



RELAÇÃO ENTRE A RESISTÊNCIA À INSULINA E A DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA

Marcelo Ribas Alves¹

Otiliana Farias Martins²

Resumo: A doença hepática gordurosa não alcoólica apresenta-se como patologia de grande prevalência, na ordem de 25 % da população. O objetivo foi estabelecer a relação entre a resistência à insulina e a doença hepática gordurosa não alcoólica. O método adotado foi uma revisão da literatura integrativa no período entre 2010 e 2022, referente ao tema proposto de estudo. Na discussão, foi observado que a doença hepática gordurosa não alcoólica está fortemente relacionada à resistência à insulina e inflamação em sua fisiopatologia, existem condições associadas na etiologia, com o papel importante dos ácidos graxos livres saturados, da resistência à insulina, da inflamação hepática e na relação entre a adiponectina e a leptina, uma vez que a leptina induz à expressão de citocinas inflamatórias, às quais estão associadas à gravidade da doença hepática. As conclusões foram que a prevenção da doença hepática gordurosa não alcoólica é crucial a prevenção e identificação dos fatores associados que contribuem para a resistência à insulina.

Palavras-chave: doença hepática gordurosa não alcoólica; resistência à insulina; inflamação hepática; leptina; adiponectina.

Introdução

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma patologia comum do fígado, caracterizada pelo acúmulo de gordura no órgão, idêntica à observada na doença hepática gordurosa alcoólica, porém sem o consumo excessivo de álcool pelos pacientes. Estima-se que a DHGNA seja prevalente em 25% da população em geral, e deverá ser a principal causa de transplante hepático (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2016).

¹ Pós-graduado em Ciências da Longevidade Humana pela Faculdade Stella Maris. Pesquisa sobre relação entre a resistência à insulina e a doença hepática gordurosa não alcoólica. marcelo.crianca@gmail.com

² Graduada em Pedagogia pela Universidade Federal do Ceará, Bacharel em Serviço Social. Mestre em Administração pela Universidade Federal do Ceará. otilianamartins@gmail.com

A lipotoxicidade, a resistência à insulina (RI) e a inflamação estão envolvidas no processo da doença. Existe uma relação estreita entre a resistência à insulina e a doença hepática gordurosa não alcoólica, com incidência até cinco vezes maior nos pacientes portadores de diabetes mellitus do tipo 2 (DM2).

A Resistência à insulina está implicada na patogênese da DHGNA e na progressão da esteatose hepática para a cirrose secundária à esteatohepatite não alcoólica, portanto o controle da resistência à insulina é uma estratégia terapêutica para o tratamento e prevenção da DHGNA. Embora a esteatose hepática simples seja considerada uma condição benigna, um subgrupo de pacientes com DHGNA desenvolve esteatohepatite não alcoólica. A inflamação do hepatócito na DHGNA é evidenciada pela biópsia hepática, a qual pode progredir para fibrose e cirrose (NOLAN et al., 2015).

O método foi um estudo de revisão integrativa da literatura, que seguiu as seis etapas do processo de elaboração de revisão integrativa: (1) identificação do problema de pesquisa e elaboração da pergunta norteadora, (2) busca dos estudos da literatura, (3) avaliação dos dados encontrados nos estudos selecionados, (4) análise de dados com síntese e (5) apresentação das revisão integrativa (HOPIA, 2016).

A pergunta norteadora do estudo foi: qual a relação da resistência à insulina na fisiopatologia da doença hepática gordurosa não alcoólica ?

A busca foi realizada no *PubMed* no mês de janeiro de 2023. A estratégia de busca iniciou-se com a seleção de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) pertinentes à pergunta norteadora. Para a busca no *PubMed* foram utilizados os *Medical Subject Headings (MeSH)* e os marcadores booleanos *AND* e *OR* para cruzar os descritores da seguinte forma: “X *AND* Y”, “X *AND* Z”. Os critérios de inclusão consistiram em artigos publicados entre 2010 a 2022, disponíveis na íntegra, nos idiomas em inglês e português, que abordassem a temática proposta.

Discussão

A DHGNA está se tornando cada vez mais reconhecida, com prevalência de 25% na população em geral, e entre os indivíduos obesos atinge entre 50 a 75% dos casos. Nesta população em particular, a hemoglobina glicada A1c (HbA1c) e o índice de massa corpórea (IMC) compatível com a DM2, na presença de DHGNA, também conferem risco aumentado de eventos cardiovasculares. A resistência periférica à insulina na gordura e nos músculos

leva ao aumento da liberação de ácidos graxos livres para o fígado, aumentando a síntese de triglicerídeos (BAILEY, 2017).

O fígado gorduroso desenvolve-se quando a síntese hepática de triglicerídeos excede a síntese hepática e a exportação de triglicérides *VLDL* (*Very Low Density Lipoprotein*). A resistência à insulina inibe seletivamente os efeitos hipoglicêmicos da insulina, enquanto permite a lipogênese novamente, por meio da ativação da proteína de ligação do elemento regulador de esterol. Existe um “ciclo vicioso” representado pela regulação de *feedback* positivo mútuo que existe entre a resistência à insulina (RI) e a inflamação, uma vez que essas respostas atuam em combinação para promover o desenvolvimento, na presença de lipotoxicidade (CZECH, 2017).

Em condições de resistência à insulina (RI), níveis anormalmente elevados de insulina são necessários para metabolizar a glicose e inibir a produção hepática de glicose de maneira eficaz, devido à sensibilidade reduzida à insulina dos tecidos periféricos. No contexto da RI, o pâncreas é estimulado a aumentar a secreção de insulina na veia porta, levando a níveis mais elevados de insulina no fígado do que na periferia. Altas concentrações de glicose hepática e insulina plasmática são reconhecidas como biomarcadores de RI hepática. A glicose de jejum elevada resulta da RI ao nível hepático, enquanto as concentrações aumentadas de ácidos graxos livres (AGLs) são causadas pela RI periférica. Alguns pacientes com DHGNA tem concentrações normais de glicose em jejum, mas altas concentrações de insulina em jejum e RI hepática. A Resistência à insulina hepática contribui para a esteatose, ao prejudicar a fosforilação da tirosina do substrato 1/2 do receptor de insulina. Os ácidos graxos livres (AGLs) interagem com a sinalização da insulina, contribuindo assim para a resistência insulínica (DAILEY, 2014).

Quanto à lipotoxicidade, o tecido adiposo é um reservatório fisiológico de ácidos graxos, e quando há sobrecarga no armazenamento, as funções endócrinas dos tecidos adiposos são alteradas e o consequente acúmulo de gordura ectópica leva à lipotoxicidade, que promove inflamação de baixo grau e resistência à insulina no fígado. O fígado gorduroso pode ser gerado por mecanismos que incluem: aumento de ácidos graxos livres (AGLs); aumento de gordura na dieta; aumento da lipogênese; diminuição da oxidação de gorduras livres e diminuição da secreção hepática de triglicerídeos (SONG, 2018).

Relativo aos ácidos graxos livres (AGLs), a lesão lipotóxica parece ocorrer devido aos níveis excessivos dos ácidos graxos nos hepatócitos. Os ácidos graxos livres circulantes, que são a principal fonte de acúmulo de gordura hepática na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), são derivados principalmente da lipólise do tecido adiposo e do excesso

de lipoproteínas. As concentrações plasmáticas de ácidos graxos livres são altas durante o jejum, mas diminuem após a alimentação devido à ação antilipolítica da insulina. Em condições de RI, altos níveis de AGLs são causados pela resistência à ação antilipolítica da insulina. A RI desempenha um papel fundamental na lipólise do tecido adiposo, causando o tráfego de AGLs supérfluos e promovendo a lipotoxicidade (BARTELT, et al., 2012).

Em humanos, o aumento de curto prazo nos AGLs leva à RI hepática, além disso os AGLs interagem com a sinalização da insulina, contribuindo para a RI. Como a função antilipolítica da insulina é prejudicada no contexto da RI, pode facilitar a síntese hepática de triglicerídeos. Os AGLs depositados no fígado e no coração são conhecidos como gordura ectópica, a deposição de lipídios hepáticos promove o desenvolvimento de DHGNA (BARTELT, et al., 2012).

Os ácidos graxos saturados em condições fisiológicas são armazenados como gotículas de lipídios, transferidos para a mitocôndria na beta-oxidação e são secretados no plasma sanguíneo como lipoproteínas de densidade muito baixa (*VLDL*). Os AGLs supérfluos geram produtos intermediários lipotóxicos, como os diacilgliceróis, o conteúdo intra-hepático de diacilglicerol está negativamente associado à sensibilidade à insulina hepática em pacientes com DHGNA complicada pela obesidade (BARTELT, et al., 2012).

Dessa forma, os produtos intermediários lipotóxicos causam estresse do retículo endoplasmático, acúmulo de proteínas não dobradas e formação de espécies reativas de oxigênio, todas resultando em apoptose, um fator importante na patogênese da DHGNA. Os ácidos graxos livres (AGLs) plasmáticos são reabsorvidos em vários órgãos onde, se não oxidados, se acumulam na forma de triglicerídeos e promovem a lipotoxicidade celular e disfunção mitocondrial. Os triglicerídeos são a principal forma de lipídios armazenados no fígado de pacientes com DHGNA (BARTELT, et al., 2012).

Embora estudos epidemiológicos sugiram que as vias mediadas por triglicerídeos tenham influências negativas sobre a doença, evidências recentes indicam que os triglicerídeos tem atividade protetora. A síntese de triglicerídeos parece ser uma resposta adaptativa e protetora nos hepatócitos. De tal modo que o acúmulo de triglicerídeos no fígado não pode ser considerado como uma resposta patológica, mas sim fisiológica, por exemplo, ao aumento do consumo patológico (BARTELT, et al., 2012).

A insulina medeia a regulação precisa do metabolismo da glicose nas concentrações plasmáticas, não apenas promovendo a captação de glicose pelo músculo esquelético, fígado e tecido adiposo, mas também suprimindo a produção hepática de glicose. A insulina também desempenha um papel importante no metabolismo lipídico, combinando-se com seu receptor

para promover a esterificação de ácidos graxos, armazenamento dos mesmos sob a forma de lipídios e também inibição da lipólise. A insulina também aumenta a lipogênese de novo, levando à síntese aumentada de palmitato em pacientes com DHGNA, o que aumenta o risco de lipotoxicidade e dano celular. A RI aumenta a lipólise dos adipócitos e os AGLs circulantes, reduzindo o armazenamento de glicogênio hepático, o que promove a gliconeogênese em pacientes com DHGNA. A hiperinsulinemia pode ser uma resposta a RI sistêmica, que aumenta a lipogênese hepática (BELLOU, et al., 2018).

A inflamação causa RI e influencia em anormalidades do metabolismo lipídico, as citocinas pró-inflamatórias e fatores de transcrição são altamente expressos no tecido adiposo e fígado. A obesidade, que é um fator de risco para a RI e DHGNA, é a principal causa da diminuição da sensibilidade à insulina. A obesidade leva ao acúmulo de lipídios e ativa as vias de sinalização do *NF-kapabeta*, além disso, várias proteínas derivadas do tecido adiposo, como a adiponectina e a leptina, são consideradas fatores importantes entre a obesidade, resistência à insulina e distúrbios inflamatórios relacionados (KRUIT, et al., 2010).

A leptina, que é derivada predominantemente do tecido adiposo branco, inibe o apetite, aumenta a oxidação de ácidos graxos e diminui a glicose, a gordura corporal e o peso. Os níveis de leptina são influenciados pela nutrição e seu sinal é transmitido pelo transdutor de sinal da via *Janus Kinase* ativador da transcrição (*JAK-STAT*). A resistência à leptina, definida pela capacidade reduzida da leptina em suprimir o apetite e o ganho de peso, é frequentemente observada em indivíduos obesos e os níveis de leptina diminuem com a redução do peso corporal. A associação das concentrações de leptina sérica com DHGNA em indivíduos pré-diabéticos é regulada pela disfunção secretora de insulina e na RI. O papel da leptina na regulação da inflamação tornou-se evidente nos últimos anos, uma vez que a leptina induz à expressão de citocinas inflamatórias, que por sua vez, estimulam a liberação de leptina dos adipócitos. Concentrações aumentadas de leptina sérica estão associadas à gravidade das doenças hepáticas, como inflamação e fibrose. Concentrações aumentadas de leptina sérica foram detectadas em um estudo prospectivo de DHGNA. Estudos mostraram que haviam maiores concentrações séricas de leptina em pacientes com esteatose hepática simples em comparação com controles, bem como correlação entre maiores concentrações de leptina e aumento da gravidade da DHGNA (THOMAS, et al., 2019).

A relação adiponectina / leptina está implicada como um biomarcador de disfunção do tecido adiposo e correlaciona-se com a RI mais de perto do que a adiponectina ou a leptina sozinhas. A relação adiponectina / leptina diminui drasticamente na síndrome metabólica, enquanto os marcadores de inflamação e estresse oxidativo aumentaram nesses indivíduos

(NELSON, 2017).

Conclusão

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) apresenta-se como patologia de grande prevalência, na ordem de 25 % da população, fortemente relacionada à resistência à insulina (RI) e inflamação em sua fisiopatologia. Secundariamente observa-se a lipotoxicidade do tecido adiposo, principalmente sob a forma de ácidos graxos livres saturados (AGLs) e alteração da relação adiponectina / leptina. O aumento nos AGLs leva à RI hepática, os quais sinalizam contribuindo para um ciclo vicioso na fisiopatologia da resistência à insulina. Os AGLs supérfluos geram os diacilgliceróis que pioram a RI e contribuem para o DHGNA, presente na obesidade. A leptina induz à expressão de citocinas inflamatórias, que por sua vez estão associadas à gravidade das doenças hepáticas, com piora da inflamação e fibrose. A relação adiponectina / leptina é um biomarcador da disfunção do tecido adiposo. Portanto, na prevenção dessa doença é crucial a identificação precoce dos fatores que contribuem para a resistência à insulina.

Referências

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*, v. 39, Suppl. 1, p. 52-59, 2016.

NOLAN C, J, RUDERMAN, N. B., KAHN, S. E., PEDERSE, O., PRENTKI, M. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsetsof type 2 diabetes. *Diabetes*. v. 64, p. 673-86, 2015.

HOPIA H., LATVALA E., LIIMATAINEN L. Reviewing the methodology of an integrativereview. *Scand. J. Caring. Sci*, v. 30, n. 4, p. 662-9, 2016.

BAILEY C. J. Metformin: historical overview. *Diabetologia*, v. 60, p. 1566-76, 2017.

CZECH M, P. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nat Med*. n. 23, p. 804-14, 2017.

DAILEY, G., WANG, E. A review of cardiovascular outcomes in the treatment of people

with type 2 diabetes. **Diabetes Ther.** v. 5, p.385-402, 2014.

SONG, Z., XIAOLI, A. M., YANG, F. Regulation and Metabolic Significance of De Novo Lipogenesis in Adipose Tissues. *Nutrients*, 10(10). DOI:10.3390/nu10101383, 2018.

BARTELT, A., WEIGELT, C., CHERRADI, M.L., NIEMEIER, A., TOETER, K., HEEREN, J., SCHEJA, L. Effects of adipocyte lipoprotein lipase on de novo lipogenesis and white adipose tissue browning. **Biochim Biophys Acta**, n.1831, v. 5, p. 934-942. DOI: 10.1016/j.bbali. 2012.11.011

BELLOU, V., BELBASIS, L., TZOULAKI, I., EVANGELOU, E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses, **PLoS ONE** 2018, 13.E0194127.

KRUIT, J. K., BRUNHAM, L.R., VERCHERE, C.B.; HAYDEN, M.R. HDL and LDL cholesterol significantly influence beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. **Curr. Opin. Lipidol.** n 21, v 21, p. 178-185, 2010.

THOMAS D.D., CORKEY, B.E., ISTFAN, N.W., APOVIAN, C. M. Hyperinsulinemia: an early indicator of metabolic dysfunction. **J Endocr Soc.** v. 3, p.1727-47, 2019.

NELSON, D. L., Cox, M. **Lehninger principles of biochemistry.** W. H. Freeman. New York, 2017.