

Telma Erotides da Silva

**FATORES ASSOCIADOS AOS NÍVEIS SÉRICOS DE
ADIPONECTINA EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon

Florianópolis

2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Silva, Telma Erotides
FATORES ASSOCIADOS AOS NÍVEIS SÉRICOS DE ADIPONECTINA EM
PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA / Telma Erotides Silva ;
orientador, Leonardo de Lucca Schiavon - Florianópolis,
SC, 2014.
112 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas.

Inclui referências

1. Ciências Médicas. 2. Cirrose Hepática. 3.
Adiponectina. 4. Ácidos Biliares. I. Schiavon, Leonardo
de Lucca. II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. III. Título.

Telma Erotides da Silva

**FATORES ASSOCIADOS AOS NÍVEIS SÉRICOS DE
ADIPONECTINA EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

Florianópolis, 04 de fevereiro de 2014.

Prof.^a, Dr.^a Tania Silvia Fröde
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas

Banca Examinadora:

Prof., Dr. . Leonardo de Lucca Schiavon
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof., Dr. Fabricio de Souza Neves,
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a, Dr.^a Tania Silvia Fröde,
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a, Dr.^a Jane da Silva,
Universidade do Sul de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste Mestrado.

Aos meus pais e à minha família, especialmente ao André e Leonardo, pela paciência, pelo apoio e amor incondicional, além do incentivo na realização de mais uma etapa da minha vida. Ao Leonardo, meu filho, pela alegria que ele me trouxe e pelo seu sorriso puro, alegre, doce, singelo e estimulante todos os dias, quando chego em casa.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Leonardo de Lucca Schiavon, colega de trabalho e professor-orientador admirável, que esteve muito presente na orientação deste trabalho. Obrigada pelo apoio, incentivo, amizade e confiança depositada e por compartilhar o seu conhecimento proporcionando um aprendizado que levarei por toda a vida. Minha eterna gratidão pela valiosa orientação que tornou real a concretização deste Mestrado.

Aos colegas gastroenterologistas e a toda a equipe do Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia do HU-UFSC pelo apoio e auxílio na seleção de pacientes: Prof^ª. Dra Esther Buzaglo Dantas Correa, Prof^ª. Dra. Janaína Narciso Luz Schiavon, Dra. Fernanda Ramos Gunther, Dra. Maria Luíza da Nova, Enf. Penélope Scheidt.

À companheira de mestrado Mariana Costa Silva, às nutricionistas Maria Luíza Aires de Alencar e Mara Sérgia Honório Coelho e à acadêmica de nutrição Marina Saldanha da Silva pela grande contribuição nas fases iniciais deste trabalho.

Ao Laboratório de Biologia Molecular e Microbactérias, liderado pela Prof^ª. Dra. Maria Luíza Bazzo, em especial à Farmacêutica-Bioquímica Letícia Muraro Wildner pela realização das dosagens laboratoriais e pelo armazenamento das amostras de plasma.

Aos pacientes e seus familiares que consentiram em participar da pesquisa.

Aos amigos de Mestrado, em especial Lígia da Rosa e Matheus Savi pelo incentivo e pela cumplicidade.

Um agradecimento especial ao CNPq que através de seus projetos 479801/2011-8 e 475738/2011-0 permitiu a realização desta pesquisa.

A colaboração de todos foi fundamental para a realização deste trabalho.

Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende.

(Leonardo da Vinci)

RESUMO

Introdução: Apesar de os baixos níveis de adiponectina serem relacionados à maior progressão da fibrose na doença hepática esteatótica não alcoólica, paradoxalmente, pacientes cirróticos por qualquer etiologia apresentam níveis elevados desta adipocina. Alguns estudos sugerem uma relação entre adiponectinemia e gravidade da cirrose. Entretanto, o impacto da resistência insulínica e das variáveis relacionadas à composição corporal sobre os níveis de adiponectina em cirróticos ainda é desconhecido. **Objetivos:** Estudar os fatores clínicos, demográficos, nutricionais, metabólicos e de gravidade da doença associados aos níveis séricos de adiponectina em cirróticos. **Métodos:** Estudo transversal que incluiu 122 pacientes cirróticos acompanhados ambulatorialmente. Os níveis de adiponectina foram determinados por ELISA. A avaliação nutricional foi feita pelo *Royal Free Hospital Global Assessment*, e a taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada pela fórmula MDRD. Análises bivariadas e de regressão logística foram realizadas para a investigação de fatores associados à adiponectina acima do tercil superior, de acordo com o sexo. **Resultados:** A média de idade foi de $52,9 \pm 12,8$ anos e 68% eram do sexo masculino. O MELD médio foi de $9,84 \pm 2,32$, e 67,2% foram classificados como Child-Pugh A, 30,3% B e 2,5% C. Descompensações prévias foram observadas em 91% da amostra. Desnutrição foi observada em 48% e 39% apresentavam circunferência muscular do braço < percentil 5. O IMC médio foi de $27,1 \pm 5,0$ kg/m². Níveis de adiponectina acima do tercil superior (32 µg/mL para mulheres e de 24 µg/mL para homens) se associaram de forma independente à classificação de Child-Pugh B/C (OR 4,92, IC 95% 1,95-12,41, P = 0,001), maior TFG (OR 1,03, IC 95% 1,01-1,05, P = 0,012), menores valores de HOMA-IR (OR 0,83, IC 95% 0,72-0,96, P = 0,013) e ausência de tabagismo atual (OR 0,25, IC 95% 0,08-0,75, P = 0,014). **Conclusões:** Em cirróticos, níveis elevados de adiponectina se associaram de forma independente à gravidade da doença hepática, à menor resistência à insulina, à ausência de tabagismo e à maior TFG, mas não às variáveis relacionadas à composição corporal e ao estado nutricional. Esses achados sugerem um mecanismo independente no qual a disfunção hepática exerceria efeito regulatório sobre a liberação e/ou degradação da adiponectina circulante.

Palavras-chave: Cirrose Hepática. Adiponectina. Desnutrição Proteico-Calórica.

ABSTRACT

Introduction: Despite low levels of adiponectin are related to greater progression of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease, paradoxically, patients with cirrhosis of any etiology have high levels of this adipokine. Some studies suggest a relationship between adiponectinemia and severity of cirrhosis. However, the impact of insulin resistance, the variables related to body composition and nutritional status on adiponectin levels in cirrhotic patients is still unknown. **Objectives:** To investigate the clinic, demographic, nutritional, metabolic and severity factors associated with serum adiponectin levels in cirrhotic patients. **Methods:** Cross-sectional study that included patients in cirrhosis treatment. Adiponectin levels were determined by ELISA. Nutritional assessment was performed by the "Royal Free Hospital Global Assessment", and estimated glomerular filtration rate by the MDRD formula. Bivariate and multivariate logistic regression analysis were performed to investigate factors associated with adiponectin above the upper tertile, according to sex. **Results:** We included 122 patients, mean \pm SD age was 52.9 ± 12.8 years and 68 % were male. Mean \pm SD MELD was 9.84 ± 2.32 and 67,2% were classified as Child-Pugh A, 30,3% B and 2,5% C. Clinical decompensation of disease were observed in 91% of the sample. Malnutrition was observed in 48% of patients and 39% had mid-arm muscle circumference $< 5^{\text{th}}$ percentile. The mean \pm SD BMI based on estimated dry weight was $27.1 \pm 5.0 \text{ kg/m}^2$. Adiponectin levels above the upper tertile (32 $\mu\text{g/mL}$ for women and 24 $\mu\text{g/mL}$ for men) were associated independently with the Child- Pugh B/C (OR 4.92, 95% confidence interval (CI) 1.95 to 12.41, $P = 0.001$), higher estimated glomerular filtration rate (OR 1.03, 95% CI 1.01 to 1.05 , $P = 0.012$), lower values of HOMA-IR (OR 0.83 , 95% CI 0.72 to 0.96 , $P = 0.013$) and absence of current smoking (OR 0.2, 95% CI 0.08 to 0.75, $P = 0.014$). **Conclusions:** In cirrhotic patients elevated levels of adiponectin is independently associated with the severity of liver disease, lower insulin resistance, absence of smoking and higher glomerular filtration rate, but do not correlate with variables related to body composition and nutritional status. These findings suggest an independent mechanism in which the hepatic dysfunction exerts regulatory effect on the release and/or degradation of circulating adiponectin.

Keywords: Liver Cirrhosis. Adiponectin. Protein Malnutrition.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	A adiponectina e seus mecanismos de ação	29
Figura 2:	Algoritmo <i>Royal Free Hospital Global Assessment</i>	47
Figura 3:	Níveis de albumina em relação à adiponectina dividida em tercis conforme o sexo	59
Figura 4:	Níveis de bilirrubina direta em relação à adiponectina dividida em tercis conforme o sexo	59
Figura 5:	Valores de IMC em relação à adiponectina dividida em tercis conforme o sexo	61
Figura 6:	Níveis de creatinina em relação à adiponectina dividida em tercis conforme o sexo	63
Figura 7:	Valores de taxa de filtração glomerular em relação à adiponectina dividida em tercis conforme o sexo	63
Figura 8:	Níveis de glicemia em relação à adiponectina dividida em tercis conforme o sexo	64
Figura 9:	Níveis de hemoglobina glicosilada em relação à adiponectina dividida em tercis conforme o sexo	64
Figura 10:	Níveis de insulina em relação à adiponectina dividida em tercis conforme o sexo	65
Figura 11:	Valores de HOMA-IR em relação à adiponectina dividida em tercis conforme o sexo	65
Figura 12:	Níveis de HDL em relação à adiponectina dividida em tercis conforme o sexo	66
Figura 13:	Níveis de triglicerídeos em relação à adiponectina dividida em tercis conforme o sexo	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Efeitos propostos da adiponectina no fígado.....	32
Tabela 2:	Estimativa de Peso Corporal em pacientes com edema	45
Tabela 3:	Estimativa de Peso Corporal de acordo com a intensidade da ascite	45
Tabela 4:	Classificação de Child-Pugh	50
Tabela 5:	Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes incluídos no estudo	54
Tabela 6:	Variáveis relacionadas à composição corporal, avaliação nutricional e exames laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo	55
Tabela 7:	Relação entre adiponectinemia, características sociodemográficas e antecedentes clínicos	57
Tabela 8:	Relação entre níveis de adiponectina e variáveis relacionadas à doença hepática	58
Tabela 9:	Relação entre níveis de adiponectina, variáveis relacionadas à composição corporal e ao estado nutricional	60
Tabela 10:	Relação entre adiponectinemia, função renal, resistência insulínica e variáveis metabólicas relacionadas	62
Tabela 11:	Análise de regressão logística múltipla dos fatores associados a níveis de adiponectina acima do tercil superior	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC	Acetil Coenzima-A Carboxilase
ADE	Adequada
AdipoR1	Receptores de Adiponectina tipo 1
AdipoR2	Receptores de Adiponectina tipo 2
ALT	Alanina Aminotransferase
AMPK	Proteína Quinase Ativada por Adenosina Monofosfato
APPL1	Proteína Adaptadora Contendo um Domínio de Homologia de <i>Pleckstrin</i>
AST	Aspartato Aminotransferase
CB	Circunferência do Braço
CBP	Cirrose Biliar Primária
CMB	Circunferência Muscular do Braço
CPT-1	Carnitina Palmitoytransferase 1
DHENA	Doença Hepática Esteatótica Não Alcoólica
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DP	Desvio Padrão
DPC	Desnutrição Proteico-Calórica
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
fAd	Molécula Intacta de Adiponectina
gAd	Fragmento Globular da Adiponectina
GGT	Gama-Glutamil Transferase
HAI	Hepatite Autoimune
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HMW	Adiponectina de Alto Peso Molecular
HOMA	Modelo de Avaliação da Homeostase
HOMA-IR	Modelo de Avaliação da Homeostase para Resistência à Insulina
HU-UFSC	Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%;
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IMC	Índice de Massa Corporal
IND	Inadequada

INS	Insignificante
LMW	Adiponectina de Baixo Peso Molecular
LPS	Lipopolissacarides
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
MMW	Adiponectina de Médio Peso Molecular
NASH	Esteatohepatite Não Alcoólica
NF-kB	Fator Nuclear Kappa B
OR	<i>odds ratio</i>
PCR	Proteína C Reativa
PCT	Prega Cutânea Tricipital
PPAR- α	Receptor Alfa Ativado pelo Proliferador de Peroxissomo
PPAR- γ	Receptor Gama Ativado pelo Proliferador de Peroxissomo
RFH	<i>Royal Free Hospital</i>
RFH-GA	<i>Royal Free Hospital Global Assessment</i>
RI	Resistência à Insulina
RNI	Relação Normatizada Internacional
ROS	Espécies Oxigênio-reativas
SNC	Sistema Nervoso Central
SREBP1c	Proteína 1c de Ligação ao Elemento Regulador de Esteroides
TAP	Tempo de Atividade de Protrombina
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TGF- β 1	Fator Transformador de Crescimento - Beta 1
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral Alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	21
1.2 DESNUTRIÇÃO PROTEICO-CALÓRICA E CIRROSE HEPÁTICA.....	23
1.3 RESISTÊNCIA INSULÍNICA	24
1.4 O TECIDO ADIPOSEO NA CIRROSE HEPÁTICA	26
1.5 A ADIPONECTINA E A COMUNICAÇÃO ENTRE O TECIDO ADIPOSEO E FÍGADO	26
1.5.1 Ações biológicas da adiponectina	27
1.5.2 Adiponectina e doenças hepáticas.....	31
1.5.2.1 <i>Doença Hepática Esteatótica Não Alcoólica (DHENA)</i>	34
1.5.2.2 <i>Hepatites virais</i>	35
1.5.2.3 <i>Doenças hepáticas colestáticas e hepatite autoimune</i>	36
1.5.2.4 <i>Cirrose hepática</i>	37
2 JUSTIFICATIVA	39
3 OBJETIVOS	41
3.1 OBJETIVO GERAL	41
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	41
4 MÉTODOS	43
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	43
4.2 AMOSTRA.....	43
4.3 PROCEDIMENTOS E VARIÁVEIS EM ESTUDO	43
4.3.1 Variáveis sociodemográficas e clínicas	43
4.3.2 Avaliação nutricional e parâmetros antropométricos.....	44
4.3.3 Variáveis laboratoriais	48

4.3.3.1 Exames de rotina	48
4.3.3.2 Níveis séricos de adiponectina e ácidos biliares totais	49
4.3.4 Modelos prognósticos	50
4.3.5 Cálculo do modelo de avaliação da homeostase para resistência à insulina (HOMA-IR).....	51
4.3.6 Cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG).....	51
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	51
4.5 ASPECTOS ÉTICOS	52
5 RESULTADOS	53
5.1 CARACTERÍSTICAS DA CASUÍSTICA.....	53
5.2 RELAÇÃO ENTRE ADIPONECTINEMIA, CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E ANTECEDENTES CLÍNICOS.....	56
5.3 RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE ADIPONECTINA E VARIÁVEIS RELACIONADAS À DOENÇA HEPÁTICA.....	57
5.4 RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE ADIPONECTINA, VARIÁVEIS RELACIONADAS À COMPOSIÇÃO CORPORAL E ESTADO NUTRICIONAL	60
5.5 RELAÇÃO ENTRE ADIPONECTINEMIA, FUNÇÃO RENAL, RESISTÊNCIA INSULÍNICA E VARIÁVEIS METABÓLICAS RELACIONADAS	61
5.6 ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA DOS FATORES ASSOCIADOS A NÍVEIS DE ADIPONECTINA ACIMA DO TERCIL SUPERIOR.....	67
6 DISCUSSÃO	69
7 CONCLUSÕES	75
REFERÊNCIAS	77
APENDICE A – Instrumento de Coleta de Dados	95
ANEXO A – Protocolo aprovado pelo Comitê de Ética.....	109

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

As doenças hepáticas estão entre as dez principais causas de mortalidade na população mundial, sendo a 5ª causa no Reino Unido, após as doenças cardíacas, cerebrovasculares, pulmonares e neoplasias (1). As hepatites virais figuram entre as principais causas de doenças hepáticas, com estimativas de 180 milhões de indivíduos infectados pelo vírus da hepatite C (HCV) (2) e mais de 350 milhões de infectados pelo vírus da hepatite B (HBV) no mundo (3). Além disso, como resultado do aumento das taxas de obesidade em grande parte dos países desenvolvidos, a esteatohepatite não alcoólica (NASH) devido à doença hepática esteatótica não alcoólica (DHENA) está se tornando um importante problema de saúde pública (1). Em conjunto com o consumo abusivo de álcool, as doenças citadas acima são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepatocelular (1).

A progressão das doenças hepáticas e o processo da fibrogênese derivam de um acúmulo excessivo de produtos da matriz extracelular no fígado, como resultado da ativação persistente do mecanismo de inflamação e reparo tecidual (4). Entre os elementos envolvidos no mecanismo da fibrogênese hepática, os fatores metabólicos, especialmente aqueles relacionados à obesidade, vêm merecendo grande destaque nos últimos anos (5).

A cirrose hepática é uma doença crônica caracterizada histologicamente pela presença de fibrose e formação nodular difusa, com conseqüente desorganização da arquitetura lobular e vascular do órgão (6). Os principais agentes etiológicos da cirrose são virais (Hepatites B e C), DHENA, alcoolismo, fenômenos autoimunes (cirrose biliar primária, colangite esclerosante, hepatite autoimune), doenças genéticas (doença de Wilson, hemocromatose, deficiência de alfa-1-antitripsina), toxinas e fármacos, e alterações vasculares (6, 7).

O diagnóstico da cirrose é estabelecido através da análise histológica do fragmento hepático obtido através de biópsia do fígado e se caracteriza pela presença de fibrose e nódulos de regeneração (6). Entretanto, grande número de pacientes apresenta alterações da coagulação sanguínea que contraindica a biópsia hepática. Nesses pacientes a presença de sinais inequívocos de hipertensão portal e

insuficiência hepatocelular, aliados a alterações bioquímicas (albumina, tempo de protrombina, bilirrubinas), podem tornar a biópsia desnecessária, especialmente nos pacientes cujo diagnóstico etiológico já está estabelecido (6). Os exames de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética) não substituem a biópsia hepática na avaliação diagnóstica e no estadiamento da lesão. Entretanto, o diagnóstico de cirrose, especialmente em casos avançados, pode ser sugerido com relativa segurança pelas alterações ultrassonográficas do fígado (heterogeneidade, nodularidade, hipertrofia do lobo caudado) e pelos achados de hipertensão portal (6).

Em geral o curso clínico da cirrose se caracteriza por uma fase prolongada assintomática de doença compensada, com duração média de 10 a 12 anos, seguida de progressão para descompensação, em até 60% dos cirróticos (7). A ascite é a complicação mais comum, ocorrendo em 50% dos casos (8), no entanto, quadros de hemorragia digestiva secundária à hipertensão portal, alterações na função renal (síndrome hepatorenal), infecções, distúrbios da coagulação e um largo espectro de alterações neuropsiquiátricas (encefalopatia hepática) são frequentemente observados durante o acompanhamento desses casos (8, 9). As taxas de descompensações anuais variam entre 5% e 7% (7). Uma vez ocorrido o primeiro episódio de descompensação, as complicações tendem a se acumular, e a expectativa de vida é reduzida de forma significativa, com sobrevida média de dois anos (7). A incidência de complicações está relacionada a uma série de fatores relacionados ao paciente (como idade, comorbidades, predisposição genética) e à doença, e, portanto, estabelecer o prognóstico de um paciente cirrótico é uma tarefa desafiadora. Além da simples estimativa da expectativa de vida, informações mais complexas tais como a capacidade de um paciente com cirrose resistir a uma determinada intervenção terapêutica, ou se uma dada opção terapêutica oferece uma possibilidade de sobrevida aceitável, devem ser avaliadas. Nos últimos anos, com a generalização dos procedimentos de transplante hepático, novas questões surgiram, como o momento ideal para o transplante e, do ponto de vista coletivo, a otimização para a política de alocação em fila (8).

Ainda que o prognóstico da cirrose varie de acordo com vários fatores, a necessidade de modelos prognósticos para manejar os pacientes diante de diferentes opções terapêuticas é clara. Os dois principais modelos utilizados na avaliação do prognóstico da cirrose hepática são os escores de Child-Pugh e o MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) (10, 11). Mas, apesar de amplamente validados, ambos apresentam importantes limitações como a ausência de inclusão de

variáveis relacionadas à função renal (no caso do escore de Child-Pugh) (8) e a subestimação da gravidade em mulheres (no caso do MELD) (12). Além disso, importantes fatores relacionados à evolução para complicações e óbitos na cirrose hepática, como os distúrbios metabólicos e nutricionais, não foram incluídos nos modelos citados anteriormente.

1.2 DESNUTRIÇÃO PROTEICO-CALÓRICA E CIRROSE HEPÁTICA

A desnutrição proteico-calórica (DPC) é um achado comum em portadores de cirrose hepática, com prevalência entre 50 e 90% (13). É frequentemente subdiagnosticada (14, 15) visto que pode estar presente já nas fases iniciais da doença, independente da etiologia (15, 16) e é progressiva com o agravamento da doença hepática (17). O desenvolvimento de desnutrição em pacientes portadores de cirrose é multifatorial e é devido, primariamente, à diminuição na ingestão, ao prejuízo na absorção, no metabolismo e transporte de nutrientes (13, 18). Destaca-se também a presença da ascite, com seu efeito compartimental, contribuindo para a saciedade precoce (19). A dieta hipossódica, a encefalopatia e as hemorragias digestivas são também fatores facilitadores para uma inadequada ingestão de nutrientes, além do estado hipermetabólico comumente observado (19).

A composição corporal se altera nas fases iniciais da doença e aumenta com a progressão da cirrose, com significativa redução da massa celular e gordura corporal e redistribuição da água corporal (14). A DPC pode levar à deterioração mais rápida da função hepática (15). Ou seja, há a formação de um ciclo vicioso, em que a desnutrição agrava a doença e essa agrava o estado nutricional (20). Um estado nutricional inadequado exerce influência negativa no prognóstico dos pacientes cirróticos. É considerado um preditor independente de sobrevida (21) e está associado a altos índices de complicações como sangramento de varizes, ascite, encefalopatia, infecções e síndrome hepatorenal (19). Além disso, a DPC está relacionada a altas taxas de morbidade e mortalidade após transplante hepático e cirurgia abdominal, influenciando na sobrevida no curto e longo prazo (22).

A avaliação nutricional deve ser realizada sistematicamente em todo paciente com doença hepática (16, 18). Entretanto, essa avaliação é difícil em pacientes cirróticos, e os estudos sugerem não haver um padrão-ouro para diagnosticar a DPC neste contexto (18, 20). A

avaliação nutricional pode ser objetiva, subjetiva ou multicompartimental (20). Na avaliação objetiva, baseada em parâmetros antropométricos e laboratoriais, o cálculo do índice de massa corporal (IMC) pode ser influenciado pela retenção de água e sal, subestimando a prevalência e o grau da desnutrição (22). O uso de indicadores laboratoriais comuns, como a albumina plasmática, é pouco efetivo em cirróticos, pois pode refletir tanto a ingestão dietética insuficiente quanto a síntese hepática reduzida, além das perdas extravasculares, como a ascite (17). O índice creatinina/altura tem seu uso limitado no caso de déficit de função renal, complicação geralmente observada nesses pacientes, que limita a aplicação deste método (20).

A avaliação nutricional subjetiva global proposta por Detsky *et al* (23) inclui uma combinação de avaliação antropométrica, bioquímica, imunológica, funcional e de composição corporal, associada à avaliação clínica e nutricional. É considerado um método fácil, prático, barato, não invasivo, que pode ser aplicado em qualquer local, com resultados imediatos e apropriada sensibilidade e especificidade (24). Um método de avaliação nutricional global modificada para cirróticos do *Royal Free Hospital* (RFH) tem sido utilizado com excelente reprodutibilidade e validade como método padrão na avaliação da composição corporal desses pacientes (25).

A avaliação multicompartimental de quatro compartimentos (água corporal, massa celular corporal, gordura corporal e conteúdo mineral ósseo) mostrou-se bastante sensível na detecção de desnutrição (20), porém ainda esbarra em dificuldades técnicas e de alto custo (absortímetro de dupla energia de raios-X (DEXA) para medir a gordura corporal e o conteúdo mineral do osso) (20, 26).

1.3 RESISTÊNCIA INSULÍNICA

A resistência à insulina (RI) é uma anormalidade metabólica caracterizada pela redução da ação insulínica no metabolismo da glicose (27) que pode estar acompanhada de um grupo de alterações metabólico-cardiovasculares que compreende: hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, redução do HDL-colesterol, intolerância aos carboidratos, obesidade centrípeta, aumento de inibidor-1 do ativador do plasminogênio, hiperuricemia e doença cardiovascular aterosclerótica (27, 28). Esse conjunto de alterações da RI é conhecido como síndrome de resistência à insulina ou síndrome metabólica (29).

Existem dois grupos de métodos para avaliação da sensibilidade à insulina: os métodos diretos, que exigem infusão de insulina e os métodos indiretos, em cuja execução não há infusão de insulina, mas sim a medida da insulina endógena (30). Dentre os métodos diretos destacam-se o teste de tolerância à insulina e a técnica do clamp de glicose, este último considerado o padrão-ouro (30). Apesar das importantes contribuições das técnicas diretas de avaliação da sensibilidade à insulina, especialmente no campo da pesquisa, seu uso na prática diária é atualmente limitado pela complexidade na sua execução.

Entre os métodos indiretos para avaliação da sensibilidade à insulina, o mais estudado e utilizado é o cálculo do Modelo de Avaliação da Homeostase (HOMA) descrito por Matthews *et al.* (31). Na publicação original, os autores encontraram uma correlação positiva e altamente significativa entre a RI avaliada pelo HOMA-IR e pelo clamp ($r = 0,88$, $p < 0,0001$) (31). Apesar de esta avaliação possuir algumas limitações, o HOMA-IR vem sendo amplamente utilizado e referido na literatura. Um estudo brasileiro encontrou o valor de corte para o diagnóstico de RI quando o HOMA-IR for maior que 2,71 (32).

Alguns estudos demonstram a associação entre a resistência insulínica e estadios mais avançados de fibrose ou cirrose, especialmente em portadores de hepatite C (5, 33, 34) bem como a associação entre NASH e síndrome metabólica (35). Outras evidências recentes demonstram a associação entre a resistência insulínica e a ocorrência de carcinoma hepatocelular ou mortalidade relacionada à cirrose pelo HCV (36). Existem poucos estudos avaliando a relação entre resistência insulínica e intensidade da disfunção hepática em portadores de cirrose mais avançada, especialmente aqueles na fase descompensada da doença. Até 96% dos portadores de cirrose apresentam intolerância à glicose ou diabetes, porém a associação com outros fatores de risco relacionados ao diabetes mellitus tipo 2, como idade, obesidade, tabagismo, hipertensão e história familiar de diabetes, é menos frequente (37). A cirrose pode contribuir para o surgimento de diabetes tipo 2 por vários mecanismos, como a redução do *clearance* de insulina com hiperinsulinemia periférica, o que poderia contribuir para a resistência insulínica por ação inibitória sobre os receptores de insulina (38). No entanto, a interação com fatores ambientais e extra-hepáticos também parece ter um papel importante na relação entre cirrose e diabetes tipo 2, mais do que o desenvolvimento da cirrose isoladamente.

1.4 O TECIDO ADIPOSEO NA CIRROSE HEPÁTICA

O fígado é primariamente um órgão metabólico que orchestra uma ordem complexa de processos bioquímicos e fisiológicos, incluindo a regulação de proteínas e o metabolismo energético (39). Conseqüentemente, e não surpreendentemente, pacientes com doença hepática avançada apresentam desnutrição (15). Pacientes cirróticos apresentam uma redução significativa da massa magra e da gordura corporal, havendo perda mais pronunciada de gordura nas fases iniciais, seguida por uma perda acelerada da massa celular corporal nos estágios avançados da cirrose, além da redistribuição de água corporal (14). Essa associação entre cirrose e desnutrição interfere nas complicações e no prognóstico desses pacientes (16).

Por outro lado, a perda de gordura corporal implica em uma série de alterações metabólicas visto que o tecido adiposo não é simplesmente um depósito de lipídios, mas é reconhecido também como uma importante fonte de hormônios que influenciam na adiposidade corporal, homeostase da glicose, inflamação e doenças cardiovasculares (40). O adipócito secreta várias adipocinas: leptina (41), adiponectina (42), adiposina (43), resistina (44), visfatina (45), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (46) e fator inibidor do ativador de plasminogênio (47). Portanto, é provável que a alteração na composição corporal observada nos indivíduos cirróticos esteja associada a diversos efeitos metabólicos, possivelmente mediados por alterações no equilíbrio da produção e/ou ação das adipocinas.

1.5 A ADIPONECTINA E A COMUNICAÇÃO ENTRE O TECIDO ADIPOSEO E FÍGADO

Desde a sua descoberta, a adiponectina tem se revelado um componente-chave nas relações entre adiposidade e resistência à insulina (40). Os efeitos hepatoprotetores da adiponectina na DHENA têm sido amplamente investigados. Entretanto, nos últimos anos, vários estudos avaliando a relação entre os níveis deste hormônio e outras doenças hepáticas, como as hepatites virais crônicas, a cirrose hepática e as hepatopatias autoimunes têm sido publicados. Além da sua influência na progressão dessas doenças, evidências sugerem um importante papel do fígado e dos ácidos biliares na liberação de adiponectina pelo tecido adiposo.

1.5.1 Ações biológicas da adiponectina

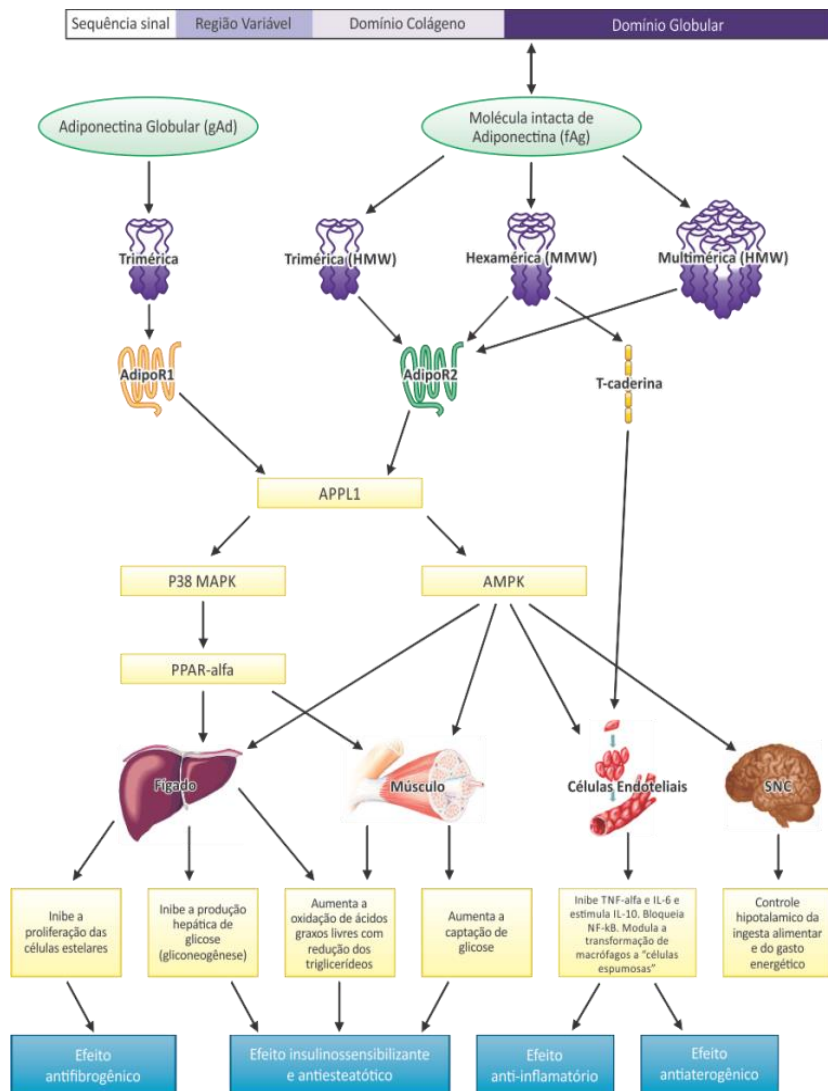
A adiponectina, identificada por quatro grupos independentes em 1995 e inicialmente chamada de apM1, ACRP30, AdipoQ e GBP28 (42, 48-50), é uma proteína de 28 kDa (48), composta de 274 aminoácidos (48), cujo gene GBP28 está codificado no braço longo do cromossomo 3, lócus 3q27 (51). É composta de uma sequência de sinal aminoterminal, uma região variável, um domínio tipo colágeno e um domínio globular carboxiterminal (48). A adiponectina existe na circulação em duas isoformas: como molécula intacta (*full-length* (fAd)) e como fragmento globular (fragmento clivado proteolítico consistindo de domínio globular (gAd)) (52, 53). O fragmento globular está presente na circulação em pequena quantidade e aumenta a oxidação de ácidos graxos livres no músculo, sendo importante no controle da homeostase energética (52). A molécula intacta tem a capacidade de agrupar domínios globulares em três isoformas oligoméricas: forma trimérica (baixo peso molecular - LMW), hexamérica (médio peso molecular - MMW) e multimérica (alto peso molecular - HMW) (53, 54). Cada forma oligomérica apresenta propriedades biológicas distintas e ativa diferentes vias de sinalização celular em diversos tecidos (54). A forma monomérica (30 KDa) aparece confinada ao adipócito e não foi observada na circulação (55). Apenas a forma trimérica ativa a proteína quinase ativada por adenosina monofostato (AMPK) no músculo esquelético, inibe a secreção de interleucina 6 (IL-6) e estimula a secreção de interleucina 10 (IL-10) (53, 54). As formas triméricas e multiméricas ativam o fator nuclear kappa B (NF- κ B) (56). A forma multimérica é a forma mais ativa na mediação de várias ações da adiponectina, especialmente na sensibilidade à insulina (57). A ação central da adiponectina é atribuída às formas triméricas e hexaméricas (58).

Os efeitos da adiponectina são mediados por receptores/proteínas integrantes da membrana tipo 1 (AdipoR1), mais abundante no músculo esquelético, e tipo 2 (AdipoR2), que se expressa predominantemente no fígado (59). AdipoR1 tem alta afinidade com o fragmento globular e baixa afinidade com a molécula intacta e AdipoR2 tem afinidade intermediária tanto com a molécula intacta quanto com o fragmento globular (59). A adiponectina também se liga à T-caderina, um receptor localizado no endotélio vascular e células musculares que se liga às formas hexaméricas e multiméricas de adiponectina (60), e pode

justificar os efeitos antiaterogênicos e vasculoprotetores da adiponectina (40).

A adiponectina circula no plasma em níveis que representam 0,05% de todas as proteínas plasmáticas (48). Apesar de sua abundante presença no plasma, sua meia-vida é de 75 minutos (61). A Figura 1 apresenta os principais mecanismos de ação da adiponectina. A adiponectina interage com a proteína adaptadora contendo um domínio de homologia de *pleckstrin* (APPL1) (62) e provoca a ativação da via do AMPK e do receptor alfa ativado pelo proliferador de peroxissomo (PPAR- α), sinalizando várias moléculas na maioria dos tecidos como músculo esquelético, fígado, coração, endotélio, adipócitos e cérebro (53, 63-66), aumentando a captação de glicose em nível muscular, inibindo a síntese hepática de glicose (gliconeogênese) e estimulando a oxidação de ácidos graxos em nível muscular e hepático (63, 67), levando à diminuição da RI ao reduzir o conteúdo de triglicerídeos no músculo e no fígado (68). Inibe, ainda, as vias do NF- κ B e citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α e estimula citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 (54, 56, 69). Sendo assim, a adiponectina é considerada um modulador do metabolismo da glicose e lipídeos com importante papel na regulação da sensibilidade à insulina e da resposta inflamatória (70), sendo importante na patogênese das doenças metabólicas (71).

Figura 1- A adiponectina e seus mecanismos de ação



Fonte: desenvolvido pelo autor.

A secreção de adiponectina varia com o ritmo circadiano (72), sendo influenciada por vários hormônios, como prolactina (73), somatotrofina (73), testosterona (74), osteocalcina (75), agonistas beta adrenérgicos (76) e por tratamentos com glucocorticóides (77).

A secreção de adiponectina é inversamente proporcional ao IMC (78), de modo que níveis de adiponectina são mais altos em indivíduos não obesos do que em obesos (78, 79). Níveis mais elevados foram relatados em pacientes com anorexia nervosa (80). A adiponectina é considerada um marcador de proteção contra síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (81, 82), e a elevação de seus níveis após gastroplastia redutora sugere a expressão da adiponectina no *feedback* inibitório na obesidade (83, 84). Embora indivíduos obesos tenham mais gordura corporal, a hipertrofia dos adipócitos e a infiltração de macrófagos na obesidade ativam citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-10) e óxido nítrico (85, 86). Essas alterações geram uma desregulação das adipocitocinas (redução na expressão do RNAm da adiponectina e na liberação da adiponectina pelos adipócitos) (78). A adiponectina e TNF- α se inibem mutuamente e a expressão da adiponectina é suprimida pela IL-6 (69, 87). O efeito final é a redução da sensibilidade à insulina e das adipocinas anti-inflamatórias (adiponectina) e o aumento das adipocinas pró-inflamatórias (TNF- α , interleucinas, resistina) (88). A produção de adiponectina no tecido adiposo também parece ser regulada pelo estresse oxidativo que se encontra aumentado na gordura acumulada e a redução na produção de espécies oxigênio-reativas (ROS) no tecido adiposo, atenua a desregulação de adipocitocinas (89). Isso pode explicar porque indivíduos obesos têm níveis de adiponectina circulante mais baixos, apesar de o tecido adiposo ser o responsável pela sua síntese (78). A desregulação das adipocitocinas tem papel crucial na síndrome metabólica (90).

A associação entre altos níveis de adiponectina e baixo risco de DM2 foi confirmada por Li *et al.* em sua meta-análise (91). Os níveis de adiponectina são significativamente reduzidos em diabéticos tipo 2 e aumentam após tratamento com agentes insulinosensibilizantes como as tiazolidinedionas que estimulam a síntese de adiponectina pela ativação do receptor gama ativado pelo proliferador de peroxissomo (PPAR- γ), melhorando a sensibilidade à insulina (92). Indivíduos com níveis mais altos de adiponectina apresentam também menor risco de doenças cardiovasculares (93, 94). A hipoadiponectinemia está associada à progressão de aterosclerose coronariana subclínica tanto em diabéticos quanto não diabéticos, independentemente de outros fatores

de risco cardiovascular e é considerada preditor de progressão, em curto prazo, para doença aterosclerótica coronariana subclínica em homens e mulheres assintomáticos (94). Mutações no gene da adiponectina associados a menores níveis do hormônio já foram detectadas e associadas à presença de DM2 (95) e DHENA (96).

1.5.2 Adiponectina e doenças hepáticas

Diversos estudos têm relatado que a desregulação das adipocitocinas afeta as doenças hepáticas. Por exemplo, níveis de leptina e TNF- α são significativamente maiores, e níveis de adiponectina e grelina são significativamente menores em pacientes com NASH do que em controles (97). Outros estudos têm revelado a obesidade como um fator de risco independente para fibrose nas doenças hepáticas crônicas, como NASH (98), doença hepática alcoólica (99) e hepatite C crônica (100).

Apesar de o fígado não ser um órgão relevante como fonte de adiponectina circulante, ele é o principal alvo dos seus efeitos, visto que esta adipocina é capaz de regular a esteatose, resistência à insulina, inflamação e fibrose (101). O papel da adiponectina nas doenças hepáticas foi inicialmente estudado em modelos animais quando a administração de adiponectina melhorou a hepatomegalia, esteatose e aminotransferases na DHENA (102) e a fibrose induzida por tetracloreto de Carbono (103). O efeito hepatoprotetor da adiponectina tem sido descrito em vários estudos clínicos e experimentais (Tabela 1). Foram descritos efeitos antiesteatótico (102), anti-inflamatório (104) e antifibrogênico (103).

Tabela 1- Efeitos propostos da adiponectina no fígado

Efeito	Estudo	Ano	Referência
Anti-esteatótico			
Aumenta a oxidação de ácidos graxos ao aumentar a atividade da enzima carnitina palmitoiltransferase 1 (CPT-1).	Animais	2003	(102)
Inibe a produção de ácidos graxos via inibição das enzimas acetyl-Coa carboxilase e ácido graxo sintetase.	Animais	2003	(102)
Suprime a expressão da proteína reguladora de esterol elemento de ligação (SREBP1c), que atua como reguladora central da síntese de ácidos graxos, por meio do AdipoR1 e AMPK.	Animais	2009	(105)
Anti-inflamatório			
Inibe a síntese hepática de TNF- α prevenindo a lesão hepática induzida por lipopolissacarídeos (LPS).	Animais	2003 2004 2006	(102) (106) (107)
Induz à produção de IL-10 (citocina anti-inflamatória) nas células de Kupffer em resposta aos LPS.	Animais	2005 2006 2010	(108) (107) (109)
Aumenta a expressão da hemo-oxigenase 1, inibindo a expressão do TNF- α pelos LPS, prevenindo a apoptose induzida pelo etanol.	Animais	2010 2012	(109) (110)
Suprime a ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB) induzida pelo TNF- α e bloqueia a adesão de monócitos.	Humanos	2000	(69)
Modula a transformação de macrófagos a células espumosas.	Humanos	2001	(104)
Tem efeito hepatoprotetor na insuficiência hepática aguda induzida por Concavalina.	Animais	2005 2006	(111) (108)
Antifibrogênico			
Atenua a fibrose hepática induzida por tetracloreto de carbono através da redução no efeito do fator de transformação de crescimento beta 1.	Animais	2003	(103)
Inibe a proliferação e migração de células estelares hepáticas.	Animais/ Humanos	2005 2008 2011	(112) (113) (114)

Fonte: desenvolvido pelo autor

A adiponectina tem atividade antiesteatótica pela ativação do AMPK e PPAR- α resultando na indução da atividade da carnitina palmitoyltransferase (CPT1) com aumento da oxidação de ácidos graxos, e inibição da atividade das enzimas acetil coenzima-A carboxilase (ACC) e da ácido graxo sintetase, envolvidas na síntese de ácidos graxos (102). Inibe também a proteína 1c de ligação ao elemento regulador de esteroides (SREBP1c), o principal regulador das enzimas envolvidas na síntese de ácidos graxos (105). O efeito anti-inflamatório está associado à redução da síntese e/ou liberação de TNF- α (prevenindo a lesão hepática induzida por lipopolissacárides) (106) e indução da IL-10 (109). Atua, ainda, inibindo a proliferação e migração das células estelares pela atenuação da expressão do fator transformador de crescimento beta 1 (TGF- β 1), um potente regulador da síntese de proteínas na matriz extracelular (fibrogênese) (103, 113, 114).

Em humanos, a hipoadiponectinemia tem sido associada com aumento nos níveis de alanina aminotransferase (ALT) e gama-glutamyltransferase (GGT), independentemente da idade, sexo, IMC e resistência à insulina, sugerindo a contribuição da adiponectina na manutenção da integridade hepática pela regulação da sensibilidade à insulina e/ou resposta inflamatória (70). Estudos com indivíduos saudáveis observaram correlação positiva entre gordura visceral e enzimas hepáticas em ambos os sexos (115) e significativa correlação negativa entre adiponectina e enzimas hepáticas em homens, sugerindo que obesidade visceral e hipoadiponectinemia são determinantes de disfunção hepática em pessoas assintomáticas (115, 116). Em mulheres foi observada a correlação negativa entre adiponectina e GGT (116, 117) além da correlação positiva entre GGT e o HOMA-IR (117).

Desta forma, o fígado representa um importante alvo no qual a adiponectina participa do controle de várias funções, como metabolismo, inflamação e fibrose. Esta adipocina parece exercer ações distintas nas várias doenças hepáticas e também parece ser diretamente influenciada pelo funcionamento do fígado. A seguir será discutida separadamente a importância da adiponectina nas principais doenças hepáticas.

1.5.2.1 Doença Hepática Esteatótica Não Alcoólica (DHENA)

A DHENA é a causa mais frequente de doença hepática crônica em muitos países e compreende diferentes espectros, incluindo a esteatose simples e NASH, com possibilidade de progressão para cirrose e hepatocarcinoma (118, 119).

Em uma meta-análise que incluiu 27 estudos e um total de 2243 participantes, Polyzos *et al.* relataram que níveis de adiponectina são maiores em controles quando comparados a pacientes com esteatose ou NASH e são maiores nos pacientes com DHENA quando comparados à NASH. No entanto, quando avaliados apenas aqueles com biópsia hepática, observou-se níveis semelhantes de adiponectina em pacientes com esteatose simples quando comparados a controles (120). Estes achados sugerem importante papel fisiopatológico da adiponectina na progressão da esteatose para a esteatohepatite, enquanto o papel desta adipocina no aparecimento da esteatose simples ainda é incerto (120).

Os níveis de adiponectina e da expressão de RNAm dos receptores AdipoR2 são menores nos indivíduos com esteatohepatite do que naqueles com esteatose simples (121), e a hipoadiponectinemia é encontrada na esteatohepatite, independentemente do IMC, RI e de outras adipocinas, como TNF- α (97, 122, 123). Alguns estudos têm associado os níveis de adiponectina nos pacientes com DHENA e a gravidade histológica, com associação inversa entre a adiponectinemia e a intensidade da esteatose e da necroinflamação nos indivíduos com NASH (122-124). A relação entre baixos níveis de adiponectina e fibrose nos pacientes com NASH, no entanto, é controversa (122-125). Esses achados sugerem que a adiponectina pode ter importante papel na patogênese da DHENA e confirmam a estreita relação entre tecido adiposo, DHENA e RI, associada à hipótese de que a adiponectina possivelmente exerce influência no desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias observado na patogênese da DHENA (126).

Com base no fato de que a hipoadiponectinemia é um importante fator de risco para a progressão da DHENA, estratégias terapêuticas que possuem como alvo a elevação dos níveis desta adipocina têm sido estudadas. Em ratos obesos a administração de adiponectina está associada à resolução da esteatose e hepatomegalia (102). Em humanos, o tratamento com agonistas PPAR- γ (tiazolidinedionas) tem demonstrado resultados promissores. Um estudo que incluiu 47 pacientes com NASH demonstrou que a pioglitazona aumenta os níveis

de adiponectina em 2 a 3 vezes, melhora a RI e foi associada à melhora histológica da esteatose, inflamação e fibrose (127). Estudos com rosiglitazona também demonstraram que ela aumenta os níveis circulantes de adiponectina e melhora a esteatohepatite (128, 129) ao atuar diretamente na modulação dos receptores de adiponectina AdipoR1 e AdipoR2 e indiretamente via redução nos níveis circulantes de TNF- α (128). Um estudo em camundongos demonstrou, ainda, que o PPAR- γ tem um potente efeito inibidor sobre o crescimento das células estelares e da expressão do fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF) induzido pelo TGF- β 1, o que sugere um potencial antifibrogênico para as tiazolidinedionas (130). Desta forma, a adiponectina parece ser um alvo terapêutico importante na DHENA; no entanto, ainda são necessários estudos que investiguem diferentes estratégias terapêuticas para os diferentes estágios da doença.

1.5.2.2 Hepatites virais

A hepatite C é outra doença na qual as adipocinas podem representar o elo entre resistência à insulina e infecção viral, enfatizando a importância da adiposidade na regulação da resposta imune ao vírus da hepatite C (131, 132). A esteatose é comum em pacientes com infecção pelo HCV, observada em 50% das biópsias (133), sendo especialmente associada à infecção pelo genótipo 3 (134, 135). Na infecção crônica pelo HCV, os níveis de adiponectina também se encontram reduzidos (136-138), principalmente em pacientes com esteatose, quando comparados aos demais (136), e são inversamente relacionados com o grau de esteatose, atividade histológica e estágio da fibrose (138). Esses achados sugerem que a hipoadiponectinemia é parcialmente responsável pela progressão da esteatose e injúria hepática, provavelmente por seu efeito no metabolismo lipídico (136). Um estudo recente demonstrou hipoadiponectinemia em camundongos não obesos com esteatose associada ao HCV, bem como melhora da esteatose com uso de adiponectina (139). Estudos de Liu *et al.*(132) e Jonsson *et al.* (134) demonstraram a redução na expressão dos receptores hepáticos de adiponectina em pacientes com hepatite C crônica, bem como Corbetta *et al.*, sugerindo que a resistência à ação da adiponectina pode ser induzida pela RI e pode contribuir para a progressão da fibrose nos indivíduos infectados pelo HCV (140).

Apesar de alguns estudos demonstrarem que a adiponectina não está associada a parâmetros histológicos na hepatite C, os baixos níveis

desta adipocina têm sido relacionados à carga viral elevada e aos genótipos 2 (132) e 3 (137) do HCV. Além disso, a perda de peso em pacientes com sobrepeso e hepatite C está associada ao aumento dos níveis de adiponectina e redução na esteatose e nas enzimas hepáticas e melhora da fibrose, apesar da persistência do vírus (83, 141), caracterizando a importância da obesidade e da adiponectina na modulação da resposta imune na hepatite C crônica (131). Baixos níveis de adiponectina também foram identificadas como preditores independentes de esteatose e de não resposta virológica à terapia antiviral em portadores crônicos do HCV (137).

Existem poucos estudos avaliando o papel da adiponectina na infecção crônica pelo vírus da hepatite B. Em pacientes com hepatite B, os níveis de adiponectina são menores (142) ou similares (143) aos dos pacientes com hepatite C. Os maiores níveis desta adipocina nos portadores de hepatite C podem, ao menos em parte, ser os responsáveis pela lenta progressão da fibrose na hepatite C crônica (142). Entretanto, na hepatite B, os níveis de adiponectina aumentam quatro vezes com a fibrose avançada e a adiponectina parece ter efeito direto na progressão da fibrose, visto que um declínio nos seus níveis após terapia antiviral está associado à redução da fibrose (144). No entanto, outro estudo com pacientes com hepatite B observou associação de necroinflamação hepática apenas com TNF- α e IL-6, mas não com adiponectina, que se encontra diminuída em pacientes com esteatose e RI, e concluiu que a adiponectina protege contra RI e esteatose, mas não afeta a lesão hepática relacionada ao HBV. Desta forma, as adipocinas e os fatores virais parecem contribuir para o dano hepático de forma independente na hepatite B crônica (145).

1.5.2.3 Doenças hepáticas colestatas e hepatite autoimune

Pacientes com doenças hepatobiliares e colestase apresentam maiores níveis de adiponectina possivelmente porque o fígado está envolvido na sua excreção por meio da secreção biliar (146). Embora alguns estudos sugiram a eliminação renal da adiponectina (147, 148), Tacke *et al.* demonstraram maiores níveis de adiponectina na bile de pacientes com doença hepática colestatas e em camundongos após ligação do ducto biliar, sugerindo que a redução na excreção biliar interfere no *clearance* da adiponectina (146). No entanto, as recentes evidências que sugerem a participação dos ácidos biliares no processo de liberação da adiponectina pelos adipócitos expõem uma nova via que

pode justificar os níveis elevados desta adipocina nas doenças colestáticas (149). Salman *et al.* observaram que, em pacientes com cirrose e colestase, os níveis de adiponectina são maiores quando comparados a pacientes com cirrose sem colestase, havendo, também, correlação com grau de lesão hepatocelular, marcadores de inflamação, síntese hepática e colestase (150). Em pacientes com cirrose biliar primária (CBP), o aumento dos níveis de adiponectina também foi constatado, sendo maior do que em pacientes com esteatohepatite (151). Foi sugerido que este aumento nos níveis de adiponectina pode ser o fator protetor contra aterogênese nos indivíduos com CBP, já que o risco cardiovascular nesses pacientes não está aumentado em relação à população geral, mesmo com as elevadas taxas de hipercolesterolemia observadas (151).

Apesar de poucos estudos com adiponectina em portadores de hepatite autoimune (HAI), níveis mais elevados desta adipocina foram demonstrados na HAI quando comparados aos controles saudáveis e a pacientes com NASH (152). Além disso, a adiponectina se correlacionou com as enzimas colestáticas e com estádios mais avançados de fibrose, sugerindo que ela pode ser usada como marcador de progressão da doença (152).

1.5.2.4 Cirrose hepática

Apesar de baixos níveis de adiponectina estarem associados a várias doenças entre as supracitadas, inclusive com evidências do papel da hipoadiponectinemia na fibrogênese relacionada à DHENA, paradoxalmente, pacientes cirróticos por qualquer etiologia apresentam níveis elevados desta adipocina. Diversos estudos têm observado níveis séricos de adiponectina significativamente elevados em pacientes com cirrose avançada, independentemente da etiologia (137, 140, 144, 150, 153-155) e uma correlação positiva entre níveis de adiponectina e marcadores de fibrose hepática (ácidos biliares, ácido hialurônico e elastografia) já foi demonstrada (154).

Tietge *et al.* investigaram os níveis de adiponectina em 20 pacientes com cirrose avançada e encontraram associação entre adiponectinemia e parâmetros de síntese hepática (albumina e atividade de protrombina) e hemodinâmicos, como pressão portal, resistência vascular hepática e fluxo sanguíneo hepático efetivo (153). Neste estudo, variáveis relacionadas à composição corporal ou metabolismo não influenciaram os níveis de adiponectina em cirróticos (153).

Achados semelhantes foram descritos em dois outros estudos nos quais os níveis de adiponectina em cirróticos se associaram a variáveis relacionadas à disfunção hepática, mas não a RI (146, 150). Tais estudos são limitados pela inclusão de um número relativamente pequeno de pacientes e ausência de estratificação pelo sexo e de controle para outras variáveis importantes. Desta forma, fica demonstrado que os fatores relacionados aos níveis elevados de adiponectina em cirróticos ainda não são completamente conhecidos.

2 JUSTIFICATIVA

Nos últimos dez anos o conhecimento das relações entre os fatores produzidos pelo tecido adiposo e a fisiopatologia das doenças hepáticas aumentou consideravelmente. O papel central do fígado na síndrome metabólica explica o grande número de estudos relacionando as adipocinas à DHENA e às alterações metabólicas associadas ao carcinoma hepatocelular. No fígado, a adiponectina apresenta propriedades antiesteatóticas, anti-inflamatórias e antifibrogênicas, participando ativamente da cascata de eventos relacionada à progressão da DHENA. Além disso, um importante papel do fígado na regulação da liberação de adiponectina pelos adipócitos, mediada pelos ácidos biliares, foi recentemente proposto. Apesar da relação entre a hipoadiponectinemia e a gravidade da doença hepática na DHENA e na hepatite C, paradoxalmente, portadores de cirrose hepática de diversas etiologias apresentam níveis elevados desta adipocina. Devido à importância da adiponectina na “comunicação” entre o tecido adiposo e o fígado, o conhecimento dos fatores associados aos níveis desta adipocina pode não apenas permitir uma melhor compreensão do seu papel na cirrose, mas também oferecer pistas sobre os mecanismos regulatórios envolvidos na sua síntese e liberação.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Investigar os fatores clínicos, demográficos, nutricionais, metabólicos e de gravidade da doença associados aos níveis de adiponectina em portadores de cirrose hepática.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudar a associação entre os níveis de adiponectina e as variáveis clínicas, demográficas e aquelas relacionadas à gravidade da doença hepática.

- Investigar o impacto das variáveis relacionadas à composição corporal e ao estado nutricional sobre os níveis de adiponectina.

- Estudar a relação entre os níveis de adiponectina e a função renal (estimativa da taxa de filtração glomerular - TFG), resistência insulínica (HOMA-IR) e outras variáveis metabólicas relacionadas.

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo observacional transversal.

4.2 AMOSTRA

Foram considerados elegíveis indivíduos maiores de 18 anos, com diagnóstico de cirrose hepática, em acompanhamento no ambulatório do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC). Todos os pacientes que aceitaram participar da pesquisa foram avaliados no período entre maio e outubro de 2012.

Os critérios de exclusão considerados foram os seguintes:

- diagnóstico de carcinoma hepatocelular; e
- terapia com insulina ou tiazolidinedionas.

O diagnóstico de cirrose hepática foi estabelecido histologicamente (quando disponível) ou clinicamente, pela combinação de achados de imagem, laboratoriais e clínicos, além de evidência de hipertensão portal (6).

O tamanho da amostra foi estimado em 114 indivíduos para comparação das médias de adiponectina entre dois grupos (Child-Pugh A *versus* B+C). Foram considerados os seguintes parâmetros: poder do teste 95%; nível de significância 5%; desvio padrão de 8,25; diferença entre as médias de 5,00 µg/mL.

4.3 PROCEDIMENTOS E VARIÁVEIS EM ESTUDO

4.3.1 Variáveis sociodemográficas e clínicas

Neste estudo foi utilizado o instrumento de coleta de dados para obtenção das informações clínicas, avaliação nutricional e exame físico (Apendice A). As avaliações foram realizadas pela pesquisadora principal e por outra pesquisadora médica envolvida no projeto. As seguintes variáveis clínicas foram coletadas: idade, sexo, cor da pele (conforme julgamento do avaliador), diagnóstico prévio de diabetes

mellitus, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia, etiologia da cirrose, histórico de descompensações prévias e atuais da cirrose, varizes de esôfago em endoscopia digestiva alta anterior, presença de ascite, encefalopatia e edema periférico, etilismo atual ou progresso e tabagismo atual ou progresso.

A cirrose foi estadiada conforme a classificação de D'Amico (156) em cinco estádios:

- 1 – ausência de varizes esofágicas;
- 2 – presença de varizes, sem descompensações;
- 3 – antecedente de sangramento por varizes;
- 4 – descompensação em ascite (atual ou prévia); e
- 5 – antecedente de ascite e sangramento por varizes.

Tabagismo atual foi considerado como o uso de ao menos um cigarro nos últimos 30 dias (157). Etilismo atual significativo foi definido como um consumo médio global igual ou superior a 21 doses padrão (uma dose padrão é igual a 12 g de álcool absoluto) por semana para homens e 14 doses padrão por semana para mulheres, nas quatro semanas anteriores à coleta de dados de cada indivíduo. O mesmo critério foi utilizado para definição de etilismo prévio significativo, considerando o padrão habitual de consumo de álcool no período anterior às últimas quatro semanas que antecederam a coleta de dados (158). O diagnóstico de encefalopatia hepática foi graduado segundo os Critérios de West Haven (159).

4.3.2 Avaliação nutricional e parâmetros antropométricos

A avaliação nutricional foi realizada pelas pesquisadoras envolvidas no projeto após etapas de treinamento e padronização. O treinamento foi realizado por duas nutricionistas com experiência em avaliação nutricional de pacientes cirróticos. Na etapa de padronização, dez indivíduos que preencheram os mesmos critérios de inclusão foram avaliados quanto à altura e às medidas de prega cutânea tricípital (PCT) e circunferência do braço (CB) pelas pesquisadoras, cada uma a seu tempo, e por uma nutricionista experiente. A concordância entre os achados das pesquisadoras e os da nutricionista experiente foi avaliada pelo cálculo do Coeficiente de Correlação Intraclasse. Apenas após o treinamento e padronização dos procedimentos a serem executados pelas examinadoras, foi iniciada a coleta de dados.

Todos os pacientes foram submetidos ao esquema de avaliação nutricional global proposto e validado para aplicação em pacientes

cirróticos (*Royal Free Hospital Global Assessment – RFH-GA*) (25). Esta avaliação inclui os seguintes parâmetros: IMC baseado no peso seco estimado; circunferência muscular do braço não dominante (CMB); estimativa de ingestão calórica diária e dados clínicos (sintomas gastrointestinais, história recente de infecções, disfunção renal, encefalopatia hepática, sangramento gastrointestinal, variação do peso, atividade física e fadiga).

Para a avaliação antropométrica do peso e da altura, foi utilizada a Balança Welmy após sua calibração por empresa capacitada para este fim. O peso foi aferido após checagem de calibração da balança antes de cada pesagem, com o paciente descalço, na plataforma da balança, com o mínimo de vestimenta e com o peso igualmente distribuído entre os pés. Para a medição da altura, o paciente posicionou-se com os braços estendidos ao longo do corpo e os calcanhares juntos, tocando a haste vertical do estadiômetro, a cabeça ereta, os olhos fixos para a frente, inspirando profundamente enquanto a haste horizontal do estadiômetro foi abaixada até o ponto mais alto da sua cabeça (160).

O IMC foi calculado dividindo-se o peso em quilogramas pela altura (em metros) elevada ao quadrado. O cálculo do IMC foi baseado no peso seco estimado, calculado após ajuste de peso de acordo com ascite e edema de membros inferiores, conforme as Tabelas 2 e 3 em Duarte e Castellani (160).

Tabela 2 - Estimativa de Peso Corporal em pacientes com edema

Edema	Localização	Excesso de Peso Hídrico
+	Tornozelo	1 kg
++	Joelho	3 a 4 kg
+++	Base da Coxa	5 a 6 kg
++++	Anasarca	10 a 12 kg

Fonte: Duarte e Castellani (160)

Tabela 3 - Estimativa de Peso Corporal de acordo com a intensidade da ascite

Grau de Ascite	Peso Ascítico
Leve	2,2 kg
Moderada	6,0 kg
Grave	14,0 kg

Fonte: Duarte e Castellani (160)

As medidas de PCT e CB foram realizadas conforme as normas técnicas (160), com o paciente em posição de pé, com os braços relaxados, no braço não dominante, com o paciente utilizando uma roupa leve e sem manga e replicadas três vezes em cada local, sendo utilizado o valor médio. Quando os valores diferiram em mais de 10%, foram realizadas medidas adicionais.

A CB foi aferida com fita métrica após a marcação do ponto médio entre o acrômio e olecrânio com o braço do paciente flexionado junto ao corpo, formando um ângulo de 90°. A medição da circunferência em torno do ponto médio do braço teve resultados expressos em centímetros (cm). A medida da espessura da PCT foi utilizada como estimativa da reserva de tecido adiposo e foi aferida com adipômetro do modelo *Lange* também no ponto médio entre o acrômio e olecrânio, na parte posterior do braço, com os braços do paciente relaxados e estendidos ao longo do corpo. Os resultados foram expressos em milímetros (mm) (160). A CMB foi calculada pela fórmula $CMB = CB \text{ (cm)} - (PCT \text{ (mm)} \times 0,314)$ em cm e foi expressa em relação ao percentil 5 para idade e gênero, conforme as Tabelas de Frisancho (161).

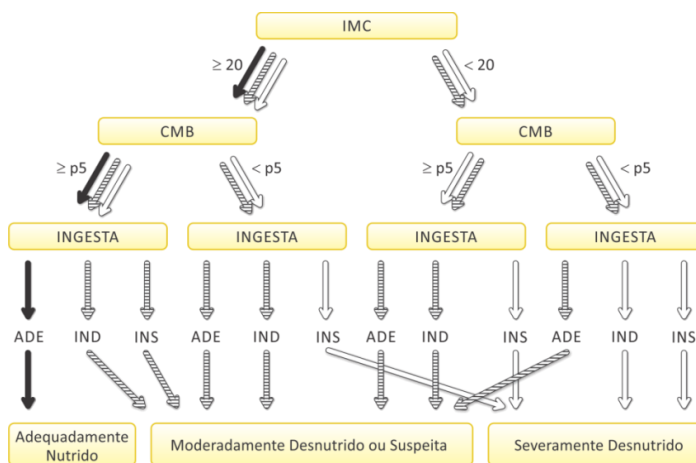
Para a avaliação nutricional subjetiva global, foram consideradas informações clínicas como sintomas gastrointestinais (anorexia, náuseas, vômitos, dificuldade de mastigação, disfagia, indigestão, dor abdominal relacionada à alimentação, número de evacuações/dia, e consistência e cor das fezes), complicações da cirrose (disfunção renal, encefalopatia hepática, sangramento gastrointestinal, fadiga e presença ou ausência de infecções, perda ou ganho de peso recente em kg), atividade física nos últimos 15 dias que antecederam o levantamento de dados (usual, sub-ótima, ambulatorial, restrita ao leito) (160) e ingesta alimentar (apetite, saciedade precoce, alterações de paladar, ingesta alimentar habitual com recordatório de 24 horas, restrições dietéticas, suplementação nutricional). Os dados obtidos com a avaliação subjetiva foram utilizados na avaliação final do algoritmo.

A estimativa da ingesta calórica diária foi realizada por meio de recordatório alimentar de 24 horas do dia anterior à avaliação, considerado um método rápido, simples, que não interfere de forma relevante nos hábitos alimentares e reproduz em detalhes o consumo alimentar atual (162). O cálculo da ingesta calórica foi realizado com a ferramenta para análise de dietas ADSNutri (<http://www.adsnutri.com.br>). A ingesta foi classificada, após o cálculo da equação de Harris-Benedict modificada por Schofield (163), em Adequada, Inadequada e Insignificante, assim caracterizadas:

- Adequada (ADE): quando está de acordo com os padrões de normalidade;
- Inadequada (IND): quando está abaixo do esperado, mas excede 500 kcal/dia; e
- Insignificante (INS): quando abaixo de 500 kcal/dia (25).

De acordo com o algoritmo proposto RFH-GA (Figura 2) os pacientes foram divididos em nutridos, leve/moderadamente desnutridos (ou sob suspeita de desnutrição) e severamente desnutridos, após avaliação do IMC, percentil 5 da CMB e estimativa da ingesta calórica.

Figura 2- Algoritmo *Royal Free Hospital Global Assessment* – RFH-GA



IMC: Índice de massa corporal; CMB: circunferência muscular do braço; Ingesta: recordatório de 24 horas;
ADE: adequada; IND: inadequada; INS: insignificante

Fonte: Morgan et al (25).

4.3.3 Variáveis laboratoriais

4.3.3.1 Exames de rotina

4.3.3.1.1 Obtenção das amostras de soro

Todos os indivíduos foram submetidos à coleta de sangue periférico após jejum de 10 a 12 horas para realização de exames laboratoriais. Após a coleta, o sangue foi centrifugado, depois de meia hora em temperatura ambiente, para a obtenção do soro. Alíquotas de soro foram armazenadas em freezer a -80°C para realização posterior da dosagem de adiponectina e ácidos biliares totais, sendo descongeladas apenas no dia da realização dos ensaios.

4.3.3.1.2 Determinação dos exames laboratoriais

Os seguintes exames foram considerados neste estudo: albumina, bilirrubina total e direta, tempo de atividade de protrombina (TAP) com relação normatizada internacional (RNI), creatinina, sódio, colesterol total e frações, triglicerídeos, glicemia e insulina de jejum, hemoglobina glicosilada e proteína C reativa (PCR). Esses exames foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário.

Os testes de função hepática e outras análises bioquímicas foram determinados por analisadores automáticos:

- Hemograma: analisador hematológico XE-2100 (Sysmex);
- Parâmetros bioquímicos (glicemia, colesterol total e frações, triglicerídeos, AST, ALT, GGT, fosfatase alcalina, bilirrubina total e frações, ureia, creatinina, albumina): *Dimension RxL Max* (Siemens) com metodologia por fotometria;
- TAP: analisador de Coagulação CA-1500 (Sysmex);
- Insulina: *Immulate 2000* (Siemens) por quimiluminescência;
- Hemoglobina Glicosilada: D-10 (Bio-Rad) com metodologia por cromatografia líquida de alta eficiência;
- Eletrólitos (Sódio, Potássio): *Dimension RxL Max* (Siemens) que utiliza eletrodos íon seletivos; e
- PCR: BN II (Siemens) com metodologia por nefelometria.

4.3.3.2 Níveis séricos de adiponectina e ácidos biliares totais

4.3.3.2.1 Determinação dos níveis séricos de adiponectina

Os níveis séricos de adiponectina foram determinados pela técnica ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) com o kit *Human Adiponectin Elisa Kit*, EMD Millipore – Missouri - USA, em duplicata, nas amostras de soro estocadas a -80°C . O ensaio ELISA utilizado foi do tipo sanduíche, que permite a detecção quantitativa *in vitro* dos níveis séricos de adiponectina humana através da utilização de anticorpos monoclonais antiadiponectina humana fixados na placa, seguida da ligação de anticorpos monoclonais biotinizados às moléculas capturadas. A técnica foi realizada conforme as instruções do fabricante e a leitura das absorbâncias foi realizada em espectrofotômetro, nos comprimentos de onda de 450 nm e 590 nm (filtro de referência). Por este método o limite inferior de detecção é de $0,2\text{ ng/mL}$. Para a análise dos dados, foi utilizado o *software online* disponível em www.myassays.com. Os resultados foram expressos em $\mu\text{g/mL}$.

4.3.3.2.2 Determinação dos níveis séricos de ácidos biliares totais

Os níveis de ácidos biliares totais foram determinados pelo kit *Total Bile Acid Assay* (Diazyme Labs USA, Poway - USA), destinado à determinação quantitativa *in vitro* de ácidos biliares totais no soro humano. Todos os testes foram realizados em duplicata nas amostras de soro estocadas a -80°C , utilizando-se o analisador automático Cobas Mira (Roche). O ensaio de ácidos biliares totais Diazyme é um ensaio enzimático cinético que utiliza a propriedade da enzima 3- α hidroxisteroide desidrogenase (3- α -HSD) de catalisar, na presença de Tio-NAD, a conversão de ácidos biliares em 3-ceto-esteroides e Tio-NADH. Essa reação é reversível e a enzima 3- α -HSD é capaz de converter 3-ceto-esteroides e Tio-NADH em ácidos biliares e Tio-NAD. Na presença de excesso de NADH, o ciclo enzimático ocorre de maneira eficiente e a taxa de formação de Tio-NADH, proporcional à quantidade de ácidos biliares totais, pode ser determinada pela medida da absorbância em 405 nm.

4.3.4 Modelos prognósticos

Para avaliação da gravidade da doença hepática foi utilizada a classificação de Child-Pugh (10) que leva em consideração as seguintes variáveis: ascite, encefalopatia hepática, albumina, bilirrubina total e tempo de protrombina (ou RNI) conforme a Tabela 4. De acordo com a pontuação total recebida, o paciente pode ser alocado em três classes: Child-Pugh A (5-6 pontos), B (7-9 pontos) ou C (10-15 pontos).

Tabela 4- Classificação de Child-Pugh

	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina sérica (mg/dl)	<2,0	2,0-3,0	> 3,0
Albumina sérica (g/dl)	> 3,5	3,0-3,5	< 3,0
Tempo de protrombina (RNI)	<1,7	1,7 – 2,3	>2,3
Ascite	Ausente	Facilmente controlada	Mal controlada
Encefalopatia hepática	Ausente	Mínima	Avançada (coma)

Fonte: Pugh, *et al.* (10)

Foi utilizado, ainda, o modelo MELD (11) como indicador de gravidade. Este modelo é calculado a partir da seguinte fórmula:

$$\text{MELD} = 3.8[\text{Ln bilirrubina total (mg/dL)}] + 11.2[\text{Ln RNI}] + 9.6[\text{Ln creatinina (mg/dL)}] + 6.4$$

Se os valores individuais foram inferiores a 1, eles foram considerados como 1. A creatinina sérica foi ajustada para 4 mg/dL quando o paciente estava em hemodiálise nas últimas 2 semanas ou se a creatinina era superior a 4 mg/dL.

4.3.5 Cálculo do modelo de avaliação da homeostase para resistência à insulina (HOMA-IR)

Os valores do HOMA-IR foram calculados por meio da seguinte fórmula: $\text{HOMA-IR} = \text{Glicemia de jejum (mg/dL)} \times \text{Insulina sérica de jejum (\mu\text{U/mL})} / 405$ (31).

4.3.6 Cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG)

A TFG foi estimada por meio da fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) simplificada de quatro variáveis: idade, sexo, cor da pele e creatinina sérica calculada por meio da seguinte fórmula: $\text{TFG} = 175 \times \text{creatinina}^{-1.154} \times \text{idade}^{-0.203} \times 1.212$ (se cor da pele negra) $\times 0.742$ (se sexo feminino) (164).

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis foram descritas em números absolutos e proporções no caso de variáveis categóricas. Foi efetuado o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade da distribuição das variáveis. Devido à grande influência do sexo sobre os níveis de adiponectina (165, 166), esta variável foi dividida em tercís de acordo com o gênero. Análises bivariada e multivariada foram utilizadas para investigação dos fatores associados aos níveis de adiponectina acima do tercil superior. As variáveis contínuas foram comparadas por meio dos testes t de *Student* no caso de distribuição normal ou *Mann-Whitney* nos demais casos. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste qui-quadrado ou exato de Fisher. Análise de regressão logística múltipla (*Forward Stepwise Regression*) foi utilizada para investigação dos fatores independentemente associados aos níveis de adiponectina acima do tercil superior. As variáveis com valor de P menor que 0,05 na análise bivariada foram incluídas na análise de regressão logística. Valores de P menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. Todos os testes utilizados foram executados pelo programa estatístico SPSS, versão 17.0 (SPSS, Chicago, IL, EUA).

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (CEPSH-UFSC) e encontra-se registrado sob o Parecer n. 28.074, de 28/05/2012 (Anexo A). O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por todos os participantes.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DA CASUÍSTICA

A Tabela 5 exhibe as características sociodemográficas e clínicas dos 122 pacientes elegíveis para participar do estudo. A média de idade foi de $52,87 \pm 12,82$ anos e houve predominância do sexo masculino (68,0%) e da cor de pele branca (91,8%). Diagnóstico de diabetes mellitus foi observado em 18,9% dos pacientes e de hipertensão arterial sistêmica em 27,9%. Etilismo atual significativo foi relatado por 4,1% dos indivíduos e tabagismo atual por 27,9% dos pacientes. Com relação à etiologia da cirrose, causa alcoólica foi observada em 33,6% dos casos e viral em 39,3% (infecção pelo HBV em 4,1% e pelo HCV em 35,2%). Apenas seis indivíduos (4,9%) apresentavam diagnóstico de doenças coleostáticas crônicas (cirrose biliar primária em cinco casos e colangite esclerosante primária em um paciente), além de seis casos (4,9%) de hepatite autoimune, um (0,8%) de hemocromatose, 4 (3,3%) de esteatohepatite não alcoólica, 10 casos (8,2%) de cirrose criptogênica e 6 casos (4,9%) de outras etiologias (doença policística, ductopenia idiopática, esclerose hepatoportal, fibrose portal idiopática e doença de Wilson). No momento da avaliação, 20,5% dos pacientes apresentavam ascite, 10,7% encefalopatia hepática, 3,3% icterícia e 83,6% tinham diagnóstico endoscópico de varizes esofágicas. Episódios prévios de descompensações da doença hepática estavam presentes em 73,6% da amostra (estádios 3, 4 ou 5 da cirrose). Quando avaliados quanto à classificação de Child-Pugh, 67,2% foram classificados como Classe A, 30,3% Classe B e 2,5% Classe C, com média de MELD de $9,84 \pm 2,32$.

Detalhes sobre os parâmetros de composição corporal e avaliação nutricional são apresentados na Tabela 6. O IMC médio baseado em peso seco foi de $27,08 \pm 4,99$ kg/m², e a espessura média da prega tricípital, de $23,26 \pm 11,67$ mm. A circunferência muscular do braço apresentou resultados inferiores ao percentil 5 para idade e sexo em 38,5% da amostra. A avaliação nutricional, segundo o protocolo RFH-GA, apontou algum grau de desnutrição em 48,4% dos pacientes, sendo esta moderada em 38,5% dos casos e grave em 9,8%.

Tabela 5 - Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes incluídos no estudo

Variáveis	Pacientes incluídos (n. = 122)
Idade (anos), média ± DP (mediana)	52,87 ± 12,82 (52,0)
Sexo masculino, n. (%)	83 (68,0)
Pele branca, n. (%)	112 (91,8)
Hipertensão arterial sistêmica, n. (%)	34 (27,9)
Diabetes mellitus, n. (%)	23 (18,9)
Dislipidemia, n. (%)	14 (11,5)
Etilismo prévio, n. (%)	54 (44,3)
Etilismo atual, n. (%)	5 (4,1)
Tabagismo atual, n. (%)	34 (27,9)
Causa da Cirrose, n. (%)	
Álcool	41 (33,6)
Hepatite C	43 (35,2)
Hepatite B	5 (4,1)
Hepatite autoimune	6 (4,9)
Cirrose Biliar Primária	5 (4,1)
Colangite esclerosante	1 (0,8)
Esteatohepatite não alcoólica	4 (3,3)
Hemocromatose	1 (0,8)
Criptogênica	10 (8,2)
Outras	6 (4,9)
Edema, n. (%)	11 (9,0)
Ascite, n. (%)	25 (20,5)
Icterícia, n. (%)	4 (3,3)
Encefalopatia hepática, n. (%)	13 (10,7)
Varizes de esôfago, n. (%)	102 (83,6)
Estadiamento da cirrose, n. (%)	
1 - ausência de varizes esofágicas	11 (9,1)
2 - presença de varizes, sem descompensações	21 (17,4)
3 - antecedente de sangramento por varizes	33 (27,3)
4 - descompensação em ascite (atual ou prévia)	16 (13,2)
5 - antecedente de ascite e sangramento por varizes	40 (33,1)
Classificação de Child-Pugh, n. (%)	
A	82 (67,2)
B	37 (30,3)
C	3 (2,5)
MELD, média ± DP (mediana)	9,84 ± 2,32 (9,42)

DP=desvio padrão; MELD = *Model for End-stage Liver Disease*.

Tabela 6 - Variáveis relacionadas à composição corporal, avaliação nutricional e exames laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo

Variáveis	Pacientes incluídos (n. = 122)
IMC (kg/m ²), média ± DP (mediana)	27,08 ± 4,99 (26,25)
Prega tricipital (mm), média ± DP (mediana)	23,26 ± 11,67 (23,00)
CMB < percentil 5, n. (%)	47 (38,5)
Estado Nutricional, n. (%)	
Adequadamente nutrido, n. (%)	63 (51,6)
Moderadamente desnutrido ou suspeita de, n. (%)	47 (38,5)
Gravemente desnutrido, n. (%)	12 (9,8)
Desnutrição, n. (%)	59 (48,4)
Albumina (g/dL), média ± DP (mediana)	3,45 ± 0,46 (3,40)
RNI, média ± DP (mediana)	1,21 ± 0,13 (1,20)
Bilirrubina Total (mg/dL), média ± DP (mediana)	1,27 ± 0,91 (1,00)
Bilirrubina Direta (mg/dL), média ± DP (mediana)	0,48 ± 0,58 (0,30)
Ácidos Biliares Totais (umol/L), média ± DP (mediana)	35,27 ± 33,89 (23,98)
Creatinina (mg/dL), média ± DP (mediana)	0,89 ± 0,19 (0,80)
Taxa de filtração glomerular (mL/min/1,73m ²), média ± DP (mediana)	93,52 ± 23,74 (94,20)
Sódio (mEq/L), média ± DP (mediana)	137,17 ± 2,71 (138,00)
Colesterol Total (mg/dL), média ± DP (mediana)	155,67 ± 35,17 (155,00)
Colesterol HDL (mg/dL), média ± DP (mediana)	50,48 ± 16,39 (51,00)
Colesterol LDL (mg/dL), média ± DP (mediana)	90,66 ± 28,82 (88,00)
Triglicerídeos (mg/dL), média ± DP (mediana)	85,51 ± 49,62 (73,00)
Glicemia (mg/dL), média ± DP (mediana)	108,07 ± 32,41 (100,00)
Insulina (IU/ml), média ± DP (mediana)	14,34 ± 14,82 (9,23)
Hemoglobina Glicosilada (%), média ± DP (mediana)	5,90 ± 1,22 (5,75)
HOMA-IR, média ± DP (mediana)	4,13 ± 5,17 (2,47)
Proteína C reativa, média ± DP (mediana)	6,15 ± 6,91 (3,50)
Adiponectina (µg/mL), média ± DP (mediana)	24,26 ± 15,34 (21,59)

IMC = índice de massa corporal; DP = desvio padrão; CMB = circunferência muscular do braço; RNI = relação normatizada internacional; HOMA-IR = Modelo de Avaliação da Homeostase para Resistência à Insulina.

Em relação às principais variáveis laboratoriais, a média de albumina foi de $3,45 \pm 0,46$ g/dL, de RNI $1,21 \pm 0,13$ e, de bilirrubina total, $1,27 \pm 0,91$ mg/dL. A taxa de filtração glomerular média estimada pelo MDRD foi de $93,52 \pm 23,74$ mL/min/1,73m², e os valores médios de HOMA-IR foram de $4,13 \pm 5,17$. Os níveis médios de adiponectina observadas na amostra como um todo foram de $24,26 \pm 15,34$ µg/mL (mediana de 21,59 µg/mL). Detalhes das demais variáveis laboratoriais são exibidos na Tabela 6.

5.2 RELAÇÃO ENTRE ADIPONECTINEMIA, CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E ANTECEDENTES CLÍNICOS

Níveis significativamente mais elevados de adiponectina foram observados nas mulheres em relação aos homens ($31,20 \pm 18,32$ µg/mL vs. $21,00 \pm 12,57$ µg/mL, $P < 0,001$). Os valores de adiponectina foram então categorizados em tercís para análise dos fatores associados a níveis acima do tercil superior de acordo com o sexo (32 µg/mL para mulheres e 24 µg/mL para homens). A Tabela 7 demonstra os fatores clínicos e sociodemográficos associados aos níveis de adiponectina. Níveis de adiponectina mais elevados foram associados à menor proporção de portadores de diabetes mellitus (8,7% vs. 25,0%, $P = 0,026$), de etilismo prévio (28,3% vs. 53,9%, $P = 0,006$) e de tabagismo atual (17,4% vs. 34,2%, $P = 0,045$). Entre aqueles com níveis de adiponectina acima do tercil superior, houve também uma tendência a menores taxas de indivíduos diagnosticados com dislipidemia (4,3% vs. 15,8%, $P = 0,055$) e maior proporção de etilismo atual (8,7% vs. 1,3%, $P = 0,066$). Não foram observadas diferenças em relação às demais variáveis.

Tabela 7 - Relação entre adiponectinemia, características sociodemográficas e antecedentes clínicos

Variáveis	Adiponectina abaixo do tercil superior n. = 76	Adiponectina acima do tercil superior n. = 46	P
Idade (anos), média ± DP (mediana)	53,87 ± 12,13 (52,00)	51,22 ± 13,86 (52,00)	0,270
Sexo masculino, n. (%)	52 (68,4)	31 (67,4)	0,906
Pele branca, n. (%)	70 (92,1)	42 (91,3)	1,000
Hipertensão arterial sistêmica, n. (%)	25 (32,9)	9 (19,6)	0,112
Diabetes mellitus, n. (%)	19 (25,0)	4 (8,7)	0,026
Dislipidemia, n. (%)	12 (15,8)	2 (4,3)	0,055
Etilismo prévio, n. (%)	41 (53,9)	13 (28,3)	0,006
Etilismo atual, n. (%)	1 (1,3)	4 (8,7)	0,066
Tabagismo atual, n. (%)	26 (34,2)	8 (17,4)	0,045

DP=desvio padrão.

5.3 RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE ADIPONECTINA E VARIÁVEIS RELACIONADAS À DOENÇA HEPÁTICA

A análise bivariada da associação entre variáveis relacionadas à doença hepática e níveis elevados de adiponectina é mostrada na Tabela 8. Valores acima do tercil superior se associaram à maior proporção de indivíduos classificados como Child-Pugh B/C (50,0% *vs.* 22,4%, $P = 0,002$). Conforme as Figuras 3 e 4, foi também observada valores de média mais baixos de albumina ($3,29 \pm 0,51$ g/dL *vs.* $3,55 \pm 0,39$ g/dL, $P = 0,004$) e valores de mediana mais elevadas de bilirrubina direta ($0,40$ mg/dL *vs.* $0,30$ mg/dL, $P = 0,022$) entre aqueles com níveis elevados de adiponectina.

Tabela 8 - Relação entre níveis de adiponectina e variáveis relacionadas à doença hepática

Variáveis	Adiponectina abaixo do tercil superior n. = 76	Adiponectina acima do tercil superior n. = 46	P
Edema atual, n. (%)	6 (7,9)	5 (10,9)	0,746
Ascite atual, n. (%)	14 (18,4)	11 (23,9)	0,466
Encefalopatia atual, n. (%)	7 (9,2)	6 (13,0)	0,553
Varizes de esôfago, n. (%)	62 (81,6)	40 (87,0)	0,437
Causa da Cirrose, n. (%)			
Álcool	33 (40,7)	13 (31,7)	0,331
Hepatite C	31 (39,7)	15 (34,1)	0,536
Hepatite B	2 (2,6)	4 (8,7)	0,197
Hepatite autoimune	2 (2,6)	4 (8,7)	0,197
Cirrose Biliar Primária	3 (3,9)	2 (4,3)	1,000
Colangite esclerosante	0 (0,0)	1 (2,2)	0,377
Esteatohepatite	3 (3,9)	1 (2,2)	1,000
Hemocromatose	1 (1,3)	0 (0,0)	1,000
Criptogênica	6 (7,9)	4 (8,7)	1,000
Estadiamento da cirrose, n. (%)			
3/4/5	67 (89,3)	43 (93,5)	0,530
Classificação de Child-Pugh, n. (%)			
B/C	17 (22,4)	23 (50,0)	0,002
MELD, média ± DP (mediana)	9,60 ± 2,03 (9,17)	10,25 ± 2,70 (10,13)	0,167
Albumina (g/dL), média ± DP (mediana)	3,55 ± 0,39 (3,50)	3,29 ± 0,51 (3,40)	0,004
RNI, média ± DP (mediana)	1,20 ± 0,12 (1,19)	1,23 ± 0,14 (1,23)	0,230
Bilirrubina Total (mg/dL), média ± DP (mediana)	1,14 ± 0,69 (0,90)	1,50 ± 1,16 (1,30)	0,115
Bilirrubina Direta (mg/dL), média ± DP (mediana)	0,38 ± 0,29 (0,30)	0,65 ± 0,85 (0,40)	0,022
Ácidos Biliares Totais (µmol/L), média ± DP (mediana)	30,95 ± 29,60 (22,07)	42,40 ± 39,31 (31,68)	0,126

MELD = *Model for End-Stage Liver Disease*; DP=desvio padrão; RNI = relação normalizada internacional.

Figura 3- Níveis de albumina em relação à adiponectina dividida em tercís conforme o sexo ($P = 0,004$)

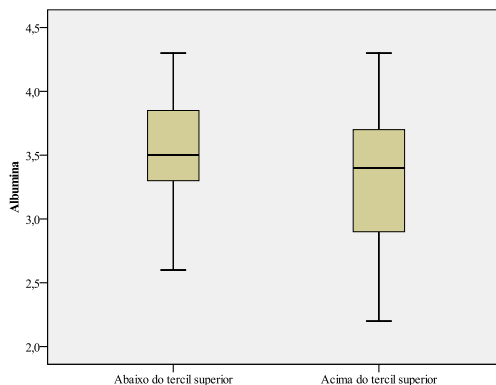
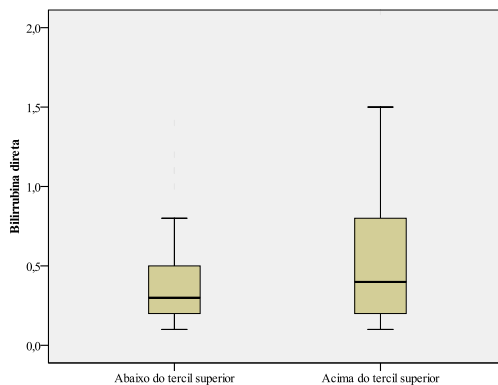


Figura 4 – Níveis de bilirrubina direta em relação à adiponectina dividida em tercís conforme o sexo ($P = 0,022$)



Não foram observadas diferenças em relação às demais variáveis estudadas, incluindo a etiologia e o estadiamento da cirrose. Apesar de maiores medianas de ácidos biliares totais terem sido observadas entre aqueles com níveis mais elevados de adiponectina ($31,68 \mu\text{mol/L}$ vs. $22,07 \mu\text{mol/L}$), esta diferença não foi estatisticamente significativa ($P = 0,126$).

5.4 RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE ADIPONECTINA, VARIÁVEIS RELACIONADAS À COMPOSIÇÃO CORPORAL E ESTADO NUTRICIONAL

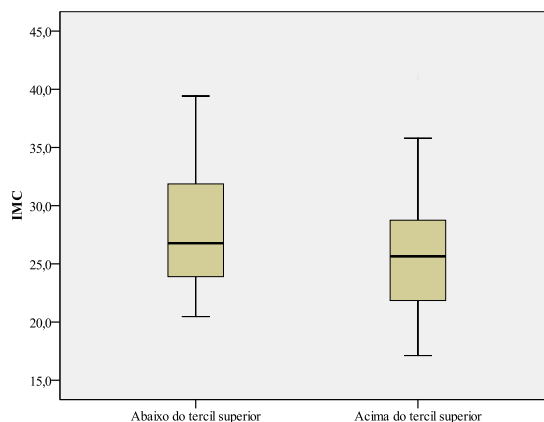
A Tabela 9 exibe a análise das variáveis relacionadas à composição corporal e ao estado nutricional. Pacientes com níveis de adiponectina acima do tercil superior apresentaram taxa de desnutrição semelhante aos demais (50,0% vs. 47,4%, $P = 0,778$). De forma semelhante, a espessura da prega tricipital e a presença de CMB abaixo do percentil 5 não se associaram à adiponectinemia. Média significativamente menor de IMC foi observada entre os pacientes com níveis de adiponectina mais elevada ($25,64 \pm 5,14 \text{ kg/m}^2$ vs. $27,91 \pm 4,73 \text{ kg/m}^2$, $P = 0,014$), conforme a Figura 5.

Tabela 9 - Relação entre níveis de adiponectina, variáveis relacionadas à composição corporal e ao estado nutricional

Variáveis	Adiponectina abaixo do tercil superior n. = 76	Adiponectina acima do tercil superior n. = 46	P
Desnutrição n.(%)	36 (47,4)	23 (50,0)	0,778
IMC (kg/m^2), média \pm DP (mediana)	$27,91 \pm 4,73$ (26,77)	$25,64 \pm 5,14$ (25,64)	0,014
Prega tricipital (mm), média \pm DP (mediana)	$24,24 \pm 11,58$ (23,00)	$21,63 \pm 11,77$ (22,33)	0,214
CMB < percentil 5, n.(%)	27 (35,5)	20 (43,5)	0,382

IMC = índice de massa corporal; DP=desvio padrão; CMB = circunferência muscular do braço.

Figura 5 – Valores de IMC em relação à adiponectina dividida em tercís conforme o sexo (P = 0,014)



5.5 RELAÇÃO ENTRE ADIPONECTINEMIA, FUNÇÃO RENAL, RESISTÊNCIA INSULÍNICA E VARIÁVEIS METABÓLICAS RELACIONADAS

A Tabela 10 e as Figuras 6 a 13 demonstram a relação da adiponectina com a função renal e variáveis metabólicas. Níveis de adiponectina mais elevadas foram associados a menor nível de creatinina ($0,83 \pm 0,16$ mg/dL vs. $0,93 \pm 0,21$ mg/dL, $P = 0,003$) e maior taxa de filtração glomerular estimada ($100,94 \pm 23,88$ mL/min/1,73m² vs. $89,02 \pm 22,65$ mL/min/1,73m², $P = 0,007$).

Tabela 10 - Relação entre adiponectinemia, função renal, resistência insulínica e variáveis metabólicas relacionadas

Variáveis	Adiponectina abaixo do tercil superior n. = 76	Adiponectina acima do tercil superior n. = 46	P
Creatinina (mg/dL), média ± DP (mediana)	0,93 ± 0,21 (0,90)	0,83 ± 0,16 (0,80)	0,003
Taxa de filtração glomerular (ml/min/1,73 m ²), média ± DP (mediana)	89,02 ± 22,65 (91,35)	100,94 ± 23,88 (98,30)	0,007
Sódio (mEq/L), média ± DP (mediana)	137,18 ± 2,37 (137,00)	137,16 ± 3,22 (138,00)	0,955
Colesterol Total (mg/dL), média ± DP (mediana)	152,95 ± 35,07 (153,50)	160,17 ± 35,24 (159,00)	0,257
Colesterol HDL (mg/dL), média ± DP (mediana)	47,63 ± 15,16 (47,00)	55,20 ± 17,39 (57,00)	0,013
Colesterol LDL (mg/dL), média ± DP (mediana)	90,22 ± 28,15 (88,00)	91,39 ± 30,19 (88,50)	0,829
Triglicérides (mg/dL), média ± DP (mediana)	95,70 ± 57,20 (81,00)	68,67 ± 26,52 (63,00)	0,002
Glicemia (mg/dL), média ± DP (mediana)	111,62 ± 29,65 (101,00)	102,07 ± 36,16 (98,0)	0,010
Insulina (IU/mL), média ± DP (mediana)	16,87 ± 16,85 (12,10)	10,17 ± 9,45 (6,66)	0,006
Hemoglobina Glicosilada (%), média ± DP (mediana)	6,16 ± 1,27 (6,00)	5,48 ± 1,02 (5,35)	<0,001
HOMA-IR, média ± DP (mediana)	5,00 ± 5,98 (3,18)	2,67 ± 2,89 (1,40)	0,003
Proteína C reativa, média ± DP (mediana)	5,54 ± 5,78 (3,50)	7,20 ± 8,48 (3,50)	0,544

DP=desvio padrão; HOMA-IR = Modelo de Avaliação da Homeostase para Resistência à Insulina.

Pacientes com níveis de adiponectina acima do tercil superior apresentaram menores medianas de glicemia de jejum (98,00 mg/dL vs. 101,00 mg/dL, P = 0,010), hemoglobina glicosilada (5,35% vs. 6,16%, P < 0,001), insulina de jejum (6,66 UI/mL vs. 12,10 UI/mL, P = 0,006) e HOMA-IR (1,40 vs. 3,18, P = 0,003).

Figura 6 – Níveis de creatinina em relação à adiponectina dividida em tercís conforme o sexo ($P = 0,003$)

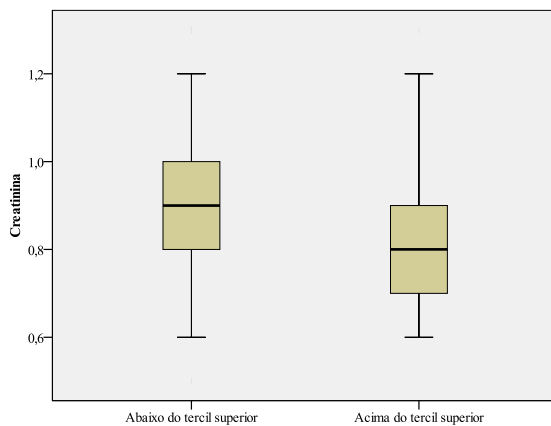


Figura 7 – Valores de taxa de filtração glomerular em relação à adiponectina dividida em tercís conforme o sexo ($P = 0,007$)

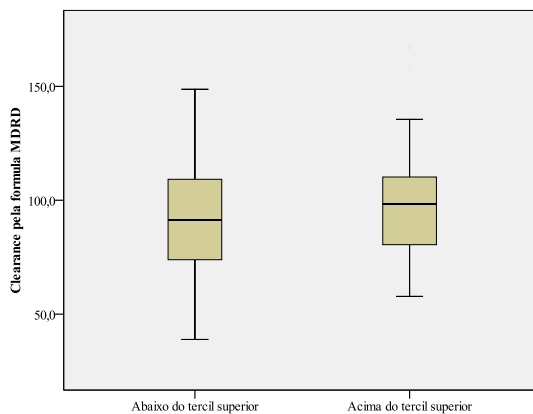


Figura 8 – Níveis de glicemia em relação à adiponectina dividida em tercís conforme o sexo ($P = 0,010$)

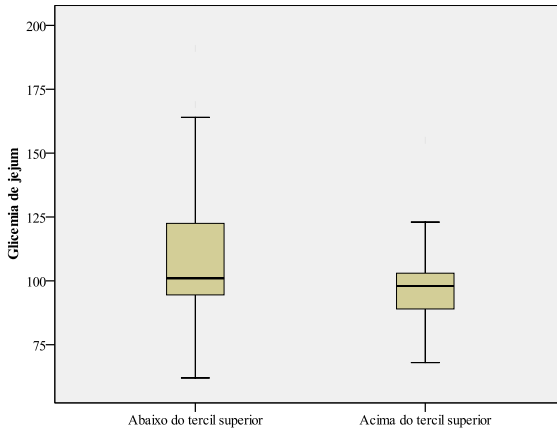


Figura 9 – Níveis de hemoglobina glicosilada em relação à adiponectina dividida em tercís conforme o sexo ($P = <0,001$)

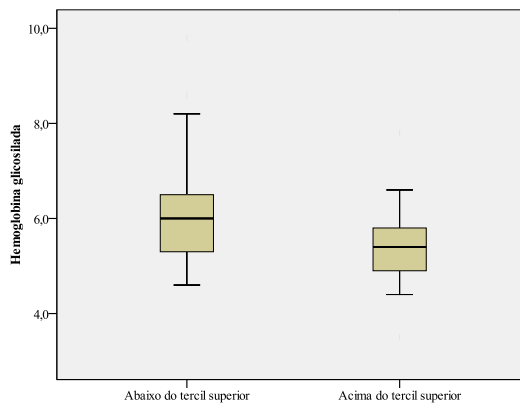


Figura 10 – Níveis de insulina em relação à adiponectina dividida em tercís conforme o sexo ($P = 0,006$)

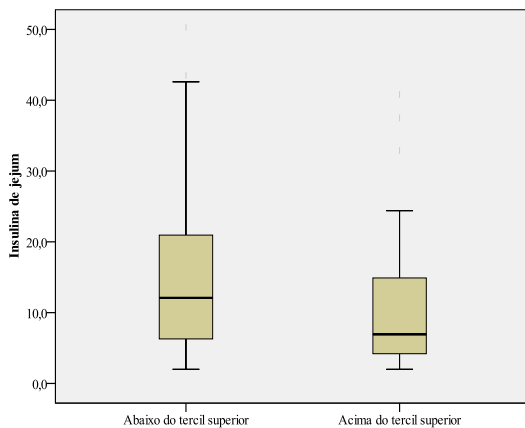
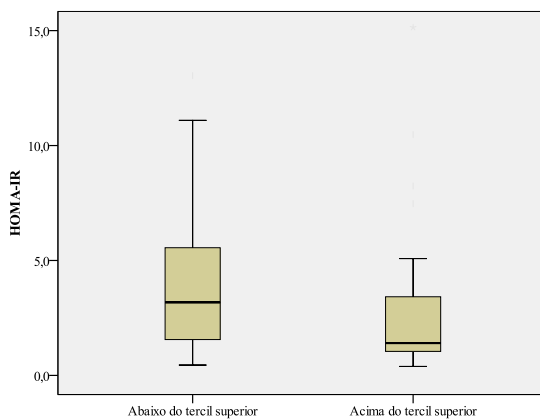


Figura 11- Valores de HOMA-IR em relação à adiponectina dividida em tercís conforme o sexo ($P = 0,003$)



Valores mais elevados de colesterol HDL ($55,20 \pm 17,39$ mg/dL vs. $47,63 \pm 15,16$ mg/dL, $P = 0,013$) e menor mediana de triglicéridos ($63,00$ mg/dL vs. $81,00$ mg/dL, $P = 0,002$) foram observados nos indivíduos com níveis de adiponectina mais elevados. Não foram observadas diferenças em relação às demais variáveis laboratoriais estudadas.

Figura 12 – Níveis de HDL em relação à adiponectina dividida em tercís conforme o sexo ($P = 0,013$)

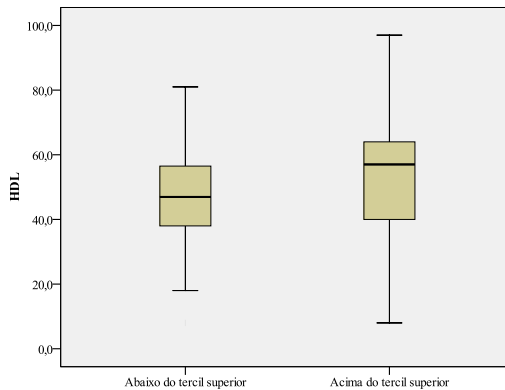
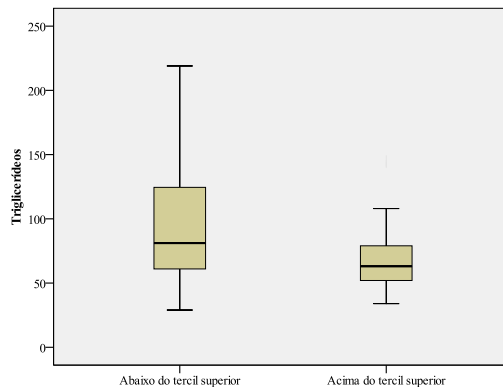


Figura 13 – Níveis de triglicéridos em relação à adiponectina dividida em tercís conforme o sexo ($P = 0,002$)



5.6 ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA DOS FATORES ASSOCIADOS A NÍVEIS DE ADIPONECTINA ACIMA DO TERCIL SUPERIOR

As seguintes variáveis com $P < 0,050$ foram incluídas na análise de regressão logística múltipla: diabetes mellitus, etilismo prévio, tabagismo atual, IMC, Child-Pugh, taxa de filtração glomerular estimada, HOMA-IR, colesterol HDL e triglicerídeos. As variáveis glicemia, hemoglobina glicosilada e insulina de jejum não foram incluídas pela dependência com o HOMA-IR; e as variáveis bilirrubina direta e albumina, pela dependência com a classificação de Child-Pugh. Também foi feita a opção pela inclusão da estimativa da taxa de filtração glomerular e não dos níveis de creatinina na análise multivariada. Os níveis de adiponectina acima do tercil superior se associaram de forma independente à classificação de Child-Pugh B/C (OR 4,922, IC 95% 1,952 - 12,413, $P = 0,001$), maior taxa de filtração glomerular estimada (OR 1,025, IC 95% 1,006 - 1,045, $P = 0,012$), menor HOMA-IR (OR 0,833, IC 95% 0,722 - 0,962, $P = 0,013$) e ao tabagismo atual (OR 0,249, IC 95% 0,082 - 0,753, $P = 0,014$), conforme a Tabela 11.

Tabela 11 - Análise de regressão logística múltipla dos fatores associados a níveis de adiponectina acima do tercil superior

Variáveis	OR	IC 95%	P
Tabagismo atual	0,249	0,082 – 0,753	0,014
HOMA-IR	0,833	0,722 – 0,962	0,013
TFG	1,025	1,006 – 1,045	0,012
Child-Pugh B/C	4,922	1,952 – 12,413	0,001

OR = *odds ratio*; IC 95%= intervalo de confiança de 95%; HOMA-IR = Modelo de Avaliação da Homeostase para Resistência à Insulina; TFG = taxa de filtração glomerular.

6 DISCUSSÃO

Pacientes portadores de cirrose hepática apresentam um grande espectro de distúrbios metabólicos e a interação entre os diferentes aspectos dessas alterações ainda não se encontra completamente estabelecida. Apesar da associação demonstrada na literatura entre resistência insulínica e cirrose, estudos mostram níveis de adiponectina mais elevados nos cirróticos do que nos controles (150, 167). O impacto da resistência insulínica, das variáveis relacionadas à composição corporal e do estado nutricional sobre os níveis de adiponectina em cirróticos ainda é desconhecido.

Apesar de não haver parâmetros de referência normais para os níveis de adiponectina, os valores observados no presente estudo foram mais elevados que em avaliações prévias que incluíram a população geral (115, 168, 169). Nesses estudos, os níveis médios de adiponectina variaram entre 7,28 µg/mL e 12,83 µg/mL, o que contrasta com os valores médios observados no presente estudo (24,26 µg/mL). Outros estudos envolvendo portadores de cirrose hepática obtiveram resultados semelhantes, com níveis de adiponectina mais elevados em cirróticos em relação a controles saudáveis (150, 167) e a portadores de doenças hepáticas sem cirrose (144, 154). Um estudo que incluiu 70 portadores de cirrose e 20 controles demonstrou níveis mais elevados de adiponectina nos cirróticos ($15,1 \pm 12,14$ µg/mL vs. $4,7 \pm 4,48$ µg/mL) (150). Outro estudo envolvendo 232 pacientes com doenças hepáticas crônicas de diferentes etiologias, incluindo 45 cirróticos, demonstrou níveis de adiponectina circulantes significativamente maiores em pacientes com cirrose quando comparados a pacientes sem cirrose ($18,6 \pm 3,5$ µg/mL vs. $8,4 \pm 6,1$ µg/mL) (154).

Neste estudo, níveis significativamente mais elevados de adiponectina foram observados nas mulheres em relação aos homens ($31,20 \pm 18,32$ µg/mL vs. $21,00 \pm 12,57$ µg/mL, $P < 0,001$), o que está de acordo com a maioria dos estudos prévios (132, 140, 170). Tal fato pode ser explicado pelo efeito androgênico, visto que em homens já foi demonstrado que a testosterona seletivamente reduz os níveis de adiponectina de alto peso molecular ao inibir sua secreção pelos adipócitos (74, 171). Desta forma, ao se estudar os fatores associados aos níveis de adiponectina, foi optado pela sua categorização em tercils de acordo com o sexo, com a finalidade de corrigir o efeito do gênero sobre seus níveis séricos.

Na análise bivariada, níveis de adiponectina acima do tercil superior se associaram à menor proporção de portadores de diabetes

mellitus, de etilismo prévio e de tabagismo atual, maior proporção de indivíduos classificados como Child-Pugh B/C, menor IMC, menores níveis de albumina, creatinina, triglicerídeos, glicemia, insulina, hemoglobina glicosilada, HOMA-IR e maiores níveis de bilirrubina direta, colesterol-HDL e maior taxa de filtração glomerular estimada. No entanto, na análise de regressão logística múltipla, apenas as variáveis classificação de Child-Pugh B/C, maior taxa de filtração glomerular estimada, menor HOMA-IR e tabagismo atual se associaram de forma independente a níveis mais elevados de adiponectina.

A relação entre a gravidade da doença hepática e os níveis séricos de adiponectina foi demonstrada por outros estudos. Em indivíduos não cirróticos, a hipoadiponectinemia foi associada à presença de esteatose e atividade inflamatória mais intensa na hepatite C (136, 138) e progressão para NASH e fibrose na DHENA (123, 124). Paradoxalmente, na cirrose, níveis mais elevados de adiponectina se associam à maior gravidade da doença hepática (153, 167). Assim como no presente estudo, estudos de outros autores demonstraram maiores níveis de adiponectina em pacientes classificados como Child-Pugh B e C, em relação aos Child-Pugh A (153, 167). No entanto, um estudo que avaliou 70 portadores de cirrose não encontrou relação entre adiponectinemia e classificação de Child-Pugh (150). Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a elevação dos níveis de adiponectina com a progressão da fibrose hepática, entre eles o desequilíbrio entre produção de adiponectina pelos adipócitos e o metabolismo hepático (167), o aumento na produção de adiponectina pelas células estelares hepáticas (112), mecanismos anti-inflamatórios (172) e a redução na excreção biliar (146). No entanto, recentes evidências que sugerem a participação dos ácidos biliares no processo de liberação da adiponectina pelos adipócitos expõem uma nova via que pode justificar tal fenômeno (149).

Tendo como base o fato de os níveis de adiponectina estarem elevadas nos pacientes com cirrose de diversas etiologias, van der Poorten *et al.* investigaram o papel desta adipocina na NASH avançada (149). Os autores hipotetizaram que os níveis relativamente elevados de adiponectina em pacientes com NASH avançada compensados estão associados de forma significativa à redução do conteúdo de gordura hepática, independentemente de fatores metabólicos ou da disfunção hepática, sendo provavelmente responsáveis pelo fenômeno conhecido como “*burnt-out* NASH” (149). A provável causa para elevação dos níveis de adiponectina nos casos de NASH avançada seria uma “comunicação” entre hepatócito-adipócito mediada pelos ácidos biliares,

que estão elevados nas doenças hepáticas avançadas (149, 173). Esta hipótese foi corroborada por um experimento realizado no mesmo estudo, no qual, ao serem tratados com agonistas dos receptores dos ácidos biliares (Fexamina e ácido taurolitocólico), adipócitos diferenciados 3T3-L1 apresentaram um aumento da secreção de adiponectina superior a 10 vezes(149). Estes dados fornecem dados sobre a relação entre fígado e tecido adiposo e também servem como base para a busca de novos alvos terapêuticos na DHENA. No presente estudo, os níveis de ácidos biliares totais não se associaram à adiponectinemia. Como demonstrado também no estudo de van der Poorten *et al.*, os níveis de adiponectina parecem se correlacionar apenas com os ácidos desoxicólico e desoxicólico conjugado por glicina, mas não com as demais formas de ácidos biliares (149), o que pode justificar os resultados aqui apresentados.

No presente estudo, os níveis de adiponectina não se associaram à presença de complicações atuais da cirrose, como a ascite e encefalopatia hepática. Curiosamente, estas são duas variáveis presentes na classificação de Child-Pugh, o que sugere um maior impacto das variáveis laboratoriais (RNI, albumina e bilirrubina) da referida classificação sobre a adiponectinemia. De fato, na análise bivariada, menores níveis de albumina e maiores de bilirrubina se associaram à adiponectina acima do tercil superior. Outros estudos não encontraram associação entre as complicações da cirrose e os níveis de adiponectina (146, 150), corroborando os achados aqui relatados. O escore MELD, que inclui os exames creatinina, RNI e bilirrubina, é outra ferramenta amplamente utilizada para avaliação da gravidade da cirrose hepática (8, 174). É provável que a ausência de associação entre o MELD e os níveis de adiponectina observados neste estudo seja decorrente da relação inversa observada entre a creatinina e adiponectina, o que teoricamente pode ter anulado o impacto das demais variáveis mais diretamente relacionadas à disfunção hepática.

Em pacientes não cirróticos, a associação entre adiponectina e resistência à insulina é bem conhecida. A adiponectina possui um importante papel no metabolismo da glicose e lipídeos com propriedades antiaterogênicas, antidiabéticas e anti-inflamatórias, atuando na regulação da glicose e no catabolismo de gorduras (71). Seus níveis plasmáticos se correlacionam negativamente com adiposidade, RI e síndrome metabólica, e positivamente com sensibilidade à insulina (175). No presente estudo, indivíduos com adiponectina acima do tercil superior apresentaram menor HOMA-IR quando comparados aos demais pacientes. Estes achados contradizem a maioria dos estudos que

indicam que o aumento dos níveis de adiponectina na cirrose ocorre independentemente dos parâmetros de composição corporal e metabólicos, incluindo o HOMA-IR (146, 150, 153, 167). Em pacientes com doença hepática crônica, uma redução progressiva na sensibilidade à insulina em paralelo à progressão da doença foi descrita (176). É provável que este fato se deva à hiperinsulinemia crônica decorrente da extração hepática diminuída, secreção de insulina reforçada e presença de *shunts* portossistêmicos (177, 178). No entanto, no presente estudo, os valores de HOMA-IR foram semelhantes quando os indivíduos classificados como Child-Pugh A foram comparados aos Child-Pugh B/C. Apesar de este fator provavelmente estar relacionado ao pequeno número de pacientes com doença hepática mais avançada (Child-Pugh C), a presença de associação de níveis elevados de adiponectina com menor HOMA-IR e doença mais avançada de forma independente corroboram o papel da resistência insulínica como determinante da adiponectinemia também em cirróticos.

Foi observada, também, uma associação entre maior TFG estimada pela fórmula MDRD e níveis de adiponectina acima do tercil superior. A relação entre adiponectina e função renal é complexa e paradoxal, e não foram encontrados na literatura dados referentes ao impacto da TFG sobre os níveis de adiponectina em cirróticos. Uma relação inversa entre TFG e níveis de adiponectina circulantes já foi demonstrada em pacientes diabéticos onde os níveis de adiponectina aumentam com a duração da doença e alterações da função renal (179). Apesar de maiores níveis de adiponectina estarem relacionados a menores TFGs em pacientes com disfunção renal (180), esta associação não parece ocorrer nos indivíduos com TFG acima de 60 ml/min/1,73m² (181). De fato, um estudo japonês demonstrou associação positiva entre adiponectina de alto peso molecular e taxa de filtração glomerular na população geral sem doença renal, sugerindo o papel da adiponectina como protetor da função renal (182). Esses dados justificam os achados deste estudo, uma vez que a grande maioria dos pacientes (91%) apresentou TFG acima de 60 ml/min/1,73m².

Uma relação inversa entre níveis de adiponectina acima do tercil superior e tabagismo atual também foi observada. Embora essa relação em cirróticos ainda não tenha sido estudada, hábitos e comportamentos considerados saudáveis parecem elevar os níveis de adiponectina (83, 93). Um estudo japonês mostrou que o tabagismo é independentemente associado à hipoadiponectinemia em homens, corroborando os achados observados no presente estudo (183). Foi demonstrado experimentalmente que o estresse oxidativo e a nicotina

reduzem a expressão e secreção de adiponectina nos adipócitos de ratos de uma forma dose-dependente (184). Baseado nos fatos de que o tabagismo induz fatores inflamatórios (TNF- α , IL-6, fibrinogênio) considerados fatores de risco para aterosclerose e doenças cardiovasculares (185, 186) e que a adiponectina inibe a transformação de macrófagos a células espumosas com efeito antiaterogênico (104), já foi sugerido que os hábitos de vida podem modular de forma independente os níveis de adiponectina.

Além de prevalente, estudos demonstram que a desnutrição em cirróticos afeta negativamente a sobrevida (13-17, 21). Apesar das diversas dificuldades na avaliação nutricional em portadores de cirrose, o modelo de avaliação nutricional global modificada para cirróticos do *Royal Free Hospital*, utilizado no presente estudo, apresenta excelente reprodutibilidade e validade e é recomendado como método padrão na avaliação do estado nutricional (25). Com este método, constatou-se que a prevalência de desnutrição nesta amostra foi de 48%, o que está de acordo com estudos prévios (16, 22, 187, 188). A relação entre níveis de adiponectina e estado nutricional é pouco conhecida e ainda não havia sido estudada em cirróticos. No entanto, em pacientes com doença renal, a desnutrição foi associada à maiores níveis de adiponectina (189), e níveis significativamente mais elevados desta adipocina foram observados em portadores de anorexia nervosa quando comparados a controles com pessoas saudáveis (190, 191). Entretanto, no presente estudo não foram observadas associações entre adiponectinemia e desnutrição.

Algumas limitações do estudo merecem ser discutidas. Em primeiro lugar, o pequeno número de pacientes classificados como Child-Pugh C pode limitar a capacidade de extrapolação dos resultados. Entretanto, os pacientes incluídos provavelmente refletem bem as características dos cirróticos em acompanhamento ambulatorial, que são, na sua maioria, Child-Pugh A e B. Além disso, ainda que o número de indivíduos Child-Pugh C tenha sido reduzido, 33% da amostra apresentava antecedente de ascite e sangramento por varizes (Estádio 5 de D'Amico) indicando significativa gravidade da doença. Outro fator limitante foi a dosagem apenas da adiponectina total, o que não nos permitiu identificar os padrões e fatores associados às demais isoformas desta adipocina (trimérica, hexamérica e multimérica) na cirrose. De forma semelhante, não é possível descartar o impacto dos subtipos de ácidos biliares sobre os níveis de adiponectina. Ainda que interessantes, essas avaliações estavam fora do escopo do trabalho. Por último, a utilização de modelos indiretos e não dos testes padrão-ouro para

estimativa da TFG e da resistência insulínica (HOMA-IR) poderia limitar a interpretação dos resultados. No entanto, além da complexidade das técnicas padrão-ouro (técnica do clamp euglicêmico e hiperinsulinêmico, e depuração de insulina), as fórmulas utilizadas neste estudo são amplamente recomendadas e estão de acordo com a maioria das publicações.

7 CONCLUSÕES

Neste estudo em cirróticos, ficou demonstrado que os níveis elevados de adiponectina se associaram de forma independente à maior gravidade da doença hepática, menor resistência à insulina, ausência de tabagismo e maior taxa de filtração glomerular, mas não às variáveis relacionadas à composição corporal e ao estado nutricional. Esses achados sugerem um mecanismo independente no qual a disfunção hepática exerceria efeito regulatório sobre a liberação e/ou degradação da adiponectina circulante.

REFERÊNCIAS

1. Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology* 2006;44:521-526.
2. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-1374.
3. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-662.
4. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008;134:1655-1669.
5. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, McCaughan GW, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology* 2003;125:1695-1704.
6. Parise ER. Cirrose Hepática. In: *Conduitas em Gastroenterologia. Federação Brasileira de Gastroenterologia*. 2004;Revinter; RJ: 2004: 542-546.
7. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. *Med Clin North Am* 2009;93:787-799, vii.
8. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:110-122.
9. Carvalho EM IM, Lima PA, Machado CS, Biagini AP, Massarollo PCB. . Força muscular e mortalidade na lista de espera de transplante de fígado. *Rev. Bras. Fisioter.* 2008;12:235-240.
10. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649.
11. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.
12. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Senzolo M, Goodier DW, Nair D, Thomas M, et al. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. *Liver Transpl* 2007;13:523-529.
13. Johnson TM, Overgard EB, Cohen AE, DiBaise JK. Nutrition assessment and management in advanced liver disease. *Nutr Clin Pract* 2013;28:15-29.

14. Figueiredo FA, De Mello Perez R, Kondo M. Effect of liver cirrhosis on body composition: evidence of significant depletion even in mild disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:209-216.
15. McCullough AJ. Malnutrition in liver disease. *Liver Transpl* 2000;S85-96.
16. Carvalho L, Parise ER. Evaluation of nutritional status of nonhospitalized patients with liver cirrhosis. *Arq Gastroenterol* 2006;43:269-274.
17. Maio R, Dichi JB, Burini RC. [Sensibility of anthropometric-laboratory markers of protein-energy malnutrition in cirrhotic patients]. *Arq Gastroenterol* 2004;41:93-99.
18. Gottschall CB, Alvares-da-Silva MR, Camargo AC, Burtett RM, da Silveira TR. [Nutritional assessment in patients with cirrhosis: the use of indirect calorimetry]. *Arq Gastroenterol* 2004;41:220-224.
19. Singal AK, Charlton MR. Nutrition in alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2012;16:805-826.
20. Ritter L, Gazzola J. [Nutritional evaluation of the cirrhotic patient: an objective, subjective or multicompartmental approach?]. *Arq Gastroenterol* 2006;43:66-70.
21. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, Caregaro L. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2001;17:445-450.
22. Roongpisuthipong C, Sobhonslidsuk A, Nantiruj K, Songchitsomboon S. Nutritional assessment in various stages of liver cirrhosis. *Nutrition* 2001;17:761-765.
23. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? 1987. Classical article. *Nutr Hosp* 2008;23:400-407.
24. Yamauti AK, Ochiai ME, Bifulco PS, de Araujo MA, Alonso RR, Ribeiro RH, Pereira-Barretto AC. Subjective global assessment of nutritional status in cardiac patients. *Arq Bras Cardiol* 2006;87:772-777.
25. Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT, Morris RW. Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:823-835.
26. Figueiredo FA, Dickson ER, Pasha TM, Porayko MK, Therneau TM, Malinchoc M, DiCecco SR, et al. Utility of standard nutritional parameters in detecting body cell mass depletion in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2000;6:575-581.
27. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia,

- and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
28. Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2006;50:208-215.
29. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-1428.
30. Matsuda M. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:79-86.
31. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
32. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667-687.
33. White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2008;49:831-844.
34. Fartoux L, Pujol-Robert A, Guechot J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2005;54:1003-1008.
35. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-923.
36. Nkontchou G, Bastard JP, Zioli M, Aout M, Cosson E, Ganne-Carrie N, Grando-Lemaire V, et al. Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:827-833.
37. Holstein A, Hinze S, Thiessen E, Plaschke A, Egberts EH. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:677-681.
38. Deschenes M, Somberg KA. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on glycemic control in cirrhotic patients with diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1998;93:483.
39. McCullough AJ, Tavill AS. Disordered energy and protein metabolism in liver disease. *Semin Liver Dis* 1991;11:265-277.
40. Swarbrick MM, Havel PJ. Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans. *Metab Syndr Relat Disord* 2008;6:87-102.

41. Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev* 2002;60:S1-14; discussion S68-84, 85-17.
42. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-289.
43. White RT, Damm D, Hancock N, Rosen BS, Lowell BB, Usher P, Flier JS, et al. Human adiponin is identical to complement factor D and is expressed at high levels in adipose tissue. *J Biol Chem* 1992;267:9210-9213.
44. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-312.
45. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307:426-430.
46. Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol* 1999;10:19-29.
47. Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, Yamashita S, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med* 1996;2:800-803.
48. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-26749.
49. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-10703.
50. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 1996;120:803-812.
51. Saito K, Tobe T, Minoshima S, Asakawa S, Sumiya J, Yoda M, Nakano Y, et al. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene* 1999;229:67-73.
52. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:2005-2010.
53. Tsao TS, Tomas E, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Ruderman NB, Heuser JE, et al. Role of disulfide bonds in Acrp30/adiponectin

structure and signaling specificity. Different oligomers activate different signal transduction pathways. *J Biol Chem* 2003;278:50810-50817.

54. Neumeier M, Weigert J, Schaffler A, Wehrwein G, Muller-Ladner U, Scholmerich J, Wrede C, et al. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. *J Leukoc Biol* 2006;79:803-808.

55. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003;26:2442-2450.

56. Tsao TS, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Lodish HF. Oligomerization state-dependent activation of NF-kappa B signaling pathway by adipocyte complement-related protein of 30 kDa (Acrp30). *J Biol Chem* 2002;277:29359-29362.

57. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, Wagner JA, et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004;279:12152-12162.

58. Kusminski CM, McTernan PG, Schraw T, Kos K, O'Hare JP, Ahima R, Kumar S, et al. Adiponectin complexes in human cerebrospinal fluid: distinct complex distribution from serum. *Diabetologia* 2007;50:634-642.

59. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-769.

60. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:10308-10313.

61. Halberg N, Schraw TD, Wang ZV, Kim JY, Yi J, Hamilton MP, Luby-Phelps K, et al. Systemic fate of the adipocyte-derived factor adiponectin. *Diabetes* 2009;58:1961-1970.

62. Mao X, Kikani CK, Riojas RA, Langlais P, Wang L, Ramos FJ, Fang Q, et al. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and function. *Nat Cell Biol* 2006;8:516-523.

63. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8:1288-1295.

64. Cheng KK, Lam KS, Wang Y, Huang Y, Carling D, Wu D, Wong C, et al. Adiponectin-induced endothelial nitric oxide synthase

activation and nitric oxide production are mediated by APPL1 in endothelial cells. *Diabetes* 2007;56:1387-1394.

65. Kubota N, Yano W, Kubota T, Yamauchi T, Itoh S, Kumagai H, Kozono H, et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab* 2007;6:55-68.

66. Shibata R, Ouchi N, Ito M, Kihara S, Shiojima I, Pimentel DR, Kumada M, et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med* 2004;10:1384-1389.

67. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116:1784-1792.

68. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-946.

69. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-1301.

70. Lopez-Bermejo A, Botas P, Funahashi T, Delgado E, Kihara S, Ricart W, Fernandez-Real JM. Adiponectin, hepatocellular dysfunction and insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:256-263.

71. Tsao TS, Lodish HF, Fruebis J. ACRP30, a new hormone controlling fat and glucose metabolism. *Eur J Pharmacol* 2002;440:213-221.

72. Gavrilu A, Peng CK, Chan JL, Mietus JE, Goldberger AL, Mantzoros CS. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2838-2843.

73. Nilsson L, Binart N, Bohlooly YM, Bramnert M, Egecioglu E, Kindblom J, Kelly PA, et al. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;331:1120-1126.

74. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002;51:2734-2741.

75. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007;130:456-469.

76. Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M, Matsuzawa Y, Brichard SM. Pre- and post-translational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *Biochem J* 2002;367:677-685.
77. Fallo F, Scarda A, Sonino N, Paoletta A, Boscaro M, Pagano C, Federspil G, et al. Effect of glucocorticoids on adiponectin: a study in healthy subjects and in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004;150:339-344.
78. Martinez EC FM, Anjos LA. Influencia do estado nutricional e do VO₂max nos níveis de adiponectina em homens acima de 35 anos. *Arq Bras Cardiol* 2011;96:471-476.
79. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83.
80. Pannacciulli N, Vettor R, Milan G, Granzotto M, Catucci A, Federspil G, De Giacomo P, et al. Anorexia nervosa is characterized by increased adiponectin plasma levels and reduced nonoxidative glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1748-1752.
81. Mather KJ, Funahashi T, Matsuzawa Y, Edelstein S, Bray GA, Kahn SE, Crandall J, et al. Adiponectin, change in adiponectin, and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2008;57:980-986.
82. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, Nagai M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004;68:975-981.
83. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-3819.
84. Moschen AR, Molnar C, Wolf AM, Weiss H, Graziadei I, Kaser S, Ebenbichler CF, et al. Effects of weight loss induced by bariatric surgery on hepatic adipocytokine expression. *J Hepatol* 2009;51:765-777.
85. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007;117:175-184.
86. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-1808.

87. Tilg H, Hotamisligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology* 2006;131:934-945.
88. Kamada Y, Takehara T, Hayashi N. Adipocytokines and liver disease. *J Gastroenterol* 2008;43:811-822.
89. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1752-1761.
90. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett* 2006;580:2917-2921.
91. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;302:179-188.
92. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Wang JP, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:376-380.
93. Costa MC, Brito LL, Barbosa PJ, Lessa I. [Adiponectin and low cardiometabolic risk in obese women]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011;55:146-154.
94. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, Wadwa P, Snell-Bergeon JK, Dabelea D, Hokanson JE, et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation* 2005;111:747-753.
95. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M, Ouchi N, et al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 2002;51:2325-2328.
96. Gupta AC, Misra R, Sakhuja P, Singh Y, Basir SF, Sarin SK. Association of adiponectin gene functional polymorphisms (-11377C/G and +45T/G) with nonalcoholic fatty liver disease. *Gene* 2012;496:63-67.
97. Yalniz M, Bahcecioglu IH, Ataseven H, Ustundag B, Ilhan F, Poyrazoglu OK, Erensoy A. Serum adipokine and ghrelin levels in nonalcoholic steatohepatitis. *Mediators Inflamm* 2006;2006:34295.
98. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-1110.

99. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;25:108-111.
100. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, Powell EE. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999;29:1215-1219.
101. Moschen AR, Wieser V, Tilg H. Adiponectin: key player in the adipose tissue-liver crosstalk. *Curr Med Chem* 2012;19:5467-5473.
102. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003;112:91-100.
103. Kamada Y, Tamura S, Kiso S, Matsumoto H, Saji Y, Yoshida Y, Fukui K, et al. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. *Gastroenterology* 2003;125:1796-1807.
104. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057-1063.
105. Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kaneko K, Okazaki Y, Bardeesy N, et al. Adiponectin suppresses hepatic SREBP1c expression in an AdipoR1/LKB1/AMPK dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;382:51-56.
106. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, Yoshimatsu H. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology* 2004;40:177-184.
107. Matsumoto H, Tamura S, Kamada Y, Kiso S, Fukushima J, Wada A, Maeda N, et al. Adiponectin deficiency exacerbates lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced liver injury in mice. *World J Gastroenterol* 2006;12:3352-3358.
108. Wolf AM, Wolf D, Avila MA, Moschen AR, Berasain C, Enrich B, Rumpold H, et al. Up-regulation of the anti-inflammatory adipokine adiponectin in acute liver failure in mice. *J Hepatol* 2006;44:537-543.
109. Mandal P, Park PH, McMullen MR, Pratt BT, Nagy LE. The anti-inflammatory effects of adiponectin are mediated via a heme oxygenase-1-dependent pathway in rat Kupffer cells. *Hepatology* 2010;51:1420-1429.

110. Nepal S, Kim MJ, Subedi A, Lee ES, Yong CS, Kim JA, Kang W, et al. Globular adiponectin inhibits ethanol-induced apoptosis in HepG2 cells through heme oxygenase-1 induction. *Biochem Pharmacol* 2012;84:974-983.
111. Sennello JA, Fayad R, Morris AM, Eckel RH, Asilmaz E, Montez J, Friedman JM, et al. Regulation of T cell-mediated hepatic inflammation by adiponectin and leptin. *Endocrinology* 2005;146:2157-2164.
112. Ding X, Saxena NK, Lin S, Xu A, Srinivasan S, Anania FA. The roles of leptin and adiponectin: a novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology. *Am J Pathol* 2005;166:1655-1669.
113. Adachi M, Brenner DA. High molecular weight adiponectin inhibits proliferation of hepatic stellate cells via activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase. *Hepatology* 2008;47:677-685.
114. Shafiei MS, Shetty S, Scherer PE, Rockey DC. Adiponectin regulation of stellate cell activation via PPARgamma-dependent and -independent mechanisms. *Am J Pathol* 2011;178:2690-2699.
115. Kamada Y, Nakamura T, Funahashi T, Ryo M, Nishizawa H, Okauchi Y, Fukushima J, et al. Visceral obesity and hypoadiponectinemia are significant determinants of hepatic dysfunction: An epidemiologic study of 3827 Japanese subjects. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:995-1000.
116. Kazumi T, Kawaguchi A, Hirano T, Yoshino G. Serum alanine aminotransferase is associated with serum adiponectin, C-reactive protein and apolipoprotein B in young healthy men. *Horm Metab Res* 2006;38:119-124.
117. Kim JA, Kim SM, Yoon D. The relationship between gamma-glutamyltransferase and adiponectin in nonalcoholic women. *Metabolism* 2007;56:578-582.
118. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006;40 Suppl 1:S5-10.
119. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-1231.
120. Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG, Zavos C, Kountouras J. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2011;60:313-326.
121. Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons-Romero F, Ebenbichler CF, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005;54:117-121.

122. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004;40:46-54.
123. Musso G, Gambino R, Biroli G, Carello M, Faga E, Pacini G, De Michieli F, et al. Hypoadiponectinemia predicts the severity of hepatic fibrosis and pancreatic Beta-cell dysfunction in nondiabetic nonobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2438-2446.
124. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Scala L, Zenari L, Falezza G. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:679-683.
125. Savvidou S, Hytioglou P, Orfanou-Koumerkeridou H, Panderis A, Frantzoulis P, Goulis J. Low serum adiponectin levels are predictive of advanced hepatic fibrosis in patients with NAFLD. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:765-772.
126. Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, Federspil G, et al. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 2005;152:113-118.
127. Gastaldelli A, Harrison S, Belfort-Aguiar R, Hardies J, Balas B, Schenker S, Cusi K. Pioglitazone in the treatment of NASH: the role of adiponectin. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:769-775.
128. Liu S, Wu HJ, Zhang ZQ, Chen Q, Liu B, Wu JP, Zhu L. The ameliorating effect of rosiglitazone on experimental nonalcoholic steatohepatitis is associated with regulating adiponectin receptor expression in rats. *Eur J Pharmacol* 2011;650:384-389.
129. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Sponseller CA, Hampton K, Bacon BR. Interim results of a pilot study demonstrating the early effects of the PPAR-gamma ligand rosiglitazone on insulin sensitivity, aminotransferases, hepatic steatosis and body weight in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2003;38:434-440.
130. Sun K, Wang Q, Huang XH. PPAR gamma inhibits growth of rat hepatic stellate cells and TGF beta-induced connective tissue growth factor expression. *Acta Pharmacol Sin* 2006;27:715-723.
131. Palmer C, Hampartzoumian T, Lloyd A, Zekry A. A novel role for adiponectin in regulating the immune responses in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2008;48:374-384.
132. Liu CJ, Chen PJ, Jeng YM, Huang WL, Yang WS, Lai MY, Kao JH, et al. Serum adiponectin correlates with viral characteristics but

not histologic features in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;43:235-242.

133. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P, Carulli N, Ruggiero G, Day CP. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 2004;126:586-597.

134. Jonsson JR, Moschen AR, Hickman IJ, Richardson MM, Kaser S, Clouston AD, Powell EE, et al. Adiponectin and its receptors in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;43:929-936.

135. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, Giostra E, Male PJ, Mentha G, Spahr L, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol* 2000;33:106-115.

136. Petit JM, Minello A, Jooste V, Bour JB, Galland F, Duvillard L, Verges B, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to steatosis in hepatitis C virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2240-2243.

137. Zografos TA, Liaskos C, Rigopoulou EI, Togousidis E, Makaritsis K, Germenis A, Dalekos GN. Adiponectin: a new independent predictor of liver steatosis and response to IFN-alpha treatment in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2008;103:605-614.

138. Latif HA, Assal HS, Mahmoud M, Rasheed WI. Role of serum adiponectin level in the development of liver cirrhosis in patients with hepatitis C virus. *Clin Exp Med* 2011;11:123-129.

139. Chang ML, Yeh HC, Tsou YK, Wang CJ, Cheng HY, Sung CM, Ho YP, et al. HCV core-induced nonobese hepatic steatosis is associated with hypoadiponectinemia and is ameliorated by adiponectin administration. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1474-1480.

140. Corbetta S, Redaelli A, Pozzi M, Bovo G, Ratti L, Redaelli E, Pellegrini C, et al. Fibrosis is associated with adiponectin resistance in chronic hepatitis C virus infection. *Eur J Clin Invest* 2011;41:898-905.

141. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA, Purdie DM, Prins JB, Ash S, Jonsson JR, et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002;51:89-94.

142. Siagris D, Vafiadis G, Michalaki M, Lekkou A, Starakis I, Makri M, Margaritis V, et al. Serum adiponectin in chronic hepatitis C and B. *J Viral Hepat* 2007;14:577-583.

143. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Hadziyannis E, Georgiou A, Kafiri G, Tiniakos DG, Manesis EK, et al. Serum adipokine levels in chronic liver diseases: association of resistin levels with fibrosis severity. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1128-1136.

144. Hui CK, Zhang HY, Lee NP, Chan W, Yueng YH, Leung KW, Lu L, et al. Serum adiponectin is increased in advancing liver fibrosis and declines with reduction in fibrosis in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2007;47:191-202.
145. Wong VW, Wong GL, Yu J, Choi PC, Chan AW, Chan HY, Chu ES, et al. Interaction of adipokines and hepatitis B virus on histological liver injury in the Chinese. *Am J Gastroenterol* 2010;105:132-138.
146. Tacke F, Wustefeld T, Horn R, Luedde T, Srinivas Rao A, Manns MP, Trautwein C, et al. High adiponectin in chronic liver disease and cholestasis suggests biliary route of adiponectin excretion in vivo. *J Hepatol* 2005;42:666-673.
147. Chudek J, Adamczak M, Karkoszka H, Budzinski G, Ignacy W, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Plasma adiponectin concentration before and after successful kidney transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:2186-2189.
148. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, Malatino LS, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:134-141.
149. van der Poorten D, Samer CF, Ramezani-Moghadam M, Coulter S, Kacevska M, Schrijnders D, Wu LE, et al. Hepatic fat loss in advanced nonalcoholic steatohepatitis: are alterations in serum adiponectin the cause? *Hepatology* 2013;57:2180-2188.
150. Salman TA, Allam N, Azab GI, Shaarawy AA, Hassouna MM, El-Haddad OM. Study of adiponectin in chronic liver disease and cholestasis. *Hepatol Int* 2010;4:767-774.
151. Floreani A, Variola A, Niro G, Premoli A, Baldo V, Gambino R, Musso G, et al. Plasma adiponectin levels in primary biliary cirrhosis: a novel perspective for link between hypercholesterolemia and protection against atherosclerosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1959-1965.
152. Durazzo M, Niro G, Premoli A, Morello E, Rizzotto ER, Gambino R, Bo S, et al. Type 1 autoimmune hepatitis and adipokines: new markers for activity and disease progression? *J Gastroenterol* 2009;44:476-482.
153. Tietge UJ, Boker KH, Manns MP, Bahr MJ. Elevated circulating adiponectin levels in liver cirrhosis are associated with reduced liver function and altered hepatic hemodynamics. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E82-89.

154. Balmer ML, Joneli J, Schoepfer A, Stickel F, Thormann W, Dufour JF. Significance of serum adiponectin levels in patients with chronic liver disease. *Clin Sci (Lond)* 2010;119:431-436.
155. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E, Gastaldelli A, de Iasio R, Gentilcore E, et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3498-3504.
156. D'Amico G, Villanueva C, Burroughs AK, Dollinger MM, Planas R, Sola R, Cales P, et al. Clinical stages of cirrhosis: a multicenter cohort study of 1858 patients. *Hepatology* 2010;52:329A.
157. Vital signs: current cigarette smoking among adults aged ≥ 18 years with mental illness - United States, 2009-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:81-87.
158. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, Abenavoli L, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915-1922.
159. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-721.
160. Duarte AC. *Semiologia Nutricional*. , 2002.
161. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2540-2545.
162. Biro G, Hulshof KF, Ovesen L, Amorim Cruz JA. Selection of methodology to assess food intake. *Eur J Clin Nutr* 2002;56 Suppl 2:S25-32.
163. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985;39 Suppl 1:5-41.
164. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
165. Ahonen TM, Kautiainen HJ, Keinanen-Kiukaanniemi SM, Kumpusalo EA, Vanhala MJ. Gender difference among smoking, adiponectin, and high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Prev Med* 2008;35:598-601.

166. Boyne MS, Bennett NR, Cooper RS, Royal-Thomas TY, Bennett FI, Luke A, Wilks RJ, et al. Sex-differences in adiponectin levels and body fat distribution: longitudinal observations in Afro-Jamaicans. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90:e33-36.
167. Sohara N, Takagi H, Kakizaki S, Sato K, Mori M. Elevated plasma adiponectin concentrations in patients with liver cirrhosis correlate with plasma insulin levels. *Liver Int* 2005;25:28-32.
168. Patel DA, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W, Berenson GS. Adiponectin and its correlates of cardiovascular risk in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism* 2006;55:1551-1557.
169. Urbina EM, Khoury P, Martin LJ, D'Alessio D, Dolan LM. Gender differences in the relationships among obesity, adiponectin and brachial artery distensibility in adolescents and young adults. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:1118-1125.
170. Zelber-Sagi S, Ratziu V, Zvibel I, Goldiner I, Blendis L, Morali G, Halpern Z, et al. The association between adipocytokines and biomarkers for nonalcoholic fatty liver disease-induced liver injury: a study in the general population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:262-269.
171. Xu A, Chan KW, Hoo RL, Wang Y, Tan KC, Zhang J, Chen B, et al. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem* 2005;280:18073-18080.
172. Kaser S, Moschen A, Kaser A, Ludwiczek O, Ebenbichler CF, Vogel W, Jäschke W, et al. Circulating adiponectin reflects severity of liver disease but not insulin sensitivity in liver cirrhosis. *J Intern Med* 2005;258:274-280.
173. Li T, Chiang JY. Bile Acid signaling in liver metabolism and diseases. *J Lipids* 2012;2012:754067.
174. Lee YH, Hsu CY, Huo TI. Assessing liver dysfunction in cirrhosis: role of the model for end-stage liver disease and its derived systems. *J Chin Med Assoc* 2013;76:419-424.
175. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008;14:741-751.
176. Greco AV, Mingrone G, Favuzzi A, Capristo E, Gniuli D, Addolorato G, Brunani A, et al. Serum leptin levels in post-hepatitis liver cirrhosis. *J Hepatol* 2000;33:38-42.
177. Petrides AS, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in cirrhosis. *J Hepatol* 1989;8:107-114.
178. Petrides AS, Stanley T, Matthews DE, Vogt C, Bush AJ, Lambeth H. Insulin resistance in cirrhosis: prolonged reduction of

hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. *Hepatology* 1998;28:141-149.

179. Looker HC, Krakoff J, Funahashi T, Matsuzawa Y, Tanaka S, Nelson RG, Knowler WC, et al. Adiponectin concentrations are influenced by renal function and diabetes duration in Pima Indians with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4010-4017.

180. Nanayakkara PW, Le Poole CY, Fouque D, van Guldener C, Stehouwer CD, Smulders YM, van Ittersum FJ, et al. Plasma adiponectin concentration has an inverse and a non linear association with estimated glomerular filtration rate in patients with K/DOQI 3 - 5 chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2009;72:21-30.

181. Risch L, Saely C, Hoeffle G, Rein P, Langer P, Gouya G, Marte T, et al. Relationship between glomerular filtration rate and the adipokines adiponectin, resistin and leptin in coronary patients with predominantly normal or mildly impaired renal function. *Clin Chim Acta* 2007;376:108-113.

182. Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, Miki T, Abe M, Kusunoki T, Katoh T, et al. Serum high molecular weight adiponectin is associated with mild renal dysfunction in Japanese adults. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:1141-1148.

183. Tsukinoki R, Morimoto K, Nakayama K. Association between lifestyle factors and plasma adiponectin levels in Japanese men. *Lipids Health Dis* 2005;4:27.

184. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Kida I, Ohishi M, Horio T, Ouchi N, et al. Association of hypoadiponectinemia with smoking habit in men. *Hypertension* 2005;45:1094-1100.

185. de Maat MP, Pietersma A, Kofflard M, Sluiter W, Kluft C. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis* 1996;121:185-191.

186. Frohlich M, Sund M, Lowel H, Imhof A, Hoffmeister A, Koenig W. Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men. Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). *Eur Heart J* 2003;24:1365-1372.

187. Campillo B, Richardet JP, Scherman E, Bories PN. Evaluation of nutritional practice in hospitalized cirrhotic patients: results of a prospective study. *Nutrition* 2003;19:515-521.

188. Vieira PM, De-Souza DA, Oliveira LC. Nutritional Assessment in Hepatic Cirrhosis; Clinical, Anthropometric, Biochemical and Hematological Parameters. *Nutr Hosp* 2013;28:1615-1621.

189. Dervisoglu E, Eraldemir C, Kalender B, Kir HM, Caglayan C. Adipocytokines leptin and adiponectin, and measures of malnutrition-inflammation in chronic renal failure: is there a relationship? *J Ren Nutr* 2008;18:332-337.
190. Amitani H, Asakawa A, Ogiso K, Nakahara T, Ushikai M, Haruta I, Koyama K, et al. The role of adiponectin multimers in anorexia nervosa. *Nutrition* 2013;29:203-206.
191. Terra X, Auguet T, Aguera Z, Quesada IM, Orellana-Gavalda JM, Aguilar C, Jimenez-Murcia S, et al. Adipocytokine levels in women with anorexia nervosa. Relationship with weight restoration and disease duration. *Int J Eat Disord* 2013;46:855-861.

APENDICE A – Instrumento de Coleta de Dados

INFLAMAÇÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA: IMPACTO DAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS E NUTRICIONAIS

Avaliadora: Telma Mariana

Dados de identificação e contato

1. Nome:	nome
2. Número do prontuário:	num_pront
3. Data da avaliação: ____/____/____	data_aval
4. Data de nascimento: ____/____/____	data_nasc
5. Telefone residencial: (____)	tel_resid
6. Telefone celular: (____)	tel_celular
7. Outro telefone de contato 1: (____)	tel_contato1
8. Nome da pessoa de contato 2: (____)	nome_contato1
9. Outro telefone de contato 2: (____)	tel_contato2
10. Nome da pessoa de contato 2: (____)	nome_contato2

CrITÉrios exclusão

11. Incluído no estudo?	(0) Não	(1) Sim	incluido
12. Motivo da exclusão:			motivo_excl
(0) Diagnóstico duvidoso de cirrose (1) Diagnóstico de hepatocarcinoma (2) Uso de interferon nos últimos 30 dias (3) Limitação da capacidade de compreensão (4) Recusa			

Características sócias demográficas

13. Idade: ____ anos	idade
14. Sexo:	sexo
(0) Feminino (1) Masculino	
15. Cor da pele/raça (conforme observado pelo pesquisador):	cor_pele
(0) Branca (1) Parda (2) Negra (3) Amarela (4) Indígena	

(5) IGN	
16. Estado civil: <i>Neste momento o (a) Sr.(a) está?</i> (0) Casado ou morando com companheiro (1) Solteiro (2) Divorciado ou separado (3) Viúvo (4) IGN	estado_civil

Comorbidades <i>Algum médico já disse que o senhor tem ou teve:</i> (complementar com dados do prontuário)				
17. Pressão alta	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	has
18. Diabetes	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	diabetes
19. AIDS/HIV	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hiv
20. Asma	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	asma
21. Enfisema ou bronquite crônica (DPOC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dpoc
22. Infarto do miocárdio	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	iam
23. Angina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	angina
24. Derrame (AVC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	avc
25. Colesterol alto	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	dislipidemia
26. Insuficiência cardíaca congestiva (ICC)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	icc
27. Insuficiência renal	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	insuf_renal
28. Hipotireoidismo	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hipotir
29. Osteoporose ou osteopenia	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	osteop
30. Artrite reumatóide	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	artrite
31. Lupus	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	lupus
32. Depressão	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	depressao
33. Tuberculose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	tuberc

Medicações (complementar com dados do prontuário)				
<i>O senhor faz uso regular de alguma das medicações abaixo?</i>				
34. Propranolol Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	proprano dose_proprano
35. Espironolactona Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	espiro dose_espiro
36. Furosemda Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	furo dose_furo
37. Lactulose Dose: _____ ml/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	lactulose dose_lactulose
38. Norfloxacinina Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	norflo dose_norflo
39. Alendronato Dose: _____ mg/sem	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	alendro dose_alendro
40. Cálcio Nome comercial: _____ Nº comprimidos/d: _____ Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	calcio dose_calcio
41. Vitamina D Nome comercial: _____ Nº gotas/d: _____ Dose: _____ UI/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	vitamd dose_vitamd
42. Hidroclorotiazida Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hctz dose_hctz
43. Prednisona Dose: _____ mg/d	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pred dose_pred
44. Remédio oral para diabetes Qual? _____	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hipoglicem qual_hipogl
45. Insulina	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	insulina
46. Remédio para triglicérides (fibratos)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	fibrato
47. Remédio para colesterol alto (estatinas)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	estatinas
<i>Quais outras medicações o senhor fez uso regular nos últimos 30 dias (anotar os nomes):</i>				
				med1
				med2
				med3
				med4
				med5

Hábitos de vida – Consumo de álcool	
48. O Sr. (a) tem ou já teve o hábito de beber bebidas alcoólicas? (0) Não tenho e nunca bebi - pule para a pergunta n° 56 (1) Já bebi, mas parei há mais de 30 dias - pule para a pergunta n° 52 (2) Ainda bebo – continue abaixo	etilismo
Etilismo atual	
49. Há quantos anos o Sr. (a) começou a beber? _____ anos	dur_etilismoatu
50. Com que frequência em média o(a) Sr.(a) toma bebidas alcoólicas? (0) Menos que uma vez ao mês (1) Uma vez ao mês (2) Duas vezes ao mês (3) Uma vez por semana (4) Duas vezes por semana (5) Três vezes por semana (6) Quatro vezes por semana (7) Cinco vezes por semana (8) Seis vezes por semana (9) Todos os dias (10) NSA (99) IGN	freq_etilismoatu
51. Quanto de álcool o(a) Sr.(a) toma normalmente ao beber por vez? (ver quadro de equivalência de dose padrão abaixo) Bebida: () Cerveja; volume em ml _____ () Vinho ou champanhe; volume em ml _____ () Destilado (aguardente; whisky; vodca; gim; etc); volume em ml _____ Quantidade ingerida por semana após conversão em gramas: _____ g/sem	dose_alcoolatu
Etilismo prévio	
52. Há quantos meses o Sr. (a) parou de beber completamente? _____ meses	tempo_abst
53. Por quantos anos o Sr. (a) consumiu bebidas alcoólicas? _____ anos	dur_etilismoprev
54. Com que frequência em média o(a) Sr.(a) tinha o hábito de tomar bebidas alcoólicas? (1) Mensalmente ou menos (2) Uma vez ao mês (3) Duas vezes ao mês (4) Uma vez por semana	freq_etilismoprev

(5) Duas vezes por semana (6) Três vezes por semana (7) Quatro vezes por semana (8) Cinco vezes por semana (9) Seis vezes por semana (10) Todos os dias (11) NSA (99) IGN	
55. Quanto de álcool o(a) Sr.(a) toma normalmente ao beber por vez? (ver quadro de equivalência de dose padrão abaixo) Bebida: () Cerveja; volme em ml _____ () Vinho ou champanhe; volume em ml _____ () Destilado (aguardente; whisky; vodca; gim; etc); volume em ml _____ Quantidade ingerida por semana após conversão em gramas: _____ g/sem	dose_alcoolprev

Hábitos de vida – Tabagismo	
56. O Sr. (a) fuma ou já fumou? (0) Nunca fumei - pule para a pergunta n° 62 (1) Já fumei, mas parei - pule para a pergunta n° 59 (2) Ainda fumo – continue abaixo	tabagismo
Tabagismo atual	
57. Há quantos anos o Sr. (a) começou a fumar? _____ anos	tempo_tabagatu
58. Quantos cigarros o Sr. (a) usa em média por dia? _____ cigarros	cigar_diaatu
Tabagismo prévio	
59. Há quantos anos o Sr. (a) parou de fumar completamente? _____	tempo_semfumo
60. Por quantos anos o Sr. (a) teve o hábito de fumar? _____ anos	tempo_tabagprev
61. Quantos cigarros o Sr. (a) usava em média por dia? _____ cigarros	cigar_diaprev

Complicações prévias da cirrose hepática				
<i>O senhor tem ou já teve algum dos problemas abaixo? (complementar com dados do prontuário)</i>				
62. Inchaço nas pernas	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	edema_prev

63. Água na barriga (ascite)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	ascite_prev
64. Retirou líquido da barriga (paracentese)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	paracent_prev
65. Vômitos com sangue/hemorragia digestiva	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hda_prev
66. Internação por confusão mental (encefalopatia)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	encef_prev
67. Internação por infecção no líquido da barriga (PBE)	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	pbe_prev
68. Internação por complicações da cirrose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	interna_prev
69. Data primeira internação (mês/ano): _____/_____/_____				data_intern

RFH – Avaliação Subjetiva Global					
Informações Clínicas – Nas últimas duas semanas o Sr. (a) apresentou? (leve: ≤ 1 semana; moderada: até 2 semanas; grave: > 2 semanas)					
70. Diminuição de apetite	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rfh_anorex
71. Náuseas ou ânsia de vômito	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rfh_nausea
72. Vômitos	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rfh_vomitos
73. Dificuldade para mastigação	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rfh_mastiga
74. Dificuldade para engolir	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rfh_disfagia
75. Sintomas de má digestão	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rfh_indigest
76. Dor ou desconforto na barriga	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rfh_dorabd
77. Em média, quantas evacuações o Sr. (a) apresenta por dia? _____ vezes/dia					rfh_evac
78. Hábito alimentar	(0) Ressecadas	(1) Sólidas	(2) Pastosas	(3) Líquidas	rfh_consist fez

como é a consistência das fezes?					
79. Habitualmente como é a coloração das fezes? _____					rfh_corfez
80. O Sr. apresentou alguma infecção nas últimas duas semanas?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN		rfh_infec
81. Data infecção: ____/____/____					rfh_datainfec
82. Disfunção renal (apenas dados história)	(0) Ausente (sem queixas ou história de doença renal)	(1) Leve (diminuição subjetiva do vol urinário)	(2) Moderada (disfunção renal diagnóstica da sem diálise)	(3) grave (Diálise)	rfh_disfrenal
83. Encefalopatia hepática (West-Haven)	(0) Ausente (G0)	(1) Leve (G1/G2)	(2) Moderada (G3)	(3) grave (G4)	rfh_encefalop
84. Sangramento digestivo	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rfh_sangr
Perda ou ganho de peso					
85. Peso habitual: _____ kg					rfh_pesohabit
86. Perdeu peso nos últimos 6 meses	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN		rfh_perdpeso
87. Quantidade perdida: _____ kg					rfh_pesoperdido
88. %perda peso relação ao habitual: _____ % (= peso habitual – peso atual / peso habitual x 100)					rfh_percentperd
Capacidade funcional					
89. Atividade Física (0) Trabalhando conforme habitual (1) Trabalhando com restrições: maior cansaço ou grau de dificuldade para exercer as atividades cotidianas. (2) Em tratamento ambulatorial: restrito ao ambiente domiciliar, com suas atividades cotidianas interrompidas e tendo de permanecer sentado a maior parte do tempo.					rfh_ativfisica

(3) Restrito ao leito: A maior parte do tempo acamado.					
90. Fadiga	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rffh_fadiga
Ingesta alimentar					
91. Apetite		(0) Bom	(1) Razoável	(2) Ruim	rffh_apetite
92. Saciedade precoce	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rffh_saciedade
93. Alterações de paladar	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) grave	rffh_paladar
94. Requerimento estimado (Schofield): _____ kcal					rffh_requerim
95. Ingesta diária conforme recordatório: _____ kcal/d RECORDATÓRIO ALIMENTAR EM FORMULÁRIO ESPECÍFICO					rffh_ingestadi
96. Restrições dietéticas: _____					
97. Suplementos nutricionais:	(0) Oral	(1) Enteral	(2) Parenteral		rffh_suplement
98. Ingesta alimentar	(0) Adequada > requer diário	(1) Inadequada < req e >500kcal/d	(2) Insignificante < 500kcal/d		rffh_ingesta
Impressão geral do estado nutricional pelo pesquisador:					

RFH – Avaliação Física

99. Estoque de gordura subcutânea	(0) Bom	(1) Razoável	(3) Ruim	rffh_gordura
-----------------------------------	---------	--------------	----------	--------------

100. Diminuição da massa muscular	(0) Ausente	(1) Leve	(2) Moderada	(3) Grave	rfh_musculo
101. Edema: (0) Ausente (1) Até tornozelo (+) (2) Até joelho (++) (3) Até raiz de coxa (+++) (4) Anasarca (++++)					edema_atu
102. Ascite: (0) Ausente (1) Grau 1 (apenas ultrassonográfica – ver último USG prontuário) (2) Grau 2 (moderada não tensa) (3) Grau 3 (ascite importante/tensa)					ascite_atu

Dados complementares de exame físico					
103. Pressão arterial sistólica:					pasist
104. Pressão arterial diastólica:					padiast
105. Frequência cardíaca:					fcard
106. Saturação de oxigênio (paciente de pé):					sao2
107. Icterícia: (0) Ausente (1) 1+ (2) 2++ (3) 3+++ (4) 4++++					ictericia
108. Fala arrastada		(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	fala
109. Sonolência		(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	sono
110. Desatenção		(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	desatencao
111. Flapping		(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	flapping
112. Encefalopatia hepática (Critérios de West Haven): (0) Ausente – Nenhuma anormalidade detectada. (1) Grau 1 – falta atenção, euforia, ansiedade, desempenho prejudicado. (2) Grau 2 – Flapping; letargia, desorientação leve tempo e espaço, mudança súbita personalidade. (3) Grau 3 – Flapping; sonolento, mas responsivo a estímulos, confusão e desorientação importante. (4) Grau 4 – coma.					encef_atu

Dados de antropometria

113. Peso (kg): _____ <i>Descontar peso da roupa extra!</i>	peso
114. Peso seco estimado: _____	peso_seco
115. IMC (peso seco): _____ kg/m ²	imc_pesoseco
116. Altura (cm): _____	altura
117. Circunferência do braço 1 (cm): _____	circ_braço1
118. Circunferência do braço 2 (cm): _____	circ_braço2
119. Circunferência do braço 3 (cm): _____	circ_braço3
120. Prega cutânea tricipital 1 (mm): _____	prega_tric1
121. Prega cutânea tricipital 2 (mm): _____	prega_tric2
122. Prega cutânea tricipital 3 (mm): _____	prega_tric3
123. Força aperto de mão 1: _____	forca_mao1
124. aperto de mão 2: _____	forca_mao2
125. Força aperto de mão 3: _____	forca_mao3
126. Circunferência muscular do braço (cm): _____ (=CB – (0,314 x PCT))	cmb

Dados complementares de prontuário				
Etiologia da doença hepática crônica (marcar mais de uma se presente)				
127. Hepatite B	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hep_b
128. Hepatite C	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hep_c
129. Álcool	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	alcool_etiol
130. Hepatite auto- imune	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hep_ai
131. Cirrose biliar primária	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	cbp
132. Colangite esclerosante primária	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	cep
133. Hemocomatose	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hemocr
134. Esteatohepatite não-alcoólica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	nash
135. Criptogênica	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	cripto_etiol
136. Outra: _____				outra_etiol
Hepatocarcinoma:				
137. Diagnóstico HCC?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hcc

Endoscopia digestiva alta:				
138. Data última EDA: ____/____/____				data_eda
139. Varizes esôfago	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	varesof_eda
140. Varizes gástricas	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	vargastr_eda
141. Gastropatia hipertensiva portal	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	gastrop_eda
Hipertensão portal (no caso de ausência de indícios na EDA)				
142. Outros indícios de hipertensão portal em exame de imagem (USG/TC/RM)?	(0) Não	(1) Sim	(9) IGN	hipert_imag

Diagnóstico de cirrose hepática (Hipertensão portal = varizes de esôfago/gástricas OU ascite com GASA \geq 1,1 OU exame de imagem sugestivo)	
143. Critérios para diagnóstico da cirrose hepática (no caso de mais de uma resposta, escolha o menor número): (0) Biópsia hepática mostrando cirrose (1) Hipertensão portal + exame de imagem sugestivo de cirrose (2) Hipertensão portal + estigmas clínicos de insuficiência hepática crônica (3) Hipertensão portal + alterações laboratoriais sugestivas de cirrose (4) Outro	diagn_cirrose
144. Especificar outro critério diagnóstico: _____	outrocrit_cirrose
Categorização do estado nutricional	
145. IMC categorizado (peso seco): (0) < 20 (1) ≥ 20	imc_cat20
146. Circunferência muscular do braço categorizada de acordo com o percentil (0) $<$ percentil 5 (1) \geq percentil 5	cmb_catperc5
147. Ingesta alimentar (já definida e digitada acima) (0) Adequada (1) Inadequada (2) Insignificante	
148. Categoria provisória de acordo com o algoritmo (RFH):	diagn_nutriprov

(0) Adequadamente nutrido (1) Moderadamente malnutrido (ou suspeita de) (2) Gravemente malnutrido			
149. Substituição subjetiva de categoria (permitida mudança de apenas uma categoria) (0) Não (1) Redução de uma categoria (2) Aumento de uma categoria	muda_subj		
150. Categorização nutricional final (após substituição subjetiva) (0) Adequadamente nutrido (1) Moderadamente malnutrido (ou suspeita de) (2) Gravemente malnutrido	diag_nutrifinal		
Exames Laboratoriais			
151. Data da coleta: ____/____/____	data_coleta		
<i>Anotar ao menos duas casas decimais quando for o caso No caso de resultado abaixo do limite de referência, anotar <XXX Anotar o valor total e não a porcentagem no caso do hemograma</i>			
Creatinina	ex_crea	Insulina	ex_insul
Uréia	ex_ureia	TSH	ex_tsh
Hemoglobina	ex_hemogl	T3	ex_t3
Hematócrito	ex_hematocr	T4 Livre	ex_t4
Leucometria (n)	ex_leucome	IGF-1	ex_igf1
Formas jovens (n)	ex_formjv	IGFBP-3	ex_igfbp3
Neutrófilos (n)	ex_neutrof	PCR	ex_pcr
Linfócitos (n)	ex_linfoc	PTH	ex_pth
Monócitos (n)	ex_monoc	Vitamina D	ex_vitad
Eosinófilos (n)	ex_eosinof	Cálcio total	ex_calciot
Basófilos (n)	ex_basof	Cálcio ion	ex_calcioion
Plaquetas	ex_plaque	Fósforo	ex_fosforo
AST	ex_ast	Col. Total	ex_coltotal
ALT	ex_alt	HDL	ex_colhdl
Fosf. Alcalina	ex_falcalina	LDL	ex_colldl
Gama-GT	ex_gamagt	VLDL	ex_colvldl
Bili Total	ex_bilitotal	Triglicerídeos	ex_triglicer
Bili Direta	ex_bilidireta	Hb glicada	ex_hbglicada
Albumina	ex_albumina	Adiponectina	ex_adipo
Alfa-feto	ex_alfafeto		
Ferro	ex_ferro		
Ferritina	ex_ferritina		
Transferrina	ex_transferr		
Ativ.protr.	ex_ativpro		
Tempo protr.	ex_tempopro		
RNI	ex_rni		

Glicemia		ex_glicemia			
Sódio		ex_sodio			
Potássio		ex_potassio			
TTPA (segundos)		ex_ttpaseg			
TTPA (relação)		ex_ttparel			

ANEXO A – Protocolo aprovado pelo Comitê de Ética

PROTOCOLO APROVADO PELO COMITE DE ÉTICA/ UFSC

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

PROJETO DE PESQUISA

Pesquisador: Leonardo de Lucca Schiavon

Título: INFLAMAÇÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL EM PORTADORES DE CIRROSE HEPÁTICA:

IMPACTO DAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS E NUTRICIONAIS

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina

Versão: 2

CAAE: 01062212.4.0000.0121

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 28074

Data da Relatoria: 28/05/2012

PROJETO DE PESQUISA

Área Temática:

Apresentação do Projeto:

O objetivo do presente estudo é estudar marcadores de inflamação e disfunção endotelial em cirróticos acompanhados ambulatorialmente, relacionando-os às alterações metabólicas e nutricionais. Será realizado um estudo de coorte prospectivo que incluirá consecutivamente indivíduos portadores de cirrose hepática em acompanhamento ambulatorial. O tamanho da amostra é estimado em 170 pacientes. Espera-se identificar marcadores prognósticos em portadores de cirrose e também uma melhor compreensão da interação entre os aspectos metabólicos e variáveis relacionadas à inflamação e disfunção endotelial nestes pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Estudar marcadores de inflamação e disfunção endotelial em cirróticos acompanhados ambulatorialmente, relacionando-os às alterações metabólicas e nutricionais.

Objetivos Específicos

- Estimar a incidência de complicações da cirrose, taxa de internações hospitalares e mortalidade por causa hepática em seis meses;
- Estimar a prevalência e significado da desnutrição protéico-calórica em cirróticos;
- Estimar a prevalência da resistência insulínica em cirróticos, relacionando a sua presença a variáveis relacionadas ao estado nutricional, inflamação crônica e disfunção endotelial;
- Estudar os níveis séricos de adiponectina em cirróticos, investigando seu papel no prognóstico e o impacto das características nutricionais sobre a concentração sérica destes marcadores;
- Investigar a prevalência e significado das alterações nos níveis de vitamina D, PTH e cálcio em portadores de cirrose hepática;
- Estudar o significado dos níveis séricos de IGF-I e IGFBP-3 em pacientes portadores de cirrose hepática acompanhados ambulatorialmente;
- Estudar os níveis séricos de citocinas relacionadas à resposta inflamatória (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, GM-CSF, IFN- γ , TNF- γ e VEGF) como marcadores prognósticos nestes indivíduos e os fatores associados à sua concentração sérica;
- Investigar os níveis séricos de marcadores de disfunção endotelial (fator de Von Willebrand, E-selectina, Pselectina, Ativador do plasminogênio tecidual) como marcadores prognósticos nestes indivíduos e os fatores associados à sua concentração sérica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos aos participantes são aqueles relacionados a coleta de sangue por punção venosa.

No Relatório da Pesquisa consta que não há benefícios direto para o participante. Entretanto, são apontados possíveis benefícios quanto ao tratamento da cirrose hepática.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa está bem elaborado, justifica e fundamenta a investigação. As questões éticas estão discutidas e contemplam as exigências da Resolução CNS n. 196/96.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos: Projeto de Pesquisa; Folha de Rosto da CONEP; Declaração de anuência da instituição onde serão coletados os dados; TCLE; Resposta ao parecer anterior do Comitê de Ética.

- Na Resposta ao parecer anterior do Comitê de Ética, o pesquisador responsável - Leonardo de Lucca Schiavon

- informa que o Regulamento correspondente ao Protocolo de Desenvolvimento do banco de material biológico humano, exigido pela Resolução CNS nº 441/2011, não foi anexado porque a Direção Geral do Hospital Universitário não respondeu a solicitação para implantação de tal regulamento feita pelo pesquisador no ano de 2010. Assim, o pesquisador optou por reformular o Projeto de Pesquisa e os demais documentos retirando a proposta da criação do biobanco e reapresentou o projeto ao Comitê de Ética.

Ressalta-se que a criação do biobanco é relevante para as pesquisas na área visto que permitiria novas análises e novas pesquisas, minimizando os custos e o desconforto para os sujeitos envolvidos.

- O TCLE está redigido de forma adequada e esclarece os sujeitos da pesquisa nos termos exigidos pela Resolução CNS n. 196/96.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Situação do Parecer:

Aprovado

FLORIANOPOLIS, 28 de Maio de 2012

Assinado por:

Washington Portela de Souza