

Doença Hepática e Diabetes Mellitus – Uma Relação Bi-Direcional

Liver Disease and Diabetes Mellitus – A Bi-Directional Relation

S. Giestas¹, A. Giestas², C. Agostinho³

1- Interna Complementar do Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

2- Assistente Hospitalar de Endocrinologia do Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal

3- Assistente Hospitalar do Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Resumo

A doença hepática pode causar ou surgir como complicação da diabetes *mellitus*.

A prevalência de diabetes *mellitus* tipo 2 ou intolerância à glicose é superior em doentes com hepatopatias.

O fígado desempenha um papel fundamental na regulação do metabolismo dos carboidratos, pelo que alterações da função hepática podem estar associadas à patogénese da intolerância à glicose em doenças hepáticas.

No entanto, a diabetes *mellitus* pode ser um fator de risco para o desenvolvimento e progressão da patologia hepática crónica. A insulinoresistência e hiperinsulinemia estão na base fisiopatológica da lesão hepática causada pela diabetes *mellitus* tipo 2.

Este artigo aborda estas associações de dualidade e as suas implicações clínicas.

Abstract

Liver disease may cause or occur as a result of diabetes *mellitus*.

The prevalence of type 2 diabetes or impaired glucose tolerance is higher in patients who have liver disease.

Liver plays a crucial role in the regulation of carbohydrate metabolism, and alterations in liver function may be associated with the pathogenesis of glucose intolerance in liver diseases.

But diabetes *mellitus* may be a risk factor in the development and progression of chronic liver injury. Insulin resistance and hyperinsulinemia seem to be the pathophysiologic bases of liver damage caused by type 2 diabetes.

This article addresses these dual associations and its clinical implications.

> INTRODUÇÃO

A doença hepática e a diabetes *mellitus* são patologias muito frequentes a nível mundial e ambas podem co-existir, existindo uma relação complexa e bi-direcional entre o fígado e a diabetes.

A prevalência de diabetes *mellitus* tem aumentado de forma significativa nas últimas décadas, e projetou-se que em 2025 a população de diabéticos excedesse os 380 milhões.^[1] De acordo com os dados do estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal (PREVADIAB-2009) um terço da população portuguesa tem diabetes

tipo 2 ou é pré-diabética, e estima-se que a prevalência de diabetes tipo 2 é de 11,7% (900 mil portugueses) e a de pré-diabetes 23,2% (1,7 milhões de portugueses).^[2]

A diabetes *mellitus* é uma comorbilidade frequente nos doentes com hepatopatia crónica. Dependendo da etiologia, grau de lesão hepática e critérios de diagnóstico, a incidência de diabetes varia entre 20 e 60% e a intolerância à glicose entre 60 e 80%.^[3]

O fígado desempenha um papel fundamental na regulação da homeostase da glicose, pelo que as doenças hepáticas podem causar diabetes *mellitus*.

A doença hepática também pode surgir como complicação da diabetes devido à insulinoresistência e hiperinsulinemia que despoletam mecanismos que induzem à inflamação e fibrose hepática. A incidência de fígado gordo não alcoólico (FGNA) e hepatocarcinoma é significativamente superior em diabéticos comparativamente com não diabéticos, este risco é duas vezes superior e independente de outros fatores (demográficos, álcool, vírus).^[4]

CORRESPONDÊNCIA

Sílvia Giestas

Serviço de Gastrenterologia

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Av. Bissaya Barreto e Praceta Prof. Mota Pinto

3000-075 Coimbra

Tel.: +351 239 400 483

Fax: +351 239 701 517

E-mail: silviagiestas@gmail.com

A evidência científica existente demonstra que existe uma relação de dualidade entre doença hepática e diabetes *mellitus*.^[5]

1. Diabetes *mellitus* ou anomalia do metabolismo da glicose que surge como complicação frequente em doentes com patologia hepática crónica;
2. Diabetes *mellitus* tipo 2, associada ou não à síndrome metabólica, constitui um fator de risco no desenvolvimento e progressão de doença hepática.

Ambos os tipos de diabetes estão associados a um aumento das complicações e de morbi-mortalidade.^[5]

O artigo faz uma revisão sobre a associação entre doença hepática e diabetes *mellitus* (Quadro I) e as opções terapêuticas na abordagem do doente com hepatopatia crónica e diabetes.

> 1. DIABETES MELLITUS E ANOMALIA DO METABOLISMO DA GLICOSE COMO COMPLICAÇÃO DA DOENÇA HEPÁTICA

A associação entre diabetes *mellitus* e cirrose hepática foi descrita pela primeira vez por Bohan^[6] e designada como “diabetes hepatogénea” por Megyesi *et al.*^[7]

Apesar de existirem evidências de que a diabetes é uma complicação da cirrose hepática, este tipo de diabetes (“diabetes hepatogénea”) não é reconhecido pela Associação Americana de Diabetes na sua classificação.^[8]

Não existem técnicas laboratoriais que permitam distinguir a “diabetes hepatogénea” da diabetes *mellitus* tipo 2, mas existem diferenças clínicas entre ambas. A “diabetes hepatogénea” associa-se a menor frequência de antecedentes familiares de diabetes (tipo 2), hipertrigliceridemia, hipertensão arterial ou microangiopatia.^[9] De facto, a principal causa de mortalidade nos cirróticos com diabetes *mellitus* relaciona-se com as descompensações da sua doença hepática e não devido às complicações crónicas da diabetes.^[10]

O fígado desempenha um papel fundamental no metabolismo dos carboidratos pois é responsável pela regulação dos níveis de glicose plasmática através da gliconeogénese e glicogenólise. Perante uma doença hepática, a homeostasia metabólica da glicose fica alterada.^[5]

A resistência à insulina surge em estádios precoces da doença hepática e com a deterioração da função hepática a diabetes *mellitus* manifesta-se clinicamente^[9] (Figura 1).

A fisiopatogenia da “diabetes hepatogénea” é complexa, mas pensa-se que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia desempenha um papel fundamental.^[11] A hiperinsulinemia nos doentes hepáticos deve-se a vários fatores: (1) diminuição da depuração da insulina e aos

Quadro I - Associação entre diabetes *mellitus* e doença hepática.

1.1. Diabetes *mellitus* e anomalia do metabolismo da glicose como complicação da doença hepática

Hemocromatose
Doença hepática alcoólica
Hepatite vírica
Cirrose hepática
Carcinoma hepático
Insuficiência hepática aguda
Pós-transplante hepático

1.2. Doença hepática como consequência da diabetes *mellitus*

Alteração das enzimas hepáticas
Esteatose hepática não alcoólica
Esteatohepatite não alcoólica
Cirrose hepática
Carcinoma hepático

shunts porto-sistémicos causados pela cirrose; (2) dessensibilização das células Beta pancreáticas por fatores hepáticos (álcool, vírus, depósitos de ferro) e não hepáticos (genéticos, ambientais); (3) aumento das hormonas contrarreguladoras (glucagon, hormona de crescimento, citocinas, ácidos gordos livres).^[11] Posteriormente a insulinoresistência a nível hepático e muscular acentua-se e surgem as anomalias no metabolismo da glicose e a diabetes.

A diabetes *mellitus* associa-se a aumento das complicações hepáticas, resistência aos antivirais e maior morbi-mortalidade nos cirróticos.^[5]

A diabetes *mellitus* associada a cirrose hepática alcoólica e infeção por vírus da hepatite B e C aumentam até 10 vezes o risco de carcinoma hepatocelular.^[12] O Quadro II sintetiza os diversos estudos retrospectivos transversais que demonstram que a diabetes *mellitus* está associada a um pior prognóstico e maior risco de complicações em doentes com cirrose de qualquer etiologia.

A etiologia da doença hepática crónica também tem importância, visto que a hemocromatose, a hepatite C, a esteatohepatite não alcoólica (EHNA) e o álcool são os

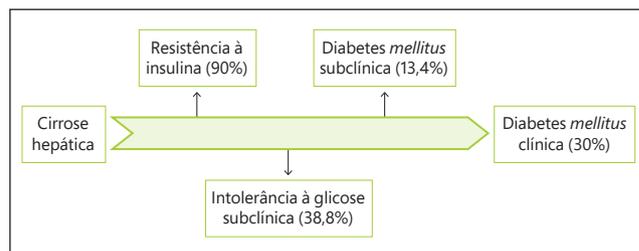


Figura 1 - Relação entre o estadio da doença hepática e alterações no metabolismo da glicose.

Quadro II - Estudos prospectivos que avaliam a influência da diabetes mellitus na sobrevida de doentes com cirrose hepática.

Autor	N	Tipo de estudo	Duração	Resultados
Bianchi <i>et al</i> , 1994 ^[10]	382	Retro e prospectivo	5 anos	Diabetes, albumina, ascite, bilirrubina, EH e plaquetas–preditores de mortalidade.
Holstein <i>et al</i> , 2002 ^[13]	54	Prospetivo	5 anos	Menor sobrevida nos doentes com diabetes clínica ou PTOG anormal.
Nishida <i>et al</i> , 2006 ^[14]	56	Prospetivo	5 anos	Doentes com glicemia em jejum normal. Menor sobrevida se PTOG alterada.
Jáquez <i>et al</i> , 2011 ^[15]	110	Prospetivo	3 anos	Doentes compensados. Menor sobrevida se diabetes mellitus clínica.
Hagel <i>et al</i> , 2011 ^[16]	78	Prospetivo	30 dias	Doentes descompensados. Em 30 dias maior mortalidade se PTOG anormal.
García-Compeán <i>et al</i> , 2013	150	Prospetivo	4 anos	Doentes compensados. Melhor sobrevida em 4 anos se PTOG normal.

que mais frequentemente causam “diabetes hepatogénea” (Figura 2).^[5]

1.1. Hemocromatose

A hemocromatose é uma doença autossómica recessiva, apresentando a maioria dos casos mutação no gene HFE, que se caracteriza por um aumento da absorção intestinal de ferro e acumulação excessiva de ferro no fígado e outros tecidos. A nível do pâncreas também existe infiltração de ferro, embora com predomínio nas células acinosas responsáveis pela secreção exócrina. Estima-se que 50%-85% dos doentes apresentem diabetes mellitus (“diabetes bronzeadas”) em estádios mais avançados da doença.^[5]

1.2. Hepatite C

O risco de diabetes mellitus poderá ser até três vezes superior em doentes com mais de 40 anos infetados cronicamente pelo vírus da hepatite C (HCV), comparativamente com aqueles sem hepatite.^[17] A insulinoresistência está aumentada nestes doentes e associa-se a uma menor resposta virológica ao tratamento antiviral com interferão e ribavirina.^[18] Este fenómeno deve-se em parte à inflamação crónica causada pela hiperprodução de citocinas pro-inflamatórias que potencia os mecanismos de resistência à insulina, mas existe também uma relação entre o genótipo HCV e a resistência à insulina, indicando que estão envolvidos outros fatores virais específicos. Os genótipos 1, 3 e 4 estão mais associados a insulinoresistência severa.^[19]

A diminuição da carga viral do HCV após tratamento parece diminuir a insulinoresistência e o risco de diabe-

tes,^[20] no entanto nem todos os estudos demonstraram esta melhoria metabólica.^[21]

Adicionalmente, a insulinoresistência por diabetes mellitus nos doentes com HCV é um fator de risco independente para o desenvolvimento de esteatose e progressão da fibrose.^[22]

1.3. Esteatohepatite Não Alcoólica

A EHNA é uma manifestação severa do espectro do FGNA (discutida mais adiante), e ambas estão associadas à síndrome metabólica, caracterizada por aumento da gordura visceral, hipertrigliceridemia, insulinoresistência e inflamação crónica subclínica. Por esse motivo, não é de estranhar que 30-45% destes doentes apresente também diabetes mellitus tipo 2.^[23]

Adicionalmente, investigação recente menciona que alterações do microbioma intestinal com aumento do crescimento bacteriano no intestino delgado e da endotoxemia portal na EHNA,^[24] contribuem ainda mais para o estado pró-inflamatório de baixo grau mencionado.

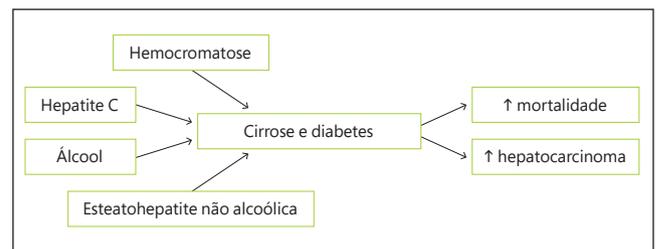


Figura 2 - Etiologia da cirrose hepática mais frequentemente associada a diabetes mellitus.

1.4. Álcool

A doença hepática crónica de etiologia alcoólica constitui um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes *mellitus*, sendo este risco dose dependente. O risco de diabetes *mellitus* em doentes com ingestão superior a 270 gramas de álcool por semana aumenta até 2 vezes, comparado com aqueles com ingestão inferior a 120 gramas por semana.^[25] Em parte deve-se ao excessivo consumo de calorias presentes no álcool e à ação do álcool sobre o fígado, mas também por lesão das células beta pancreáticas.^[12]

> 2. DOENÇA HEPÁTICA COMO CONSEQUÊNCIA DA DIABETES MELLITUS

A síndrome metabólica e diabetes *mellitus* tipo 2 podem causar FGNA e progredir para cirrose ou carcinoma hepatocelular^[26] (Figura 3). Um dos graves problemas de saúde pública da sociedade atual é o aumento da prevalência de obesidade, síndrome metabólica e diabetes *mellitus* na população geral, ocasionando que as alterações hepáticas resultantes adquiram cada vez maior importância. Todos os espetros de doença hepática podem surgir em diabéticos tipo 2, desde alteração das enzimas hepáticas até esteatose hepática, fibrose, cirrose e hepatocarcinoma.^[27]

Os mecanismos fisiopatogénicos envolvidos são complexos.^[28] A resistência à insulina associada à síndrome metabólica e diabetes *mellitus* tipo 2 promove a libertação de ácidos gordos pelo tecido adiposo, que se acumulam no hepatócito contribuindo para a lipogénese de novo e aumento dos triglicéridos no fígado. Esta acumulação de gordura além de originar esteatose hepática, também resulta em *stress* oxidativo a nível mitocondrial (lipotoxicidade) com produção de radicais livres e consequente indução de inflamação crónica, necrose e apoptose celular.^[28] A inflamação hepática crónica pode a longo prazo resultar em fibrose por estimulação das células estreladas hepáticas que produzem colagénio, podendo evoluir para cirrose ou carcinoma hepatocelular.^[29] Nos estados de insulinoresistência, o tecido adiposo também liberta adipocinas pró-inflamatórias (ex. fator de necrose tumoral alfa, resistina, leptina, interleucina-6), com redução das anti-inflamatórias (adiponectina), o que potencia ainda mais o *stress* oxidativo hepático.^[28]

Estudos recentes demonstraram ainda a importância do microbioma intestinal nos estados de insulinoresistência. A alteração da flora microbiana intestinal resulta em maior permeabilidade intestinal com passagem de en-

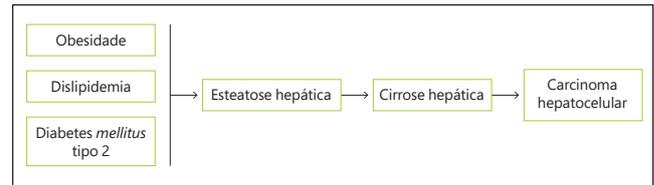


Figura 3 - Progressão de doença hepática causada por diabetes *mellitus* tipo 2 e síndrome metabólica.

dotoxinas, nomeadamente o lipopolissacarídeo, para a circulação portal e sistémica que desencadeiam inflamação crónica de baixo grau e disfunção no tecido adiposo, muscular e hepático.^[24,28]

2.1. Doença Hepática Crónica por Fígado Gordo Não Alcoólico

O FGNA é considerado a doença hepática crónica mais frequente no mundo ocidental podendo atingir 14 a 30% da população geral, e está a tornar-se na principal causa de doença hepática crónica terminal, transplante hepático e aumento do risco de hepatocarcinoma.^[30] A obesidade, particularmente a obesidade visceral, é o fator de risco mais importante para o FGNA sendo a sua prevalência 4.6 vezes superior nesta população, e mais de 74% dos obesos apresenta fígado gordo.^[30] O FGNA também se associa à insulinoresistência e síndrome metabólica, embora possa surgir em 29% de indivíduos não obesos sem fatores de risco metabólicos,^[30] devendo-se a outros fatores genéticos (ex. mutação PNPLA3).^[31] Cerca de um terço dos doentes com FGNA têm síndrome metabólica e 80% pelo menos um dos seus componentes.^[31] A associação entre FGNA e diabetes *mellitus* tipo 2 é significativa, estima-se que a diabetes é 5-9 vezes mais frequente em indivíduos com FGNA, e por outro lado, cerca de dois terços dos diabéticos tipo 2 apresentam FGNA.^[31]

O FGNA define-se pelo depósito excessivo de gordura no fígado em que mais de 5% dos hepatócitos apresenta esteatose macrovesicular, em indivíduos que consomem menos de 30 gramas de álcool por dia no caso dos homens ou menos de 20 gramas de álcool por dia no caso das mulheres.^[32] Compreende um espetro heterogénico de lesões hepáticas, que vão desde a simples esteatose macrovesicular até EHNA caracterizada histologicamente por inflamação lobular, balonização e fibrose (em estádios mais avançados), podendo progredir para cirrose e carcinoma hepatocelular (Figura 4).^[30] Na maioria dos casos o FGNA é clinicamente assintomático, sendo detetado acidentalmente em análises de rotina por alterações das enzimas hepáticas ou achados

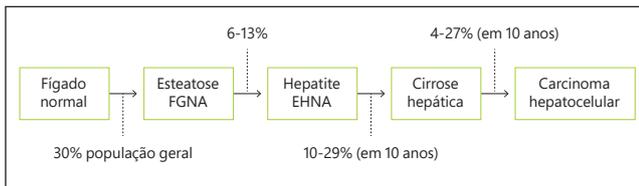


Figura 4 - Progressão da doença hepática por fígado gordo não alcoólico.

radiológicos sugestivos de esteatose hepática.^[30] Cerca de 50% dos doentes com esteatose hepática simples e 80% dos doentes com FGNA avançado apresentam alterações da bioquímica hepática.^[30] No entanto, os achados laboratoriais e clínicos não se correlacionam com a severidade histológica do FGNA.^[33]

O diagnóstico de FGNA é de exclusão, pelo que devem ser excluídas outras causas como consumo excessivo de álcool, hepatite B e C, fármacos, drogas, autoimunidade, hemocromatose ou doença de Wilson (Figura 5).^[30]

A crescente prevalência do FGNA em todo o mundo, geralmente associada à obesidade, resistência insulínica e outros componentes da síndrome metabólica faz com que este seja hoje um grave problema de saúde pública. Tendo em vista sua importância, a deteção precoce desta alteração hepática adquire grande relevância. A identificação da esteatose em fases iniciais permite a aplicação de medidas comportamentais, dietéticas e até mesmo farmacológicas que podem evitar a progressão e facilitar a regressão das alterações hepáticas.

São vários os meios complementares de diagnóstico imagiológicos que podem documentar o aumento de gordura no parênquima hepático. A ecografia abdominal é a técnica mais utilizada por ser acessível e não-invasiva, caracterizando-se a esteatose hepática por aumento da ecogenicidade do fígado relativamente ao córtex renal, aumento da atenuação do feixe acústico com a profundidade e a não visualização das paredes das veias hepáticas e diafragma. No entanto, esta deteção é alvo de uma elevada subjectividade, tem baixa sensibilidade e especificidade em detetar pequenas quantidades de gordura no fígado e não permite identificar fibrose.^[34] Na tomografia computadorizada (TAC) a

esteatose caracteriza-se por redução na atenuação do parênquima hepático, e tem uma sensibilidade e especificidade que variam entre 73-100% e 95-100% (TAC sem contraste), respetivamente. O contraste com iodo interfere na atenuação, pelo que há diminuição da sensibilidade (54-93%) e especificidade (87-93%) na TAC contrastada.^[34] A ressonância magnética (RMN) é mais sensível que a TAC na avaliação da esteatose hepática, permitindo uma avaliação qualitativa e quantitativa, porém é um método dispendioso.^[35] Mais recentemente vários métodos não invasivos tem sido desenvolvidos para avaliar a presença e determinar a quantidade de esteatose hepática. A elastografia hepática transitória foi proposta para avaliar a elasticidade tissular em pacientes com doenças hepáticas crónicas e estimar o grau de fibrose. O FibroScan® (Echosens, França) foi o primeiro dispositivo desenvolvido para medir a elasticidade hepática como alternativa à biópsia. Recentemente, um programa para deteção e quantificação da esteatose hepática foi desenvolvido e denominado *Controlled Attenuation Parameter* (CAP), que é uma ferramenta baseada no FibroScan®. O princípio do CAP é a atenuação ultrassonográfica (a intensidade do ultrassom diminui exponencialmente à medida que se propaga no meio) que depende da frequência do ultrassom e das propriedades do meio de propagação e controlando estas duas variáveis é possível detetar e quantificar a esteatose hepática. Poucos estudos foram desenvolvidos até o momento, porém os mesmos têm mostrado boa acuidade para deteção e quantificação da esteatose. Esse novo método tem sido capaz de diagnosticar níveis tão baixos como 5% de esteatose.^[36]

O diagnóstico definitivo de FGNA é realizado por biópsia hepática, embora em muitos dos casos a combinação de achados clínicos, laboratoriais e imagiológicos seja suficiente. A biópsia hepática está recomendada em situações de dúvidas no diagnóstico diferencial, diagnosticar NASH ou para estadiar a doença e avaliar o grau de fibrose.^[30] Em alternativa à biópsia, tem surgido vários *scores* não-invasivos para avaliação da fibrose, sendo o mais recomendado o "NAFLD-FS" (*Non-Alcoholic Liver Disease Fibrosis Scoring*), que engloba a idade,

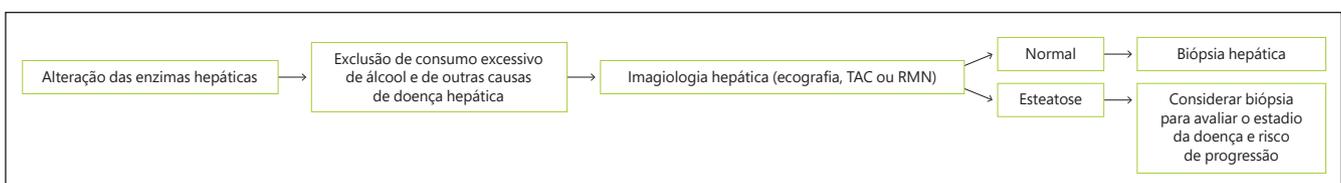


Figura 5 - Abordagem diagnóstica em indivíduos com suspeita da doença hepática por fígado gordo não alcoólico.

índice de massa corporal, hiperglicemia, níveis de aminotransferase, plaquetas e albumina (fórmula disponível *online* em <http://NAFLDscore.com>). Este *score* apresenta elevada acuidade em prever fibrose avançada, podendo selecionar para realização de biópsia hepática aqueles doentes que apresentam risco mais elevado de fibrose.^[31] Recentemente, surgiram marcadores serológicos de NASH, como é o caso da determinação dos fragmentos de citoqueratina 18, no entanto não estão disponíveis na prática clínica.^[31]

A abordagem dos doentes com FGNA (Quadro III) deve ser individualizada e incluir uma intervenção não-farmacológica, farmacológica (embora não existam fármacos específicos aprovados para o tratamento do FGNA) e rastreio de neoplasias (quando indicado).^[31] A abordagem terapêutica inicial consiste na melhoria e controlo dos distúrbios metabólicos associados à síndrome metabólica, com redução do peso e prática regular de exercício físico.^[27] Uma meta-análise sobre cirurgia bariátrica em obesos com FGNA mas sem cirrose demonstrou melhoria da esteatose hepática após o procedimento cirúrgico, que parece ser seguro em doentes com NASH, reduzindo a fibrose e a inflamação na esteatohepatite.^[37] Vários fármacos foram testados no tratamento da NASH, mas nenhum aprovado pela FDA.^[30]

Os insulinosensibilizadores melhoram a hiperinsulinemia e resistência à insulina constatada na maioria dos casos de FGNA.^[31] Dos comercializados em Portugal (pioglitazona e metformina), só a pioglitazona é que teve um impacto benéfico sobre a histologia hepática, reduzindo a esteatose e inflamação em doentes com NASH, mas não a fibrose.^[38] Porém, trata-se de um fármaco que está associado a aumento do risco de congestão cardíaca, fraturas ósseas e carcinoma da bexiga. Nas orientações publicadas em 2012 pelas principais sociedades americanas de gastroenterologia, a metformina não está recomendada no tratamento específico de NASH (evidência A), enquanto a pioglitazona pode ter benefícios no tratamento da NASH confirmada por biópsia (evidência B) embora a sua segurança a longo-prazo não esteja estabelecida.^[39]

O papel dos anti-dislipidémicos (fibratos, estatinas, ezetimibe) no FGNA, além do tratamento da dislipidemia associada, tem sido avaliado em pequenos estudos com resultados variados, sugerindo um discreto efeito benéfico na esteatose mas sem redução da fibrose.^[30,31,40] As estatinas, nos doentes com FGNA e aumento das transaminases, têm um benefício que vai além das alterações hepáticas, parecendo haver uma maior redução do risco cardiovascular em comparação com aqueles com enzimas normais.^[41] Por conseguinte, as estatinas

Quadro III - Abordagem terapêutica na doença hepática por fígado gordo não alcoólico.

1. Intervenção no estilo de vida

- Dieta individualizada (pobre em gordura saturada, hipocalórica, carboidratos complexos)
- Exercício físico (> 3 x semana, aeróbico)
- Perda de peso (3-5% na esteatose simples e 7-10% na EHNA)
- Redução do consumo de álcool, não recomendado se cirrose

2. Tratamento farmacológico

- Fatores de risco:
 - Insulinosensibilizadores: metformina ou pioglitazona (único que melhora a histologia hepática)
 - Anti-dislipidémicos: estatinas são seguras
 - Anti-hipertensores: preferir ARAlI, especialmente o telmisartan
- Vitamina E: doentes com EHNA, sem diabetes, sem hipertensão nem risco de carcinoma da próstata
- Probióticos e pentoxifilina: promissores, necessários mais ensaios
- Ácido ursodeoxicólico: apesar de propriedades hepatoprotetoras, com eficácia pouco estabelecida no FGNA

3. Rastreio de neoplasia

- Rastrear hepatocarcinoma cada 6 meses em doentes com cirrose
- Rastreio semelhante à população geral (carcinoma colorretal, mama, próstata e cervicovaginal)

são consideradas seguras e benéficas em doentes com FGNA, desde que as transaminases sejam monitorizadas regularmente e inferiores a três vezes o limite superior do normal.

Entre os antihipertensores, nos doentes com FGNA existe preferência pelos antagonistas do recetor de angiotensina II (ARAlI), em particular o telmisartan, pelas suas propriedades anti-esteatogénicas.^[42]

A vitamina E tem sido testada em doentes com NASH com resultados histológicos favoráveis, reduzindo a esteatose e inflamação, mas não a fibrose.^[31] As recomendações americanas sugerem a dose de 800 IU/dia de vitamina E para haver melhoria da histologia hepática em doentes não diabéticos com NASH comprovada por biópsia, não devendo ser usada em diabéticos nem em cirróticos.^[39] No entanto, a sua segurança tem sido questionada, por aumento da mortalidade global, do risco de cancro da próstata e acidente vascular cerebral hemorrágico.^[43]

Os probióticos e a pentoxifilina parecem ser fármacos promissores, mas são necessários mais ensaios.^[31]

O ácido ursodeoxicólico, apesar de apresentar propriedades hepatoprotetoras, não tem demonstrado eficácia no tratamento do FGNA.^[44]

Recentemente, os análogos de GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*) têm sido associados a efeitos benéficos sobre

o fígado e que incluem supressão da lipogénese hepática e da oxidação lipídica, pelo que se aguardam ensaios clínicos com estes agentes no tratamento de doentes com FGNA com e sem diabetes.^[45]

Estão em curso vários ensaios em fase II com agentes anti-fibróticos e terapias imunes, que poderão ser promissores no futuro.^[31]

> 3. ABORDAGEM E TRATAMENTO DE DOENTES COM DOENÇA HEPÁTICA E DIABETES MELLITUS

O tratamento da diabetes *mellitus* em doentes com doença hepática é semelhante à restante população diabética. No entanto, poderá estar comprometido por alterações do metabolismo hepático dos fármacos e risco de hepatotoxicidade em doentes com evidência de insuficiência hepática (ascite, coagulopatia, encefalopatia).^[27] Muitos destes doentes sofrem de malnutrição, pelo que se devem evitar dietas demasiado restritivas. Nos casos de persistência do consumo de álcool e de doença hepática avançada, o risco de hipoglicemia é maior.^[27]

O seguimento dos diabéticos com doença hepática crónica através do doseamento da hemoglobina A1c pode não representar com rigor o controlo glicémico dos últimos três meses e ser falsamente baixa devido à menor sobrevivência dos eritrócitos causada pelo hipersplenismo, anemia ou hemorragia por varizes esofágicas.^[46] A determinação da fructosamina também pode ser imprecisa em avaliar o controlo metabólico das últimas 2 semanas se os doentes apresentarem hipoalbuminemia.^[46] Por este motivo, a auto-monitorização da glicemia nestes doentes é particularmente útil na avaliação do controlo glicémico, especialmente naqueles com hipoglicemia recorrente.^[46]

A metformina é o fármaco de primeira linha no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2.^[27] Atua através da inibição da gliconeogénese e glicogenólise hepática, melhora a resistência à insulina e inibe a via PI3K/Akt/mTOR envolvida nos mecanismos de proliferação celular e tumorigénese.^[47]

Um estudo de revisão recente demonstrou que a metformina apresenta benefícios no tratamento de doença hepática crónica, particularmente no contexto de insulinoresistência e inflamação.^[48] Parece ser segura em cirróticos e está associada a redução da incidência de carcinoma hepatocelular e colangiocarcinoma.^[48] Contudo, não existe evidência da sua eficácia no tratamento da doença hepática por infeção com HCV ou FGNA, apesar de melhorar a insulinoresistência nestes doentes.^[48]

Dado o risco de acidose láctica, não é recomendada em casos de doença hepática avançada ou descompensada

e em doentes que mantêm o consumo de álcool.^[49]

Os insulinosecretagogos (sulfonilureias e nateglinida), apesar de seguros a nível hepático, não melhoram a insulinoresistência associada à doença hepática crónica.^[27] São metabolizados no fígado, devendo ser evitados ou usados com muita precaução em doentes com disfunção e descompensação hepática (ascite, encefalopatia, coagulopatia) ou consumo de álcool, por aumento do risco de hipoglicemia.^[27] De preferência, usar neste doentes sulfonilureias de ação curta como a glipizida.^[27]

A acarbose é um inibidor da alfa-glucosidase intestinal, útil em doentes hepáticos pela redução da hiperglicemia pós-prandial comum nestes doentes.^[27] Num estudo em doentes com encefalopatia hepática a acarbose melhorou a glicemia pós-prandial e em jejum, reduziu os níveis de amónia plasmática e aumentou o número de evacuações.^[50]

A pioglitazona (única glitazona comercializada em Portugal) é um insulino sensibilizador particularmente útil em diabéticos com FGNA e NASH, com melhoria da insulinoresistência e da histologia hepática nestes doentes.^[38] Contudo as glitazonas estão associadas a hepatotoxicidade, devendo-se avaliar a função hepática antes do início da terapia com pioglitazona, não iniciar se houver evidência de doença hepática ativa ou se os níveis de transaminases (ALT) forem superiores a 2.5 vezes o limite superior do normal.^[27]

As gliptinas são inibidores da enzima DPP4 (dipeptidil-peptidase-4) e embora sejam pouco frequentes, já foram descritos casos de disfunção hepática (elevação das transaminases e/ou hepatite tóxica) em doentes medicados com vildagliptina e alogliptina.^[51,52] Por esse motivo está recomendada a monitorização da função hepática quando se usam estes fármacos, e devem ser suspensos se níveis de transaminases superiores a três vezes o limite superior do normal.^[52]

A saxagliptina e a sitagliptina podem ser usadas na insuficiência hepática ligeira a moderada, mas não estão recomendadas em doentes com compromisso hepático severo.^[53] A linagliptina pode ser usada em qualquer grau de insuficiência hepática sem necessidade de monitorização hepática.^[53]

Os análogos de GLP-1 não têm sido usados em diabéticos com doença hepática crónica, embora alguns estudos sugiram melhoria da esteatose no FGNA.^[45]

Os inibidores da SGLT-2 (*Sodium Glucose Cotransporter-2*) também não são usados em diabéticos com doença hepática dado a ausência de experiência com estes fármacos em doentes com hepatopatia crónica.^[53]

A insulina é provavelmente a terapia anti-hiperglicémica mais segura e eficaz em doentes com hepatopatia

crónica. As necessidades de insulina podem variar, estando aumentadas na cirrose compensada por aumento da insulinoresistência, enquanto nos casos de descompensação e doença avançada existe comprometimento do metabolismo hepático de insulina e o risco de hipoglicemia é maior devendo-se reduzir as doses de insulina.^[54] Os análogos rápidos de insulina são úteis nos doentes com encefalopatia hepática que requerem dietas ricas em hidratos de carbono e consequentemente apresentam hiperglicemia pós-prandial.^[27]

> CONCLUSÃO

A diabetes *mellitus* tipo 2, associada ou não à síndrome metabólica, constitui um fator de risco importante no desenvolvimento de doença hepática. Virtualmente todos os espectros de doença hepática (alteração das enzimas hepáticas, esteatose, fibrose, cirrose e hepatocarcinoma) podem surgir em diabéticos tipo 2. A diabetes tem um impacto significativo na progressão da hepatopatia crónica, bem como aumenta a morbidade e mortalidade em doentes com cirrose.

A diabetes *mellitus* é também uma comorbilidade frequente em doentes com patologia hepática crónica que parece estar associada a maior morbidade e mortalidade nestes doentes.

A abordagem neste grupo requer particular cuidado dadas as múltiplas comorbilidades e limitações nas opções farmacoterapêuticas.

É fundamental uma abordagem multidisciplinar e abrangente que inclua hepatologistas e diabetologistas, de modo a discutir de forma individualizada os riscos e benefícios das várias modalidades terapêuticas. <

BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation: IDF - Diabetes Atlas. 3rd ed. 2006; available at <http://www.eatlas.idf.org/>.
2. Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med*. 2010; 8: 879-81.
3. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care*. 2007; 30: 734-43.
4. El-Serag HB, Everhert JE. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure. *Gastroenterology*. 2002; 122: 1822-8.
5. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(3): 280-8.
6. Bohan EM. Diabetes mellitus and cirrhosis of the liver; a case report. *Del Med J*. 1947; 19: 212-5.
7. Megyesi C, Samols E, Marks V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet*. 1967; 2: 1051-6.
8. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014; 37 Suppl 1: S81-90.
9. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Lavallo Gonzalez FJ, Reyes Cabello E, Gonzalez-Gonzalez JA, Munoz Espinosa LE, et al. The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis – A prospective study. *Ann Hepatol*. 2012; 11: 240-8.
10. Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Bugianesi E, Fabbri A, Pisi E. prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1994; 20: 119-25.
11. Petrides AS, Stanley T, Mathews DE, Vogt C, Bush AJ, Lambeth H. Insulin resistance in cirrhosis: prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. *Hepatology*. 1998; 28: 141-9.
12. Hickman IJ, MacDonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease. *Am J Med*. 2007; 120: 829-34.
13. Holstein A, Hinze S, Thiessen E, Plaschke A, Egberts EH. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *J GastroenterolHepatol*. 2002; 17: 677-81.
14. Nishida T, Tsuji S, Tsujii M, Arimitsu S, Haruna Y, Imano E, et al. Oral glucose tolerance test predicts prognosis of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 70-5.
15. Jáquez Quintana JO, García-Compean D, González JA, Pérez JZ, González FJ, Espinosa LE, et al. The impact of diabetes mellitus in mortality of patients with compensated liver cirrhosis – a prospective study. *Ann Hepatol*. 2011; 10: 56-62.
16. Hage S, Bruns T, Herrmann A, Stallmach A, Schmidt C. Abnormal glucose tolerance: a predictor of 30-day mortality in patients with decompensated liver cirrhosis. *Z Gastroenterol*. 2011; 49: 331-4.
17. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med*. 2000; 133: 592-9.
18. Romero-Gómez M. Insulin resistance and hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 7075-80.
19. Cua IH, Hui JM, Kench JG, George J. Genotype-specific interactions of insulin resistance, steatosis and progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2008; 48: 723-31.
20. Delgado-Borrego A, Jordan SH, Negre B, Healey D, Lin W, Kamagaya Y, et al, Halt-C Trial Group. Reduction of insulin resistance with effective clearance of hepatitis c infection: results from the Halt-C Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8: 458-62.
21. Giordanino C, Bugianesi E, Smedile A, Ciancio A, Abate ML, Olivero A, et al. Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus and Glucose Abnormalities in Patients With Chronic Hepatitis C. Infection by Response to Treatment: Results of a Cohort Study. *Am*

- J Gastroenterol. 2008; 103: 2481-7.
22. Negro F, Alaei M. Hepatitis C virus and type 2 diabetes. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(13): 1537-47.
 23. Harrison SA. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40: 68-76.
 24. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des.* 2009; 15: 1546-58.
 25. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, Kampert JB, Blair SN. Alcohol intake and incidence of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care.* 2000; 23: 18-22.
 26. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004; 126: 460-8.
 27. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care.* 2007; 30(3): 734-43.
 28. Loria P, Lonardo A, Anania F. Liver and Diabetes. A vicious circle. *Hepatol Res.* 2013; 43(1): 51-64.
 29. Anty R, Lemoine M. Liver fibrogenesis and metabolic factors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011; 35: 10-20.
 30. Abd El-Kader SM, El-Den Ashmawy EM. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J Hepatol.* 2015; 7(6): 846-58.
 31. Machado M, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: What the clinician needs to know. *World J Hepatol.* 2014; 20(36): 12956-80.
 32. Serfaty L, Lemoine M. Definition and natural history of metabolic steatosis: clinical aspects of NAFLD, NASH and cirrhosis. *Diabetes Metab.* 2008; 34: 634-7.
 33. 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: 373-9.
 34. Rofsky NM, Fleishaker H. CT and MRI of diffuse liver disease. *Semin Ultrasound CT RM.* 1995; 16: 16-33.
 35. Mazhar SM, Patton HM, Scuderi RT, Yokoo T, Fari CS, Sirlin CB. Fatty Liver Disease. In: Sahani DV, Samir AE, editors. *Abdominal Imaging.* Saunders: an imprint of Elsevier Inc; 2011. pp. 595-606.
 36. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurements in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010; 51: 454-62.
 37. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008; 6: 1396-402.
 38. Mahady SE, Webster AC, Walker S, Sanyal A, George J. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis – a systematic review and meta analysis. *J Hepatol.* 2011; 55: 1383-90.
 39. 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 Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012; 55: 2005-23.
 40. Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP, Giouleme OI, Libelopoulos EN, Karagiannis A, et al. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22: 873-83.
 41. Athyros VG, Katsiki N, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Are statins “IDEAL” for non-alcoholic fatty liver disease? *Curr Med Res Opin.* 2014; 30: 229-231.
 42. Hirata T, Tomita K, Kawai T, Yokoyama H, Shimada A, Kikuchi M, et al. Effect of Telmisartan or Losartan for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Fatty Liver Protection Trial by Telmisartan or Losartan Study (FANTASY). *Int J Endocrinol.* 2013; 587140.
 43. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 37-46.
 44. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia.* 2012; 55: 885-904.
 45. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012; 344: d7771.
 46. Blendea MC, Thompson MJ, Malkani S. Diabetes and chronic liver disease: etiology and pitfalls in monitoring. *Clinical Diabetes.* 2010; 28(4): 139-44.
 47. Aljada A, Mousa SA. Metformin and neoplasia: implications and indications. *Pharmacol Ther.* 2012; 133: 108-15.
 48. Bhat A, Sebastiani G, Bhat M. Systemic review: Preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease. *World J Hepatol.* 2015; 7(12): 1652.
 49. Brackett CC. Clarifying metformin’s role and risks in liver dysfunction. *J Am Pharm Assoc.* 2010; 50(3): 407-10.
 50. Gentile S, Guarino G, Romano M, Alagia IA, Fierro M, Annunziata S, et al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3(2): 184-91.
 51. <http://daily.med.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=87103>.
 52. The Electronic Medicines Compendium: Galvus 50 mg tablets http://emc.medicines.org.uk/medicine/20734/SPC/Galvus+50+mg+Tablets/#CLINICAL_PRECAUTIONS
 53. Medicamentos para o tratamento da Diabetes Mellitus. In: *farmed.* Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. IP http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE_O_INFARMED/ESTRUTURA_E_ORGANIZACAO/CTE/Comissao_Nacional_de_Farmacia_Terapeutica/FNM/FNM_DiabMell_CNFT_Word_altera%E7%F5es_Maio15.pdf
 54. Petrides AS. Liver disease and diabetes mellitus. *Diabet Rev.* 1994; 2: 2-18.