

# Doença gordurosa hepática não alcoólica e colelitíase: associação comum em pacientes com síndrome metabólica

## Non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: common association in patients with metabolic syndrome

Lígia Vieira Uchoa Martins<sup>1</sup>. José Milton de Castro Lima<sup>1,2</sup>. Elodie Bomfim Hyppólito<sup>1,2,3</sup>.

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2 Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3 Universidade de Fortaleza (Unifor), Fortaleza, Ceará, Brasil.

### RESUMO

**Objetivos:** Verificar a relação de causa e efeito entre a Doença Gordurosa Hepática Não Alcoólica (DGHNA) e Colelitíase. **Metodologia:** Trata-se de uma pesquisa bibliográfica para a qual foram conduzidas buscas por artigos nas bases de dados MEDLINE, LILACS e SciELO. Foram incluídos estudos originais realizados em adultos (idade  $\geq 18$  anos), publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, entre os anos de 2005 e 2020. **Resultados:** Os achados da literatura demonstram que há uma forte relação entre DGHNA e Colelitíase, com evidências de que tanto a DGHNA configura-se em fator de risco independente para Colelitíase, quanto o inverso. Embora não seja consenso, a maioria dos estudos conclui que a associação entre DGHNA e Colelitíase ocorre principalmente no sexo feminino. Os estudos trazem informações de que, em pacientes submetidos a colecistectomia e biópsia hepática no mesmo tempo cirúrgico, houve associação entre o aumento da prevalência de Colelitíase e a piora do grau de atividade necro-inflamatória e fibrose hepáticas. **Conclusões:** A DGHNA e Colelitíase parecem afetar principalmente o sexo feminino, compartilhando fatores de risco semelhantes e podendo ter uma relação de causa e efeito recíproca.

**Palavras-chave:** Hepatopatia gordurosa não alcoólica. Colelitíase. Cálculos biliares. Fígado. Vesícula biliar.

### ABSTRACT

**Objectives:** To verify the “cause and effect” relationship between Non-Alcoholic Liver Fatty Disease (DGHNA) and cholelithiasis. **Methodology:** It was conducted a bibliographic search for articles in the MEDLINE, LILACS and SciELO databases. Original studies on adults (age  $\geq 18$  years), published in English, Portuguese and Spanish, between 2005 and 2020 were included. **Results:** Literature findings demonstrate that there is a strong relationship between DGHNA and cholelithiasis, with evidence that both the DGHNA is an independent risk factor for cholelithiasis and the reverse. Although there is no consensus, the association between DGHNA and cholelithiasis seems to occur mainly in females. The studies provide information that, in patients undergoing cholecystectomy and liver biopsy at the same surgical time, there was an association between the increase in the prevalence of cholelithiasis and the worsening of the degree of necroinflammatory activity and liver fibrosis. **Conclusions:** DGHNA and cholelithiasis seem to affect mainly the female sex, sharing similar risk factors and being able to have a reciprocal cause and effect relationship.

**Keywords:** Non-Alcoholic Liver Fatty Disease. Cholelithiasis. Gallstones. Liver. Gallbladder.

**Autor correspondente:** Lígia Vieira Uchoa Martins, Rua Irmã Ambrosina, 155 A, Centro, Eusébio, Ceará. CEP: 61760-000. Telefone: +55 85 3260-1046. E-mail: ligia\_uchoa@yahoo.com.br

**Conflito de interesses:** Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 04 Abr 2022; Revisado em: 23 Fev 2023; Aceito em: 23 Mai 2023.

## INTRODUÇÃO

### Doença gordurosa hepática não alcoólica (DGHNA)

A doença gordurosa hepática não alcoólica (DGHNA) é definida como a presença de gordura em mais de 5% dos hepatócitos ao estudo histopatológico, na ausência de consumo de álcool e de outras causas de doenças hepáticas, englobando um amplo espectro de alterações, que vão desde deposição de gordura no fígado isolada até injúria hepática, balonização dos hepatócitos, inflamação e vários graus de fibrose, podendo evoluir para cirrose e contribuir para o aumento do risco de carcinoma hepatocelular.<sup>1</sup> É causada pelo aumento da oferta de ácidos graxos livres no tecido hepático, oriundos da lipólise periférica (60%), lipogênese hepática (26%) e dieta rica em gordura (14%)<sup>2</sup> que causam esgotamento da capacidade mitocondrial de metabolização, acarretando sua disfunção, estresse oxidativo secundário à formação de espécies reativas de oxigênio (EROS), desencadeando reação inflamatória através de TNF-alfa e interleucina-6, recrutamento de células inflamatórias (dentre elas macrófagos, neutrófilos, células B e células estreladas hepáticas) e causando, por fim, apoptose celular, inflamação e fibrose. Além da oferta aumentada de ácidos graxos, a resistência à insulina está crucialmente ligada à DGHNA, levando à redução da captação de glicose nos adipócitos e músculos e o aumento da secreção de dipeptidil peptidase-4 pelos hepatócitos, promovendo a inflamação do tecido adiposo. A comunicação entre células imunes em tecidos metabólicos regula o processo inflamatório geral e a homeostase metabólica sistêmica.<sup>3</sup> A DGHNA é uma doença prevalente na população mundial chegando a acometer até 34% da população geral e até 75% dos pacientes obesos. Atualmente, cerca de um bilhão de pessoas são afetadas pela doença em todo o mundo. Não pode ser considerada uma doença apenas prevalente em países ocidentais ricos, pois elevadas taxas da doença são relatadas no Oriente Médio (32%) e na América do Sul (31%) seguidas pela Ásia (27%). A prevalência nos EUA é estimada em 24%, na Europa em 23%, e são relatadas taxas de 14% na África.<sup>4</sup> O diagnóstico pode ser realizado por exames de imagem como a ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética e elastografia hepática, embora o padrão ouro seja o estudo histológico por biópsia hepática. A ultrassonografia é o método utilizado em larga escala pelo seu baixo custo, ampla disponibilidade e por não causar malefícios, embora não seja tão sensível quanto a biópsia hepática que, apesar de ser um procedimento seguro, pode causar intercorrências como sangramentos e infecções. Em casos selecionados, faz-se necessário estudo histológico para comprovação diagnóstica, avaliação do grau de esteatohepatite e presença de fibrose. Até o momento, o tratamento baseia-se principalmente na mudança de estilo de vida, incluindo dieta, atividade física regular e perda de peso. Algumas medicações são utilizadas, em pacientes selecionados, como a vitamina E (em paciente não cirróticos e não diabéticos), que mostrou benefício na redução de enzimas hepáticas, e tiazolinediona.<sup>5</sup> Outras medicações estão sendo estudadas para confirmação do benefício na DGHNA, como o ácido obeticólico, um agonista do receptor farnesoide X.<sup>6</sup> A cirurgia bariátrica é uma opção

de tratamento em grandes obesos e portadores de diabetes *mellitus*, não respondedores à mudança de estilo de vida e ao tratamento farmacológico.

### Doença gordurosa hepática associada à disfunção metabólica

Em 2018, um grupo de autores de 22 países propôs nova denominação e critérios diagnósticos para a DGHNA, renomeando-a como “Doença gordurosa hepática associada à disfunção metabólica” (em inglês: *Metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease* - MAFLD). A proposta baseia-se na necessidade de ajustar termos específicos para a doença de acordo com o entendimento de sua patogênese nos dias atuais, além da utilização de critérios diagnósticos específicos, devido à alta prevalência da doença no mundo.<sup>7</sup> Os critérios diagnósticos são: evidência de acúmulo de gordura no fígado (por imagem, biópsia ou biomarcadores sanguíneos) associado a pelo menos um dos três seguintes: sobrepeso ou obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2 ou evidência de desregulação metabólica em magros ou pessoas com peso adequado, como elevação de circunferência abdominal, pressão arterial, triglicerídeos plasmáticos, HOMA score, PCR ultrasensível, glicemia de jejum ou hemoglobina glicada e redução de HDL. A Figura 1 mostra o fluxograma diagnóstico de Doença gordurosa hepática associada à disfunção metabólica.

### Colelitíase

A Colelitíase é definida como a presença de cálculos no interior da vesícula biliar. Os cálculos biliares encontrados podem ser de dois tipos: cálculos de colesterol (até 80%) e cálculos pigmentares (até 20%). Os cálculos de colesterol são formados pela supersaturação de colesterol ao longo do tempo, enquanto cálculos pigmentares são formados pela polimerização de bilirrubinato de cálcio. Os cálculos de colesterol são produzidos quando a quantidade de colesterol excede a capacidade de solubilização pelos sais biliares e lecitina hidrossolúveis, o que ocasiona a produção de cristais. A patogênese dos cálculos de colesterol está relacionada com a bile supersaturada do mesmo, hipomotilidade da vesícula biliar, tempo reduzido de nucleação do colesterol na bile, acentuada hipersecreção de muco na vesícula biliar (o que aprisiona os cristais e aglomera os cálculos), absorção reduzida dos ácidos biliares no intestino delgado distal e circulação êntero-hepática prejudicada. Os últimos estudos mostram que os ácidos biliares desempenham um papel importante na homeostase metabólica, também afetando a sensibilidade à insulina. A sensibilização à insulina através dos ácidos biliares é mediada através da interação com seu receptor farnesoide X.<sup>8</sup> Em indivíduos com esteatohepatite gordurosa não alcoólica com fibrose estágio 2 em diante, parece haver sobrecarga intra-hepática de ácidos biliares e redução da sinalização de expressão hepática de receptor farnesoide X.<sup>9</sup> A ativação deste receptor melhora a sensibilidade à insulina, enquanto a redução de sua expressão pode aumentar a resistência insulínica. Este receptor também está relacionado com a regulação da lipogênese e metabolismo dos triglicerídeos. Desta forma, a

**Figura 1.** Fluxograma diagnóstico da Doença gordurosa hepática associada à disfunção metabólica.



**Nota:** Adaptado de Eslam M., et al. A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-9.

inibição do farnesoide X poderia causar anormalidades do metabolismo dos lipídeos, contribuindo com a ocorrência da DGHNA.<sup>10</sup> Além disso, há estudos que mostram que a desordem dos ácidos biliares, levando à colestase, podem produzir citocinas e metabólitos tóxicos que, em excesso, podem contribuir com DGHNA.<sup>11</sup>

Fatores de risco incluem sobrepeso ou obesidade, sexo feminino, idade fértil, dismotilidade vesicular, predisposição genética, história familiar, etnias, dieta pobre em fibras, hiperlipidemias, anemia hemolítica, jejum prolongado, insuficiência pancreática, lesão de medula espinhal, doenças de íleo terminal (como doença de Crohn), drogas (clofibrato, progesterona, ceftriaxona, octreotide), cirrose hepática. A doença tem prevalência de até 15% da população adulta. A maioria dos pacientes é assintomática, mas alguns podem evoluir com cólicas biliares, colecistite, colangite e pancreatite.

Estas complicações podem acontecer em 0,1% a 0,3% dos pacientes anualmente. O diagnóstico geralmente é realizado através de ultrassonografia da vesícula biliar em pacientes com cólica biliar ou em pacientes assintomáticos submetidos a avaliação clínica hepática. Outros exames como tomografia e ressonância podem ser utilizados. O tratamento da Colelitíase em pacientes assintomáticos é expectante, enquanto a cirurgia (colecistectomia laparoscópica) é o tratamento definitivo em pacientes sintomáticos. Em pacientes com cálculos menores do que 5 mm, pode-se usar o ácido ursodesoxicólico na tentativa de dissolução dos mesmos.<sup>12</sup>

**Doença gordurosa hepática não alcoólica e Colelitíase: associação comum na prática clínica**

A DGHNA e Colelitíase compartilham vários fatores de risco, e entram no rol de doenças associadas ao aumento do risco

cardiovascular. Ambas estão relacionadas com sobrepeso, obesidade, hipertrigliceridemia, resistência à insulina, diabetes *mellitus* tipo 2, dieta rica em carboidratos e pobres em fibras, sedentarismo, aumento de estrogênios, perda de peso rápida e nutrição parenteral. Nos últimos 15 anos, vários autores em todo o mundo vêm estudando a relação entre DGHNA e Colelitíase pela sua prevalência, morbidade e associação com risco cardiovascular. Apesar disso, ainda são poucos os estudos acerca do tema, especialmente no Brasil. Os estudos até o momento indicam que a prevalência de Colelitíase é maior em pacientes com DGHNA do que na população adulta geral.<sup>13</sup> Outras pesquisas mostraram que a associação DGHNA e Colelitíase também está relacionada com aumento do grau de esteatohepatite e fibrose hepática.<sup>14,15,16</sup> Algumas vias de intercessão fisiopatológicas entre as duas doenças foram propostas por vários autores. Sabe-se que a resistência periférica à insulina, a dislipidemia e a ativação de vias inflamatórias associadas com DGHNA são importantes fatores para o desenvolvimento de Colelitíase e outras doenças extra-hepáticas.<sup>17</sup> A hiperinsulinemia pode aumentar a secreção de colesterol hepático e causar supersaturação de colesterol biliar, favorecendo a formação de cálculos biliares, sendo uma ligação entre a síndrome metabólica e a susceptibilidade para Colelitíase.<sup>14</sup> Há indícios que pacientes com DGHNA apresentam diminuição dos receptores farnesóide X e seu RNA mensageiro no tecido hepático. A diminuição da expressão deste receptor leva à redução da concentração dos sais biliares e fosfolípidios e consequentemente à diminuição da solubilidade do colesterol.<sup>18</sup> Apesar destas propostas, as vias de intercessão ainda não estão completamente elucidadas, exigindo mais estudos para melhor compreensão das mesmas. O diagnóstico de uma das duas doenças deve alertar o médico a excluir a outra condição, além de incentivar o paciente a adotar mudança sustentada para estilo de vida saudável. Na prática clínica, observa-se a dificuldade de manutenção de estilo de vida saudável nestes pacientes, como a adoção de dietas pobres em carboidratos e ricas em fibras, de atividade física regular e perda de peso. A melhor compreensão da fisiopatologia da DGHNA, de sua associação com Colelitíase e da dinâmica entre estas doenças poderá levar ao encontro de terapias medicamentosas eficazes, facilitando o tratamento de ambas as condições e visando a diminuição de morbidade, tratamento cirúrgico e de risco cardiovascular nestes pacientes.

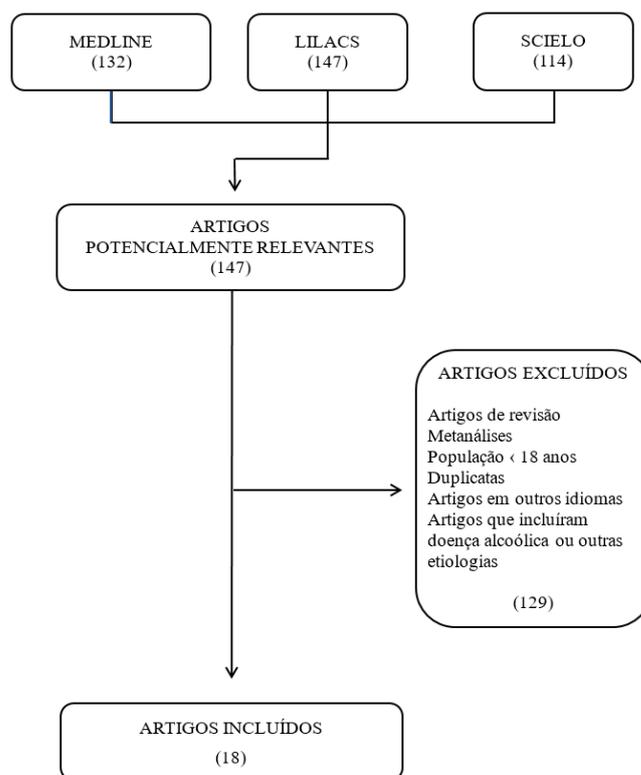
## METODOLOGIA

Para esta revisão narrativa, foram incluídos estudos originais publicados entre 2005 e 2020, nas línguas português, espanhol e inglês, com população de estudo adultos acima de 18 anos. Foram acessadas as bases de dados SciELO, MEDLINE e LILACS. Para pesquisa dos artigos relacionados ao tema, foram utilizados os descritores: “Doença gordurosa hepática não alcoólica” and “Colelitíase”, da lista de descritores em ciências de saúde (DeCS) e os termos “Nonalcoholic fatty liver disease” and “Cholelithiasis” da lista do “Medical Subject Headings” (MeSH), para pesquisa de artigos nas línguas inglesa e espanhola.

A nova nomenclatura doença hepática associada a disfunção metabólica (em inglês: *Metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease* - MAFLD) nos parece mais adequada, com critérios diagnósticos bem definidos. Apesar disso, esta revisão buscou artigos com a terminologia antiga, considerando o fato de que a nova nomenclatura ainda não consta nas listas de descritores DeCS e MeSH.

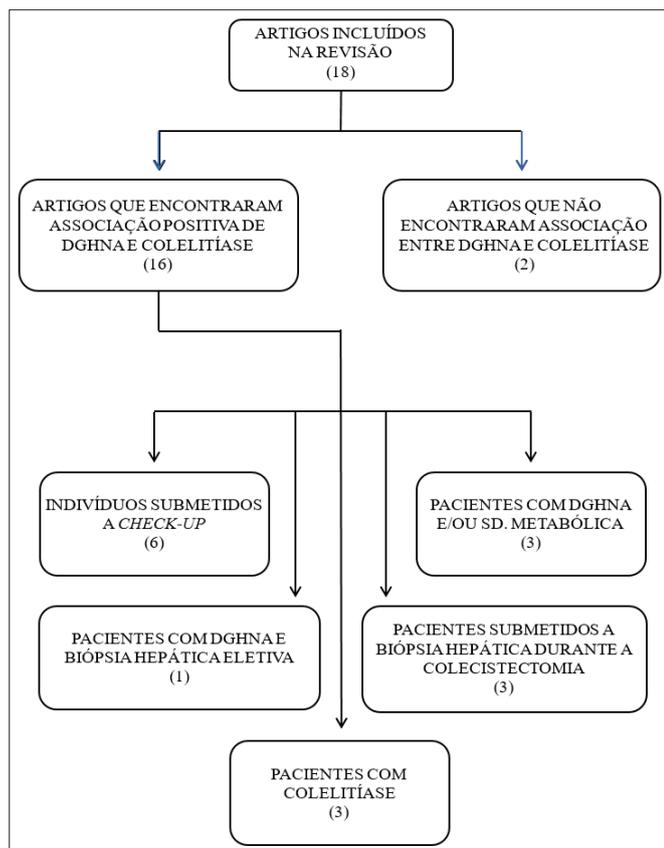
Após análise dos títulos e resumos, foram encontrados cento e quarenta e seis artigos potencialmente relevantes e, após remoção de duplicatas e leituras de artigos na íntegra, foram selecionados dezoito artigos que serviram de material de estudo para esta revisão. A Figura 2 mostra o fluxograma da metodologia.

Figura 2. Fluxograma da metodologia: busca de artigos.



Como os estudos encontrados são bastante heterogêneos, levando-se em consideração a população estudada e as metodologias empregadas, decidiu-se dividir os 16 estudos selecionados entre os que encontraram ou não correlação positiva entre DGHNA e Colelitíase e, após a divisão, os estudos com associação positiva foram agrupados com relação à população estudada (população-base) para melhor compreensão didática. A Figura 3 mostra o fluxograma da divisão e agrupamento dos artigos selecionados.

**Figura 3.** Fluxograma da divisão dos artigos incluídos com base na associação positiva entre a DGHNA e Colelitíase e o agrupamento a partir da população estudada.



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 18 artigos encontrados, 16 encontraram associação positiva entre DGHNA e Colelitíase.

### Estudos em indivíduos submetidos a “check-up”

Seis autores realizaram estudos em pessoas que realizaram avaliações clínicas para *check-up* e pesquisaram o número de pessoas com Colelitíase, DGHNA e a associação entre ambas. Os seis estudos mostraram resultados estatisticamente significantes com relação à associação de Colelitíase e DGHNA.

Liu e colaboradores,<sup>13</sup> em estudo longitudinal com período de 6 anos e população de 11.200 pessoas, encontraram incidência de Colelitíase em pacientes com DGHNA de 31,75 por mil pessoas (3,17%), enquanto que a incidência de Colelitíase em pacientes sem DGHNA foi de 6,96 por mil indivíduos (0,69%) ( $p < 0,001$ ). Também demonstraram que a DGHNA é um fator de risco independente para o desenvolvimento de Colelitíase, sendo este risco 2 vezes maior em mulheres com DGHNA do que em mulheres sem DGHNA. No estudo, foi observado que aproximadamente 10% das mulheres com DGHNA desenvolveram Colelitíase durante o seguimento de 6 anos, apontando que a Colelitíase pode ser uma consequência da DGHNA, a longo prazo.

Chen e colaboradores,<sup>19</sup> em estudo longitudinal realizado para avaliar preditores clínicos de Colelitíase com 1.296 indivíduos em período de 6 anos, encontraram que IMC elevado (acima de  $27\text{kg/m}^2$ ), hiperglicemia ( $\geq 126\text{ mg/dl}$ ) e DGHNA ( $p = 0,04$ ) estão associados com Colelitíase. A incidência de Colelitíase foi maior com o avanço da idade e em mulheres, sugerindo que a Colelitíase pode acontecer em uma fase tardia após o aparecimento de fatores de risco metabólicos.

Kim e colaboradores,<sup>17</sup> em estudo transversal que englobou 7.886 indivíduos submetidos a *check-up* durante período de 9 anos, demonstraram correlação positiva entre o grau de DGHNA à ultrassonografia e a presença de Colelitíase ( $p < 0,001$ ). Observaram também associação positiva entre o tempo de estudo e o aumento de diagnóstico DGHNA, mas não de Colelitíase, sugerindo que, comparado com a DGHNA, há um espaço de tempo maior entre a exposição aos fatores de risco e o desenvolvimento de Colelitíase. Nesse estudo, a síndrome metabólica não se mostrou fator de risco independente para Colelitíase no modelo de regressão logística binária final, apesar de ter sido fortemente associada com desenvolvimento de Colelitíase na análise univariada. O autor escreve que a Colelitíase deva ser compreendida como manifestação extra-hepática de pacientes com DGHNA, sugerindo que a Colelitíase possa ser consequência desta.

Lee e colaboradores<sup>20</sup> também encontraram evidências que DGHNA de moderada a severa à ultrassonografia estava associada com aumento do risco para Colelitíase, observando esta associação em 352 pacientes ( $p < 0,001$ ). Encontraram ainda que o aumento da idade e sexo feminino foram fatores de risco significantes para desenvolvimento de Colelitíase, mostrando uma possível relação de causa para o aparecimento de Colelitíase em pacientes com DGHNA.

Sepehrimanesh e colaboradores<sup>21</sup> compararam grupos de pacientes com Colelitíase e sem Colelitíase ao *check-up* e encontrou associação positiva entre DGHNA e Colelitíase ( $p = 0,003$ ). Apesar de os dois grupos apresentarem diferenças nos valores dos critérios de síndrome metabólica, a única variável estatisticamente significativa foi o aumento da circunferência abdominal no grupo com Colelitíase. O estudo sugere que pacientes diagnosticados com Colelitíase devam ser avaliados para presença de DGHNA, dada a alta prevalência nestes pacientes, apontando para uma possível relação de causa-efeito entre DGHNA e Colelitíase.

Qiao e colaboradores<sup>22</sup> também compararam grupos com e sem diagnóstico de Colelitíase e encontraram, em população de 7.583 indivíduos submetidos a *check-up*, 542 pacientes com DGHNA e Colelitíase (7,14%) ( $p < 0,001$ ). Após análise de regressão multivariada, foi observado que, entre pacientes com menos de 50 anos, a prevalência de cálculos biliares assintomáticos acompanhados de DGHNA foi maior do que a prevalência de DGHNA isolada. Não houve diferença estatística de cálculos biliares acompanhados ou não de DGHNA em indivíduos acima de 50 anos. Essa análise sugere que a DGHNA pode predispor à formação de cálculos biliares em pacientes com menos de 50 anos.

### Estudos em pacientes com DGHNA e/ou síndrome metabólica

Hung e colaboradores<sup>23</sup> estudaram 3.037 pacientes idosos (com idade maior ou igual a 65 anos) com diagnóstico de DGHNA. Não encontraram associação entre gênero e desenvolvimento de Colelitíase em pacientes idosos com DGHNA nesta população, em detrimento dos estudos descritos anteriormente. Observaram que Colelitíase está significativamente associada com síndrome metabólica em idosos com DGHNA, especialmente naqueles com HDL reduzido e glicemia elevada.

Reddy e colaboradores<sup>24</sup> em estudo com população de 32.347 pessoas, com o objetivo de estimar a prevalência de DGHNA em pacientes hospitalizados nos Estados Unidos e sua associação com doenças benignas gastrointestinais, observaram que dentre os fatores de risco para DGHNA estão, além da Colelitíase: sexo feminino, obesos não negros, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, síndrome metabólica ( $p < 0,001$ ).

Koller e colaboradores<sup>25</sup> estudou 482 pacientes com fatores de risco metabólico e observou que 56% dos indivíduos com Colelitíase ou colecistectomia prévia tinha sinais de DGHNA ( $p=0,0001$ ). O estudo sugere que pacientes com Colelitíase devam ser ativamente rastreados para DGHNA pois, uma vez presente, estão sujeitos a terem maior grau esteatohepatite e fibrose hepática. Ao contrário da maioria dos estudos, este não encontrou associação com sexo feminino. Na conclusão, afirma que Colelitíase é um fator independente para DGHNA e DGHNA é um fator de risco independente para Colelitíase, mostrando uma relação de causa e efeito entre ambas as doenças.

### Estudos em pacientes com Colelitíase

Três autores estudaram grupos de pacientes com diagnóstico de Colelitíase e observaram que a proporção de indivíduos com DGHNA é maior naqueles que apresentavam síndrome metabólica do que nos pacientes com Colelitíase sem síndrome metabólica. Nestes estudos, a porcentagem de indivíduos com Colelitíase portadores de DGHNA variou de 47,3% (Khaw e colaboradores) a 77,4% (Diaz Rosales e colaboradores).<sup>26-28</sup> Os fatores de risco principais encontrados na associação das duas doenças foram hipertensão e IMC acima de 30.<sup>27</sup> Estes estudos apontam que a presença de síndrome metabólica em pacientes com DGHNA pode predispor ao aparecimento de Colelitíase.

### Estudos em pacientes com Colelitíase que se submeteram a biópsia hepática no momento da colecistectomia

Ramos-De la Medina e colaboradores<sup>29</sup> estudaram 95 pacientes submetidos a colecistectomia por Colelitíase sintomática. Em avaliação pré-operatória, encontraram esteatose hepática em 13% dos pacientes à ultrassonografia, sendo que esta porcentagem aumentou para 55% à biópsia hepática realizada durante a colecistectomia.

Garcia-Monzón e colaboradores,<sup>16</sup> em grupo com 95 pacientes, encontrou esteatose hepática em 34,8% dos pacientes à ultrassonografia pré-operatória e em 51,6% em biópsia hepática realizada durante colecistectomia, sendo que, em 21% dos pacientes, o estudo histopatológico mostrou esteatohepatite. Ambos os autores recomendam biópsia hepática no momento da colecistectomia para avaliação da presença de DGHNA, por causa da alta prevalência de DGHNA e esteatohepatite nestes pacientes, que poderiam seguir com DGHNA não reconhecida por muitos anos.

Alsaif e colaboradores<sup>15</sup> estudaram 301 pacientes, dos quais 56% eram obesos e 47,8% apresentavam DGHNA. Dos 143 pacientes com DGHNA, 125 (41,8%) apresentavam esteatose e 18 (6%) esteatohepatite não alcoólica. Houve correlação positiva significativa entre DGHNA e idade ( $P < 0,0001$ ) e IMC ( $r = 0,242$ ;  $P < 0,0001$ ). O estudo sugere que pode haver necessidade de biópsia hepática de rotina em pacientes selecionados durante a colecistectomia. Esses estudos mostraram que um número considerável de pacientes com Colelitíase já possuía esteatohepatite à biópsia, mas não conseguiram determinar relação de causa-efeito entre as duas doenças.

### Estudo em pacientes com DGHNA submetidos a biópsia hepática eletiva

Fracanzani e colaboradores<sup>14</sup> estudaram 524 pacientes com DGHNA submetidos a biópsia hepática eletiva (com indicação por apresentarem enzimas hepáticas ou ferritina persistentemente elevadas, associada a história prolongada de esteatose). Destes, 121 apresentavam história de Colelitíase e 83 também possuíam esteatohepatite ( $p=0,0001$ ). Observaram que, quanto maior o grau de fibrose na biópsia hepática, maior era o número de pacientes com diagnóstico de Colelitíase, apontando para uma possível relação causal entre DGHNA e Colelitíase. As variáveis IMC e aumento da circunferência abdominal não foram significantes com relação à Colelitíase na análise multivariada. Os autores recomendam que biópsia hepática deva ser considerada em pacientes com hiperglicemia e diabetes, pelo alto risco de esteatohepatite e fibrose hepática nestes grupos.

### Estudos que não encontraram associação entre as doenças

Dois artigos selecionados não encontraram significância estatística entre as doenças. Yilmaz e colaboradores<sup>30</sup> encontraram associação de Colelitíase com idade, sexo feminino, obesidade e síndrome metabólica, mas não com esteatohepatite e fibrose na DGHNA. Loria e colaboradores<sup>31</sup> observaram que fatores relacionados à Colelitíase e DGHNA são diferentes em homens e mulheres, provavelmente relativos às diferentes idades de manifestação da doença e fatores concernentes à resistência à insulina específicos em cada sexo.

### CONCLUSÃO

Dos estudos encontrados acerca da associação entre DGHNA e Colelitíase, 88,8% mostraram relação positiva entre

ambas as doenças, com uma tendência a maior prevalência em pacientes do sexo feminino e portadores de síndrome metabólica. Foi observado o compartilhamento de fatores de risco nos grupos em que ambas as doenças estavam presentes. Vários autores sugerem que a Colelitíase possa ser uma manifestação a longo prazo de pacientes que apresentam síndrome metabólica e DGHNA. Os autores sugerem que o diagnóstico de uma das condições leve o médico a investigar a outra em seu paciente, tal é a alta prevalência em alguns

estudos. Os estudos que realizaram biópsias hepáticas mostraram que já se pode encontrar esteatohepatite e fibrose hepática, em graus variados, nestes pacientes, sugerindo inclusive que se realize este procedimento no momento da colecistectomia. O conhecimento da histologia hepática do paciente com Colelitíase e DGHNA permite a realização de uma abordagem médica mais agressiva, além de auxiliar ainda mais o paciente na compreensão da necessidade de mudança, adoção e manutenção de estilo de vida saudável.

## REFERÊNCIAS

- Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatol Commun.* 2020;4(4): 478-92.
- Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1343-51.
- Ghorpade D, Ozcan L, Zheng Z, Nicoloso SM, Shen Y, Chen E, et al. Hepatocyte-secreted DPP4 in obesity promotes adipose inflammation and insulin resistance. *Nature.* 2018;21(555):673-7.
- Silva DG, Brito JS, Rodrigues BF, Afonso DM, Amato AA. Doença hepática gordurosa não alcoólica: atualização sobre a fisiopatologia. *Brasília Med.* 2015;52(3-4):108-15.
- Rocha MS, Silva LR, Nogueira TR, Freitas BJ. Vitamina E no tratamento da esteatose hepática não alcoólica: uma revisão integrativa. *Nutr Bras.* 2020;19(1):49-56.
- Abdelmalek MF. Nonalcoholic fatty liver disease: another leap forward. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(2):85-6.
- Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999-2014.e1.
- Puri P, Daita K, Joyce A. The presence and severity of nonalcoholic steatohepatitis is associated with specific changes in circulating bile acids. *Hepatology.* 2018;67(2):534-48.
- Legry V, Francque S, Haas JT, Verrijken A, Caron S. Bile acid alterations are associated with insulin resistance, but not with NASH, in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(10):3783-94.
- Jiao Y, Lu Y, Li XY. Farnesoid X receptor: a master regulator of hepatic triglyceride and glucose homeostasis. *Acta Pharmacol Sin.* 2015;36(1):44-50.
- Yu Q, Jiang Z, Zhang L. Bile acid regulation: A novel therapeutic strategy in non-alcoholic fatty liver disease. *Pharmacol Ther.* 2018;190:81-90.
- Cavalcante AR, Neto NS, Lima JM. Litíase biliar e doenças císticas das vias biliares. In: Lima JM, Costa JI, Santos AA. *Gastroenterologia e hepatologia: sintomas sinais diagnóstico tratamento.* 2ª Edição. Fortaleza: Edições UFC; 2019. p. 788.
- Liu J, Lin H, Zhang C, Wang L, Wu S, Zhang D, et al. Non-alcoholic fatty liver disease associated with gallstones in females rather than males: a longitudinal cohort study in Chinese urban population. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:213.
- Fracanzani AL, Valenti L, Russello M, Miele L, Bertelli C, Bellia A, et al. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2012;7(7):e41183.
- Alsaif FA, Alqahtani SH, Alsadoon AM, Alswat KA, Abdo AA, Hassanain MM, et al. Prevalence of biopsy-proven nonalcoholic fatty liver among patients with gallstone disease. *Saudi J Gastroenterol.* 2020;26(4):204-9.
- García-Monzón C, Vargas-Castrillón J, Porrero JL, Alonso MT, Bonachía O, Castillo MJ, et al. Prevalence and risk factors for biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in a prospective cohort of adult patients with gallstones. *Liver Int.* 2015;35(8):1983-91.
- Kim YK, Kwon OS, Her KH. The grade of nonalcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for gallstone disease: An observational Study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(27):e16018.
- Kovacs P, Kurtz U, Wittenburg H. Hepatic insulin resistance ties cholesterol gallstone formation and the metabolic syndrome. *Annals of Hepatology.* 2008;7(3):262-4.
- Chen JY, Hsu CT, Liu JH, Tung TH. Clinical predictors of incident gallstone disease in a Chinese population in Taipei, Taiwan. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:83.
- Lee YC, Wu JS, Yang YC, Chang CS, Lu FH, Chang CJ. Moderate to severe, but not mild, nonalcoholic fatty liver disease associated with increased risk of gallstone disease. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49(8):1001-6.
- Sepehrimanesh M, Niknam R, Ejtehadi F, Fattahi MR, Safarpour A. Association Between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome with Gallstone Disease, South Iran: A Population-Based Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:1449-58.
- Qiao QH, Zhu WH, Yu YX, Huang FF, Chen LY. Nonalcoholic fatty liver was associated with asymptomatic gallstones in a Chinese population. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(38):e7853.
- Hung MC, Chen CF, Tsou MT, Lin HH, Hwang LC, Hsu CP. Relationship Between Gallstone Disease and Cardiometabolic Risk Factors in Elderly People with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:3579-85.

24. Reddy SK, Zhan M, Alexander HR, El-Kamary SS. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with benign gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol*. 2013;19(45):8301-11.
25. Koller T, Kollerova J, Hlavaty T, Huorka M, Payer J. Cholelithiasis and markers of nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic risk factors. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(2):197-203.
26. Diaz-Rosales JD, Enríquez-Domínguez L, Díaz-Torres B. Factores de riesgo para hígado graso no-alcohólico en pacientes con colelitiasis sintomática. *Arch. med*. 2016;16(1):98-108.
27. Khaw KB, Choi RH, Kam JH, Chakraborty B, Chow PK. Interval increase in the prevalence of symptomatic cholelithiasis-associated non-alcoholic fatty liver disease over a ten-year period in an Asian population. *Singapore Med J*. 2017;58(12):703-7.
28. Ahmed F, Baloch Q, Memon ZA, Ali I. An observational study on the association of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome with gall stone disease requiring cholecystectomy. *Ann Med Surg (Lond)*. 20174;17:7-13.
29. Ramos-De la Medina A, Remes-Troche JM, Roesch-Dietlen FB, Pérez-Morales AG, Martínez S, Cid-Juarez S. Routine liver biopsy to screen for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) during cholecystectomy for gallstone disease: is it justified? *J Gastrointest Surg*. 2008;12(12):2097-102; discussion 2102.
30. Yilmaz Y, Ayyildiz T, Akin H, Colak Y, Ozturk O, Senates E, et al. Gallstone disease does not predict liver histology in nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver*. 2014;8(3):313-7.
31. Loria P, Lonardo A, Lombardini S, Carulli L, Verrone A, Ganazzi D, et al. Gallstone disease in non-alcoholic fatty liver: prevalence and associated factors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(8):1176-84.

**Como citar:**

Martins LV, Lima JM, Hyppólito EB. Doença gordurosa hepática não alcoólica e colelitíase: associação comum em pacientes com síndrome metabólica. *Rev Med UFC*. 2023;63(1):1-8.