

Avaliação da Relação entre a Doença Hepática Não Gordurosa e CAD utilizando TCMF

Assessment of the Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and CAD using MSCT

Duran Efe¹ e Fatih Aygün²

Departamento de Radiologia, Faculdade de Medicina, Mevlana University¹, Konya, Turquia; Departamento de Cirurgia Cardiovascular, Faculdade de Medicina, Mevlana University², Konya, Turquia

Resumo

Fundamento: Alguns fatores de risco para a aterosclerose são acompanhados pela doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Desejamos usar a tomografia computadorizada multi-fatias (TCMF) como a técnica para encontrar relação entre a DHGNA e a doença arterial coronariana (DAC).

Objetivo: A relação entre a DHGNA e a DAC foi investigada através de TCMF.

Métodos: Um total de 372 indivíduos com ou sem sintomas cardíacos, que foram submetidos à angiografia por TCMF, foram incluídos no estudo. Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a presença da DHGNA. Os segmentos arteriais coronarianos foram avaliados visualmente via angiografia por TCMF. Com base no grau de estenose arterial coronariana, aqueles com placas ausentes ou mínimas foram considerados como normais, enquanto aqueles que apresentavam estenose de menos do que 50% e no mínimo uma placa foram considerados como portadores da doença arterial coronariana não obstrutiva (não-obsDAC). Os pacientes que apresentaram no mínimo uma placa e estenose arterial coronariana de 50% ou mais foram considerados como portadores de doença arterial coronariana obstrutiva (obsDAC). A DHGNA foi determinada de acordo com o protocolo de TCMF, utilizando a densidade hepática.

Resultados: De acordo com a densidade hepática, o número de pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (grupo 1) foi de 204 (149 homens, 54,8%) e com fígado normal (grupos 2) foi de 168 (95 homens, 45,2%). Houve 50 (24,5%) não-obsDAC e 57 (27,9%) casos de obsDAC no Grupo 1, e 39 (23,2%) não-obsDAC e 23 (13,7%) casos de obsDAC no Grupo 2.

Conclusões: O presente estudo utilizando TCMF demonstrou que a frequência da doença arterial coronariana em pacientes com NAFLD foi significativamente superior do que nos pacientes em NAFLD. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(1):10-18)

Palavras-Chave: Fígado Gorduroso; Hepatite; Síndrome x Metabólica; Doença da Artéria Coronariana; Aterosclerose; Tomografia.

Abstract

Background: Some risk factors for atherosclerosis are followed by non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). We wanted to use Multislice computed tomography (MSCT) as technique for searching relationship between NAFLD and coronary artery disease (CAD).

Objective: The relationship between NAFLD and CAD was investigated using MSCT.

Methods: A total of 372 individuals with or without cardiac symptoms who had undergone MSCT angiography were included in the study. The patients were divided into two groups according to the presence of NAFLD. Coronary artery segments were visually evaluated via MSCT angiography. Based on the coronary artery stenosis degree, those with no or minimal plaques were considered normal, whereas those who had stenosis of less than 50% and at least one plaque were considered to have non-obstructive coronary artery disease (non-obsCAD). The patients who had at least one plaque and coronary artery stenosis of 50% or more were considered to have obstructive coronary artery disease (obsCAD). NAFLD was determined according to the MSCT protocol, using the liver density.

Results: According to the liver density, the number of patients with non-alcoholic fatty liver disease (group 1) was 204 (149 males, 54.8%) and with normal liver (group 2) was 168 (95 males, 45.2%). There were 50 (24.5%) non-obsCAD and 57 (27.9%) obsCAD cases in Group 1, and 39 (23.2%) non-obsCAD and 23 (13.7%) obsCAD cases in Group 2.

Conclusions: The present study using MSCT demonstrated that the frequency of coronary artery disease in patients with NAFLD was significantly higher than that of patients without NAFLD. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(1):10-18)

Keywords: Fatty Liver; Hepatitis; Metabolic x Syndrome; Coronary Artery Disease; Atherosclerosis, Tomography.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Fatih Aygün •

Aksinne Mahallesi Esmetaş Sokak n°16. Código Postal: 42040, Meram-Konya, Turquia

E-mail: fatihaygun@ttmail.com

Artigo recebido em 21/03/13; revisado em 16/07/13; aceito em 23/08/13.

DOI: 10.5935/abc.20130225

Introdução

Atualmente, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é considerada a doença hepática crônica mais comum nas populações ocidentais^{1,2}. Como os casos são geralmente assintomáticos, a real prevalência da DHGNA é desconhecida. As enzimas hepáticas estão dentro dos limites normais em 70% dos pacientes. Estudos da triagem de adultos descobriram a prevalência da DHGNA como sendo 10%-15% em indivíduos com peso normal, mas 70%-80% em pessoas obesas^{3,4}. A DHGNA constitui um amplo espectro de dano hepático, indo da simples esteatose e esteato-hepatite até a fibrose e cirrose avançadas³. Os fatores de risco de aterosclerose incluindo hipertensão, obesidade, diabetes, síndrome metabólica, dislipidemia e resistência à insulina acompanham a DHGNA⁵⁻⁸.

A tomografia computadorizada (TC) é a modalidade correta para detectar a doença hepática gordurosa⁹. As diferenças do valor de atenuação entre o fígado e baço são utilizadas para o diagnóstico da esteatose hepática. O valor médio de atenuação hepática menos o valor médio de atenuação esplênica apresentando uma diferença de ≤ 10 Unidades de Hounsfield indicam esteatose hepática^{9,10}.

A angiografia coronária por tomografia computadorizada multi-fatias (TCMF) é considerada uma modalidade não invasiva para a detecção e classificação da doença arterial coronariana (DAC)^{11,12}.

O presente estudo investigou a relação entre a DAC e a doença hepática gordurosa não alcoólica utilizando o protocolo de angiografia por TCMF.

Métodos

Características Clínicas dos Pacientes

O presente estudo englobou 372 pacientes com ou sem sintomas cardíacos, que se submeteram à angiografia por TCMF em nossa clínica entre janeiro de 2008 e setembro de 2012. Os dados foram coletados retrospectivamente e a aprovação do comitê de ética foi obtida.

Os grupos do estudo incluíram indivíduos que não consumiam álcool ou que apresentavam um consumo de álcool inferior a 20 g/dia de etanol. As pessoas com sorologia positiva para hepatite B ou C, que apresentavam um histórico de doença hepática crônica, foram excluídas do estudo.

A dislipidemia foi definida como o nível sérico de triglicérides em jejum ≥ 150 mg/dl, o nível de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) ≥ 140 mg/dl, e/ou nível de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) < 40 mg/dl, e àqueles recebendo ou não tratamento médico ativo para isto¹³.

Antes da varredura por TC, a altura (Máquina de Pesagem Humana, NAN TARTI AŞ, Turquia) e peso corporal (TANITA Analisador da Composição Corporal, TANITA Corporation, Japão) dos participantes foram medidos, e seus índices de massa corpórea (IMC) foram calculados. Aqueles com um IMC inferior a 25 quilogramas (kg)/metro quadrado (m^2) ($IMC < 25 \text{ kg}/m^2$) foram considerados com peso normal, aqueles com IMC entre 25 e 30 kg/m^2 ($25 \text{ kg}/m^2 \leq IMC < 30 \text{ kg}/m^2$) foram considerados com

sobrepeso e aqueles com um $IMC \geq 30 \text{ kg}/m^2$ ($30 \text{ kg}/m^2 \leq IMC$) foram considerados obesos.

Reconstrução da Imagem de TCMF e avaliação da DAC

A angiografia por TCMF foi realizada por meio do dispositivo de tomografia Somatom Sensation 64 (Siemens, Forchheim, Alemanha). Os parâmetros de aquisição foram um tempo de rotação da estrutura de 330 milissegundos, voltagem do tubo de 120 kilowatt, 250 milliamps (mAs) e colimação do detector de 0,6 milímetros. As varreduras foram obtidas com uma pausa na respiração, em aproximadamente 8,4-13,1 segundos, na direção craniocaudal a partir do nível da carina até o nível subcostal. Durante a angiografia por TCMF, 80 a 110 mililitros (ml) de agente não iônico de contraste (Iomeron 400, Bracco s.p.a., Milão, Itália), dependendo do peso corporal do paciente, foram administrados através de uma veia antecubital em uma taxa de 5,0 mililitros (ml)/segundo (s) seguidos por uma administração em bolus de 40 ml de solução salina normal. A intensidade automática do pico de contraste na aorta ascendente foi determinada como sendo +140 unidades de Hounsfield. As imagens foram reconstruídas através de uma técnica de comutação retrospectiva eletrocardiográfica (com uma espessura de fatia de 0,6 mm e um índice de reconstrução de 0,6 mm). A reconstrução multiplanar e do volume tridimensional foram criadas a partir das seções axiais e a anatomia arterial coronariana foi estudada.

Todos os segmentos da artéria coronária foram examinados visualmente. Entre os participantes do estudo, aqueles com placas ausentes ou mínimas foram considerados como normais (Figura 1), aqueles com estenose inferior a 50% e que apresentavam no mínimo uma placa foram considerados como portadores de doença arterial coronariana não obstrutiva (não-obsDAC) (Figuras 2a e 2b), e aqueles com no mínimo uma placa e estenose arterial coronariana $\geq 50\%$ foram considerados como portadores de doença arterial coronariana obstrutiva (Figuras 3a e 3b). Os exames de angiografia coronária por TCMF foram realizados por radiologistas, cirurgiões cardiovasculares e cardiologistas.

Avaliação da DHGNA

A maioria dos indivíduos com DHGNA não apresenta sinais e sintomas de doença hepática. A hepatomegalia pode ser o único achado físico. A anomalia laboratorial mais comum é a elevação leve a moderada dos níveis séricos das enzimas hepáticas. O diagnóstico da DHGNA é feito com base na infiltração comprovada de gordura no fígado de indivíduos sem doença hepática crônica (primária ou secundária) e sem consumo de álcool. Embora a ultrassonografia abdominal seja a modalidade mais comumente utilizada, o presente estudo utilizou imagens não contrastadas do fígado obtidas pelo protocolo de varredura de angiografia por TCMF.

Os indivíduos, cujas varreduras de TC sem contras no protocolo de angiografia por TCMF envolveram o nível entre a carina e o plano subcostal, foram incluídos no estudo. As densidades do fígado e baço foram medidas (Figura 4). Os indivíduos com densidade hepática inferior

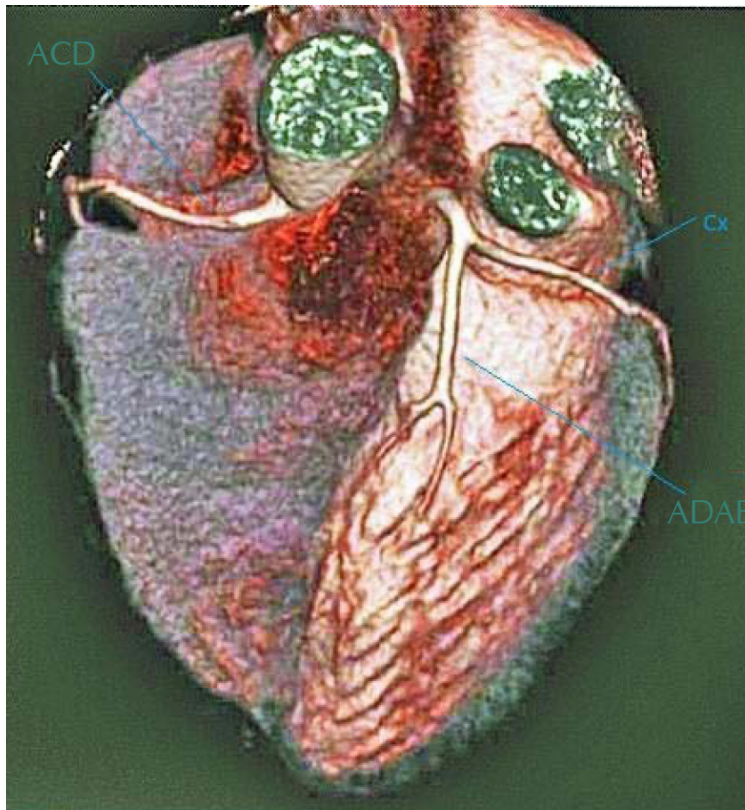
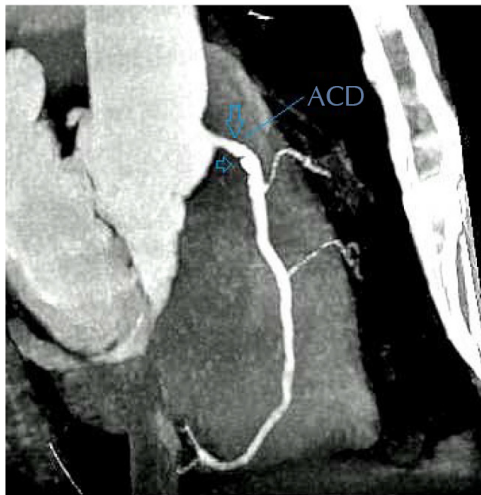


Figura 1 - Imagem de reconstrução 3D exibindo artérias coronarianas normais (ACD: artéria coronariana direita; Cx: artéria coronariana circunflexa; ADAE: artéria descendente anterior esquerda).

A



B

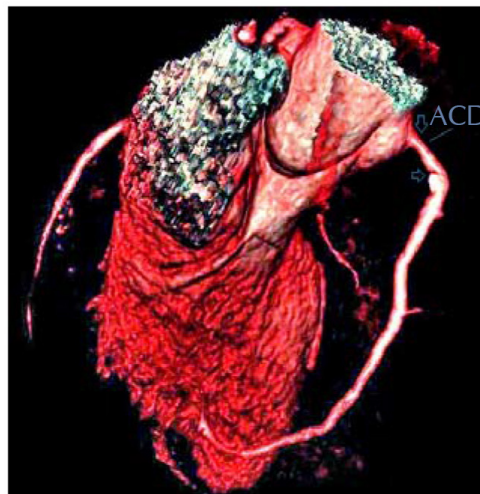


Figura 2 - A) Imagem de reconstrução multiplanar exibindo placas coronárias estenóticas leves e calcificadas na área proximal de ACD (Setas). B) Imagem de reconstrução 3D exibindo placas coronárias estenóticas leves e calcificadas na área proximal de RCA (Setas) (ACD: artéria coronariana direita).

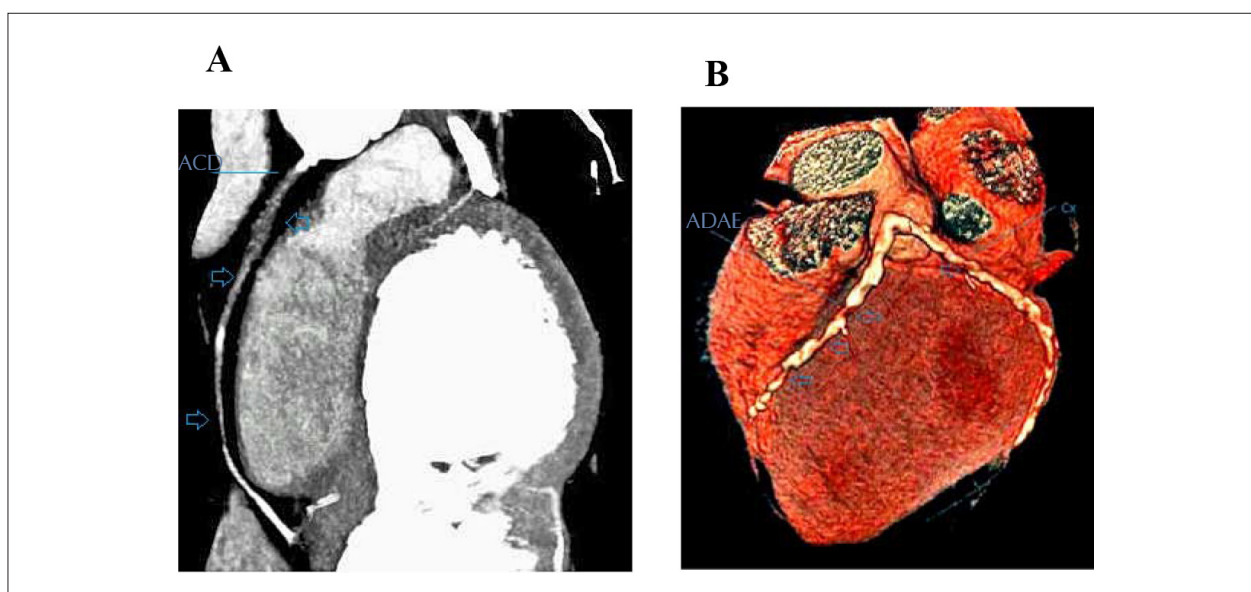


Figura 3 - A) Imagem de reconstrução multiplanar exibindo oclusão total do vaso da artéria coronariana direita devido à placa macia difusa (setas). B) Imagem de reconstrução 3D exibindo considerável aterosclerose com calcificações difusas de ADAE e Cx (setas) (ADAE: artéria descendente anterior esquerda; Cx: artéria coronariana circunflexa).

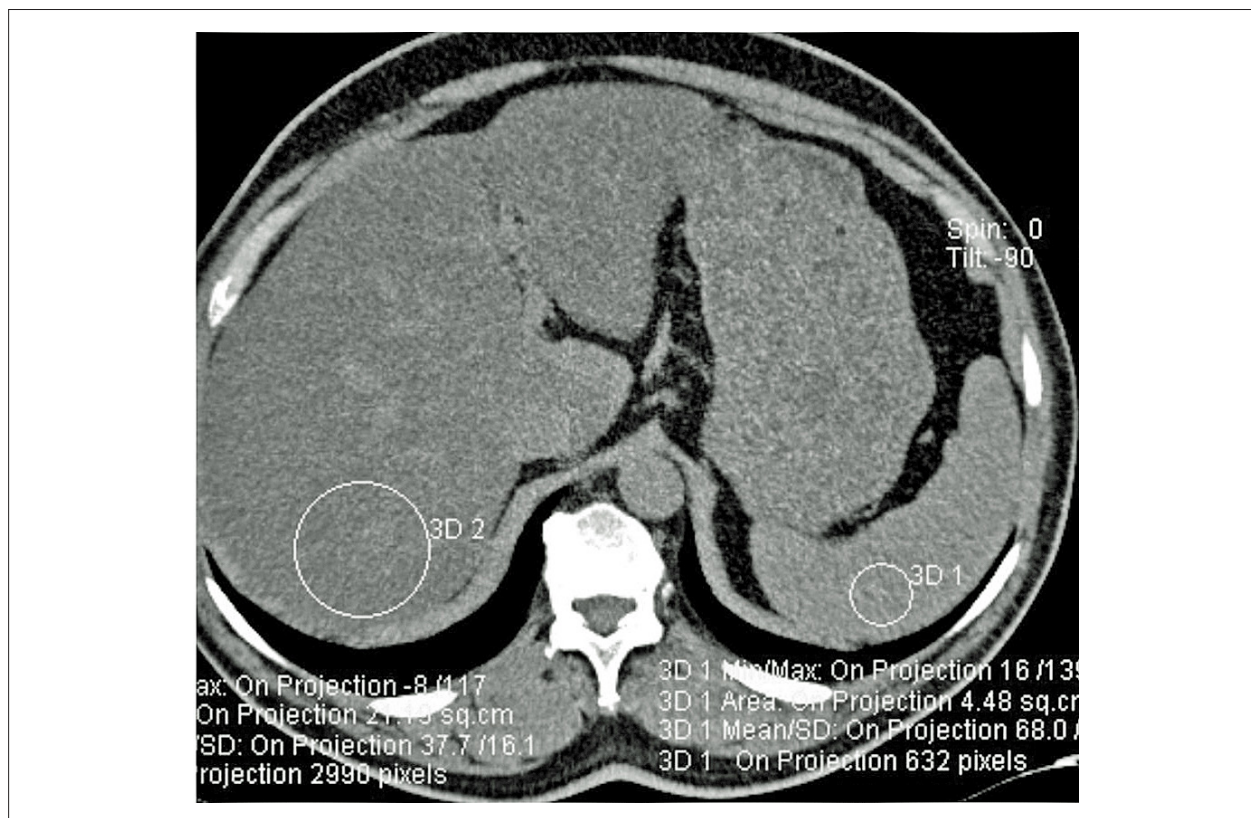


Figura 4 - Deposição de gordura difusa no fígado (secção de TC sem contraste). Densidade hepática de 37 HU densidade esplênica de 68 HU.

à densidade hepática em 10 HU ou superior foram denominados como Grupo 1. Os outros participantes do estudo sem esteatose hepática foram considerados como portadores de fígados normais e foram denominados como Grupo 2. As medições das densidades hepáticas e esplênicas foram efetuadas através do esboço de uma região circular de interesse (ROI) nas três fatias axiais e os valores médios foram registrados. As estruturas vasculares e biliares foram evitadas enquanto os ROIs eram esboçados (Figura 4).

Análise Estatística

A análise estatística foi realizada através do software SPSS versão (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A comparação dos dados não paramétricos entre os grupos foi realizada utilizando a análise de Chi-Quadrado de Pearson. Os dados paramétricos foram apresentados como mínimos, máximos e média \pm desvio padrão. A comparação dos dados paramétricos entre os grupos foi realizada com um teste-t de student independente. Os resultados eram considerados como estatisticamente significativos caso o valor de p com duas extremidades fosse inferior a 0,01 ($p < 0,01$) (Tabela 1). As diferentes características entre os grupos incluíram a idade, gênero, dislipidemia, uso de tabaco foram sujeitas à Análise de Regressão Logística Binária. Os resultados eram considerados como estatisticamente significativos se o valor de p com duas extremidades fosse inferior a 0,01 ($p < 0,01$) (Tabela 2).

Resultados

De acordo com as medições da densidade hepática dos 372 indivíduos participantes do estudo, 204 (149 homens, 54,8%) apresentavam doença hepática gordurosa não alcoólica (Grupo 1) enquanto 168 (95 homens, 45,2%) eram normais (Grupo 2). O presente estudo descobriu que a diferença entre a prevalência da doença arterial coronariana encontrada no grupo com DHGNA e no grupo com tecido hepático normal foi estatisticamente significativa.

Todos os pacientes foram examinados para doença arterial coronariana, incluindo o uso de tabaco, hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia e doença arterial coronariana familiar. A distribuição etária dos pacientes variou de 24 a 74 anos (y) (média \pm desvio padrão $49,6 \pm 11,2$ y). Destes, 244 (65,6%) eram homens e 128 (34,4%) eram mulheres. O valor de atenuação médio do parênquima hepático foi medido como sendo $52 \pm 11,9$ HU (variação, 14-75). Enquanto o número de pacientes com hipertensão (HT) era 102 (27,4%), o número de pacientes com dislipidemia era 131 (35,2%). Dentro os participantes, 239 (64,2%) não apresentavam diabetes mellitus (DM), o número de indivíduos recebendo agente anti-diabético era 133 (35,8%); 96 (25,8%) deles estavam recebendo um agente anti-diabético oral e 37 (9,9%) estavam recebendo um agente anti-diabético parenteral. Havia 152 (40,9%) usuários de tabaco ativos e 220 (59,1%) não fumantes. Com base no IMC, 96 (25%) paciente apresentavam peso normal, 149 (40,1%) apresentavam sobrepeso e

Tabela 1 - Dados e resultados estatísticos sobre os grupos

	Grupo 1 (n = 204)	Grupo 2 (n = 168)	Valor de p
Idade (\pm SD)	50,8 \pm 10,9	48,09 \pm 11,5	0,018*
Gênero (masculino)	149 (% 73)	95 (% 56,5)	0,001 [§]
Densidade hepática (HU)	43,7 \pm 9	62,2 \pm 5,2	0*
Diabetes			
não diabético	130 (% 63,7)	124 (% 73,8)	
oral a/d	54 (% 26,5)	33 (% 19,8)	0,112 [§]
parenteral a/d	20 (% 9,4)	11 (% 6,5)	
Dislipidemia	161 (% 78,9)	108 (% 64,3)	0,002 [§]
Hipertensão	125 (% 61,3)	94 (% 56)	0,323 [§]
Tabagista	96 (% 47,1)	56 (% 33,3)	0,007 [§]
Consumo de álcool \geq 20 g/dia (\pm DP)	-	-	-
Peso corporal			
Peso excessivo	61 (% 29,9)	39 (% 23,2)	0 [§]
Obesidade	104 (% 51)	34 (% 20,2)	
Doença CAD			
Não obs CAD	50 (% 24,5)	39 (% 23,2)	0,002 [§]
CAD obs	57 (% 27,9)	23 (% 13,7)	

*: o valor de p foi apresentado conforme um resultado do teste t de Student; [§]: o valor de p foi apresentado conforme um resultado do teste de chi-quadrado de Pearson. DP: desvio padrão; HU: unidade de Haunsfield; a/d: agente anti-diabético; CAD: doença da artéria coronariana; não obs: não obstrutiva; obs: obstrutiva.

Tabela 2 - Efeito estatístico das diferentes características nos grupos

	OR não ajustada	%95 IC	Valor de p	OR ajustada	%95 IC	Valor de p
Idade (± DP)	1,082	1,039-1,127	0,000	1,065	1,029-1,101	0,000
Gênero	2,498	0,972-6,425	0,057	-	-	-
Dislipidemia	0,111	0,035-0,355	0,000	0,121	0,039-0,377	0,000
Tabagismo	1,883	0,840-4,223	0,125	-	-	-

OR: razão de possibilidades; DP: desvio padrão.

127 (34,1%) eram obesos. A doença hepática gordurosa foi detectada em 168 (45,2%) dos participantes do estudo. O número de pacientes com fígado normal era 204 (54,8%). (Tabela 3)

A densidade hepática média era de $43 \pm 9,1$ HU (intervalo 14-56) em homens e $45,5 \pm 8,4$ HU (intervalo 31-58) em mulheres do Grupo 1. Os valores correspondentes foram $61,8 \pm 4,7$ HU (intervalo, 56-75) e $62,6 \pm 5,7$ HU (intervalo, 54-74) nos homens e mulheres do Grupo 2, respectivamente. As densidades hepáticas médias dos grupos de acordo com suas idades são demonstradas na Figura 5.

A avaliação das artérias coronarianas dos participantes do estudo revelou que 203 deles (107 homens, 52,7%) apresentavam artérias coronarianas normais, 89 (69 homens, 77,5%) apresentavam não-obsDAC e 80 (68 homens, 21,5%) apresentavam obsDAC.

O número de homens sem doença arterial coronariana foi 62 (41,6%), áque,es com não-obsDAC eram 42 (28,2%) e àqueles com obsDAC eram 45 (30,2%) no Grupo 1. O número de mulheres sem doença arterial coronariana era 35 (63,6%), com não-obsDAC eram 8 (14,5%) e com obsDAC eram 12 (21,8%).

No Grupo 2, houve 45 (47,4%) homens sem doença arterial coronariana, 27 (28,4%) homens com não-obsDAC e 23 (24,2%) homens com obsDAC. O número de mulheres sem doença arterial coronariana era 61 (83,6%), com não-obsDAC 12 (16,4%) e com obsDAC era 0 no Grupo 2.

Os indivíduos no Grupo 1 eram mais velhos e mais dislipidêmicos do que o Grupo 2. Adicionalmente, o Grupo 1 apresentava mais homens e fumantes do que o Grupo 2. Estas características de pessoas afetadas em obsDAC foram avaliadas com Análise de Regressão Logística Binária na Tabela 3. A idade e dilipidemia afetadas em obsDAC foram consideradas como estaticamente significativas ($p < 0,01$).

Discussão

A angiografia coronária por TCMF é um método importante de detecção da DAC na etapa primária. Um estudo que comparou a angiografia por TCMF e a angiografia coronária invasiva para a avaliação das artérias coronarianas e segmentos da artéria coronariana maiores do que 1,5 mm descobriu a sensibilidade da angiografia por MSCF como sendo de 94% e a especificidade como sendo 97%¹⁴. Além disso, a TC também é utilizada para o diagnóstico da esteatose hepática. A sensibilidade e especificidade da TC para o diagnóstico

da esteatose hepática é de 82% e 100%, respectivamente⁹. O presente estudo utilizou as imagens hepáticas de TC utilizadas no protocolo de varredura de angiografia por TCMF.

Com base no TCMF, o presente estudo descobriu que a prevalência da doença arterial coronariana em pacientes com DHGNA foi significativamente superior do que àqueles com tecido hepático normal ($p < 0,01$). A comparação estatística entre os dois grupos é apresentada na Tabela 2.

Estudos de outros países relataram que a DHGNA era mais comum entre mulheres^{15,16}. Contudo, um estudo da Turquia encontrou que a frequência de esteatose hepática não alcoólica é inferior em mulheres (3,7%)¹⁷. Alguns estudos da prevalência verificaram o diagnóstico da DHGNA em 76% das 146 amostras de biópsias hepáticas obtidas de pacientes obesos que se submeteram à cirurgia bariátrica; um estudo de menor escala na Turquia, contudo, relatou a prevalência de DHGNA como sendo de 72% dentre os pacientes obesos^{18,19}.

Um número gradualmente crescente de estudos indicam DHGNA como a manifestação da síndrome metabólica hepática^{20,21}. Embora a síndrome metabólica é um precursor conhecido de DAC²²⁻²⁴, a associação entre DHGNA e DAC permanece obscuro.

Existem estudos demonstrando que a citosinas pró-inflamatórias incluindo o fator alpha de necrose do tumor (TNF- α), proteína C-reativa (PCR) e inibidor I do ativador do plasminogênio (PAI-I) estavam elevados em pacientes com DHGNA e DAC²⁵. Enfatizou-se que aumento nos marcadores pró-inflamatórios aumenta os futuros eventos de DAC²⁵. Também se destacou que isso pode depender da síndrome metabólica e dos fatores de risco relacionados. Alguns estudos conduzidos em usuários de insulina demonstraram que a resistência à insulina é um fator preditor para os eventos de DAC e desempenha um papel importante no desenvolvimento de resultados clínicos desfavoráveis para os pacientes com DHGNA^{26,27}.

A associação entre a DHGNA, da simples esteatose à DHGNA avançada, e o alto risco de DAC, foi atribuída ao aumento do stress oxidativo e inflamação subclínica^{26,28,29}.

Um estudo conduzido por Perseghin declarou que a DHGNA foi caracterizada pela aparição de alterações metabólicas e patológicas vasculares precoces da aterosclerose. Contudo, apesar de todos estes achados, enfatizou-se que as evidências indicando a associação entre a DHGNA e a DAC são fracas³⁰.

Embora uma associação próxima entre a DHGNA e a DAC ainda não esteja clara, a deposição de gordura na DHGNA é considerada como elevadora dos ácidos graxos livres que

Tabela 3 - Dados sobre os participantes do estudo

	Todos os Participantes (n = 372)
Idade (± DP)	49,6 ± 11,2 anos (faixa de 24-74 anos)
Gênero (masculino)	244 (65,6%)
Densidade hepática (HU)	52 ± 11,9 HU (faixa, 14-75 HU)
Diabetes	
Não diabéticos	239 (64,2%)
Oral a/d	96 (25,8%)
Parenteral a/d	37 (9,9%)
Dislipidemia	131 (35,2%)
Hipertensão	102 (27,4%)
Tabagismo (tabagistas ativos)	152 (40,9%)
Consumo de álcool ≥ 20 g/dia (± DP)	-
Peso corpóreo	
Peso excessivo	149 (40,1%)
Obesidade	127 (34,1%)

*: o valor de p foi apresentado conforme um resultado do teste t de Student. †: o valor de p foi apresentado conforme um resultado do teste de chi-quadrado de Pearson.
DP: Desvio padrão; HU: Unidade de Haunsfield; a/d: Agente anti-diabético.

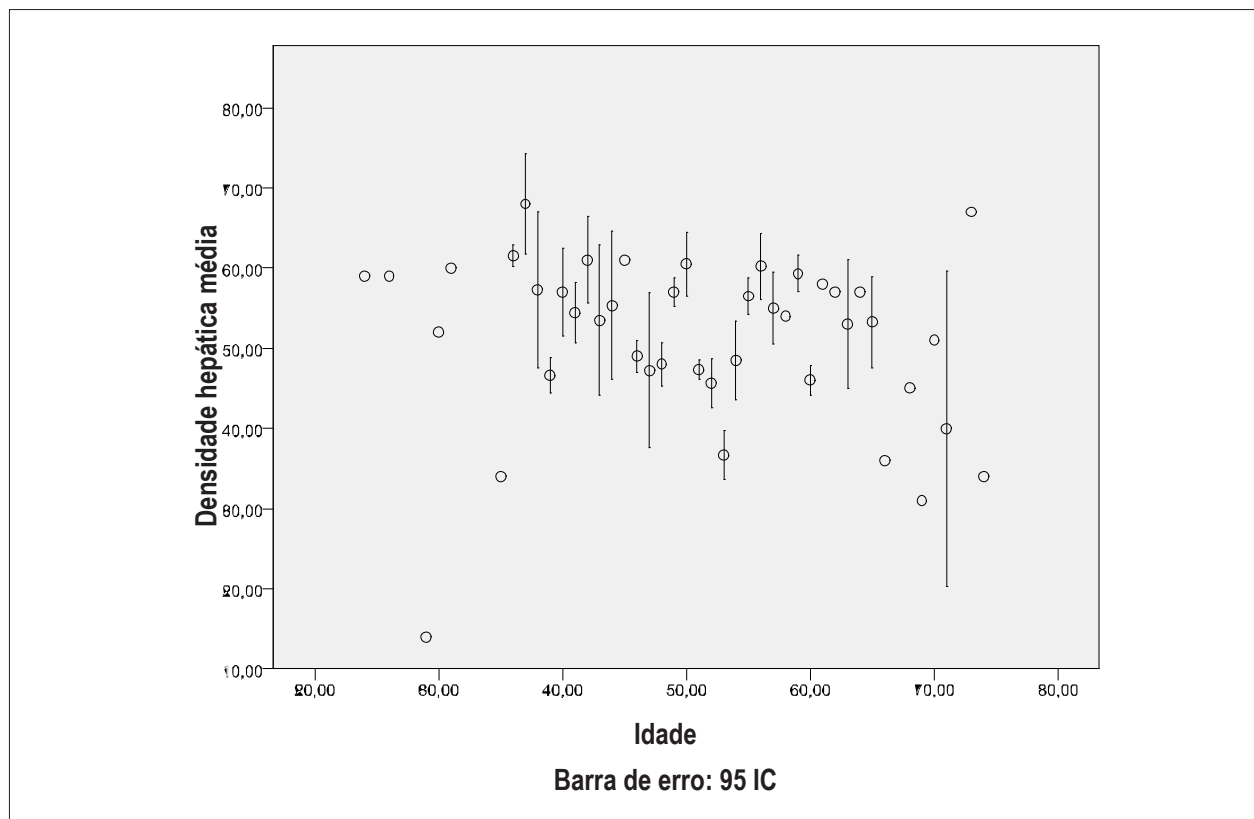


Figura 5 - Densidade hepática média de acordo com as idades.

levam à DAC causando inflamação de baixo grau³¹. A presença da DHGNA em pacientes com diabetes do tipo 2 sugeriu que a DHGNA sejam um forte preditor da DAC³².

Brea e cols.³³ encontraram uma associação entre a DHGNA e a aterosclerose carótida. Targher e cols.³⁴ sugeriram uma relação entre a DHGNA e a espessura da parede da carótida em paciente com diabetes mellitus do tipo 2 controlada com dieta. Lin e cols.³⁵ declararam que a DHGNA era um fator de risco independente para DAC isquêmica.

Limitações do Estudo

Ao medir a densidade hepática de alguns casos, a seleção ideal das regiões hepáticas adequadas não incluindo as estruturas vasculares e biliares não foi possível, devido à resolução espacial inadequada. Durante a angiografia coronária por TCMF, tivemos algumas dificuldades ocasionais na detecção do grau de estenose em placas massivas calcificadas. Além disso, houve dificuldades na diferenciação de prováveis placas macias da artéria coronária de artefatos respiratórios nas imagens dos casos com esforço respiratório.

Conclusão

Com base na TCMF, o presente estudo descobriu que a diferença entre a prevalência da doença arterial coronariana encontrada no grupo com DHGNA e no grupo com tecido hepático normal foi estatisticamente normal.

Podemos dizer que a probabilidade da DAC em indivíduos com esteatose hepática não consumindo ou consumindo

menos do que 20 g/dia de álcool é superior do que em indivíduos sem esteatose hepática.

Acreditamos que esta hipótese deve ser verificada em estudos mais amplos.

Agradecimentos

Agradecemos ao Professor Associado Ismail Keskin*, PhD por suas contribuições para a avaliação dos resultados e análise estatística.

*Selçuk University, Divisão de Zootecnia, Departamento de Biometria e Genética, Konya, Turquia.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados: Efe D. Análise estatística, Redação do manuscrito, Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Aygün F.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2467-74.
2. Mulhall BP, Ong JP, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(11):1136-43.
3. Clark JM. Weight loss as a treatment for nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40 Suppl 1:S39-43.
4. Ruhl CE, Everhart JE. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver. *Clin Liver Dis*. 2004;8(3):501-19.
5. Akahoshi M, Amasaki Y, Soda M, Tominaga T, Ichimaru S, Nakashima E, et al. Correlation between fatty liver and coronary risk factors: a population study of elderly men and women in Nagasaki, Japan. *Hypertens Res*. 2001;24(4):337-43.
6. Akbar DH, Kawther AH. Nonalcoholic fatty liver disease in Saudi type 2 diabetic subjects attending a medical outpatient clinic: prevalence and general characteristics. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3351-2.
7. Gupta P, Amarapurkar D, Agal S, Bajjal R, Kulshrestha P, Pramanik S, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(8):854-8.
8. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci*. 2000;45(10):1929-34.
9. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology*. 2003;124(1):71-9.
10. Piekarski J, Goldberg HI, Royal SA, Axel L, Moss AA. Difference between liver and spleen CT numbers in the normal adult: its usefulness in predicting the presence of diffuse liver disease. *Radiology*. 1980;137(3):727-9.
11. Motoyama S, Kondo T, Anno H, Suqiura A, Ito Y, Mori K, et al. Atherosclerotic plaque characterization by 0.5-mm-slice multislice computed tomographic imaging. *Circ J*. 2007;71(3):363-6.
12. Jinzaki M, Sato K, Tanami Y, Yamada M, Kuribayashi S, Anzai T, et al. Novel method of displaying coronary CT angiography: angiographic view. *Circ J*. 2006;70(12):1661-2.
13. Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, et al. Risk factors of atherosclerotic disease. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerosis cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb*. 2007;14(6):267-77.
14. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grünenfelder J, Marincek B, et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J*. 2005;26(15):1482-7.
15. Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis. *Med Clin North Am*. 1996;80(6):1147-66.

16. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol.* 1989;20(6):594-8.
17. Sonsuz A, Özdemir MB, Başaranoğlu M, Şentürk A, Akin P. Metabolic disorders associated with nonalcoholic steatohepatitis: an analysis of risk factors. *European Association for the Study of the Liver and Turkish Association for the Study of the Liver. Easl Postgraduate Course-First Hepatology Day, 1998 June 26-27. Proceedings. Istanbul, 1998. Syllabus and abstract book 1998. p. 49.*
18. de Oliveira CP, de Mello ES, Alves VA, Saviero SM, Strauss E. Changes in histological criteria lead to different prevalences of nonalcoholic steatohepatitis in severe obesity. *Ann Hepatol.* 2007;6(4):255-61.
19. Bahçecioglu IH, Şentürk H, Mert A, Başaran G, Akçakaya M, Keleş İ, et al. Karaciğer Yağlanması: 100 olgu. *Turk J Gastroenterol.* 1996;7(2):205-10.
20. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(7):1039-49.
21. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens. *Diabet Med.* 2007;24(1):1-6.
22. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):722-78.
23. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24(4):683-9.
24. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288(21):2709-16.
25. Targher G, Chonchol M, Miele L, Zoppini G, Pichiri I, Muggeo M. Nonalcoholic fatty liver disease as a contributor to hypercoagulation and thrombophilia in the metabolic syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(3):277-87.
26. Diamant M, Nieuwland R, Pablo RF, Sturk A, Smit JW, Radder JK. Elevated numbers of tissue-factor exposing microparticles correlate with components of the metabolic syndrome in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2002;106(19):2442-7.
27. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1796-808.
28. Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. The metabolic syndrome and the risk of arterial and venous thrombosis. *Thromb Res.* 2008;122(6):727-35.
29. Morange PE, Renucci JF, Charles MA, Aillaud MF, Giraud F, Grimaux M, et al. Plasma levels of free and total TFPI, relationship with cardiovascular risk factors and endothelial cell markers. *Thromb Haemost.* 2001;85(6):999-1003.
30. Perseghin G. The role of non-alcoholic fatty liver disease in cardiovascular disease. *Dig Dis.* 2010;28(1):210-3.
31. Targher G, Bertolini L, Scala L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med.* 2005;22(10):1354-8.
32. Targher G, Bertolini L, Poli F, Rodella S, Scala L, Tessari R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2005;54(12):3541-6.
33. Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(5):1045-50.
34. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Zenari L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with carotid artery wall thickness in diet-controlled type 2 diabetic patients. *J Endocrinol Invest.* 2006;29(1):55-60.
35. Lin YC, Lo HM, Chen JD. Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11(31):4838-42.