	116,9 ± 32,8	126,6 ± 39,13	122± 32,42	0,055
Ferro mcg/dl	77,9± 28,25 n=418	76,47 ± 25,95 n=131	84,04 ± 33,55 n=102	75,5 ± 26,23 n=185	0,198
Ácido úrico mg/dl	5,77 ± 1,48	5,9 ± 1,7	5,93 ± 1,39	5,54 ± 1,3	0,015
Plaquetas x 10 ³	279± 68,6	278± 71,85	270± 71,85	279 ± 68,63	0,198
Hemoglobina g/dL	13,58 ± 5,38	13,23±1,18	13,56±1,12	13,85±8,11	<0,001
Hematócrito (%)	40,42 ±3,18	40±3,28	41,19±3,34	40,26±2,93	0,141
HOMA-IR	n=225 5,55 (0,1-11,1)	n=78 8,3 (5,2-12,3)	n=59 4,9 (2,8-7,8)	n=88 4,3(2,4-6,3)	<0,001
Insulina µU/l	n=225 20,05(2,24-36,84)	n=78 22,62(15,2-34,4)	n=59 19,77(11,6-29,7)	n=88 18,1(10,4-29,1)	0,043
Glicemia de jejum (mg/dl)	n=521 102 (74-130)	n=167 142 (112-195)	n=132 104(97,3-109)	n=222 92 (86-97)	<0,001
HbA1C %	6 (5-7)	7,4(6,5-9,4)	5,9(5,7-6,2)	5,6 (5,4-6,0)	<0,001
Triglicerídios mg/dL	139 (49-229)	173 (121-252)	136 (107-175)	125(96-171)	<0,001
Ferritina ng/ml	130,6(35-282,3)	128(66,5- 264,8)	149 (84,3-222,5)	119,2(65,7-202,7)	0.091
AST U/l	n=517 20 (10-30)	n=165 21 (16-30)	n=131 20 (17-24)	n=221 20 (16-24)	0.126
ALT U/l	n=518 25(5-45)	n=165 25 (18-39)	n=131 24 (18-35)	n=222 27 (18-39)	0.489
GGT U/l	n=519 34(6-62)	n=166 42 (27-73)	n=132 32 (22-44)	n=221 29 (21-47)	<0,001
Técnica cirúrgica					
RYGB	305 (58,54%)	109 (65,26%)	78 (59,09%)	118 (53,15%)	0.185
BPD-DS	164 (31,47%)	44 (26,34%)	42 (31,81%)	78 (35,13%)	
SLEEVE	52 (9,98%)	14 (8,38%)	12 (9,09%)	26 (11,71%)	

* HOMA-IR, insulina, AST, ALT e Gama GT não foram disponíveis para todos os pacientes. Nota: Resultados apresentados em frequências absolutas e relativas, comparadas pelo teste de qui-quadrado de Pearson, ou por média e desvio-padrão e comparadas pela ANOVA, seguido do teste de Tukey para múltiplas comparações ou por mediana e intervalo interquartil, comparados pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Dunn com ajuste de Bonferroni.

Tabela 2- Características clínicas, laboratoriais e NAFLD score do pré-operatório e por ocasião da última consulta no seguimento dos 521 operados com média de 50,3 ± 39,4 meses do seguimento.

Todos (n=521)	n	Pré-operatório	n	Pós-operatório	P
Peso (kg)	521	131,33± 27,04	514	89 ± 27,53	<0.0001
IMC (kg/m ²)	521	52,14 ± 9,22	514	35,73± 7.89	<0.0001
Insulina µu/l	191	20,45 [12,57 -30,95]	191	6,67 [5 - 9,94]	<0.0001
Glicose mg/dl	503	101 [91 – 118]	503	86 [81 – 93]	<0.0001
Hba1c %	482	6 [5.6 – 6.6]	482	5,3 [5 – 5.6]	<0.0001
Ácido úrico	356	5,68 ± 1,48	356	4,5 ± 1.	<0.0001
Colesterol total	488	199,8 ± 39,9	488	169,6 ± 38.57	<0.0001
HDL colesterol	488	46,5 ± 11.65	488	56 ± 16.11	<0.0001
Não hl colesterol	491	153,5 ± 39.16	491	112.5 ± 38.78	<0.0001
LDL colesterol	483	121,6 ± 34,5	483	93,7 ± 32,2	<0.0001
Triglicerídeos	482	163.6 ± 102.4	482	99,8 ± 47,35	<0.0001
Ferro	402	78,34 ± 28,4	402	82,03 ± 33.04	0.051
Ferritina	467	133.7 [70.17 – 227]	467	75.25 [18.9 -189.3]	<0.0001
Saturação de transferrina %	39	23,57 ± 9,87	39	25,92 ± 9,38	0.569
Albumina	484	4,23± 0.37	484	4,25 ± 0.55	0,597
AST	495	20 [16 – 26]	495	20 [17 -25]	0.458
ALT	496	25 [18 -38]	496	18 [13- 26]	<0.0001
Gama GT	492	33 [22 – 50]	493	14 [10 – 24]	<0.0001
Plaquetas	478	278850 ± 68342	478	256031 ± 72314	<0.0001
Hemoglobina	500	13,58 ± 5.38	500	12,61 ± 1.55	<0.0001
Hematócrito	497	40,41 ± 3.18	497	38,31 ± 4.19	<0.0001
NAFLD score	512	0,0555 [-1,159 ; 1,285]	512	-1,238 [-2,216 ; -0,3019]	<0.0001
HOMA-IR	191	5.7 [3.09 ; 9.0]	191	1.49 [1,07; 2,18]	<0.0001

Variáveis com distribuição normal foram apresentadas como média e DP, comparadas pelo teste t de Student para amostras emparelhadas, e com distribuição não normal como mediana e IC, comparadas pelo teste de Mann-Whitney

Tabela 3. Classificação histológica dos 521 pacientes de acordo com os critérios de Brunt

	Todos	G1	G2	G3	P
Grau de esteatose					<0.001
0	100 (19.2%)	10 (6.0%)	28(21.2%)	62(27.9%)	
Grau 1 (< 33%)	210 (40.3%)	57(34.1%)	56 (42.4%)	97 (43.7%)	
Grau 2 (33 to 66%)	124 (23.8%)	57 (34.1%)	28(21.2%)	39 (17.6%)	
Grau 3 (>66%)	87 (16.7%)	43(25.7%)	20 (15.2%)	24 (10.8%)	
Grau de EHNA					<0.001
0	275 (52.8%)	66 (39.5%)	65 (49.2%)	144 (64.9%)	
1	207 (39.7%)	76 (45.5%)	59(44.7%)	72 (32.4%)	
2	36 (6.9%)	23 (13.8%)	7(5.3%)	6 (2.7%)	
3	3 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	0	
Estágio de Fibrose					<0.001
Zero	217 (41.65%)	52 (31.13%)	65(49.24%)	100 (45.04%)	
1	188 (36.08%)	61 (36.56%)	40(30.3%)	87 (39.18%)	
2	81 (15.54%)	30 (17.96%)	21 (15.95%)	30 (43.51%)	
3	20 (3.83%)	12 (7.18%)	5(3.87%)	3 (1.35%)	
4	15 (2.87%)	12 (7.18%)	1 (0.75%)	2 (0.9%)	

G1: Diabéticos, G2: pré-diabéticos e G3: obesos normoglicêmicos. Os resultados são expressos como frequências absolutas e relativas e comparadas usando teste do qui-quadrado de Pearson's.

Tabela 4- Características Histológicas dos 393 pacientes cujas biópsias foram revisadas pelos critérios do NASH Clinical Research Network Scoring System (13).

Característica	Todos (n=393)	Diabéticos (n=133)	Pré-diabéticos (n=103)	Não diabéticos (n=157)	p
Localização *					0.347
0	22(7,1%)	12 (9,6%)	2 (2,7%)	8(7,3%)	
1	1 (0,3%)	none	none	1 (0,9%)	
2	215 (69,6%)	80 (64%)	55(73,3%)	80(73,4%)	
3	71 (23%)	33 (26,4%)	18 (24%)	20 (18,3%)	
Grau de esteatose					<0.001
0	98 (25%)	11 (8,3%)	29(28,4%)	58 (36,9%)	
1	129(32,9%)	42 (31,6%)	34 (33,3%)	53 (33,8%)	
2	86 (21,9%)	43 (32,3%)	21(20,6%)	22 (14%)	
3	79 (20,2%)	37(27,8%)	18 (17,6%)	24(15,3%)	
Microvesicular	124(31,6%)	54 (40,6%)	27(26,5%)	43(27,4%)	0.012
Macrovesicular	352 (89,7%)	130 (97,7%)	91(89,2%)	131(83,4%)	<0.001
Mallory	56 (14,2%)	23(17,3%)	13 (12,7%)	20 (12,7%)	0.167
Megamitocôndria	3(0,8%)	2 (1,5%)	0	1(0,6%)	0.329
Inflamação Lobular					0.002
Ausente	323 (82,4%)	97 (72,9%)	87 (85,3%)	139 (88,5%)	
< 2 focos	51 (13%)	27 (20,3%)	10 (9,8%)	14 (8,9%)	
2-4 focos	18 (4,6%)	9 (6,3%)	5(4,9%)	4 (2,5%)	
> 4 focos	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Inflamação Portal					0,232
Ausente	166 (42,5%)	56 (42,1%)	40 (39,2%)	71 (45,2%)	
1 (leve)	173 (44,2%)	53 (39,8%)	46(45,1%)	74(47,1%)	
2 (moderado)	48 (12,3 %)	23 (17,4 %)	15 (14,7%)	10(6,4%)	
3 (acentuado)	4 (1,0 %)	1 (0,7%)	1 (1,0%)	2 (1,3%)	
Balonização					0,182
Ausente	218 (55,6%)	65 (48,9%)	56 (54,9%)	97 (61,8%)	
Pouco	118 (30,1%)	48 (36,1%)	33 (32,4%)	37 (23,6%)	
Muito	56 (14,3%)	20 (15%)	13 (12,7%)	23 (14,6%)	
Mallory					0.167
Ausente	336 (85,7%)	110(82,7%)	89(87,3%)	137(87,3%)	
Presente	56 (14,3%)	23 (17,3%)	13(12,7%)	20 (12,7%)	
Vacuolização Glicogênica					0.004
Ausente	199 (50,7%)	51(38,3)	62 (60,8%)	86(54,8%)	
Presente	193 (49,3%)	82(61,7)	40(39,2%)	71(45,2%)	
Megamitocôndria					0,329
Ausente	389 (74,7%)	131(98,5%)	102(100%)	156(99,4%)	
Presente	3 (0,8%)	2 (1,5%)	0(0,0%)	1(0,6%)	
Fibrose					<0,001
Ausente	122(30,9%)	30(22,6%)	44(42,2%)	48 (30,6%)	
1 a	94 (23,9%)	17 (12,8%)	19 (16,7%)	33 (21%)	
1 b	31 (7,9%)	13 (9,8%)	9 (14,7%)	38 (24,2%)	
1 c	25(6,3%)	11 (8,3%)	6 (1,0%)	0 (0,0%)	
2	85 (21,7%)	36 (27,1%)	19 (18,6%)	30 (19,1%)	
3	22 (5,6%)	15 (11,3%)	5 (4,9%)	2 (1,3%)	
4	14 (3,6%)	11 (8,3%)	1 (1,0%)	2 (1,3%)	

* Quando a esteatose foi ausente ou menor do que 5% não foi avaliada a localização da esteatose. G1: Diabéticos , G2: grupo dos pré-diabéticos e G3: grupo dos obesos normoglicêmicos Resultados apresentados em frequências absolutas e relativas, comparadas pelo teste de qui-quadrado de Pearson. Comparação entre os grupos pelo teste de Kruskal –Wallis Fibrose do G1 versus G2 p<0,001, G2 versus G3 p<0,001 e G1 versus G3 p<0,001

Tabela 5- Escore NAS das biópsias intra-operatórias de 393 pacientes

NAS	Todos	G1	G2	G3	p
Score #	n=393	n=133	n=103	n=157	
		(33,84%)	(26,2%)	(39,94%)	
0	66 (16,8%)	5 (3,8%)	16 (15,7%)	45 (28,7%)	<0,001
1	72 (18,4%)	21(15,8%)	24(23,5%)	27(17,2%)	
2	80 (20,3%)	27 (20,3%)	22 (21,6%)	31 (19,7%)	
3	103 (26,2%)	41 (30,8%)	25(24,2%)	37 (23,6%)	
4	45 (11,5%)	21 (15,8%)	12 (11,8%)	12 (7,6%)	
5	25 (6,4%)	18(13,5%)	3(2,9%)	4 (2,5%)	
6	2 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)	1 (0,6%)	
7	0	0	0	0	
8	0	0	0	0	
Mediana *	2 (1-4)	3 (2-4)	2 (1-3)	2 (0-3)	<0,001
EHNA grave	27 (6,87%)	18 (13,5%)	4(3,8%)	5 (3,1%)	
EHNA leve	148 (37,65%)	62 (46,6%)	37 (35,8%)	49 (31,2%)	
EHNA ausente	218 (55,47%)	53 (13,48%)	62 (17,77%)	103 (26,2%)	

* Resultados apresentados em frequências absolutas e relativas, mediana e intervalo interquartis, comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis G1: Diabéticos , G2 grupo dos pré-diabéticos e G3 grupo dos obesos normoglicêmicos

DISCUSSÃO

O presente estudo é, até o momento, a maior série de pacientes da literatura a correlacionar o status glicêmico de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica com o comprometimento hepático demonstrado através de análise histológica. Além disto, até onde sabemos, nós somos os primeiros a incluir pacientes pré-diabéticos na análise histológica utilizando os critérios de Brunt e do NASH-CRN. Em linha com outros grupos, demonstramos correlação de certos parâmetros clínicos e laboratoriais com as alterações hepáticas. Houve associação direta entre a progressão da idade, com o grau de esteatose e com a balonização hepatocitária. Este achado foi semelhante à maioria dos estudos que demonstraram aumento da prevalência de DHGNA, EHNA e cirrose com a idade (2). Além disto, à semelhança de outros estudos (23, 24), nossos pacientes diabéticos eram significativamente mais velhos do que os pré-diabéticos e obesos normoglicêmicos.

Demonstramos que o grau de lesão histológica hepática está diretamente relacionado ao status glicêmico dos pacientes morbidamente obesos. Pacientes diabéticos apresentavam escores de alteração hepática significativamente piores, em relação aos normoglicêmicos. Porém, ao incluirmos os pacientes pré-diabéticos na análise, conseguimos demonstrar, pela primeira vez, que a alteração mesmo que inicial da glicemia, já está relacionada ao comprometimento hepático.

Outros autores já haviam demonstrado a alta incidência de resistência à insulina entre pacientes obesos com DHGNA, a qual é considerada componente hepático da síndrome metabólica (16, 25). Segundo Ismail, pacientes com diabetes e DHGNA apresentam um risco de 2,4 vezes maior de mortalidade quando comparados àqueles diabéticos sem DHGNA, sugerindo que a possibilidade de DHGNA, deva ser

investigada de rotina, em pacientes diabéticos, a exemplo do que é feito em relação a complicações microvasculares e doença cardiovascular (26). Nossos achados evidenciam que as alterações relacionadas à DHGNA já estão presentes em pacientes obesos pré-diabéticos e sugerem que o diagnóstico de DHGNA, bem como suas implicações clínico-cirúrgicas, deva ser considerado, nos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.

A presença de fibrose hepática avançada implica em pior prognóstico e exige monitorização mais frequente dos pacientes, estes apresentam maior benefício na indicação de tratamento farmacológico para retardar ou reverter a doença (5). O número de admissões hospitalares por dano hepático e formas mais graves de DHGNA, fibrose e cirrose aumentam a cada ano (5, 27). Nos pacientes com EHNA há maior risco de carcinoma hepatocelular, necessidade de transplante hepático e morte por insuficiência hepática (2). Atualmente DHGNA é a terceira causa mais comum de indicação de transplante hepático nos EUA, é esperado que seja a primeira em 2030 (28). EHNA é atualmente a segunda causa de indicação para transplante hepático (2, 29).

A mortalidade de EHNA com cirrose se aproxima daquela da hepatite C crônica com cirrose, portanto, o diagnóstico de EHNA é imprescindível (27). Até o momento, não há evidência suficiente para justificar testes não invasivos específicos para diagnóstico de EHNA em adultos (5). Testes laboratoriais de função hepática não são sensíveis para detecção de DHGNA e ecografia hepática não é custo efetiva (5, 30). A ferritina sérica elevada na DHGNA, não significa sobrecarga de ferro, mas é um marcador de fibrose e hiperuricemia está associada com hospitalização e morte por cirrose (27). No nosso estudo, a ferritina esteve menos elevada nos pacientes normoglicêmicos em comparação com os pré-diabéticos e diabéticos, no pré-operatório. Estes últimos, no entanto, foram os que apresentaram uma maior e significativa redução

nas taxas de ferritina sérica por ocasião da última consulta do pós-operatório ($p=0,021$). Ou seja, a cirurgia bariátrica demonstrou maior impacto na redução de risco de comprometimento hepático nos pacientes diabéticos.

A biópsia hepática é o padrão ouro para diagnóstico de DHGNA, apesar de seu maior custo e risco de complicações (14). Quando DHGNA é diagnosticada o único tratamento baseado em evidências é a mudanças do estilo de vida (5, 31). Uma modesta e gradual perda de peso de 10% diminui ALT e esteatose hepática, sendo que dietas pobres em carboidratos são melhores do que as dietas pobres em gorduras (4, 27). O tratamento da EHNA consiste em recomendações de restrições na dieta associada à atividade física e tratamento farmacológico (5). Nenhuma medicação anti-obesidade demonstrou eficácia para DHGNA. O exercício físico melhora ALT e esteatose sendo um efeito independente da perda de peso (27). A recomendação de tratamento farmacológico é limitada para aqueles com fibrose avançada, podendo ser considerado o uso de pro-bióticos (5).

A cirurgia bariátrica pode ser recomendada para pacientes portadores de DHGNA, desde que apresentem obesidade com múltiplos fatores de risco, falência do tratamento clínico e que preencham os critérios de indicação cirúrgica vigentes (27).

O seguimento de nossos pacientes confirmou os efeitos positivos da cirurgia bariátrica em relação ao controle glicêmico e resistência à insulina. Schauer et al (32) demonstraram remissão de T2DM em 42% dos casos após o RYGB e Billeter et al (10) observaram remissão completa de T2DM em 41 % dos pacientes após 1 ano. No nosso estudo houve remissão completa do T2DM em 58,68 % dos pacientes com um tempo médio de 4 anos de seguimento pós-operatório. Sabe-se que a cirurgia bariátrica é capaz de melhorar a sensibilidade à insulina, tanto com cirurgias restritivas, quanto

disabsortivas, estando a diminuição da resistência à insulina intimamente relacionada com melhora da DHGNA (32-34).

A cirurgia bariátrica diminui a esteatose hepática principalmente dentro do primeiro ano de pós-operatório, persistindo por até 5 anos, após. A diminuição da resistência à insulina influi na melhora da esteatose e balonização hepatocitária (4, 31). No estudo de Lassailly (4), a EHNA desapareceu em 85,4% dos pacientes após um ano de seguimento pós-operatório. Apesar da capacidade da cirurgia bariátrica de reduzir muito a esteatose, ainda há controvérsia sobre seus efeitos na fibrose e na necro-inflamação (4). Mathurin et al.(35) encontraram um leve aumento do grau de fibrose em pacientes que obtiveram perda de peso insuficiente com a cirurgia bariátrica, após 5 anos de seguimento. Este achado poderia ser devido à história natural da DHGNA ou falência dos efeitos benéficos da cirurgia bariátrica, mais do que uma complicação do ato cirúrgico por si, só (35). O impacto da cirurgia bariátrica sobre a fibrose hepática ainda suscita dúvidas pela descrição de piora da fibrose e ocorrência de insuficiência hepática após a técnica bypass jejuno-ileal (JIB) (4, 36). Em recente revisão da Cochrane, apenas 4 estudos demonstraram deterioração no grau de fibrose hepática, há falta de ensaios clínicos randomizados para uma correta avaliação dos benefícios da cirurgia bariátrica em pacientes com EHNA (37). Em estudo prévio do nosso grupo, avaliamos 50 pacientes submetidos ao JIB, 86,7% apresentaram DHGNA, destes 31,7% apresentavam EHNA e 39% apresentava fibrose na primeira biópsia. Em 30 pacientes, nos quais foi possível avaliar uma re-biópsia hepática, não foi demonstrado piora da fibrose, durante uma média de tempo de seguimento de $4,8 \pm 4$ anos (38). Um estudo brasileiro encontrou formas mais graves de DHGNA do que a descrita na literatura, em uma população de baixo nível socioeconômico, atendida em hospital público, isto também foi relatado em outro estudo brasileiro recente que demonstrou que 30,8 % dos

pacientes da rede pública, apresentavam fibrose avançada versus apenas, 7,1% dos atendidos em sistema de saúde privado (33, 39). Nosso estudo incluiu apenas pacientes do sistema público de saúde e confirmamos a associação de diabetes, pré-diabetes e resistência à insulina com a gravidade do comprometimento hepático através de histologia e do NAFLD-score. Nossas principais limitações metodológicas estão relacionadas ao delineamento, já que este não foi um ensaio clínico com possibilidade de comparação com um grupo controle de pacientes tratados clinicamente. Além disso, por uma restrição ética, não tivemos possibilidade de realizar biópsias hepáticas seriadas no seguimento.

Conclusão

Nossos achados sugerem que a biópsia hepática durante a cirurgia bariátrica deva ser considerada em pacientes metabolicamente doentes, tanto em diabéticos como pré-diabéticos. A doença hepática foi mais frequente e estágios mais avançados de fibrose ocorreram nos diabéticos e pré-diabéticos comparados aos obesos normoglicêmicos. A indicação mais precoce de cirurgia bariátrico-metabólica nos pacientes diabéticos e pré-diabéticos, poderia evitar a progressão da DHGNA, além de promover remissão do T2DM. Estudos complementares são necessários para confirmar nossos achados.

Referências

1. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygari S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(12):1396-402.
2. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Disease*. 2016;20(2):205-14.
3. Praveen Raj P, Gomes RM, Kumar S, Senthilnathan P, Karthikeyan P, Shankar A, et al. The effect of surgically induced weight loss on nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese Indians: "NASHOST" prospective observational trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(6):1315-22.
4. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterol*. 2015;149(2):379-88..
5. Glen J, Floros L, Day C, Pryke R, Guideline Development G. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance. *BMJ*. 2016;354:i4428.
6. Watt KD. Reducing the load: the evolution and management of obesity and nonalcoholic steatohepatitis before liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012;18 Suppl 2:S52-8.
7. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2062-70.
8. Karnikowski M, Cordova C, Oliveira RJ, Karnikowski MG, Nobrega Ode T. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults. *Sao Paulo Med J*. 2007;125(6):333-7.

9. Yamazaki H, Tsuboya T, Tsuji K, Dohke M, Maguchi H. Independent Association Between Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Reduced Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1673-9.
10. Billeter AT, Senft J, Gotthardt D, Knefeli P, Nickel F, Schulte T, et al. Combined Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Sleeve Gastrectomy or Gastric Bypass?-a Controlled Matched Pair Study of 34 Patients. *Obes Surg*. 2016;26(8):1867-74.
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. Cazzo E, Jimenez LS, Pareja JC, Chaim EA. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on nonalcoholic fatty liver disease evaluated through NAFLD fibrosis score: a prospective study. *Obes Surg*. 2015;25(6):982-5.
13. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
14. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterol*. 2012;142(7):1592-609.
15. Furuya CK, Jr., de Oliveira CP, de Mello ES, Faintuch J, Raskovski A, Matsuda M, et al. Effects of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: preliminary findings after 2 years. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(4):510-4.

16. Bower G, Toma T, Harling L, Jiao LR, Efthimiou E, Darzi A, et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obes Surgery*. 2015;25(12):2280-9.
17. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Internal Medicine*. 1991;115(12):956-61.
18. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
19. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diab Care*. 2011;34 Suppl 1:S11-61.
20. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*. 2009;32(11):2133-5.
21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
22. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2467-74.
23. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khazanie PG, Pories WJ, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *The American journal of gastroenterology*. 1990;85(10):1349-55.
24. Cazzo E, Jimenez LS, Gallo Fde F, Pareja JC, Chaim EA. Influence of type 2 diabetes mellitus on liver histology among morbidly obese individuals. A cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2016;134(1):79-83.

25. Hafeez S, Ahmed MH. Bariatric surgery as potential treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a future treatment by choice or by chance? *J Obes.* 2013;2013:839275.
26. Ismail MH. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the hidden epidemic. *Am J Med Sci.* 2011;341(6):485-92.
27. Lebovics E, Rubin J. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): why you should care, when you should worry, what you should do. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(5):419-24.
28. Shaker M, Tabbaa A, Albeldawi M, Alkhouri N. Liver transplantation for nonalcoholic fatty liver disease: new challenges and new opportunities. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5320-3
29. Malhi H, Allen AM, Watt KD. Nonalcoholic fatty liver: optimizing pretransplant selection and posttransplant care to maximize survival. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016;21(2):99-106.
30. Verna EC. Liver biopsy at the time of bariatric surgery: a benefit for patients and the medical community. *Semin Liver Dis.* 2014;34(1):1-6.
31. Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. Perspectives on Treatment for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterol.* 2016;150(8):1835-48.
32. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *New Engl J Med.* 2012;366(17):1567-76.
33. Cazzo E, de Felice Gallo F, Pareja JC, Chaim EA. Nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese subjects: correlation among histopathologic findings, biochemical features, and ultrasound evaluation. *Obes Surg.* 2014;24(4):666-8.

34. Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. Bariatric surgery for curing NASH in the morbidly obese? *J Hepatol.* 2013;58(6):1249-51.
35. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterol.* 2009;137(2):532-40.
36. Hocking MP, Davis GL, Franzini DA, Woodward ER. Long-term consequences after jejunioileal bypass for morbid obesity. *Dig Dis Sci.* 1998;43(11):2493-9.
37. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, et al. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1:CD007340.
38. Meinhardt NG, Souto KE, Ulbrich-Kulczynski JM, Stein AT. Hepatic outcomes after jejunioileal bypass: is there a publication bias? *Obes Surgery.* 2006;16(9):1171-8.
39. Nascimento TM, Alves-Junior A, Nunes MA, de Freitas TR, da Silva MA, Alves MR. Comparison of Hepatic Profile in Pre and Postoperative of Bariatric Surgery: Private Vs Public Network. *Arq Bras Cir Dig.* 2015;28(4):274-7.

**Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in morbidly obese patients
undergoing bariatric surgery: correlations between baseline glucose
status and histopathologic findings in liver biopsies**

Original Contribution

**Katia P. Souto, Nelson G. Meinhardt, Maurício J. Ramos, Jane M. Ulbrich-Kulkzynski,
Airton T. Stein, Daniel C. Damin.**

Kátia P. Souto, MD. Obesity Care Center, Hospital Conceição, Porto Alegre, RS , Brasil. E-mail: endocrino52@gmail.com

Nelson G. Meinhardt MD. Obesity Care Center, Hospital Conceição, Porto Alegre, RS , Brasil. E-mail: nelsonmeinhardt@gmail.com

Maurício J. Ramos MD. Obesity Care Center, Hospital Conceição, Porto Alegre, RS , Brasil. E-mail: mjr.ramos@terra.com.br

Jane M. Ulbrich-Kulkzynski MD, PhD. Department of Pathology, Federal University of Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS , Brasil. E-mail: jmaria.ulbrich@gmail.com

Airton T. Stein MD, PhD. Federal University of Health Sciences, Porto Alegre, RS , Brasil. E-mail: airton.stein@gmail.com.

Daniel C. Damin MD, PhD. Post-graduate Program in Surgical Sciences. Federal University of Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS , Brasil. E-mail: ddamin@hcpa.edu.br.

Correspondence to: Katia P. Souto. Hospital Conceição , Av. Francisco Trein 596, room 1035,
Porto Alegre, RS, Brazil. Zip code: 91350200

Running Head: “NAFLD and glucose status”

Conflict of Interest: None.

Abstract

Background Bariatric surgery has been investigated as a treatment option for morbidly obese patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Liver biopsy is currently considered as the gold standard to diagnose NAFLD. The aim of this study was to analyze the degree of tissue damage found in liver biopsies obtained from obese patients undergoing bariatric surgery, correlating the histopathological findings with baseline glucose status of the patients.

Methods This prospective cohort included 521 patients undergoing bariatric surgery divided into three study groups according to their preoperative glucose levels: 167 (32.05%) type 2 diabetic (G1), 132 (25.33%) prediabetic (G2) and 222 (42.61%) normoglycemic obese patients (G3). Intraoperative liver biopsies were obtained and classified in accordance with Brunt and Clinical Research Network Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH CRN) criteria. Clinical and biochemical characteristics of the patients were compared before and after the surgery. *Results* The prevalence of NAFLD was 95%. Higher rates of hepatic fibrosis were observed in diabetic patients (56.4%) as compared with prediabetic (29.2%) and normoglycemic obese patients (28.6%) ($p < 0.001$). Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) was diagnosed in 59.4% of the diabetic patients, in 49.2% of the pre-diabetic and in 36% of the normoglycemic obese ($p < 0.001$). Only 1.5% of the diabetics had no histological hepatic alterations. *Conclusion* NAFLD is markedly more severe in diabetic and prediabetic patients. Our data suggest that intraoperative liver biopsy should be considered for all patients with metabolic syndrome undergoing bariatric surgery. Early bariatric surgery could be used as a means to prevent the progression of NAFLD and also promote remission of diabetes in these patients.

Keywords: NAFLD. Bariatric Surgery. Type 2 Diabetes Mellitus. Obesity. Bariatric Surgery.

INTRODUCTION

The worldwide obesity epidemic is directly correlated with the rising prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [1], which represents the most common cause of hepatic disease in adults [2]. The disease spectrum ranges from steatosis to nonalcoholic steatohepatitis (NASH), fibrosis and cirrhosis [2, 3, 4]. NAFLD is usually detected during routine tests for other conditions, being found in up to 20% to 30% of the population [5]. While the prevalence in non-obese individuals is 10 to 15%, it can affect up to 85% of the morbidly obese individuals [1, 6, 7, 8].

NAFLD is a known risk factor for type 2 diabetes mellitus (DM), systemic hypertension (SH) and chronic kidney disease [5]. Steatosis progresses to NASH, fibrosis and cirrhosis in approximately 5 to 6% of patients [5]. Patients with NAFLD and DM have a worse prognosis, showing an accelerated progression from liver disease to cirrhosis and higher risk of hepatocellular carcinoma [10].

Clinico-biochemical parameters as well as scores of hepatic damage have been used to predict development of liver fibrosis in patients with NAFLD [5]. Although the so-called NAFLD fibrosis score (NFS) is used as a routine test in most healthcare services [11, 12], the gold standard for NAFLD diagnosis is liver biopsy, which accurately demonstrates the degree of steatosis and differentiates between NASH necroinflammatory lesions and fibrosis [13, 14].

In patients with class II and III obesity (BMI \geq 40 or from 35 to 40 with comorbidities), bariatric surgery results not only in significant and sustained weight loss but also in improvement in clinical and metabolic parameters, decrease in insulin resistance and reduction in cardiovascular events [4, 10, 15]. Nevertheless, the role of bariatric surgery as a viable option for the treatment for NAFLD in the obese population is still not defined to this date [4, 16]. The aim of this study was to assess the degree of liver damage through intraoperative liver biopsy in obese patients undergoing bariatric surgery, correlating their histopathological findings with preoperative glucose status.

METHODS

This is a prospective cohort of patients undergoing bariatric surgery at the Class III Obesity Center within Hospital Conceição (Southern Brazil) from 2001 to 2016. Patients were selected for bariatric surgery according to the criteria of the National Institutes of Health (NIH) Consensus Statement [17]: body mass index (BMI) ≥ 40 kg/m² or ≥ 35 kg/m² associated with one or more comorbidities, age between 18 and 65 years and failure of clinical treatment for more than 2 years. Exclusion criteria were: age under 18 years, history of alcohol abuse or dependence, history of viral hepatitis or viral markers positive for hepatitis B or C, hemochromatosis, use of hepatotoxic drugs. The patients underwent different types of surgery, including Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), vertical sleeve gastrectomy (sleeve) and duodenal switch (DS). All surgeries were performed via laparotomy. Informed consent was obtained from all patients before inclusion in the study. The study was performed after approval by the Research Ethics Committee of Hospital Conceição.

Clinical Variables

Demographic, clinical and laboratory characteristics of the patients were assessed at two moments: before the surgery and at the latest follow-up visit. Metabolic syndrome was diagnosed according to the 2005 International Diabetes Foundation (IDF) consensus [18]: presence of abdominal obesity and at least two of the following characteristics: triglycerides ≥ 150 mg / dL, HDL cholesterol ≤ 40 mg / dL in men or ≤ 50 mg / dL in

women, blood pressure (BP) \geq 130/85 mmHg or use of blood pressure medication, and blood glucose \geq 100 mg / dL or use of oral antidiabetic agents. Since the BMI in all patients was higher than 35 kg/m², abdominal obesity was presumed and abdominal circumference was not measured [18]. Diabetes and prediabetes were diagnosed according to the criteria of the American Diabetes Association (ADA) [19]. Complete remission of DM2 was defined as fasting blood glucose < 100 mg/dl and glycated hemoglobin (HbA1C) <5.7%, in the absence of pharmacotherapy [20]. Laboratory data included: serologic hepatitis C and hepatitis B tests, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and non-HDL cholesterol, triglycerides, albumin, hemogram (CBC), platelets, uric acid, fasting blood sugar and HbA1c and fasting insulin. Insulin resistance was calculated using the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR index) with the following formula: (fasting blood sugar mg/dL x insulin μ U/L) /405 (21). Additionally, the NAFLD score (NFS) was calculated using the formula proposed by Angulo et al.: NFS = 1.675+0.037x age (years) + 0.094 x BMI (kg/m²) + 1.13 x prediabetes/diabetes (Yes=1, No=0) + 0.99 x AST/ALT – 0.013 x platelets (x 10⁹/l) – 0.66 x albumin (g/dL) (11). The NFS cutoff point to categorize fibrosis was: < -1.455; -1.455 to 0.676 and > 0.676 for low, indeterminate and high probability of advanced fibrosis, respectively.

Histological Analysis

Liver biopsies were performed during bariatric surgery through a wedge excision immediately after opening the abdominal cavity. Approximately 2 cm of tissue were

obtained. The histopathological findings of all 521 were stratified according to Brunt criteria [22]. The analysis was conducted by a specialized pathologist who was blind to the clinical characteristics of the patients. The biopsy material was stained with hematoxylin and eosin (H&E) and PicroSirius red.

Of the 521 initial cases, 393 paraffin-embedded tissue blocks were still available for a second histological analysis. The degree of NAFLD was reassessed and classified according to the score validated by the Pathology Committee of the Non-Alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH-CRN) [13]. The NAFLD activity score (NAS) was stratified from 0 to 8, including a score for steatosis (0-3), lobular inflammation (0-3) and ballooning degeneration (0-2). An NAS > 5 was considered NASH, a score from 3 to 4 was indicative of mild NASH, and a score below 3 indicates the absence of NASH. NASH was diagnosed by the pathologist in line with the Brunt criteria.

Statistical Analysis

Descriptive analysis was performed for all variables, expressed as the mean and standard deviation (SD) when distribution was normal. Continuous variables with non-normal distribution were expressed as median and interquartile range and compared using the Mann-Whitney *U* test. The results of categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies and were compared via Pearson's chi-squared test, as the mean and standard deviation compared via ANOVA and followed by Tukey's test

for multiple comparisons, or as median and interquartile range compared using the Kruskal-Wallis test and followed by the Dunn test with Bonferroni correction. A value of $p < 0.05$ was considered significant. Analyses were performed with SPSS software 18.0 (SPSS Inc. Chicago, USA).

RESULTS

Demographic and clinical characteristics

Of the 521 patients, 439 (84.3%) were women with a mean age of 41.8 ± 10 years. Patients were classified into three groups according to their baseline glucose status, as follows: group 1 (G1) composed of 167 (32.05%) type 2 diabetics, group 2 (G2) with 132 (25.33%) prediabetics and group 3 (G3) containing 222 (42.61%) normoglycemic obese patients. The diabetic patients were significantly older than those in G2 and G3 ($p < 0.001$). The main characteristics of patients are shown in Table 1. The average follow-up time was 50.33 ± 39.43 months (ranging between 3 and 164 months). There was no significant intergroup difference in percentage excess weight loss (%EWL) after surgery, with 61.76% in G1, 62.93 % in G2 and 61.17% in G3 ($p = 0.052$).

The mean time since DM diagnosis for patients in G1 was 44.95 ± 34.33 months (ranging from 1 to 360 months). Of these, 47 (28.14%) were using insulin before surgery at an average daily dose of 71.7 ± 57.04 UI (between 5 and 300 UI/day), 157 (94%) used metformin at a daily dose of 1900 ± 674.2 mg (from 500 to 2550 mg) and 62 (37.12%) used an average daily glibenclamide dose of 9.25 ± 3.2 mg (between 5 and 15 mg). In addition, 91 (54.4%) patients from this group also used psychiatric drugs and 133 (79.4%) were taking antihypertensive medication on a daily basis. The postoperative results of G1 revealed that, at the latest follow-up visit, only 25 of the 167 patients (14.97%) exhibited diagnostic criteria for DM. Of these, only 17 (10.17%) continued to use oral antidiabetic drugs and 8 (4.79 %) were still taking insulin at an average dose of 25.2 ± 10 UI per day. Among patients who still needed to use insulin,

the mean time since DM diagnosis before surgery (125.42 ± 79.68 months) was significantly higher compared to those who no longer used insulin ($p=0.0082$). Ninety-eight (58.68%) patients from G1 achieved complete remission of diabetes and no longer required oral antidiabetic drugs or insulin. Thirty-two percent of G1 patients (54/167) continued to take antihypertensives ($p<0.0001$) and 43 (25.74%) continued taking psychiatric drugs ($p=0.010$).

Table 2 presents clinical and laboratory parameters of all patients before surgery and at the latest postoperative follow-up assessment. A significant postoperative improvement was observed for almost all variables. In particular, the postoperative serum ferritin level was lower, although not significantly ($p=0.091$), among normoglycemic patients when compared to the prediabetic and diabetic patients. At the at the latest postoperative assessment, levels were 126.8 ± 138.6 in normoglycemic subjects, 151.54 ± 116.9 in prediabetics and 115.1 ± 131.6 in diabetics. Thus, there was a greater reduction in serum ferritin levels in the diabetic patients ($p<0.021$).

Table 3 displays the liver biopsy results for the entire cohort according to the Brunt criteria (22). Only 52 (9.98%) patients showed normal liver histology and 246 (47.21%) showed NASH. Table 4 shows the histological results according to NASH-CRN classification of the 393 patients whose histological material was available for a second analysis. Of these, only 17 (4.32%) displayed normal histology. As shown in table 5, NAS score >5 was observed in 27 (6.87%) of the patients with moderate to severe NASH. The NAS score was higher in G1 and G2 compared to G3 ($p<0.001$). NASH and lobular inflammation were more frequent in G1 and G2 ($p< 0.001$ and $p< 0.002$, respectively). The degree of portal inflammation and ballooning degeneration did not

vary significantly between the groups ($p=0.232$ and 0.182 respectively). Glycogen vacuolation was more frequent in G1 than in G2 and G3 ($p=0.004$). Advanced fibrosis stage was more frequent in G1 and G2 when compared to G3 ($p<0.001$). Fifteen patients exhibited cirrhosis, 12 of them (78.5%) belonging to group G1.

The mean NAFLD fibrosis score decreased significantly at the latest postoperative assessment (Table 2). Of the 181 patients (34.74%) who had a preoperative score above 0.676, indicating advanced fibrosis, only 55 (10.55%) still presented this score after surgery ($p<0.001$).

DISCUSSION

The present study is the largest series of patients to correlate the glucose status of patients undergoing bariatric surgery with the degree of histological liver damage demonstrated through hepatic biopsies. Additionally, to the best of our knowledge, we are the first to include a group of prediabetic patients in the analysis.

In line with other research groups, we showed a correlation between certain clinical and laboratory parameters and liver alterations. There was a direct association between age and the degree of steatosis and ballooning degeneration. This finding was similar to the results from other studies demonstrating an increased prevalence of NAFLD, NASH and cirrhosis with increasing age [2]. Moreover, similar to other studies [23, 24], the diabetic patients were significantly older than the prediabetic and normoglycemic obese participants.

We demonstrated that the degree of histological liver damage is directly related to the glucose status of morbidly obese patients. Hepatic alteration scores were significantly worse in diabetic patients than in normoglycemic subjects. However, when the prediabetic patients were included in the analysis, we were able to demonstrate for the first time that even initial glucose level alterations are related to liver damage.

Other authors have reported a high incidence of liver damage in obese patients with NAFLD, which is now considered the hepatic manifestation of the metabolic syndrome [16, 25]. According to Ismail [26], patients with diabetes and NAFLD showed a 2.4 times greater risk of mortality when compared to diabetics without NAFLD. He

suggests that diabetic patients should be routinely evaluated for NAFLD, much like microvascular complications and cardiovascular disease. Our findings show that NAFLD-related changes are already present in prediabetic obese patients, suggesting that NAFLD diagnosis and its clinical and surgical implications should be considered in patients undergoing bariatric surgery.

The presence of advanced liver fibrosis in patients NAFLD is related with a worse prognosis [5]. The number of hospital admissions for liver damage and severe forms of NAFLD, fibrosis and cirrhosis increases every year [5, 27]. Patients with NASH are at greater risk of hepatocellular carcinoma, the need for a liver transplant and death due to liver failure [2]. NAFLD is currently the third most common cause of liver transplant in the USA and is expected to be the first by 2030 (28). NASH is currently the second leading cause of liver transplantation [2, 29]. Mortality in patients with NASH and cirrhosis is similar to patients with cirrhotic patients caused by chronic hepatitis C [27].

To date, there is lack of evidence to justify specific noninvasive tests to diagnose NASH in adults [5]. Laboratory liver function tests are not sensitive enough to detect NAFLD, and liver ultrasound is not cost effective [5, 30]. High serum ferritin levels in NAFLD do not indicate iron overload but are a marker of fibrosis, while hyperuricemia is associated with hospitalization and death in patients with cirrhosis [27]. In our study, preoperative ferritin was lower in normoglycemic patients when compared to prediabetic and diabetic subjects. Patients with diabetes exhibited a more significant decline in serum ferritin levels at the final postoperative assessment ($p=0.021$). Therefore, bariatric surgery had a greater impact on reducing the risk of liver damage in diabetic patients.

Liver biopsy is the gold standard for NAFLD diagnosis, despite its higher cost and the intrinsic risk of complications [14]. When NAFLD is diagnosed, the only evidence-based treatment is changing the lifestyle [5, 31]. A moderate and gradual weight loss of 10% reduced ALT and steatosis, with low carbohydrate diets being more beneficial than low fat diets [4, 27]. Treatment for NASH involves diet restrictions associated with physical activity and pharmacological treatment. No anti-obesity drugs have been shown to be effective for NAFLD. Physical exercise improves ALT and steatosis and has an independent effect of weight loss [27]. Pharmacological treatment is limited to patients with advanced fibrosis and includes the use of probiotics. Bariatric surgery can be recommended for patients with NAFLD, provided they are obese with multiple risk factors, have already failed clinical treatment and meet the current recommendations for surgery [5].

The follow-up of our patients confirmed the positive effects of bariatric surgery in achieving blood glucose control. Schauer et al. [32] demonstrated remission of diabetes in 42% of cases after RYGB. Billeter et al. [10] reported complete remission of diabetes in 41 % of patients after one year. The present study found complete remission of diabetes in 58.68% of patients with a mean postoperative follow-up time of 4 years. Both restrictive and malabsorptive bariatric surgery can improve insulin sensitivity, with a decline in insulin resistance closely linked to improvement in NAFLD [32 – 34].

Bariatric surgery mainly decreases steatosis during the first year after surgery, but this reduction may persists for 5 years. The decline in insulin resistance leads to an improvement in steatosis and ballooning degeneration [4, 31]. According to Lassailly et

al. [4], NASH disappears in 85.4% of patients at the one-year postoperative follow-up. Although bariatric surgery significantly reduces steatosis, its effects on fibrosis and necroinflammation remain controversial [4]. Mathurin et al. [35] found a slight increase in the degree of fibrosis in patients who achieved insufficient weight loss following bariatric surgery after a 5-year follow-up.

The effect of bariatric surgery on liver fibrosis still raises questions due to reports of worsening in fibrosis and liver failure after jejunoileal bypass (JIB) surgery [4, 36]. A recent Cochrane review included only four studies describing hepatic deterioration in the degree of fibrosis. The lack of randomized clinical trials precluded the correct assessment of the benefits of surgery for obesity and weight-related diseases as a therapeutic approach for patients with NASH. Other studies with inferior design also failed to provide a definitive conclusion regarding surgery for obesity and weight-related diseases as valid treatment of NASH [37].

In a previous study conducted by our group, we evaluated 50 patients undergoing JIB. Up to 86.7% of patients exhibited NAFLD, of which 31.7% had NASH and 39% showed fibrosis in the intraoperative liver biopsy. In 30 patients in whom a second analysis of the liver biopsy material was performed, there was no worsening in liver fibrosis after a mean follow-up time of 4.8 ± 4 years [38]. Another Brazilian study found severe forms of NAFLD in a population with low socioeconomic level treated at a public hospital. This was also reported in another recent Brazilian study, which demonstrated that 30.8 % of public healthcare patients showed advanced fibrosis compared to only 7.1% of those treated in the private healthcare system [33, 39]. Our

study only included patients from the public healthcare system, confirming the correlation between low socioeconomic level and development of hepatic fibrosis.

Conclusion

We demonstrated that the degree of histological liver damage is directly related to the glucose status of morbidly obese patients. Hepatic damage is significantly more severe in diabetics and prediabetics than in normoglycemic obese patients. Our data suggest that intraoperative liver biopsy should be considered for all patients with metabolic syndrome undergoing bariatric surgery. Early bariatric surgery might be used as a means to prevent the progression of NAFLD and to promote remission of diabetes in these patients. Further studies are warranted to substantiate our findings.

References

1. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygari S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(12):1396-402.
2. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Disease*. 2016;20(2):205-14.
3. Praveen Raj P, Gomes RM, Kumar S, Senthilnathan P, Karthikeyan P, Shankar A, et al. The effect of surgically induced weight loss on nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese Indians: "NASHOST" prospective observational trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(6):1315-22.
4. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterol*. 2015;149(2):379-88..
5. Glen J, Floros L, Day C, Pryke R, Guideline Development G. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance. *BMJ*. 2016;354:i4428.
6. Watt KD. Reducing the load: the evolution and management of obesity and nonalcoholic steatohepatitis before liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012;18 Suppl 2:S52-8.
7. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2062-70.
8. Karnikowski M, Cordova C, Oliveira RJ, Karnikowski MG, Nobrega Ode T. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults. *Sao Paulo Med J*. 2007;125(6):333-7.

9. Yamazaki H, Tsuboya T, Tsuji K, Dohke M, Maguchi H. Independent Association Between Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Reduced Incidence of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1673-9.
10. Billeter AT, Senft J, Gotthardt D, Knefeli P, Nickel F, Schulte T, et al. Combined Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Sleeve Gastrectomy or Gastric Bypass?-a Controlled Matched Pair Study of 34 Patients. *Obes Surg*. 2016;26(8):1867-74.
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. Cazzo E, Jimenez LS, Pareja JC, Chaim EA. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on nonalcoholic fatty liver disease evaluated through NAFLD fibrosis score: a prospective study. *Obes Surg*. 2015;25(6):982-5.
13. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
14. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterol*. 2012;142(7):1592-609.
15. Furuya CK, Jr., de Oliveira CP, de Mello ES, Faintuch J, Raskovski A, Matsuda M, et al. Effects of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: preliminary findings after 2 years. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(4):510-4.

16. Bower G, Toma T, Harling L, Jiao LR, Efthimiou E, Darzi A, et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. *Obes Surgery*. 2015;25(12):2280-9.
17. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Internal Medicine*. 1991;115(12):956-61.
18. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
19. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diab Care*. 2011;34 Suppl 1:S11-61.
20. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*. 2009;32(11):2133-5.
21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
22. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2467-74.
23. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khazanie PG, Pories WJ, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *The American journal of gastroenterology*. 1990;85(10):1349-55.
24. Cazzo E, Jimenez LS, Gallo Fde F, Pareja JC, Chaim EA. Influence of type 2 diabetes mellitus on liver histology among morbidly obese individuals. A cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2016;134(1):79-83.

25. Hafeez S, Ahmed MH. Bariatric surgery as potential treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a future treatment by choice or by chance? *J Obes.* 2013;2013:839275.
26. Ismail MH. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the hidden epidemic. *Am J Med Sci.* 2011;341(6):485-92.
27. Lebovics E, Rubin J. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): why you should care, when you should worry, what you should do. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(5):419-24.
28. Shaker M, Tabbaa A, Albeldawi M, Alkhouri N. Liver transplantation for nonalcoholic fatty liver disease: new challenges and new opportunities. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5320-3
29. Malhi H, Allen AM, Watt KD. Nonalcoholic fatty liver: optimizing pretransplant selection and posttransplant care to maximize survival. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016;21(2):99-106.
30. Verna EC. Liver biopsy at the time of bariatric surgery: a benefit for patients and the medical community. *Semin Liver Dis.* 2014;34(1):1-6.
31. Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. Perspectives on Treatment for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterol.* 2016;150(8):1835-48.
32. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *New Engl J Med.* 2012;366(17):1567-76.
33. Cazzo E, de Felice Gallo F, Pareja JC, Chaim EA. Nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese subjects: correlation among histopathologic findings, biochemical features, and ultrasound evaluation. *Obes Surg.* 2014;24(4):666-8.

34. Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. Bariatric surgery for curing NASH in the morbidly obese? *J Hepatol.* 2013;58(6):1249-51.
35. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterol.* 2009;137(2):532-40.
36. Hocking MP, Davis GL, Franzini DA, Woodward ER. Long-term consequences after jejunioileal bypass for morbid obesity. *Dig Dis Sci.* 1998;43(11):2493-9.
37. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, et al. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1:CD007340.
38. Meinhardt NG, Souto KE, Ulbrich-Kulczynski JM, Stein AT. Hepatic outcomes after jejunioileal bypass: is there a publication bias? *Obes Surgery.* 2006;16(9):1171-8.
39. Nascimento TM, Alves-Junior A, Nunes MA, de Freitas TR, da Silva MA, Alves MR. Comparison of Hepatic Profile in Pre and Postoperative of Bariatric Surgery: Private Vs Public Network. *Arq Bras Cir Dig.* 2015;28(4):274-7.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients.

Characteristics	All patients n=521	Diabetics (G1) n=167 (32.1%)	Prediabetics (G2) n=132 (25.3%)	Non-diabetics (G3) n=222 (42.6%)	p
Weight (kg)	135.4 ± 28.34	131.33± 27.04	139.26± 30.58	136.17± 27.65	0.048
BMI (kg/m²)	51.87 ± 9.01	52.14 ± 9.22	53.35± 9.21	51.54 ± 8.6	0.085
Age (years)	41.8 ± 10.68	44.52± 8.88	42.39 ± 10.32	39.41± 11.58	<0.001
Females	439 (84.3%)	141 (84.4%)	106 (80.3%)	192 (86.5%)	0.281
Hypertension	316 (60.7%)	134 (80.2%)	67 (50.8%)	115 (51.8%)	<0.001
Dyslipidemia	184 (35.3%)	86 (51.5%)	41(31.1%)	57 (25.7%)	<0.001
Metabolic syndrome	365 (70.1%)	159 (95.2%)	98 (74.24%)	109 (49.1%)	<0.001
Total cholesterol	199.77± 40.01	198 ± 39.39	203.83±44.38	198.43± 37.70	0.408
HDL mg/dl	46.31± 11.69	43.47± 9.84	47.39± 12.37	47.8 ± 12.29	<0.001
Non HDL mg/dl	153.5 ± 39.23	154.9 ± 39.94	156.3 ± 42.72	150.8 ± 36.45	0.437
LDL mg/dl	121.6	116.9 ± 32.8	126.6 ± 39.13	122± 32.42	0.055
Iron	77.9± 28.25 n=418	76.47 ± 25.95 n=131	84.04 ± 33.55 n=102	75.5 ± 26.23 n=185	0.198
Uric acid	5.77 ± 1.48	5.9 ± 1.7	5.93 ± 1.39	5.54 ± 1.3	0.015
Platelets x 10³	279± 68.6	278± 71.85	270± 71.85	279 ± 68.63	0.198
Hemoglobin (11.5 -18g/dL)	13.58 ± 5.38	13.23±1.18	13.56±1.12	13.85±8.11	<0.001
Hematocrit (40 -54%)	40.42 ±3.18	40±3.28	41.19±3.34	40.26±2.93	0.141
HOMA-IR	n=225 5.55 (0.1-11.1)	n=78 8.3 (5.2-12.3)	n=59 4.9 (2.8-7.8)	n=88 4.3(2.4-6.3)	<0.001
Insulin µU/l	n=225 20.05(2.24-36.84)	n=78 22.62(15.2-34.4)	n=59 19.77(11.6-29.7)	n=88 18.1(10.4-29.1)	0.043
Fasting glucose (mg/dL)	n=521 102 (74-130)	n=167 142 (112-195)	n=132 104(97.3-109)	n=222 92 (86-97)	<0.001
HbA1C %	6 (5-7)	7.4(6.5-9.4)	5.9(5.7-6.2)	5.6 (5.4-6.0)	<0.001
Triglycerides mg/dL	139 (49-229)	173 (121-252)	136 (107-175)	125(96-171)	<0.001
Ferritin	130.6(35-282.3)	128(66.5- 264.8)	149 (84.3-222.5)	119.2(65.7-202.7)	0.091
AST	n=517 20 (10-30)	n=165 21 (16-30)	n=131 20 (17-24)	n=221 20 (16-24)	0.126
ALT	n=518 25(5-45)	n=165 25 (18-39)	n=131 24 (18-35)	n=222 27 (18-39)	0.489
GGT	n=519 34(6-62)	n=166 42 (27-73)	n=132 32 (22-44)	n=221 29 (21-47)	<0.001
Surgical technique					
RYGB	305 (58.54%)	109 (65.26%)	78 (59.09 %)	118 (53.15%)	0.185
DS	164 (31.47%)	44 (26.34%)	42 (31.81%)	78 (35.13%)	
SLEEVE	52 (9.98%)	14 (8.38%)	12 (9.09%)	26 (11.71%)	

* HOMA-IR, insulin, AST, ALT and Gamma GT were not available for all patients. Note: The results are expressed as absolute and relative frequencies and compared by Pearson's chi-squared test, as the mean and standard deviation compared via ANOVA and followed by Tukey's test for multiple comparisons, or as median and interquartile range compared using the Kruskal-Wallis test and followed by the Dunn test with Bonferroni correction.

Table 2. Preoperative and postoperative clinical and laboratory characteristics and NAFLD scores of 521 surgical patients

All patients (n=521)	n	Preoperative	n	Postoperative	P
Weight (kg)	521	131.33± 27.04	514	89 ± 27.53	<0.0001
BMI (kg/m²)	521	52.14 ± 9.22	514	35.73± 7.89	<0.0001
Insulin µU/l	191	20.45 [12.57 -30.95]	191	6.67 [5 – 9.94]	<0.0001
Glucose mg/dl	503	101 [91 – 118]	503	86 [81 – 93]	<0.0001
HbA1c %	482	6 [5.6 – 6.6]	482	5.3 [5 – 5.6]	<0.0001
Uric acid	356	5.68 ± 1.48	356	4.5 ± 1.	<0.0001
Total Cholesterol	488	199.8 ± 39.9	488	169.6 ± 38.57	<0.0001
HDL cholesterol	488	46.5 ± 11.65	488	56 ± 16.11	<0.0001
Non-HDL cholesterol	491	153.5 ± 39.16	491	112.5 ± 38.78	<0.0001
LDL cholesterol	483	121.6 ± 34.5	483	93.7 ± 32.2	<0.0001
Triglycerides	482	163.6 ± 102.4	482	99.8 ± 47.35	<0.0001
Iron	402	78.34 ± 28.4	402	82.03 ± 33.04	0.051
Ferritin	467	133.7 [70.17 – 227]	467	75.25 [18.9 -189.3]	<0.0001
Transferrin saturation %	39	23.57 ± 9.87	39	25.92 ± 9.38	0.569
Albumin	484	4.23± 0.37	484	4.25 ± 0.55	0.597
AST	495	20 [16 – 26]	495	20 [17 -25]	0.458
ALT	496	25 [18 -38]	496	18 [13- 26]	<0.0001
Gamma GT	492	33 [22 – 50]	493	14 [10 – 24]	<0.0001
Platelets	478	278850 ± 68342	478	256031 ± 72314	<0.0001
Hemoglobin	500	13.58 ± 5.38	500	12.61 ± 1.55	<0.0001
Hematocrit	497	40.41 ± 3.18	497	38.31 ± 4.19	<0.0001
NAFLD score	512	0.0555 [-1.159 ; 1.285]	512	-1.238 [-2.216 ; -0.3019]	<0.0001
HOMA-IR	191	5.7 [3.09 ; 9.0]	191	1.49 [1.07; 2.18]	<0.0001

Variables with normal distribution are expressed as the mean and SD and compared using the paired t-test, and those with non-normal distribution are expressed as the median and CI and compared with the Mann-Whitney test.

Table 3. Histological classification of 521 patients according to the Brunt criteria.

	All patients	G1	G2	G3	P
Degree of steatosis					<0.001
0	100 (19.2%)	10 (6.0%)	28(21.2%)	62(27.9%)	
Grade 1 (< 33%)	210 (40.3%)	57(34.1%)	56 (42.4%)	97 (43.7%)	
Grade 2 (33 to 66%)	124 (23.8%)	57 (34.1%)	28(21.2%)	39 (17.6%)	
Grade 3 (>66%)	87 (16.7%)	43(25.7%)	20 (15.2%)	24 (10.8%)	
Degree of steatohepatitis					<0.001
0	275 (52.8%)	66 (39.5%)	65 (49.2%)	144 (64.9%)	
1	207 (39.7%)	76 (45.5%)	59(44.7%)	72 (32.4%)	
2	36 (6.9%)	23 (13.8%)	7(5.3%)	6 (2.7%)	
3	3 (0.6%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	0	
Fibrosis stage					<0.001
Zero	217 (41.65%)	52 (31.13%)	65(49.24%)	100 (45.04%)	
1	188 (36.08%)	61 (36.56%)	40(30.3%)	87 (39.18%)	
2	81 (15.54%)	30 (17.96%)	21 (15.95%)	30 (43.51%)	
3	20 (3.83%)	12 (7.18%)	5(3.87%)	3 (1.35%)	
4	15 (2.87%)	12 (7.18%)	1 (0.75%)	2 (0.9%)	

G1: Diabetics, G2: prediabetics and G3: obese normoglycemic patients. The results are expressed as absolute and relative frequencies and compared using Pearson's chi-squared test.

Table 4. Histological characteristics of 393 patients whose biopsies were reassessed according to the criteria of the NASH Clinical Research Network Scoring System.

Characteristic	All patients (n=393)	Diabetics (n=133)	Prediabetics (n=103)	Non-diabetics (157)	p
Location *					0.347
0	22(7.1%)	12 (9.6%)	2 (2.7%)	8(7.3%)	
1	1 (0.3%)	none	none	1 (0.9%)	
2	215 (69.6%)	80 (64%)	55(73.3%)	80(73.4%)	
3	71 (23%)	33 (26.4%)	18 (24%)	20 (18.3%)	
Degree of steatosis					<0.001
0	98 (25%)	11 (8.3%)	29 (28.4%)	58 (36.9%)	
1	129 (32.9%)	42 (31.6%)	34 (33.3%)	53 (33.8%)	
2	86 (21.9%)	43 (32.3%)	21(20.6%)	22 (14%)	
3	79 (20.2%)	37 (27.8%)	18 (17.6%)	24 (15.3%)	
Microvesicular	124(31.6%)	54 (40.6%)	27(26.5%)	43 (27.4%)	0.012
Macrovesicular	352 (89.7%)	130 (97.7%)	91(89.2%)	131 (83.4%)	<0.001
Mallory body	56 (14.2%)	23(17.3%)	13 (12.7%)	20 (12.7%)	0.167
Megamitochondria	3(0.8%)	2 (1.5%)	0	1 (0.6%)	0.329
Lobular inflammation					0.002
Absent	323 (82.4%)	97 (72.9%)	87 (85.3%)	139 (88.5%)	
< 2 foci	51 (13%)	27 (20.3%)	10 (9.8%)	14 (8.9%)	
2-4 foci	18 (4.6%)	9 (6.3%)	5 (4.9%)	4 (2.5%)	
> 4 foci	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Portal inflammation					0.232
Absent	166 (42.5%)	56 (42.1%)	40 (39.2%)	71 (45.2%)	
1 (mild)	173 (44.2%)	53 (39.8%)	46(45.1%)	74(47.1%)	
2 (moderate)	48 (12.3 %)	23 (17.4 %)	15 (14.7%)	10(6.4%)	
3 (accentuated)	4 (1.0 %)	1 (0.7%)	1 (1.0%)	2 (1.3%)	
Ballooning					0.182
Absent	218 (55.6%)	65 (48.9%)	56 (54.9%)	97 (61.8%)	
Little	118 (30.1%)	48 (36.1%)	33 (32.4%)	37 (23.6%)	
Significant	56 (14.3%)	20 (15%)	13 (12.7%)	23 (14.6%)	
Mallory body					0.167
Absent	336 (85.7%)	110(82.7%)	89(87.3%)	137(87.3%)	
Present	56 (14.3%)	23 (17.3%)	13(12.7%)	20 (12.7%)	
Glycogen vacuolation					0.004
Absent	199 (50.7%)	51(38.3)	62 (60.8%)	86(54.8%)	
Present	193 (49.3%)	82(61.7)	40(39.2%)	71(45.2%)	
Megamitochondria					0.329
Absent	389 (74.7%)	131(98.5%)	102(100%)	156(99.4%)	
Present	3 (0.8%)	2 (1.5%)	0(0.0%)	1(0.6%)	
Fibrosis staging					<0.001
Absent	122(30.9%)	30(22.6%)	44(42.2%)	48 (30.6%)	
1 a	94 (23.9%)	17 (12.8%)	19 (16.7%)	33 (21%)	
1 b	31 (7.9%)	13 (9.8%)	9 (14.7%)	38 (24.2%)	
1 c	25(6.3%)	11 (8.3%)	6 (1.0%)	0 (0.0%)	
2	85 (2.7%)	36 (27.1%)	19 (18.6%)	30 (19.1%)	
3	22 (5.6%)	15 (11.3%)	5 (4.9%)	2 (1.3%)	
4	14 (3.6%)	11 (8.3%)	1 (1.0%)	2 (1.3%)	

* When steatosis was absent or lower than 5%, the steatosis location was not assessed. G1: Diabetics, G2: prediabetics and G3: obese normoglycemic patients. The results are expressed as absolute and relative frequencies and were compared using Pearson's chi-squared test. Intergroup comparisons were made via the Kruskal –Wallis test. Fibrosis of G1 versus G2 p<0.001, G2 versus G3 p<0.001 and G1 versus G3 p<0.001

Table 5. NAS scores - intraoperative liver biopsies of 393 patients

NAS Score #	All patients n=393	G1 n=133 (33.84%)	G2 n=103 (26.2%)	G3 n=157 (39.94%)	p
0	66 (16.8%)	5 (3.8%)	16 (15.7%)	45 (28.7%)	<0.001
1	72 (18.4%)	21(15.8%)	24(23.5%)	27(17.2%)	
2	80 (20.3%)	27 (20.3%)	22 (21.6%)	31 (19.7%)	
3	103 (26.2%)	41 (30.8%)	25(24.2%)	37 (23.6%)	
4	45 (11.5%)	21 (15.8%)	12 (11.8%)	12 (7.6%)	
5	25 (6.4%)	18(13.5%)	3(2.9%)	4 (2.5%)	
6	2 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1 (0.6%)	
7	0	0	0	0	
8	0	0	0	0	
Median*	2 (1-4)	3 (2-4)	2 (1-3)	2 (0-3)	<0.001
Severe NASH	27 (6.87%)	18 (13.5%)	4(3.8%)	5 (3.1%)	
Mild NASH	148 (37.65%)	62 (46.6%)	37 (35.8%)	49 (31.2%)	
No NASH	218 (55.47%)	53 (13.48%)	62 (17.77%)	103 (26.2%)	

* The results are expressed as absolute and relative frequencies or median and interquartile range and were Compared using the Kruskal-Wallis test G1: Diabetics, G2: Prediabetics, and G3: Obese normoglycemic patients

7– ANEXOS e APÊNDICES:

- 1) Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa- Anexo 1.
- 2) Questionários (ficha clínica) apêndice 1
- 3) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido da Pesquisa- Anexo 2
- 5) Classificação das alterações histológicas das biópsias hepáticas segundo os critérios de Brunt (Anexo 3)

- 6) Algoritmo Histopatológico para avaliação de Lesões Hepáticas em pacientes morbidamente obesos de BEDOSSA et al. (Anexo 4)

- 8) Fluxograma do estudo apêndice 2

- 7) Figuras das técnicas cirúrgicas (Anexo 5)

Anexo 1 –Aprovação do Comitê de Ética do Hospital Nossa Senhora da Conceição

	HOSPITAL N. S. DA CONCEIÇÃO S.A. Av. Francisco Teles, 536 CEP 91300-200 - Porto Alegre - RS Fone: 3287.2200 CNPJ: 02.797.188/01-20	HOSPITAL DA CRIANÇA CONCEIÇÃO Unidade Pediátrica do Hospital Nossa Senhora da Conceição S.A.	HOSPITAL CRISTO REDENTOR S.A. Rua Domingos Rêgo, 25 CEP 91420-700 - Porto Alegre - RS Fone: 3287.4100 CNPJ: 02.797.126/00-74	HOSPITAL FEMINA S.A. Rua Mauquês, 17 CEP 91420-011 - Porto Alegre - RS Fone: 3284.5200 CNPJ: 02.891.134/001-53	
---	---	---	---	---	---

Vinculados ao Ministério da Saúde - Decreto nº 95.244/90

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/GHC

O Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição (CEP/GHC), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS desde 31/10/1997, pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0001105) e pelo FWA - Federalwide Assurance (FWA 00000378), em 04 de abril de 2012, reavaliou o seguinte projeto de pesquisa:

Projeto: 11-276 **Versão do Projeto:** **Versão do TCLE:**

Pesquisadores:
AIRTON TETELBOM STEIN
NELSON GUARDIOLA MEINHARDT
KÁTIA ELISABETE PIRES SOUTO

Título: Comparação das alterações hepáticas em pacientes obesos diabéticos e não diabéticos submetidos à cirurgia bariátrica.

Documentação: Aprovados
Aspectos Metodológicos: Aprovados
Aspectos Éticos: Aprovados

Parecer final: Este projeto, por estar de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde, obteve o parecer de APROVADO.

Considerações Finais:

- Toda e qualquer alteração do projeto, deverá ser comunicada imediatamente ao CEP/GHC.
- Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados para este CEP.
- Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.
- Entregue cópia deste documento ao Setor/Serviço onde será realizada a pesquisa.


Porto Alegre, 04 de abril de 2012.

Daniel Demétrio Faustino da Silva
Coordenador-geral do CEP/GHC

Apêndice 1

Doutorado

Questionário de Pesquisa

PPG em Ciências Cirúrgicas da UFRGS

DM TIPO 2 : ()SIM () NÃO / **PRÉ-DIABETES :** ()SIM () NÃO / **NÃO DIABÉTICO:** ()SIM () NÃO

1. IDADE:_____.DATA NASC:___/___/____. SEXO:____ COR:_____. ESTADO CIVIL:_____.
2. PROCEDÊNCIA:_____.
3. **COMORBIDADES DO PRÉ-OPERATÓRIO:**

4. H.A.S:___CARDIOPATIA_____ARTROP:_____COLELITÍASE_____
5. DIABETES:_____DISLIPIDEMIA:_____ÁCIDO ÚRICO_____
6. TIREOPATIAS_____OUTRAS:_____IRREGULARIDADE MENSTRUAL:_____
7. INCONTINÊNCIA URINÁRIA_____CÓLICA RENAL:_____Erisipela:_____
8. DEPRESSÃO_____LINFEDEMA:_____HEPATITE:_____

9. **HÁBITOS:** FUMO:-___ÁLCOOL___outras SPA:_____
10. sim (1) não (2)
11. MEDICAMENTOS EM USO: (Número de comprimidos)
12. Antihipertensivos:_____Nºde cp/dia:_____.
13. Antidiabéticos orais: () sim () não Pós op : () sim () não
14. Metformina_____Nºde cp/dia:_____.
15. Glibenclamida_____Nº de cp/dia:_____.
16. Hipolipemiantes:_____Nºde cp/dia:_____.
17. Outras drogas:_____Nºde cp/dia:_____.
18. Insulina NPH: Sim ()_____(UI/dia) ()Não
19. Insulina Regular: () sim-_____(UI/dia) () Não

20. **RESULTADOSDEEXAMES:**
Hb:___Ht:___GLICEMIA___HBA1C___FERRO:_____FERRITINA___ALBUMINA___
PROTEINÚRIA/MICROALBUMINÚRIA___ÁCIDO úrico_____.
TGP___TGO___GGT___COLT:___LDL:___TGC___INSULINA___
21. TSH___T4 LIVRE___VIT B12___ANTI HVA:___ANTIHCV___HBSAG___
22. **BIÓPSIA HEPÁTICA:**_____
23. Data da Cirurgia:___/___/____.
24. Técnica Cirúrgica empregada: 1) JIB () 2) BPD-DS () 3) SLEEVE GÁSTRICO () 4) BYPASS GÁSTRICO ()
25. PESO PRÉ-OPERATÓRIO:_____IMC PRE OP___IMC DO CADASTRO INICIAL:_____.
26. ÚLTIMO PESO PO:_____IMC PO:_____

27. Tempo de pós- operatório:_____Data da última consulta no HNSC:___/___/____.
28. Abandono de Tratamento: () sim () não Acompanhamento regular: () sim () não
29. Percentual de Excesso de Peso Perdido:_____.
30. Tempo de PO: _____(meses)

Anexo 2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título : *Comparação das Alterações Hepáticas de pacientes obesos diabéticos e não diabéticos submetidos à cirurgia bariátrica* . Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa de cunho acadêmico do Grupo Hospitalar Conceição que tem como objetivo principal investigar a gravidade das alteração histopatológicas e funcionais do fígado e melhora dos achados clínicos após a cirurgia bariátrica, O tema se justifica pelo aumento gigantesco da prevalência de obesidade classe III na população e surgimento de esteatose hepática, esteatohepatite não alcoólica e cirrose.

O trabalho está sendo realizado pela médica endocrinologista Kátia Elisabete Pires Souto e sob supervisão e orientação do Professor Daniel Damin da UFRGS e Professor Airton Stein do HNSC. Para alcançar os objetivos do estudo será realizada uma entrevista individual com duração aproximada de 20 minutos, na qual você irá responder perguntas pré- estabelecidas. Os dados de identificação serão confidenciais e os nomes reservados.

Os dados obtidos serão utilizados somente para este estudo, sendo os mesmos armazenados pela pesquisadora principal durante 5 (cinco) anos e após totalmente destruídos (conforme preconiza a Resolução 196/96)

EU _____ recebi as informações sobre os objetivos e a importância desta pesquisa de forma clara e concordo em participar do estudo.

Declaro que também fui informado:

Da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento acerca dos assuntos relacionados a esta pesquisa.

De que minha participação é voluntária e terei a liberdade de retirar o meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo para minha vida pessoal e nem para o atendimento prestado a mim.

Da garantia que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações serão utilizadas somente para fins científicos do presente projeto de pesquisa.

Sobre o projeto de pesquisa e a forma como será conduzido e que em caso de dúvida ou novas perguntas poderei entrar em contato com a pesquisadora: Katia Souto telefone (51) 99861356 ou 33326953 ou e-mail: endócrino40@hotmail.com. Endereço: Rua Francisco Trein, 596, Ambulatório de Endocrinologia sala 1035, Bairro Passo d'Areia- Porto Alegre.# Também que, se houver dúvidas quanto a questões éticas, poderei entrar em contato com Daniel Demétrio Faustino da Silva, Coordenador-geral do Comitê de Ética em Pesquisa do GHC pelo telefone 33572407, endereço Av. Francisco Trein 596, 3 andar, Bloco H, sala 11.Declaro que recebi cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, ficando outra via com a pesquisadora.

Porto Alegre, _____ de _____ de 20 _____.

Assinatura do entrevistado

Nome:

Nome da pesquisadora: Kátia Elisabete Pires Souto

Assinatura

Anexo 3- Sistema de classificação da extensão da esteatose hepática usado nas biópsias

Escala de Brunt	Esteatose hepática
Zero	Sem evidência de esteatose macro vesicular
Grau 1	Esteatose predominantemente Macro vesicular em menos de 33% dos hepatócitos
Grau 2	Esteatose predominantemente Macro vesicular em 33 a 66% dos hepatócitos
Grau 3	Esteatose predominantemente macro vesicular em mais de 66% dos hepatócitos

Classificação de Esteatohepatite	
Grau 1, Leve	Esteatose predominantemente macro vesicular Envolvendo mais de 66 % dos lóbulos Balonização ocasionalmente observado na zona 3 dos hepatócitos Inflamação lobular : inflamação disseminada leve e aguda (polimorfo nucleares) e crônica (células mononucleares Inflamação portal: nenhuma ou leve
Grau 2, moderado	Esteatose de qualquer grau micro e macro vesicular Balonização óbvia e presente na zona 3 dos hepatócitos Inflamação Lobular: polimorfos podem estar associados a balonização dos hepatócitos e/ou fibrose Peri celular, inflamação crônica leve pode ser vista Inflamação portal moderada a grave
Grau 3 , severo (esteatohepatite evidente)	Esteatose tipicamente mais de 66% dos lóbulos (panacinar): geralmente esteatose mista Balonização importante predominantemente na zona 3 Inflamação lobular : inflamação aguda e crônica disseminadas polimorfo nucleares podem estar concentrados na zona 3 , áreas de balonização e fibrose Peri sinusoidal Inflamação portal leve a moderada

Estadiamento de Fibrose

Estágio zero	Sem evidência de Fibrose
Estágio 1	Zona 3 perivenular, Fibrose Peri sinusoidal ou Peri celular , Focal ou extensa
Estágio 2	Como estágio 1 mais fibrose focal ou extensa
Estágio 3	Fibrose em ponte , focal ou extensa
Estágio 4	Cirrose

Adaptado de Brunt (92).

Anexo 4 - PPG de Ciências Cirúrgicas –UFRGS- Doutorado

GHC–Grupo Hospitalar Conceição

Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC)

Instrumento de Coleta de Dados de Biópsia Hepática

Registro: _____/Lâmina: _____

a) **Esteatose : Grau: (0 – 3) – Avaliação padrão parenquimatoso:**

- 0.< 5%
- 1. 5 a 33%
- 2. >33 – 66%
- 3. > 66%

Localização (0 – 3) – Padrão de distribuição predominante:

- 0. Zona 3
- 1. Zona 1
- 2. Azonal
- 3. Panacinar

Esteatose Micro vesicular (0 - 1) 0- Ausente / 1 – Presente

Esteatose Macro vesicular (0 – 1) 0 – Ausente / 1 – Presente

Balonização (0 – 2) – Célula arredondada e citoplasma claro.

- 0. Ausente
- 1. Presente pouco
- 2. Presente muito

B) Infiltrado:

Infiltrado Lobular : (0 – 3)

- 0. Nenhum
- 1. < 2 focos no campo 200 x
- 2. 2 a 4 focos no campo 200 x
- 3. > 4 focos no campo 200 x

Infiltrado Portal: (0 – 3)

- 0. Ausente
- 1. Leve
- 2. Moderado
- 3. Acentuado

C) Fibrose: Estágio: (0 – 4)

0. Nenhum

1. Peri sinusoidal ou Peri portal :

1 A. Leve, zona 3, perissinusoidal

1 B. Moderado, zona 3, perissinusoidal

1.C Portal/ Portal

2. Peri sinusoidal e portal/ Peri portal

3. Fibrose em ponte

4. Cirrose

D) Mallory: 0 – ausente / 1 – presente

E) Megamitocôndria : 0 – ausente/ 1 – presente

F) Satelitose: 0 – ausente/ 1 – presente

G) Vacuolização glicogênica nuclear: 0- ausente/ 1- presente.

(46, 111)

FLUXOGRAMA

