

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO**

RENATA PEREIRA DA SILVA

**INFLUÊNCIA DOS HÁBITOS ALIMENTARES NOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E
ANTROPOMÉTRICOS DE PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA
NÃO ALCOÓLICA**

**MACEIÓ
2011**

RENATA PEREIRA DA SILVA

**INFLUÊNCIA DOS HÁBITOS ALIMENTARES NOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E
ANTROPOMÉTRICOS DE PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA
NÃO ALCOÓLICA**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Nutrição da Universidade Federal de
Alagoas como requisito à obtenção do título
de Mestre em Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Suzana Lima de
Oliveira

Co-Orientadora: Profa. Dra. Ilma Kruze
Grande de Arruda

**MACEIÓ
2011**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO



Campus A. C. Simões
BR 104, km 14, Tabuleiro dos Martins
Maceió-AL 57072-970
Fone/fax: 81 3214-1160

PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

***INFLUÊNCIA DOS HÁBITOS ALIMENTARES NOS PARÂMETROS
BIOQUÍMICOS E ANTROPOMÉTRICOS DE PACIENTES COM DOENÇA
HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA***

por

Renata Pereira da Silva

A Banca Examinadora, reunida aos _____ dias do mês de maio
de 2011, considera a candidata _____.

Profa. Dra Suzana Lima de Oliveira
Faculdade de Nutrição
Universidade Federal de Alagoas
(Orientador)

Profa. Dra Maria Goretti P. A. Burgos
(Examinadora)

Prof. Dra Sandra Mary Lima Vasconcelos
(Examinadora)

Dedicado ao meu pai João e principalmente à minha mãe, Francisca, que, durante a sua breve passagem por este mundo, com todo o amor e carinho, me ensinou a superar a dor e as dificuldades impostas pela vida através do estudo e do trabalho, aos meus irmãos Ricardo e Roberta e meu amado Gabriel, por todo amor e incentivo em todas as horas e por não terem me deixado desistir dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

- Agradeço a Deus, por nunca ter me abandonado nos momentos difíceis.
- Agradeço aos meus pais, por terem me dado a vida e terem me ensinado a acreditar em todos os meus sonhos. Amo vocês.
- Agradeço a meu irmão João Ricard Pereira da Silva, meu exemplo de pessoa que sabe viver a vida plenamente e exemplo de determinação e inteligência.
- Agradeço a minha orientadora Profa. Dra. Suzana Lima de Oliveira e minha co-orientadora Profa. Dra. Ilma Kruze Grande de Arruda, por terem acreditado em mim e pelo exemplo de pessoas e profissionais maravilhosos que levarei por toda a minha vida.
- Agradeço a Patrícia Calado F. P. Gadelha, pelo brilhante desempenho na realização desta pesquisa e por todo o tempo e incentivo dedicado a este trabalho.
- Agradeço a Gabriel de França, pelo amor dedicado a mim e pelo exemplo de disciplina.
- Agradeço a todos os meus familiares, principalmente minhas tias Bia e Eugênia, que mesmo distantes, sempre torcem por mim.
- Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desta pesquisa.

RESUMO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) corresponde a um espectro de lesões hepáticas que vão desde o simples acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos, a esteatose hepática, até a esteatohepatite não-alcoólica, que, além da esteatose, se apresenta como injúria inflamatória, fibrose e balonização dos hepatócitos, podendo eventualmente levar a cirrose e carcinoma hepatocelular. Sua prevalência tem aumentado em todo o mundo devido à forte relação com a obesidade e o diabetes melittus. A etiologia e a patogênese da DHGNA, apesar de não estarem totalmente elucidadas, mostram forte associação com a resistência à insulina, sendo, atualmente, considerada como a manifestação hepática da síndrome metabólica. Entretanto, pode ser desencadeada por outros fatores, como nutrição parenteral total prolongada, cirurgia bariátrica, desnutrição calórico-protéica e uso de drogas. Embora a prevalência verdadeira seja desconhecida, a DHGNA tem emergido como a condição crônica do fígado mais comum no mundo ocidental. Diante da falta de tratamento farmacológico eficaz, as recomendações atuais para o tratamento da DHGNA recomendam a perda de peso, através da adoção de dieta hipocalórica e a prática de exercícios físicos regulares como primeira opção no manejo desta desordem. O papel da dieta na regulação metabólica através do efeito em hormônios, em fatores de transcrição e no metabolismo lipídico é considerado fator chave na DHGNA. Entretanto, a composição dietética e a proporção ideal entre os nutrientes para promover melhora da saúde metabólica destes indivíduos ainda não foi estabelecida. Visando contribuir com a discussão, a presente dissertação apresenta um capítulo de revisão, intitulado *Doença hepática gordurosa não-alcoólica: aspectos fisiopatológicos e nutricionais*, que reúne informações da literatura científica acerca da DHGNA, abordando os aspectos gerais, a fisiopatologia, o diagnóstico, o tratamento e o papel da dieta no surgimento e na progressão da DHGNA. O segundo capítulo consta de um artigo original, fruto de um estudo intitulado *Hábitos alimentares e sua relação com parâmetros antropométricos, bioquímicos e clínicos em pacientes com doença hepática gordurosa não-alcoólica*, que investigou o consumo alimentar de indivíduos com DHGNA e a possível correlação entre a ingestão de nutrientes e variáveis antropométricas e bioquímicas nestes pacientes. Os resultados obtidos evidenciaram que os pacientes com DHGNA apresentaram valores aumentados de índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA), glicemia de jejum, triglicerídeos, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gama glutamiltransferase, fosfatase alcalina, níveis diminuídos de HDL-c e maior ingestão de calorias, carboidratos, proteínas, ferro e zinco, quando comparados ao grupo controle. O consumo alimentar dos pacientes estudados pode estar associado aos fatores de risco relacionados à DHGNA e a doenças cardiometabólicas.

Palavras-chave: Doença hepática gordurosa não-alcoólica. Obesidade. Síndrome metabólica. Dieta. Fatores de risco cardiovasculares.

ABSTRACT

The nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) represents a spectrum of liver damage ranging from simple triglyceride accumulation in hepatocytes, hepatic steatosis, to nonalcoholic steatohepatitis, which, in addition to steatosis present as inflammatory injury, fibrosis and ballooning hepatocytes, which may lead to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Its prevalence has increased worldwide due to the strong relationship to obesity and diabetes mellitus. The etiology and pathogenesis of NAFLD, although not fully elucidated, show a strong association with insulin resistance, and is now considered the hepatic manifestation of metabolic syndrome. However, it can be triggered by other factors such as prolonged total parenteral nutrition, bariatric surgery, protein-calorie malnutrition and drug use. Although the true prevalence is unknown, NAFLD has emerged as a chronic liver condition more common in the western world. Given the lack of effective pharmacological treatment, current guidelines for the treatment of NAFLD recommend weight loss, through the adoption of low-calorie diet and regular physical exercise as the first option in the management of this disorder. The role of diet in metabolic regulation through the effect of hormones on transcription factors and lipid metabolism is considered a key factor in NAFLD. However, dietary composition and the optimal ratio of nutrients to promote improvement in metabolic health of these individuals have not been established. To contribute to the discussion, this paper presents a review chapter, entitled *Fatty liver disease nonalcoholic: pathophysiological and nutrition*, which gathers information from the scientific literature on NAFLD, addressing the general aspects of the pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of diet in the onset and progression of NAFLD. The second chapter consists of an original article, the result of a study entitled *Food habits and their relationship with anthropometric, biochemical and clinical parameters in patients with nonalcoholic fatty liver*, which investigated the dietary intake of patients with NAFLD and the possible correlation between the nutrient intake and anthropometric and biochemical variables in these patients. The results indicated that patients with NAFLD showed the higher body mass index (BMI), waist circumference (WC), fasting glucose, triglycerides, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma glutamyltransferase, alkaline phosphatase, low HDL- c and higher intake of calories, carbohydrates, protein, iron and zinc, when compared to the control group. Food consumption among the patients studied may be linked to risk factors related to NAFLD and cardiometabolic diseases.

Keywords: Fatty liver disease nonalcoholic. Obesity. Metabolic syndrome. Diet. Cardiovascular risk factors.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas, antropométricas e bioquímicas dos grupos caso e comparação.	90
Tabela 2	Avaliação da ingestão dietética entre grupos caso e comparação.....	91
Tabela 3	Correlação entre consumo alimentar, variáveis antropométricas e bioquímicas dos pacientes com DHGNA.....	92

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACC – Acetil- CoA carboxilase

AGEs – Produtos finais de glicação avançada

AGL– Ácidos graxos livres

AGMI – Ácidos graxos monoinsaturados

AGPI – Ácidos graxos poliinsaturados

AGS – Ácidos graxos saturados

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotranferase

ChREBP – Carbohydrate response element-binding protein

DHGNA – Doença hepática gordurosa não-alcoólica

DM – Diabetes mellitus

EH – Esteatose hepática

ENA – Esteatohepatite não- alcoólica

ERO – Espécies reativas de oxigênio

G6P1 – Glicose-6-fosfatase

GGT – Gama glutamil transferase

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HCC– Carcinoma hepatocelular

IG – Índice glicêmico

IMC– Índice de massa corporal

JNK – Jun N-terminal kinase

LHS– Lipase hormônio-sensível

L-PK – Piruvato quinase hepática- específica

LXR α – Receptor hepático X α

OMS – Organização mundial de saúde

PKC- θ – Proteínas quinase-theta

POF – Pesquisa de Orçamento Familiar

PPAR γ – Receptor ativador da proliferação de peroxissomos gama

PPAR α – Receptor ativador da proliferação de peroxissomos alfa

RI – Resistência à Insulina

SAG – Ácido graxo sintetase

SM – Síndrome Metabólica

SREBP-1c – Sterol regulatory element-binding protein

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 Introdução.....	20
2.2 Desenvolvimento.....	22
Tópico 1: Aspectos fisiopatológicos da DHGNA	22
Tópico 2: Diagnóstico e tratamento da DHGNA	26
Tópico 3: Fatores dietéticos e DHGNA: Aspectos Gerais	29
2.3 Conclusão	49
Referências	51
3 ARTIGO DE RESULTADOS	66
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	93
5 REFERÊNCIAS	96
APÊNDICES	100
ANEXOS	107

1 INTRODUÇÃO GERAL

As doenças crônicas representam atualmente a principal causa de morbimortalidade no mundo, representando 46% das enfermidades e 56% da mortalidade global, números que vem aumentando de forma alarmante¹.

Acredita-se que o aumento na prevalência de doenças crônicas na população ocorreu a partir da revolução industrial, no início do século XIX, possivelmente pelas mudanças no estilo de vida, caracterizado pela inatividade física, aumento do estresse e hábitos alimentares inadequados². É consenso que a dieta e a atividade física representam fatores importantes na promoção e manutenção da saúde, podendo influenciar o surgimento de doenças crônicas, como obesidade, diabetes, câncer e enfermidades cardiovasculares.

A obesidade pode ser definida como uma doença crônica, multifatorial, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal em níveis que comprometem a saúde, podendo associar-se a outras co-morbidades, como dislipidemias, diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e hipertrofia ventricular esquerda, aumentando o risco coronariano³. Considerando como obeso o indivíduo que apresenta Índice de Massa Corporal (IMC) igual ou maior que 30 kg/m², dados epidemiológicos demonstram o crescimento mundial da obesidade, representando um dos maiores problemas de saúde pública da humanidade. A Organização Mundial de saúde (OMS) estima que existam mais de dois bilhões de pessoas acima de 15 anos com excesso de peso, sendo 400 milhões de obesos⁴. A Pesquisa de Orçamento Familiar (POF), realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2003 revelou que 40,6% dos brasileiros adultos encontravam-se acima do peso; destes, 11% eram considerados obesos⁵.

Há algum tempo, acreditava-se que o tecido adiposo tinha como única função a reserva energética corporal. Atualmente, ele é considerado um órgão endócrino complexo e metabolicamente ativo, capaz de atuar na regulação do metabolismo e da inflamação, mediante a produção e a liberação de citocinas e hormônios biologicamente ativos, com atuação tanto local como sistêmica⁶.

A obesidade, especialmente se associada à adiposidade abdominal, está associada a alterações metabólicas que podem contribuir para o desenvolvimento da resistência à insulina (RI), que pode ser definida como aumento nos requerimentos de insulina para manter a homeostase da glicose ou quando a concentração normal de insulina é insuficiente para atingir uma resposta metabólica normal⁷. Como consequência, ocorre com a redução na eficiência da insulina em inibir a produção de glicose hepática e estimular sua utilização pelos tecidos muscular e adiposo, aumentando os níveis de glicose e insulina⁸.

As alterações decorrentes da RI e da obesidade podem induzir o surgimento da Síndrome Metabólica (SM), transtorno complexo representado por um conjunto de desordens metabólicas, como adiposidade visceral, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão, que podem predizer o risco aumentado de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) e alguns cânceres^{7,9}. A patogênese da SM e sua relação com a obesidade ainda não é totalmente conhecida. Uma hipótese bem aceita seria a de que os ácidos graxos livres, citocinas, colesterol, hormônios esteróides e prostaglandinas liberados pelo tecido adiposo, principalmente o do tipo visceral, poderiam provocar redução da secreção e/ou ação da insulina, por causarem danos às células β pancreáticas e alterações

nos receptores celulares, principalmente o GLUT 4, dificultando desta forma a ação da insulina nos tecidos periféricos, como músculo e fígado, tendo como consequência a hiperglicemia e/ou hiperinsulinemia compensatória^{6,10}.

A DHGNA corresponde a um espectro de lesões hepáticas que vão desde o simples acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos, a esteatose hepática (EH), até a esteatohepatite não - alcoólica (ENA), que, além da esteatose, apresenta-se como injúria inflamatória, fibrose e balonização dos hepatócitos, podendo eventualmente levar à cirrose e carcinoma hepatocelular^{11,12}. O quadro patológico assemelha-se ao da lesão induzida por álcool, mas ocorre em indivíduos sem ingestão etílica significativa¹¹. A DHGNA pode ocorrer como consequência ao uso de algumas drogas, fatores nutricionais, defeitos genéticos no metabolismo lipídico, nutrição parenteral total, perda de peso brusca e cirurgia de *bypass* jejunoileal¹³. Porém a etiologia mais freqüente decorre da obesidade e da RI. Atualmente a DHGNA vem sendo considerada como componente hepático da SM, utilizada como parâmetro para seu diagnóstico^{14,15}. Como doença multifatorial, o desenvolvimento da DHGNA envolve a interação entre fatores genéticos, dietéticos e estilo de vida, que em conjunto, podem determinar o fenótipo da doença¹⁶.

A DHGNA é considerada como uma doença da era moderna e de crescimento alarmante, principalmente nos países industrializados e em desenvolvimento^{6,17,19}, devido ao avanço da obesidade, DM e SM. A evolução da DHGNA, caracterizada pela progressão de esteatose simples para fibrose, tem sido demonstrada em estudos retrospectivos, principalmente na presença de necroinflamação característica da ENA, podendo levar ao quadro de cirrose

e falência hepática em aproximadamente 7 a 10 anos de diagnóstico de ENA. Raramente a doença pode progredir para as formas mais graves na presença de esteatose sem sinais inflamatórios¹².

O desenvolvimento da ENA é um processo complexo e não completamente esclarecido. Tem sido sugerido que a evolução da DHGNA pode ocorrer em dois “hits”. Neste caso, “um hit” corresponde ao ponto de mudança entre uma etapa e outra na evolução de um agravo. O “hit” inicial seria a deposição de lipídeos no fígado, como resultado da RI e do aumento da massa gorda corporal. O segundo “hit” envolveria o estresse oxidativo e citocinas inflamatórias, que levariam ao quadro de inflamação, fibrose e cirrose hepática^{6,19,20}. Porém, esta teoria vem sendo contestada, sugerindo-se que os mecanismos que levam à progressão da doença (estresse oxidativo, citocinas e ação de endotoxinas produzidas pela flora intestinal) podem também levar à esteatose¹².

Baixa ingestão de antioxidantes, ingestão aumentada de gorduras saturadas e a ação de toxinas produzidas pelas bactérias intestinais podem atuar em conjunto com a ação de citocinas, hormônios e neurotransmissores, modulando a necroinflamação na ENA^{6,16}.

Desde 1970 a dieta ocidental vem passando por mudanças expressivas, com o aumento na ingestão de calorias, de carboidratos refinados e de lipídeos e redução do consumo de vegetais, frutas e fibras. Pouco se sabe sobre a relação entre estas mudanças e o aumento na prevalência de DHGNA, bem como se os hábitos dietéticos contribuiriam apenas como agente etiológico da obesidade ou se nutrientes específicos teriam algum papel para o surgimento e progressão da DHGNA. De acordo com Fernandez e cols., a

dieta e nutrição, em particular a quantidade e tipo de carboidrato consumido, bem como a gordura dietética, estão diretamente relacionadas a RI, ao risco aumentado de diabetes e a alterações no metabolismo lipídico²¹. Experimentos com animais e humanos sugerem que fatores dietéticos podem afetar diretamente a infiltração gordurosa do fígado e o dano oxidativo na DHGNA^{21, 22}.

Diante da escassez de estudos avaliando a influência da composição da dieta na patogênese e nos fatores de risco para o surgimento e a progressão da DHGNA, iniciativas desta natureza poderiam contribuir para o estabelecimento de condutas dietéticas seguras, que possam prevenir o surgimento e a progressão das doenças hepáticas crônicas e melhorar a qualidade de vida dos portadores destes males. Nesse sentido, o presente trabalho buscou investigar a relação entre os hábitos alimentares e parâmetros antropométricos, bioquímicos e marcadores de função hepática em indivíduos com DHGNA. A primeira parte da dissertação consta de capítulo de revisão, intitulado *Doença hepática gordurosa não-alcoólica: aspectos fisiopatológicos e nutricionais*, que reúne informações da literatura científica acerca da DHGNA, abordando os aspectos gerais, a fisiopatologia, o diagnóstico, o tratamento e a relação entre fatores nutricionais (carboidratos, lipídeos, proteínas e micronutrientes) e o surgimento e a progressão da DHGNA.

O segundo capítulo é constituído por um artigo original, que será submetido à publicação na revista *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, fruto de um estudo intitulado *Hábitos alimentares e sua relação com parâmetros antropométricos, bioquímicos e clínicos em pacientes com doença hepática gordurosa não-alcoólica*, que investigou o consumo alimentar

de pacientes com DHGNA e a possível correlação entre a ingestão de nutrientes e variáveis antropométricas, bioquímicas e de função hepática entre estes pacientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

**Doença hepática gordurosa não-alcoólica: Aspectos Fisiopatológicos e
Nutricionais**

2.1 Introdução

A partir de 1980, surgiram os primeiros estudos que denominaram de esteatohepatite não alcoólica as alterações histológicas semelhantes às observadas na hepatite alcoólica, em indivíduos sem história de alcoolismo crônico¹.

A DHGNA representa uma classe de desordens hepáticas crônicas decorrentes do acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos, que pode se manifestar como a esteatose hepática (EH) simples, sem sinais inflamatórios, ou como esteatohepatite não-alcoólica (ENA), caracterizada por injúria inflamatória e hepatocelular, que pode evoluir para fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular (HCC)^{2,3}. Considerada a causa mais comum de anormalidades nos testes de função hepática⁴, a DHGNA vem despertando a preocupação pelo aumento considerável da sua prevalência em todos os segmentos da população².

A prevalência exata da DHGNA é incerta, devido à ausência de testes diagnósticos não invasivos, que poderiam facilitar o desenvolvimento de estudos epidemiológicos em pacientes de risco. Clark e cols. encontraram uma prevalência entre 17 a 33% da população geral nos países ocidentais, afetando 80% dos obesos mórbidos⁵. Nos EUA a prevalência varia de 24 a 45%⁶, enquanto na Europa, cerca de 20 a 30% da população têm DHGNA diagnosticados pela ultrassonografia⁷. Em alguns países orientais a prevalência varia entre 11,5 e 20,8%^{6,7}. Dados histológicos de indivíduos doadores de fígado aparentemente saudáveis e sem fatores de risco metabólicos evidenciaram que 12 a 18% de pacientes europeus e 27 a 38% dos norte-americanos tinham DHGNA⁷.

No Brasil são escassos os dados sobre a epidemiologia da DHGNA. Porém, as modificações dos hábitos alimentares e do estilo de vida dos brasileiros observados nas últimas décadas levaram a alterações no perfil nutricional da população, com redução da desnutrição e aumento da prevalência do sobrepeso e da obesidade, em um processo denominado transição nutricional⁸. Como a prevalência de DHGNA aumenta de forma significativa entre obesos, é provável que o número de casos de DHGNA aumente paralelamente ao aumento da obesidade⁹.

Em inquérito realizado em doze estados pela Sociedade Brasileira de Hepatologia, foram encontrados 2232 casos entre 1991 e 2003. Entre os fatores de risco verificados, a obesidade e o sobrepeso estavam presentes em 41% e 42% dos indivíduos, respectivamente. Do total de pacientes estudados, 64,7% tinham dislipidemia, 2,5% dos casos relacionavam-se ao uso de drogas e 4,7% à exposição aos produtos químicos¹⁰.

De acordo com a etiologia, a DHGNA pode ser primária, quando associada à RI, à obesidade e a manifestações fenotípicas, ou secundária, considerada rara em adultos, que pode ocorrer como consequência de procedimentos cirúrgicos do trato gastrointestinal, uso de drogas, nutrição parenteral, síndromes genéticas e distúrbios do metabolismo lipídico⁷. Estudos revelam que a DHGNA primária é a forma mais comum das doenças crônicas do fígado na atualidade^{2, 4, 6, 7}. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença são a obesidade abdominal, diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e as dislipidemias; a presença destas comorbidades pode elevar o dano hepático e favorecer a progressão da DHGNA para as formas mais avançadas. Dados indicam que DHGNA pode

afetar 50% dos indivíduos diabéticos e até 76% dos obesos. Entretanto, a doença pode se desenvolver em indivíduos com IMC normal e sem alterações metabólicas¹¹.

2.2 Desenvolvimento

Tópico 1: Aspectos fisiopatológicos da DHGNA

A fisiopatologia da DHGNA é complexa e multifatorial¹². Entretanto, a presença e a severidade da doença são relacionadas principalmente aos casos de obesidade e RI, sendo a DHGNA considerada, ainda, a manifestação hepática da síndrome metabólica². Estudos mostram que intervenções farmacológicas ou não farmacológicas, tais como restrição calórica, atividade física e perda ponderal, que melhoram a sensibilidade à insulina, estão associadas à redução da severidade da DHGNA¹³.

A RI se manifesta com a redução na eficiência da insulina em inibir a produção hepática de glicose (gliconeogênese) e em estimular sua utilização pelo músculo esquelético e o tecido adiposo. Os altos níveis plasmáticos de glicose estimulam as células β pancreáticas a aumentarem a liberação de insulina, resultando em hiperinsulinemia compensatória^{2,4}.

Embora os mecanismos metabólicos e celulares relacionando RI e DHGNA não estejam completamente esclarecidos, a teoria dos “dois hits” tem sido proposta para explicar o surgimento e a progressão da DHGNA. O primeiro “hit” seria a EH resultante de alterações metabólicas induzidas pela RI e o segundo “hit” seria a inflamação e fibrose do tecido hepático como consequência do estresse oxidativo⁴.

O primeiro “hit” é resultado do acúmulo de lipídeos dentro do parênquima hepático, decorrentes de anormalidades na captação, síntese e

secreção lipídica, como consequência da RI, condição freqüente entre indivíduos com DHGNA¹⁴. A predisposição genética para casos de RI é comum e pode ocorrer mesmo na ausência de diabetes franca. Aproximadamente 20% da população sem diabetes podem apresentar RI, condição que predispõe a EH¹⁵.

A RI pode favorecer o surgimento da EH pelo aumento da ação da enzima lipase hormônio-sensível (LHS), responsável por estimular a lipólise do tecido adiposo, o que aumenta a liberação de ácidos graxos livres do tecido adiposo para o fígado, com maior captação e deposição destes dentro do hepatócito. Quando a RI está presente, a hiperinsulinemia e a hiperglicemia podem induzir o aumento da expressão da SREBP-1c (Sterol regulatory element-binding protein) e ChREBP (Carbohydrate response element-binding protein), respectivamente, proteínas que têm papel chave na ativação de genes e enzimas lipogênicas, o que pode levar ao aumento da lipogênese *de novo* e a inibição da oxidação de ácidos graxos (β oxidação) no fígado, levando ao acúmulo anormal de ácidos graxos no hepatócito^{4,16}.

Alguns autores sugerem que a EH isoladamente pode levar a RI hepática pela ativação das proteínas quinase-theta (PKC- θ) e Jun N-terminal kinase (JNK), que alteram a fosforilação em tirosina dos componentes da cascata de sinalização insulínica, o que prejudica a ação da insulina no fígado².

Tanto a sensibilidade à insulina como a reserva hepática de lipídeos são também influenciadas pela ação de adipocinas secretadas pelo tecido adiposo, que atuam como substâncias reguladoras do metabolismo lipídico e da ação da insulina, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a leptina e a adiponectina, por mecanismos pouco conhecidos¹¹. Na obesidade e na

DHGNA existe maior expressão gênica de TNF- α e leptina e menor de adiponectina, condição que favorece o surgimento da RI^{2,4}.

O TNF- α produzido pelo tecido adiposo visceral têm sido relacionado à RI por proporcionar a redução da captação de glicose pelas células, decorrente da redução da expressão do RNA mensageiro da GLUT- 4, da inibição da atividade da enzima lipase lipoprotéica e pela expressão aumentada da lipase hormônio sensível. O TNF- α prejudica a ação da insulina mediando a fosforilação da serina do IRS 1 e 2 nos adipócitos e aumentando a expressão do receptor ativador proliferativo de peroxissomos gama (PPAR γ) e reduzindo a expressão e secreção de leptina pelos adipócitos².

O segundo “hit” é a injúria hepatocelular, em que o fígado, sensibilizado pela esteatose, fica mais susceptível aos danos hepatocelulares induzidos pelo estresse oxidativo, peroxidação lipídica e ácidos graxos livres (AGL)¹⁷. A patogênese da progressão da esteatose para a esteato-hepatite ainda não foi completamente elucidada e vários mecanismos e fatores de risco vêm sendo propostos, como baixa ingestão de antioxidantes e elevada de gordura saturada, supercrescimento bacteriano no intestino e apnéia obstrutiva do sono^{2,4}. Acredita-se que o estresse oxidativo tenha papel chave. O estresse oxidativo é resultado do desbalanço entre prooxidantes e antioxidantes, levando à peroxidação lipídica. As espécies reativas de oxigênio (ERO) podem afetar as estruturas celulares (membrana celular, mitocôndrias, DNA) diretamente, ou estimular respostas induzidas por hormônios e/ou citocinas, aumentando a inflamação, a deposição anormal de colágeno nos hepatócitos e a formação de fibrose^{2,4}

Yeon e cols¹⁸ indicam que os pacientes com ENA apresentam aumento da expressão gênica do citocromo P450 CYP2E1, que é um complexo enzimático pró-oxidante, que pode aumentar a produção de ERO, o que por sua vez aumenta a peroxidação lipídica nas membranas celulares. O excesso de AGL relacionado ao aumento dos níveis insulínicos pode ativar os peroxissomos, que podem atuar na oxidação dos ácidos graxos. O receptor ativador da proliferação de peroxissomos alfa (PPAR α) representa um grupo de receptores nucleares que atuam na regulação da esterificação e da exportação de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), da ligação de ácidos graxos e da oxidação mitocondrial e peroxissomal. A redução da expressão de PPAR α pode ter importante papel na patogênese da ENA¹⁸. Anormalidades mitocondriais têm sido descritas em pacientes com ENA, mas não naqueles com esteatose simples. Estas alterações levam ao aumento da beta oxidação de ácidos graxos mitocondriais, aumentando a produção de ERO, injúria aos hepatócitos e esteatohepatite. Pacientes com DHGNA insulino-resistentes sem alterações mitocondriais podem ainda desenvolver esteatose, porém geralmente a doença não evolui para a ENA¹⁹. Na maioria dos casos, a EH não progride para as formas mais severas, porém, 20 a 30% dos casos podem desenvolver fibrose, necrose e inflamação, indicando a presença de ENA. Quando estabelecida a ENA, 30 a 40% dos pacientes podem desenvolver cirrose subsequente, o que aumenta a mortalidade por complicações relacionadas ao fígado^{6,7}.

O desenvolvimento da fibrose indica acúmulo da matriz de colágeno, predominantemente nas áreas pericentrais e perisinusoidais do lóbulo hepático²⁰. As células estelares hepáticas localizadas nesta região têm papel

importante neste processo, pois elas podem sofrer transformações fenotípicas (ativação) para células miofibroblásticas capazes de sintetizar diferentes componentes da matriz de colágeno^{20,21,22}. As células miofibroblásticas adquirem a habilidade de se proliferarem e expressarem mediadores de crescimento, inflamação e angiogênese²². Fatores como, obesidade, RI e estresse oxidativo são capazes de estimular a proliferação e produção de colágeno pelas células miofibroblásticas, podendo assim acelerar a progressão e elevar o grau de fibrose e inflamação hepáticas²³.

Tópico 2: Diagnóstico e tratamento da DHGNA

Até o presente, a biópsia hepática é o único método capaz de fornecer um diagnóstico seguro e confiável da DHGNA e estabelecer a presença e o grau de fibrose hepática. Considerada uma patologia assintomática, a DHGNA é descoberta geralmente de forma acidental, quando exames rotineiros evidenciam aumento discreto e persistente das transaminases hepáticas¹¹ ou a presença de esteatose durante a realização de ultrassonografia abdominal. Alguns pacientes podem apresentar dor inespecífica no quadrante superior direito, fadiga e ocasionalmente prurido, anorexia e náuseas. Nos estágios tardios da doença, pode-se observar a presença de sintomas de falência hepática, como icterícia, ascite, hemorragia gastrointestinal e encefalopatia hepática⁹.

Em geral, a avaliação dos agravos do fígado é realizada mediante a análise dos níveis séricos das enzimas hepáticas, principalmente a alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e gama glutamil transferase (GGT)²⁴. Entretanto, o grau de elevação das enzimas hepáticas pode não refletir a severidade da doença, podendo subestimar a sua real

frequência e gravidade. Deve-se investigar a presença de fatores de risco para DHGNA, como dislipidemias, hiperglicemia, hiperinsulinemia e HAS²⁵.

Para a avaliação clínica, é necessária a investigação da história médica e familiar completa, do uso de drogas e de agentes químicos hepatotóxicos, bem como de aspectos do estilo de vida, como os hábitos alimentares e de atividade física. Um exame físico completo inclui avaliação do peso, da altura, da circunferência abdominal, da pressão arterial e a relação cintura/quadril²⁵. É importante avaliar também a presença de outras causas de dano hepático, como sorologia para hepatite B e C e perfil auto-imune. Pelo seu grande potencial hepatotóxico, o consumo excessivo de álcool deve ser investigado, visto que o diagnóstico de DHGNA só deve ser feito quando o consumo alcoólico for inferior a 20g de etanol/dia para mulheres e abaixo de 30g/dia para homens⁹.

Métodos de imagem, como ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética são largamente utilizados e podem identificar a esteatose hepática. Pela ultrassonografia, os achados de alterações gordurosas são ecotextura hiperecótica difusa e aumento de ecotextura comparado ao rim. Na tomografia computadorizada, evidencia-se menor densidade do parênquima hepático. A comparação desses dois métodos mostra que a ultrassonografia é mais sensível na detecção de mudanças gordurosas difusas. Entretanto, quando as alterações na gordura são localizadas, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética são superiores à ultrassonografia. Como desvantagens, a ultrassonografia possui baixa sensibilidade para detecção de mínimos graus de esteatose e baixa acurácia em pacientes obesos, enquanto a tomografia computadorizada tem

seu uso limitado por expor o paciente à radiação ionizante, sendo desaconselhado seu uso na prática clínica. A ressonância magnética, embora tenha maior acurácia e rapidez na detecção da esteatose, possui uso limitado pelo alto custo²⁵. É importante ressaltar que nenhum dos métodos de imagem é capaz de distinguir esteatose de esteatohepatite, nem estimar a gravidade da alteração.

A biópsia hepática é o melhor método diagnóstico para confirmar a suspeita clínica de DHGNA, e principalmente, estadiar a severidade do dano hepático e da fibrose²⁶. Os achados patológicos observados na biópsia hepática têm sido avaliados e categorizados de acordo com a classificação proposta por Brunt e cols²⁷ e modificada por Kleiner e cols²⁸. As limitações relacionadas à interpretação da biópsia decorrem da variabilidade inter-observador na avaliação dos achados e da distribuição heterogênea das modificações patológicas induzidas pela DHGNA entre os pacientes. Na presença de EH, os achados indicam distribuição lipídica macrovesicular, com distensão do hepatócito por um único vacúolo deslocando o núcleo celular ou por várias gotículas de gordura ao redor no núcleo central. Na ENA, pode-se observar no tecido hepático, além da esteatose, a presença de inflamação, células polimorfonucleares ou mononucleares ou ambas, balonização dos hepatócitos, fibrose pericelular ou em volta da veia central, com ou sem necrose²⁷.

Com intuito de restringir o uso da biópsia hepática, considerado de maior risco por ser um método invasivo, testes bioquímicos indicativos de fibrose hepática vêm sendo propostos. No entanto, estes testes não estão disponíveis na maioria dos laboratórios e não estão extensivamente validados. Estudos

têm buscado identificar fatores hormonais específicos e polimorfismos genéticos que podem contribuir no diagnóstico da DHGNA. Mesmo diante da contribuição destes estudos no esclarecimento da patogênese da DHGNA, mais estudos são necessários para investigar o uso na prática clínica²⁵.

Diante da falta de tratamento específico definido para DHGNA, devem-se adotar estratégias para evitar a instalação e a progressão da doença, com atuação de equipe multidisciplinar, utilizando terapias não-farmacológicas (perda de peso e exercícios físicos regulares) e/ou farmacológicas (agentes sensibilizadores de insulina, fármacos citoprotetores, hipolipemiantes), visando à redução dos fatores de risco cardiovasculares e ENA^{9, 29}.

Pela clara associação entre a DHGNA, obesidade e SM, as recomendações atuais sugerem que a primeira linha de tratamento desta desordem deva priorizar a modificação do estilo de vida, buscando a redução gradativa do peso, pela adoção de dieta hipocalórica e prática de exercícios físicos regulares, com o objetivo de tratar as condições metabólicas associadas, como diabetes e obesidade, considerados fatores de risco no desenvolvimento da esteatose e da fibrose hepática progressiva^{30, 31}. Ratziu e cols. sugerem que reduções ponderais pequenas (5 a 10% do peso corporal) podem diminuir a esteatose, normalizar as enzimas hepáticas e reduzir a inflamação, mesmo com reduções mínimas de gordura corporal⁷.

Tópico 3: Fatores dietéticos e DHGNA: Aspectos Gerais

Atualmente, é grande o interesse em se estabelecer a dieta adequada para reduzir as complicações cardiometabólicas relacionadas à obesidade, como a RI. O risco aumentado de desenvolver DHGNA entre obesos aumenta o interesse acerca da dieta ideal para a prevenção da EH, lesão inicial, que,

mesmo na ausência de fibrose, pode induzir à inflamação sistêmica, levando a alterações metabólicas que aumentam a RI, aumentando desta forma o risco de doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes³².

Estudos avaliando a ingestão dietética de pacientes com DHGNA/ENA verificaram ingestão excessiva de energia, de carboidratos refinados e de ácidos graxos saturados, bem como baixo consumo de antioxidantes, de fibras e de ácidos graxos poliinsaturados, quando comparadas ao grupo controle sem DHGNA^{33,34}. Em estudo realizado por Zelber-Sagi e cols., a elevada ingestão de refrigerantes e de carne vermelha se mostrou associada ao risco aumentado de desenvolvimento da DHGNA, independente de idade, IMC e ingestão calórica total³⁵. São poucos os estudos que avaliaram os efeitos da intervenção dietética na DHGNA com aconselhamento dietético ou exercício físico. Em revisão realizada por Bellentani e cols., a redução ponderal com intervenção dietética sem exercício físico proporcionou melhora das enzimas hepáticas em 50% dos pacientes³⁶. Embora a restrição da ingestão calórica pareça ser benéfica na prevenção e controle da DHGNA, a dieta recomendada ainda não está bem definida³⁷.

O papel da dieta na regulação metabólica através do efeito em hormônios, em fatores de transcrição e no metabolismo lipídico é considerado fator chave na DHGNA. Na maioria dos pacientes, a ingestão alimentar excessiva ou a dieta inadequada pode levar ao aumento crônico na glicemia, na insulinemia e nos AGL circulantes; agrava-se então, a RI, pela redução da captação de glicose pelo tecido adiposo e muscular e a incapacidade da insulina em inibir a lipólise do tecido adiposo³⁰. Como a captação de glicose pelo fígado independe da insulina, o aumento da glicemia aumenta o aporte de

glicose para o órgão, o que estimula a lipogênese de novo, através da conversão da glicose a ácidos graxos; pela ação da enzima piruvato quinase hepática- específica (L-PK), glicose gera acetil- CoA, que é convertido em malonil-CoA e subseqüentemente em ácidos graxos via acetil- CoA carboxilase (ACC) e ácido graxo sintetase (SAG), respectivamente³⁸, aumentando a deposição de triglicerídeos nos hepatócitos.

Evidências indicam a perda ponderal através da restrição calórica moderada e prática de exercício físico como tratamento inicial da DHGNA. No entanto, o grau de restrição calórica adequado tem sido questionado, já que por razões desconhecidas, a repentina ou rápida perda de peso através de mudanças dietéticas ou métodos cirúrgicos, como a gastroplastia, podem exacerbar a doença e piorar a histologia do fígado, com progressão do dano hepático em alguns pacientes com DHGNA. Contraditoriamente, outras experiências indicam que a redução ponderal por métodos cirúrgicos, mesmo com rápida perda após cirurgia, diminuiu a progressão da doença a longo prazo³⁹. Apesar de sabido que perda de peso é recomendada para o manejo da DHGNA, mais estudos controlados são necessários para avaliar os efeitos da composição da dieta e do estilo de vida na morfologia hepática^{30, 37}.

Uma redução moderada do peso (não maior que 1.5kg por semana) tem se mostrado benéfica para os pacientes com DHGNA, ao contrário de dietas que promovem perda ponderal repentina e cetose, que podem ter efeitos deletérios para a maioria dos pacientes com DHGNA. Redução moderada e progressiva do peso corporal é também benéfica no controle e no tratamento de doenças hepáticas crônicas desencadeadas por outras causas, como infecção por vírus C, particularmente em pacientes com excesso de peso, EH e

SM³⁷. Adicionalmente, a perda ponderal reduz o tamanho dos adipócitos e restaura o balanço da produção de adipocitocinas, melhora a sensibilidade à insulina no músculo e no fígado e promove o uso dos lipídeos de reserva do tecido adiposo e tecidos não adiposos, como o fígado.

Tópico 3.1: Papel dos carboidratos na DHGNA

As diretrizes atuais para o tratamento da DHGNA recomendam a perda de peso (pela adoção de dieta hipocalórica e exercícios físicos) como primeira opção no manejo desta desordem^{6,7,25,40}. Além da restrição calórica, é possível que a composição química da dieta, independente da perda ponderal, possa ter um papel na patogênese e/ou tratamento da DHGNA. Sabe-se que a composição em macronutrientes da dieta pode influenciar a distribuição de gordura corporal e o metabolismo dos carboidratos, mesmo sem afetar o peso corporal⁴¹. Algumas evidências referem que a manipulação do conteúdo dietético em macro e micronutrientes pode ter impacto na hipertensão, na inflamação, nos lipídeos séricos e na RI, todos considerados fatores de risco para o surgimento e a progressão da DHGNA⁴². Entretanto, a composição dietética e proporção ideal entre os macronutrientes para promover melhora da saúde metabólica destes indivíduos ainda não foi estabelecida^{30,37,38}.

Estudos epidemiológicos recentes têm verificado o papel dos alimentos com elevadas concentrações de carboidratos na etiologia de doenças crônicas, como obesidade, diabetes e dislipidemia⁴³. Vários estudos verificaram que dietas ricas em carboidratos podem induzir o aumento da insulina e de triglicerídeos circulantes, com redução do HDL, mesmo em condições isocalóricas^{32,41}. Em 2009, Kirk e cols., em estudo de intervenção em 23 indivíduos obesos, verificaram que dieta hipocalórica de 1000 kcal e baixa em

carboidratos, (10% das calorias totais em carboidratos) foi capaz de promover maior redução no conteúdo de triglicerídeos intra-hepáticos, quando comparada com dieta de mesmo valor calórico e rica em carboidratos (65% das calorias totais em carboidratos)⁴⁴. Ryan e cols., avaliando os efeitos de dieta hipocalórica pobre em carboidratos versus dieta hipolipídica em 52 indivíduos obesos insulino-resistentes, encontraram maiores reduções nos níveis séricos de insulina e de ALT com dieta pobre em carboidratos, mesmo com redução ponderal semelhante entre os dois grupos³². Outros autores mostraram que dietas hipocalóricas hipoglicídicas são mais efetivas na redução dos triglicerídeos e no aumento do HDL, podendo levar a maiores reduções nos níveis séricos de insulina^{30,32}. Solga e cols. (2004), estudando obesos mórbidos candidatos à cirurgia bariátrica, encontraram associação entre a elevada ingestão de carboidratos e índices de inflamação hepática observados pela análise histológica, enquanto maior ingestão lipídica associava-se a baixos graus de inflamação⁴⁵. Paniagua e cols., em 2007, verificaram aumento da deposição de gordura abdominal e RI, com redução do tecido adiposo periférico e da expressão gênica de adiponectina após 28 dias de dieta rica em carboidratos, quando comparada com dietas de mesmo valor calórico, rica em gordura saturada ou monoinsaturada⁴¹.

Dados conflitantes foram obtidos em estudo recente comparando os efeitos de duas dietas hipocalóricas em obesos com DHGNA, no qual foi verificado que a dieta pobre em lipídeos foi mais eficaz na redução das transaminases, quando comparada à dieta pobre em carboidratos, mesmo com perdas ponderais semelhantes⁴⁶.

Alguns autores referem que os malefícios provocados pelas dietas hiperglicídicas podem ser minimizados se a digestão e a absorção do carboidrato consumido forem lentas, despertando o interesse acerca do índice glicêmico (IG) dos alimentos³⁰. O IG pode ser definido como índice que mensura a resposta glicêmica prandial causada por determinado alimento. Vários fatores podem determinar a resposta dos níveis glicêmicos após uma refeição, incluindo quantidade, tipo e tamanho da partícula de carboidratos (frutose, glicose, lactose, sacarose, amido) natureza do amido, técnicas de preparo e forma física do alimento^{30, 47}. Dietas com alto IG são capazes de diminuir a sensibilidade à insulina, o que pode contribuir para o desencadeamento da DHGNA, já que várias linhas de evidência comprovam a associação entre as concentrações de insulina plasmática e extensão da esteatose hepática³². Estudo populacional mostrou que indivíduos com DHGNA consumiram quase duas vezes mais refrigerantes em comparação ao grupo controle³⁵; especula-se que o alto IG destas bebidas pode aumentar a lipogênese *de novo* hepática, níveis de triglicerídeos séricos, a RI e a esteatose em roedores³⁷.

Os possíveis mecanismos que envolvem a ingestão de carboidratos e a DHGNA permanecem ainda especulativos, entretanto, várias hipóteses vêm sendo propostas. É possível que alimentos de alto IG aumentem a disponibilidade de glicose para o fígado. Quando a capacidade de sintetizar glicogênio está saturada, os carboidratos podem servir de substrato para a lipogênese *de novo*, formando triglicerídeos dentro das células hepáticas. Dietas com alto IG podem elevar o estresse oxidativo, atuando assim no segundo “hit” da DHGNA, levando ao desenvolvimento da ENA⁴⁸. Tanto a

frutose quanto a glicose podem estimular os genes lipogênicos no fígado. Entretanto, apenas a frutose reduz a oxidação dos lipídeos hepáticos via redução da atividade do PPAR α . Lê & Bortolotti sugerem que a esteatose induzida pela frutose decorre tanto da inibição da oxidação como aumento da síntese de ácidos graxos e que dietas ricas em frutose ou sacarose parecem aumentar o estresse do retículo endoplasmático pela ativação do JNK, o que contribui para o surgimento da esteatose e da inflamação. Tem sido sugerido que a frutose está relacionada a fatores de transcrição que possuem papel chave na estimulação da produção da apolipoproteína apoCIII, o que eleva a síntese de VLDL no fígado⁴⁹.

Os mecanismos responsáveis pelos efeitos benéficos observados sob dieta restrita em carboidratos ou de baixo IG no metabolismo hepático são pouco conhecidos, mas é possível que decorra da maior redução dos níveis de insulina plasmática, o que aumenta a lipólise dos triglicerídeos hepáticos e a oxidação dos ácidos graxos, com redução da síntese de glicose pela depleção do glicogênio e inibição da glicogenólise⁴⁴. Sabe-se que os alimentos de baixo IG são ricos em fibras alimentares, sobretudo as solúveis. A adoção de dietas ricas em fibras está associada à redução dos lipídeos, glicose e insulina séricos, ao aumento da saciedade e à redução da ingestão energética^{47, 50}, o que certamente contribui para o controle das condições metabólicas consideradas fatores de risco para a DHGNA.

Várias evidências sugerem que a adoção de uma dieta rica em carboidratos de baixo IG e rica em fibras, com ingestão de frutas e vegetais frescos, legumes e grãos, pode trazer melhora na sensibilidade à insulina e marcadores lipídicos. A restrição dietética de carboidratos totais, especialmente

açúcares simples, pode reduzir a produção de acetilCoA, reduzindo a oferta de substratos lipogênicos e a síntese de triglicerídeos, prevenindo o acúmulo excessivo de lipídeos nos hepatócitos. Dietas com baixo IG ricas em fibras podem contribuir para o melhor controle glicêmico e dos níveis de insulina. Entretanto, mais estudos são necessários para investigar os efeitos da quantidade e tipo de carboidratos dietéticos indicados para a prevenção e tratamento da RI e DHGNA.

Tópico 3.2: Papel dos lipídeos na DHGNA

Estudos em animais e humanos têm buscado esclarecimentos acerca da relação entre os lipídeos dietéticos e DHGNA. Alguns autores verificaram a elevada ingestão de ácidos graxos saturados (AGS), de colesterol, de ácidos graxos poliinsaturados (AGPI) da série ω -6 e baixa ingestão dos da série ω -3 em pacientes com DHGNA^{33,48}. A alta ingestão lipídica encontra-se associada com a obesidade, a RI e a EH³⁸. Poucos estudos têm avaliado o impacto da composição dos lipídeos dietéticos no conteúdo de lipídeos hepáticos. De acordo com Tiikkainen e cols., a elevada ingestão de gordura, principalmente saturada, está associada ao aumento dos lipídeos hepáticos⁵¹. Gentile e cols. apontam que a composição de ácidos graxos liberados e armazenados no fígado é um importante determinante da integridade do tecido hepático e podem atuar como fator de risco para a progressão da esteatose para a ENA⁵².

A ingestão de dieta rica em AGS está associada à RI, DHGNA e morbidades cardiovasculares³⁰. Em modelos animais, os lipídeos saturados podem promover disfunções no retículo endoplasmático e injúria aos hepatócitos⁵³. Modelos experimentais sugerem que os efeitos tóxicos e a indução da apoptose dos hepatócitos mediada pelos lipídeos são provocados

mais intensamente ou especificamente pelos ácidos graxos saturados, mas não pelos poliinsaturados, o que acelera o surgimento e progressão do dano hepático, em parte pela ativação da apoptose celular⁵². Estudo feito em humanos com DHGNA encontrou que o consumo dietético de gordura saturada foi maior entre indivíduos com sobrepeso, comparados ao grupo controle⁵⁴.

Algumas evidências indicam que o consumo de colesterol pode ter um papel na patogênese da DHGNA^{35, 54, 55}. É possível que dietas ricas em colesterol resultem em maior produção de seus metabólitos, como oxiesteróis, que são agonistas do receptor hepático X α (LXR α). O LXR α é um fator de transcrição que atua no gene da proteína SREBP 1c, que tem papel importante na indução da lipogênese *de novo*⁵⁵.

Os ácidos graxos monoinsaturados (AGMI) da série ω -9, lipídeos encontrados nos óleos de oliva, nozes e abacate, vêm despertando grande interesse pelos efeitos benéficos na melhora do perfil lipídico sérico e redução do risco cardiovascular, com diminuição do LDL, colesterol total e preservação do HDL. Alguns autores sugerem que o uso de alimentos ricos em AGMI em substituição aos carboidratos e aos lipídeos saturados pode reduzir a glicemia, a pressão arterial e elevar o HDL, o que pode beneficiar os portadores de DHGNA^{30, 41}.

Alguns estudos postulam que a RI pode estar acompanhada de mudança na composição de ácidos graxos séricos e teciduais, com deficiência de AGPI da série ω -3^{56, 57}. Ácidos graxos de cadeia longa, presentes nos óleos de peixe e derivados do ácido linolênico estão envolvidos na biossíntese de eicosanóides e interagem com algumas proteínas receptoras nucleares, influenciando a transcrição de genes regulatórios. Baixos níveis de AGPI ω -3,

com elevação da relação ω -6/ ω -3, prejudicam a atividade do PPAR α , o que induz a inibição da oxidação hepática de ácidos graxos, reduz a síntese de VLDL e estimula a transcrição de genes lipogênicos, o que favorece o surgimento da EH⁵⁸. Estudos em humanos têm verificado que a suplementação com ω -3 (1-2g/dia) foi capaz de reduzir as enzimas hepáticas, RI, triglicerídeos séricos e esteatose, sugerindo sua eficácia no tratamento dos pacientes com DHGNA^{58, 59}.

Os ácidos graxos *trans* isômeros são formados a partir da hidrogenação dos óleos vegetais, utilizados no preparo de sorvetes, chocolates, pães recheados, molhos para salada, sobremesas, biscoitos, alimentos crocantes, bolos industrializados, margarinas duras e alguns alimentos produzidos em redes de *fast-foods*. A ingestão aumentada de ácidos graxos *trans* está associada à disfunção endotelial, RI, a inflamação e a alterações do perfil lipídico, com elevação do LDL, do colesterol total e redução do HDL, o que aumenta o risco de DCV e DM, por mecanismos não completamente esclarecidos^{30,50}.

A relação entre a ingestão de gorduras *trans* e a saúde do fígado é pouco conhecida. Porém, acredita-se que a maior ingestão de gordura *trans*, pela adoção da dieta ocidental, pode estar relacionada ao aumento epidêmico nos casos de DHGNA e ENA⁶⁰. Kechagias e colaboradores sugerem que a ingestão de grandes quantidades de gordura *trans* pode causar ganho de peso e elevação da ALT em indivíduos saudáveis⁶¹. Experimentos em animais verificaram que dietas ricas em gorduras *trans* podem promover esteatose severa, estresse oxidativo com disfunção mitocondrial e estresse do retículo endoplasmático, além de injúria hepática, RI e aumento dos marcadores

inflamatórios^{62, 63}. É possível que os ácidos graxos *trans* inibam a enzima Δ^6 -dessaturase, enzima necessária para a síntese de prostaglandinas a partir dos ácidos graxos, o que altera o crescimento celular e inflamação^{63,64}. A gordura *trans* pode bloquear a secreção de triglicerídeos pelo fígado e estimular a transcrição de genes lipogênicos (SREBP-1, PPAR γ), o que pode contribuir para o surgimento e a progressão da DHGNA⁶³.

A DHGNA é considerada fator de risco independente de DCV. Diante das evidências que correlacionam o consumo de gordura *trans* e disfunção endotelial, inflamação sistêmica e as dislipidemias, comorbidades freqüentes entre indivíduos com DHGNA, a restrição dietética de ácidos graxos *trans* pode ser benéfica para estes pacientes. De acordo com recomendações atuais, não há consenso em relação à quantidade máxima permitida na dieta, no entanto, recomenda-se que a ingestão de gordura *trans* deva ser menor que 1% das calorias totais⁶⁵. Porém, não se sabe se esta restrição seria suficiente para a prevenção de enfermidades hepáticas.

Diante dos dados apresentados, os hábitos alimentares de pacientes com DHGNA/ENA comumente encontram-se desequilibrados quanto à ingestão de ácidos graxos (baixa relação entre ácidos graxos poliinsaturados e saturados) e de colesterol, o que pode elevar o risco cardiovascular, agravar a RI e induzir a esteatose, o que contribui para aumentar o dano hepático. A composição dietética ideal para pacientes com ENA não está claramente determinada, mas é consenso geral que a ingestão excessiva de lipídeos (principalmente ácidos graxos saturados e *trans*) é prejudicial e deve ser corrigida. Porém, alguns autores referem que dietas hipolipídicas podem ser

desnecessárias e até malélicas^{30, 45} e que a ingestão de gorduras saturadas abaixo de 6% do VET pode ser prejudicial^{30, 37}.

Tópico 3.3: Papel das proteínas na DHGNA

São escassos os dados sobre a relação entre a ingestão protéica e a fisiopatologia da DHGNA. As proteínas têm papel fundamental na reparação do tecido hepático e no fornecimento de agentes lipotróficos, como metionina e colina, nutrientes que participam da formação de lipoproteínas que serão exportadas pelo fígado, prevenindo a EH. Estudos experimentais verificaram que dietas deficientes em metionina e colina estão associadas a dano aos hepatócitos e inflamação^{66,67}.

Alguns experimentos verificaram que dieta hiperprotéica e baixa em carboidratos proporcionou redução dos estoques de tecido adiposo, melhora da homeostase da glicose e atenuação da esteatose em roedores, pela redução da lipogênese de novo⁶⁸. É possível que ajustes metabólicos estejam envolvidos na melhora do metabolismo glicídico, redução dos níveis de insulina plasmática e inibição da deposição lipídica em roedores alimentados com dietas hiperprotéicas^{68, 69}. Dietas ricas em proteínas podem induzir o aumento da concentração pós-prandial de aminoácidos, que podem ser utilizados para síntese de glicogênio hepático, o que reduz a liberação de glicose pelo fígado. A dieta hiperprotéica pode inibir a indução da subunidade catalítica da glicose-6-fosfatase (G6P1), o que impede a conversão da glicose-6-fosfato em glicose e sua liberação pelos hepatócitos, com acúmulo da mesma sob a forma de glicogênio^{68,69}. Outros achados indicam que dietas hiperprotéicas induzem a expressão de proteínas desacopladas no fígado e tecido adiposo marrom, o que indica redução da eficiência metabólica³⁷.

Apesar do pouco conhecimento sobre os efeitos da quantidade, da qualidade e da composição das proteínas dietéticas na fisiopatologia da DHGNA, foi verificado que a elevada ingestão de carne vermelha se mostrou associada ao risco aumentado de desenvolvimento da DHGNA, independente de idade, IMC e ingestão calórica total³⁵. É possível que exista uma associação entre a ingestão de proteínas e o desenvolvimento da RI e DM⁷⁰. Estudos indicam que elevado consumo protéico, especialmente na forma de carne vermelha processada, pode estar associado com RI, intolerância à glicose e DM^{71, 72}. Uma das hipóteses que poderia explicar esta associação seria que o maior consumo de carnes processadas levaria também ao elevado consumo de calorias, gorduras saturadas e colesterol, o que contribui para o desenvolvimento da RI^{71, 72}. Porém Pounis e colaboradores, em estudo recente sugerem que o consumo de carne vermelha está associado ao risco de DM independente da gordura dietética, o que indica que outros componentes presentes na carne podem ser relevantes⁷³. Substâncias presentes nas carnes, adicionadas ou produzidas a partir do preparo e processamento sob altas temperaturas, como nitritos (via formação de nitrosaminas) e produtos finais de glicação avançada (AGE), podem ter um papel na patogênese da RI e conseqüentemente da DHGNA, por promoverem efeitos deletérios às células β pancreáticas, aumentarem a produção de citocinas inflamatórias e elevarem o estresse oxidativo^{72,74}. Ainda, sabe-se que os AGEs através de interação com receptores celulares, podem estar relacionados à patogênese de doenças hepáticas crônicas, possivelmente pela indução do estresse oxidativo e subsequente alteração na expressão de genes que controlam a função de vários tipos celulares, inclusive hepatócitos e células estelares hepáticas,

contribuindo para a estimulação dos processos celulares relacionados à fibrogênese hepática⁷⁵.

Vários estudos têm apontado que a dieta vegetariana (restrita em proteína animal e rica em proteína vegetal) está associada ao menor risco de obesidade, DM, dislipidemia e EH^{76, 77, 78}. Em geral, a proteína animal possui maior concentração de aminoácidos essenciais em comparação à vegetal. Porém algumas fontes de proteína vegetal, como a soja, apresentam escore químico semelhante às fontes de proteína animal, com benefícios adicionais à saúde⁷⁶.

Vários estudos experimentais e em humanos têm verificado que dietas ricas em proteína da soja podem contribuir para o controle do peso, a melhora do perfil lipídico, a redução dos níveis de glicose e insulina e a elevação sérica do glucagon, sugerindo que os benefícios decorrem da composição de aminoácidos e possível ação biológica dos peptídeos e isoflavonas contidas na soja^{77,78,79,80}. Alguns autores sugerem que o consumo da proteína de soja pode prevenir o acúmulo de triglicerídeos no fígado, pela inibição da síntese e aumento da oxidação de ácidos graxos e triglicerídeos, via inibição da expressão do SREBP -1 e aumento da ativação do PPAR α ^{79,81}.

Assim, a inclusão de proteína de soja e restrição de proteína animal (sobretudo carnes processadas) no planejamento dietético de pacientes com DHGNA, dentro de uma dieta balanceada, pode trazer benefícios por contribuir para melhor controle metabólico, condição fundamental para diminuir o risco de DCV e progressão da doença. É importante salientar que dietas hiperprotéicas podem aumentar o risco de disfunção renal³⁰ e que a redução da ingestão de

carboidratos em detrimento de uma maior ingestão protéica pode não ser apropriada para todos os indivíduos.

Tópico 3.4: Papel dos micronutrientes na DHGNA

Nas últimas décadas, aumentou o interesse acerca do papel dos micronutrientes na fisiopatologia de diversas doenças crônicas, como obesidade, diabetes e DHGNA. Ao mesmo tempo, a deficiência de micronutrientes é considerada problema de saúde pública, tanto em países subdesenvolvidos como nos desenvolvidos⁸¹. Alguns autores sugerem que os níveis de obesidade aumentam mais rapidamente naquelas regiões onde a deficiência de micronutrientes é mais prevalente e que isto pode contribuir para o aumento na deposição de gordura corporal e comorbidades associadas^{82, 83}. Evidências indicam que indivíduos com sobrepeso ou obesos possuem baixos níveis séricos de vitaminas e minerais, quando comparados com eutróficos^{84, 85, 86}.

Para prevenir o estresse oxidativo no fígado, é necessário que ocorra equilíbrio contínuo entre os antioxidantes intra-hepáticos e EROs. Quando os estados pró-oxidativos e anti-oxidativos se desequilibram, pode ocorrer indução da peroxidação lipídica, produção de citocinas e fatores de crescimento, que juntos podem estimular a apoptose, a necrose das células hepáticas e a formação de fibrose, eventos característicos da ENA⁸⁷. A dieta ocidental, baseada na ingestão excessiva de alimentos de alta densidade energética, ricos em açúcares simples, gordura saturada e pobre em fibras e micronutrientes pode ser uma das principais causas da saturação do sistema antioxidante.

É possível que a maior produção de EROs esteja inversamente correlacionada à ação da insulina⁸¹. Estudos avaliando a ingestão dietética de pacientes portadores de SM e DHGNA indicam ingestão e concentrações séricas diminuídas de alguns antioxidantes, o que pode contribuir para o desenvolvimento de ENA, DM e DCV^{33, 34, 51}.

O equilíbrio orgânico necessário para a prevenção e controle dos danos ocasionados pelo estresse oxidativo pode ser conseguido através do consumo de alimentos ricos em micronutrientes antioxidantes, como frutas e vegetais⁵⁰. O consumo de frutas e hortaliças está inversamente associado ao ganho de peso, SM^{88, 89, 90} e concentrações de proteína C reativa (PCR), considerada marcador inflamatório⁸⁹. Ao mesmo tempo, o consumo regular de dietas ricas em frutas e leguminosas tem resultado em menores concentrações séricas de colesterol total, LDL oxidado e malondialdeído (marcador do status antioxidante) em comparação ao consumo de dietas pobres nestes alimentos, reduzindo o estresse oxidativo e o estado pró-inflamatório associados à obesidade⁹¹.

A vitamina C é um dos principais antioxidantes dietéticos hidrossolúveis, pois pode doar prontamente elétrons a serem seqüestrados por uma variedade de espécies oxidantes e de EROs, como hidroxila, peroxila e superóxidos, bem como espécies reativas de peróxidos, oxigênio singlet e hipocloritos, retornando facilmente a seu estado reduzido por meio de doadores de elétrons onipresentes, como a glutatona. O ácido ascórbico também protege o organismo contra a peroxidação lipídica⁹². Musso e cols verificaram que os indivíduos com DHGNA apresentaram menor ingestão de vitamina C, quanto comparados ao grupo controle³³. Em estudo experimental realizado, foi

verificado que a vitamina C foi capaz de reduzir o estresse oxidativo e inibir o desenvolvimento da EH induzida pela dieta deficiente em colina em ratos⁹³. Alguns estudos encontraram melhora do aspecto histológico e redução das enzimas hepáticas em pacientes com DHGNA, através da suplementação combinada das vitaminas C e E, terapia de baixo custo e boa tolerabilidade, sugerindo que a vitamina C pode ter efeito protetor contra a DHGNA pela potente ação antioxidante^{93, 94}. Porém outros mecanismos podem estar envolvidos, visto que em estudo avaliando a ingestão de vitamina C em japoneses saudáveis, foi verificado seu efeito na redução plasmática de colesterol e triglicerídeos⁹⁵.

A vitamina E é um dos mais importantes antioxidantes não enzimáticos lipofílicos, atuando sinergicamente com a vitamina C, a glutathione peroxidase, a glutathione reductase, o superóxido dismutase e a catalase na defesa antioxidante, inibindo a peroxidação lipídica^{87, 92}. A deficiência de vitamina E tem sido associada com a síndrome metabólica e a deposição de gordura em indivíduos obesos, possivelmente por alterar a expressão gênica e ação da leptina, hormônio que atua no hipotálamo, reduzindo a ingestão alimentar^{2, 50, 81}. Dados de alguns estudos constataram que a suplementação com vitamina E pode reduzir a ativação do NF κ B e a produção de TNF α , bloqueando a ativação das células estelares e fibrogênese hepáticas⁹⁶.

Baseada na hipótese de que o estresse oxidativo pode ter papel chave na progressão da DHGNA, Levine, ao estudar os efeitos da suplementação (entre 400 e 1200 UI) de vitamina E por três meses em crianças com ENA, constatou normalização das enzimas hepáticas, sem modificações no peso corporal. Porém, a melhora verificada não se sustentou após a suspensão do

tratamento⁹⁷. Kugelmas e cols, por outro lado, ao estudar os efeitos da suplementação com 800 UI de vitamina E por seis meses, em 16 pacientes diagnosticados com ENA através de biópsia, não verificaram qualquer melhora das transaminases⁹⁸. Em contraste, Hasegawa e cols⁹⁹, em estudo-piloto, verificaram que a suplementação com 100mg de α -tocoferol três vezes ao dia por um ano mostrou efeito benéfico entre pacientes com DHGNA, verificado pela redução sérica das enzimas hepáticas, diminuição da inflamação e do grau de fibrose do fígado.

Diante dos dados conflitantes e da escassez de estudos controlados avaliando o papel da suplementação da vitamina E na DHGNA, o uso desta terapêutica não é indicada para estes pacientes.

A Vitamina A participa de várias funções primordiais ao organismo, como acuidade visual, proliferação e diferenciação celular e atividade imunológica¹⁰⁰. O retinol e carotenóides são considerados antioxidantes, capazes de atuar contra o estresse oxidativo, podendo prevenir danos teciduais relacionados a doenças crônicas^{81, 100}.

Foi observada uma redução no risco de doenças cardiovasculares por meio do aumento da ingestão de retinol e o β -caroteno, que possuem ação antiaterogênica, não só por mecanismos ligados à oxidação do LDL, mas também pelo aumento do HDL¹⁰¹. Shanmugam e cols., ao estudar a deficiência de vitamina A em roedores, encontraram maior mobilização dos pré-adipócitos em adipócitos maduros, além da inibição da termogênese e da apoptose, o que contribui para o aumento da adiposidade corporal, sobretudo, a retroperitoneal¹⁰².

Alguns autores verificaram baixa ingestão e níveis séricos diminuídos de vitamina A e sua correlação com a SM e a severidade da DHGNA entre pacientes^{101, 103}. Musso e cols, ao estudarem 64 pacientes com DHGNA, verificaram correlação direta entre a ingestão de vitamina A e os níveis séricos de ALT, assim como o grau de inflamação e de fibrose hepáticas¹⁰³. Considerando o papel das EROs na patogênese da DHGNA, é provável que a vitamina A possua algum efeito protetor contra desordens hepáticas, por inibir o surgimento da EH, peroxidação lipídica e inflamação^{101, 103}. É possível que isto se deva tanto pela ação antioxidante dos carotenóides como também pela capacidade dos retinóides em se ligar a receptores nucleares, como o receptor de retinóide hepático X, receptor chave no controle da β -oxidação dos ácidos graxos e homeostase da glutathione. Os retinóides são hábeis em inibir o fator de crescimento TGF- β 1, o que inibe a proliferação das células estelares hepáticas e a fibrogênese hepática^{104,105,106,107}. A redução nos níveis de vitamina A está associada a fatores de risco de DHGNA, como obesidade, hiperglicemia e dislipidemia¹⁰⁸.

A vitamina B1 (tiamina) age como um importante cofator na atividade enzimática da transcetolase, da piruvato desidrogenase e da alfa cetoglutarato desidrogenase, enzimas que têm papel-chave na manutenção dos níveis de NADPH e metabolismo de carboidratos¹⁰⁹. Dados sobre o papel da tiamina na DHGNA são conflitantes. Shangari e cols. referem que a tiamina pode atuar na manutenção do status antioxidante, pela sua atividade de detoxificação do glioxal e metilglioxal (α oxoaldeídos intermediários da via metabólica de formação de AGEs) e pelo seu papel na regulação de enzimas relacionadas ao estresse oxidativo¹¹⁰. Em estudo experimental, foi verificado que, após 12

semanas, a tiamina foi capaz diminuir o colesterol total e LDL em ratos diabéticos¹¹¹. Em contraste, o consumo de tiamina foi associado ao risco três vezes maior de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular em indivíduos com doença hepática crônica, por mecanismo desconhecido¹¹².

O acúmulo de ferro no fígado, pela sua ação pró-oxidante, pode induzir o dano oxidativo⁷¹. Em estudo realizado por Yamamoto e cols., foi verificado que a restrição dietética de calorias, de lipídeos e de ferro proporcionaram redução das transaminases e do estresse oxidativo em pacientes com DHGNA¹¹³. Em contraste, Chambers e cols. verificaram correlação inversa entre os níveis séricos de ferro e IMC, circunferência de cintura e massa gorda (fatores de risco para DHGNA) em mulheres hispânicas¹¹⁴. É possível que a ingestão freqüente de carne vermelha promova o maior estoque hepático de ferro e maior produção de EROs, o que pode prejudicar a ação da insulina, pela interferência na cascata de sinalização insulínica em vários níveis e pela inibição da translocação do GLUT 4, reduzindo a captação de glicose pelas células, o que aumenta o risco de DM^{71, 72, 73, 115}.

O zinco possui papel fundamental na defesa antioxidante, por agir como cofator da enzima superóxido dismutase, além de ter relevante papel modulador sobre os leucócitos relacionados à expressão de citocinas, o que indica a sua participação no processo inflamatório⁹¹. Em modelo experimental de EH e ENA induzidas por álcool, foi verificado que a suplementação de zinco mostrou efeito hepatoprotetor, pela supressão do citocromo P450 2E1 e conseqüente inibição da apoptose dos hepatócitos⁹⁶. Toshimitsu e cols. encontraram menor ingestão de zinco entre os pacientes com ENA em comparação aos indivíduos com EH simples⁴³.

A ingestão de vitaminas e minerais com propriedades antioxidantes pode trazer benefícios sobre o estresse oxidativo, o estado inflamatório e função endotelial^{88, 89, 90, 91}, condições comprovadamente associadas às formas mais graves da DHGNA e maior morbimortalidade nestes pacientes. Assim, a inclusão de alimentos fontes de micronutrientes antioxidantes na alimentação dos pacientes com DHGNA é sugerida com objetivo de reduzir o estresse oxidativo, a inflamação e evitar a rápida progressão da doença. Entretanto, mais estudos são necessários para que se avalie a magnitude desse efeito e os mecanismos implicados, de acordo com a dose oferecida (dentro ou acima das recomendações nutricionais), a biodisponibilidade de cada micronutriente e sua forma de consumo.

2.3 Conclusão

A elaboração de um plano alimentar individualizado, visando à redução de peso, associado a exercício físico são considerados terapias de primeira escolha para o tratamento de pacientes com SM, contribuindo para a redução importante da circunferência abdominal e a gordura visceral, promovendo melhora da sensibilidade à insulina, diminuição dos níveis plasmáticos de glicose, controle da pressão arterial e melhora do perfil lipídico, o que contribui para reduzir o risco de morbimortalidade por DCV e desenvolvimento da DHGNA.

O planejamento dietético de portadores da DHGNA deve ser realizado de acordo com o perfil metabólico e clínico individual. Vários estudos em animais e humanos têm evidenciado que a dieta ocidental, baseada no aumento na ingestão de calorias, de proteína animal, de carboidratos refinados, de ácidos graxos saturados, de colesterol e gordura *trans*, associada à redução

do consumo de vegetais, frutas e fibras podem trazer efeitos deletérios à integridade do tecido hepático, sugerindo que a redução da ingestão de carboidratos (principalmente os simples) em favor de uma maior oferta de ácidos graxos monoinsaturados (ω -9), poliinsaturados (ω -3, ω -6) e micronutrientes antioxidantes, como vitamina A, B1, C, E, betacaroteno e zinco podem trazer benefícios aos pacientes com DHGNA.

Em relação à proteína dietética, diante das evidências, é preciso considerar a redução na ingestão de proteína animal (sobretudo carnes vermelhas processadas), sugerindo que esta medida pode melhorar o perfil metabólico e clínico destes pacientes.

A composição em macro e micronutrientes da dieta pode influenciar os fatores de risco para surgimento e progressão da DHGNA. Assim, hábitos alimentares já reconhecidamente saudáveis, como o consumo de frutas e vegetais, para promover a proteção antioxidante, e de fibras, bem como evitar o consumo excessivo de calorias totais, ácidos graxos saturados e *trans*, carboidratos de alto índice glicêmico e carne vermelha processada, podem ser reforçados para portadores de doenças crônicas, como a doença hepática gordurosa não-alcoólica.

Enquanto a composição dietética e proporção ideal entre os nutrientes para promover melhora da saúde metabólica destes indivíduos ainda não foi estabelecida, mais estudos são necessários para o estabelecimento de recomendações dietéticas adequadas para os pacientes com DHGNA.

Referências

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980; 55:434-438.
2. Quireshi K & Abrams GA. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2007; 13:3540-3553.
3. Hyogo H, Yamagishi S, Iwamoto K, Arihiro K, Takeuchi M, Sato T, et al. Elevated levels of serum advanced glycation end products in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22:1112-1119.
4. Browning JD & Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest.* 2004; 114:147-152.
5. Clark JM & Diehl AM. Defining nonalcoholic fatty liver disease: implications for epidemiologic studies. *Gastroenterology.* 2003; 124:248-250.
6. Shifflet A & Wu GY. Non-alcoholic steatohepatitis: an overview. *J Formos Med Assoc.* 2009; 108:4-12.
7. Ratziu V, bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010; 53:372-384.
8. Pinheiro ARO, Freitas SFT, Corso ACT. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. *Rev Nutr.* 2004; 17:523-533.

9. Carvalheira JBC & Saad MJA. Doenças associadas à resistência à insulina/hiperinsulinemia, não incluídas na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006; 50:360-366.
10. Cotrin HP & Pereira LM. Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA): inquérito com membros da Sociedade Brasileira de Hepatologia. *GED.* 2004; 23:107-112.
11. Raman M & Allard JP. Nonalcoholic fatty liver disease: A clinical approach and review. *Can J Gastroenterol.* 2006; 20:345-349.
12. Cotrim HP, Andrade ZA, Parana R, Portugal M, Lyra LG, Freitas LA. Nonalcoholic steatohepatitis: a toxic liver disease in industrial Workers. *Liver.* 1999; 19:299-304.
13. Hegele RA. Phenomics, lipodystrophy and the metabolic syndrome. *Trends Cardiovasc Med.* 2004; 14:133-137.
14. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Burgianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2001; 50: 1844-1850.
15. Angelico F, Del Bem M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. *J Endocrinol Metabol.* 2005; 90(3):1578–1582.
16. Sathya P, Steven M; Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin in Pediatr.* 2002; 14(5): 593-600.
17. Chitturi S & Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2001; 21:27-41.
18. Yeon J, Choi K, Baik S, Kin OK, Lim HJ, Park KH, et al. Reduced expression of peroxisome proliferators-activated receptor alpha may have

- an important role in the development of nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 19:799-804.
19. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology.* 2001;120:1183–1192.
 20. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 1999; 30: 1356-1362.
 21. Cassiman D, Libbrecht L, Desmet V, Denef C, Roskams T. Hepatic stellate cell/myofibroblast subpopulations in fibrotic human and rats livers. *J Hepatol.* 2002; 36:200-209.
 22. Reeves HL & Friedman SL. Activation of hepatic stellate cells-a key issue in liver fibrosis. *Front Biosci.* 2002; 7:808-826.
 23. Burgianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology.* 2004; 39:179-187.
 24. Sorbi D, McGill DB, Thistle L, Therneau TM, Henry J, Lindor KD. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:3206-3210.
 25. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Burgianesi E, Grieco A, Fargion S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis.* 2010; 42: 272-282.

26. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 15: 539-543.
27. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(9): 2467-2474.
28. Kleiner DE, Brunt EM, Natta MV, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 41(6): 1313-1321.
29. Athyros VG, Mikhaailidis DP, Diganelos TP, Giouleme OI, Liberopoulos EM, Karagiannis A, et al. Effects of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomized study. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(5): 873-883.
30. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86: 285-300.
31. Lopes HF. Aspectos históricos da síndrome metabólica. *In*: Lopes HF. Síndrome metabólica: uma abordagem multidisciplinar. Atheneu. 2007; 1-4.
32. Ryan MC, Abbasi F, Lamendola C, Carter S, McLaughlin TL. Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults. *Diabetes Care*. 2007; 30:1075–1080.
33. Musso G, Gambino R, de Michiele F, Cassader M, Rizzeto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and

- postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003; 37:909-916.
34. Allard JP, Aghdassi E, Mohammed S, Raman M, Avand G, Arendt BM, et al. Nutritional assessment and hepatic fatty acid composition in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a cross-sectional study. *J Hepatol*. 2008; 48: 300-307.
35. Zelber-Sagi S, Nitzan- Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a populational based study. *J Hepatol* . 2007; 47:711-717.
36. Bellentani S, Grave RD, Suppini A, Marchesini G. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach. *Hepatology*. 2008; 47:746-754.
37. Leclercq IA & Horsmans Y. Nonalcoholic fatty liver disease: the potential role of nutritional management. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008; 11: 766-773.
38. Byrne CD, Olufadi R, Bruce KD, Cagampang FR, Ahmed MH. Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci*. 2009; 116: 539-564.
39. Clark JM, Alkhuraishi ARA, Solga SF, Alli P, Diehl AM, Magnuson TH. Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res*. 2005; 13 (7): 1180-1186.
40. American Gastroenterological Association: Medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002; 123:1702-1704.

41. Paniagua JA, De La Sacristana AG, Romero I, Vidal-Puig A, Latre JM, Sanchez E, et al. Monounsaturated fat-rich diet prevents central body fat distribution and decrease postprandial adiponectin expression induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects. *Diabetes Care*. 2007; 30(7):1717-1723.
42. Clark JM. Weight loss as a treatment for nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40(1): S39-S43.
43. Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, Niiya T, Furukawa S, Hiasa Y, et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition*. 2007;23:46-52.
44. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan MS, Klein S. Dietary fat and carbohydrates alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology*. 2009; 136(5):1552-1560.
45. Solga S, Alkhuraishe AR, Clark JM, Torbenson M, Greenwald A, Diehl AM, et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2004; 49: 1578-1583.
46. D.A de Luiz, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R. Effects of two different hypocaloric diets in transaminases and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients. *Nutr Hosp*. 2010; 25: 730-735.
47. Silva FM, Steemburgo T, Azevedo MJ, Mello VD. Papel do índice glicêmico e da carga glicêmica na prevenção e no controle metabólico de pacientes com diabetes melito tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009; 53:560-571.

48. Hu Y, Block G, Norkus EP, Morrow JD, Dietrich M, Hudes M. Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84:70-76.
49. Lê KA & Bortolotti M. Role of dietary carbohydrates and macronutrients in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11:477–482.
50. Santos CRB, Portella ES, Avila SS, Soares EA. Fatores dietéticos na prevenção e tratamento de comorbidades associadas à síndrome metabólica. *Rev Nutr.* 2006; 19(3):389-401.
51. Tiikkainen M, Bergholm R, Vehkavaara S, Rissanen A, Häkkinen AM, Tamminen M, et al. Effects of identical weight loss on body composition and features of insulin resistance in obese women with high and lower fat content. *Diabetes.* 2003; 52: 701-707.
52. Gentile CL & Pagliassotti MJ. The role of fatty acids in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem.* 2008; 19:567-576.
53. Umbreen A, Trevor GR, Phillip SO. Effect of dietary fat to produce nonalcoholic fatty liver in the rats. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24:1463-1471.
54. Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H, Lopes C, Moura MC, Camilo ME. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? *Clin Nutr.* 2006; 25:816-823.
55. Yasutake K, Nakamuta M, Shima Y, Ohyama A, Masuda K, Haruta N, et al. Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty

- liver disease: the significance of dietary cholesterol. *Scan J Gastroenterol.* 2009; 44:471-477.
56. Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV. The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal-muscle phospholipids. *N Engl J Med.* 1993; 328:238-244.
 57. Storlien LH, Baur LA, Kriketos AD, Pam DA, Cooney GJ, Jenkins AB, et al. Dietary fats and insulin action. *Diabetologia.* 1996;39:621:631.
 58. Cappanni M, Calella F, Biagini MR, Genise S, Raimondi L, Bedogni G, et al. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23:1143-1551.
 59. Spadaro L, Magliocco O, Spampinato D, Piro S, Oliveri C, Alagoana C, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2008; 40:194:199.
 60. Neuschwander-Tetri BA. Lifestyle modification as the primary treatment of NASH. *Clin Liver Dis.* 2009; 13: 649-665.
 61. Kechagias S, Ernersson A, Dahlqvist O, Lundberg P, Lindström T. Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut.* 2008; 57:649-654.
 62. Koope SWP, Elias M, Moseley RH, Green RM. Trans fat feeding results in higher serum alanine aminotransferase and increased insulin resistance compared with a standard murine high-fat diet. *Am. J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009; 297:G378-G384.

63. Tetri LH, Basaranoglu M, Brunt EM, Yerian LM, Neuschwander-Tetri BA. Severe NAFLD with hepatic necroinflammation changes in mice fed trans fats and a high-fructose corn syrup equivalent. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008; 295:G987-G995.
64. Obara N, Fukushima K, Ueno Y, Wakui Y, Kimura O, Tamai K. Possible involvement and the mechanisms of excess trans-fatty acid consumption in severe NAFLD in mice. *J Hepatol.* 2010; 53: 326-334.
65. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira de Dislipidemia Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2007; 88 (I): 2-19.
66. Watkins SM, Zhu X, Zeisel SH. Phosphatidylethanolamine-*N*-methyltransferase activity and dietary choline regulate liver-plasma lipid flux and essential fatty acid metabolism in mice. *J Nutr.* 2003; 133:3386-3391.
67. Nishimaki-Mogami T, Yao Z, Fugimori K. Inhibition of phosphatidylethanolamine methylation pathway impairs incorporation of bulk lipids into VLDL in cultured rat hepatocytes. *J Lipid Res.* 2002; 43: 1035-1045.
68. Blouet C, Mariotti F, Azzout-Marniche D, Bos C, Mathé V, Tomé D, et al. The reduced energy intake of rats fed a high-protein low-carbohydrate diet explain the fat deposition, but macronutrient substitution accounts for the improve glycemic control. *J Nutr.* 2006; 136:1849-1854.
69. Pichon L, Huneau JF, Fromentin G, Tome D. A high-protein, high-fat, carbohydrate-free diet reduces energy intake, hepatic lipogenesis and adiposity in rats. *J Nutr.* 2006; 136: 1256-1260.

70. Moschen AR & Tilg H. Nutrition in pathophysiology and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11:620–625.
71. Linn T, Santosa B, Grönemeyer D, Aygen S, Scholz N, Busch M, et al. Effect of long-term dietary protein intake on glucose metabolism in humans. *Diabetologia.* 2000; 43: 1257-1265.
72. Schulze MB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Processed meat intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Diabetologia.* 2003; 46:1465-1473.
73. Pounis GD, Tyrovolas S, Antonopoulou M, Zeimbekis A, Anastasiou F, Bountziouka V, et al. Long-term animal-protein consumption is associated with an increased prevalence of diabetes among the elderly: The Mediterranean islands (MEDIS) study. *Diabetes & Metabolism* 2010; 36: 484–490.
74. Barbosa JHP, Oliveira SL, Seara LT. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008; 52: 940-950.
75. Hyogo H & Yamagishi S. Advanced glycation end products (AGEs) and their involvement in liver disease. *Curr Pharm Des.* 2008; 14:969–72.
76. Torres N & Tovar AR. The role of dietary protein on lipotoxicity. *Nutr Rev.* 2007; 65 (6): S64-S68.
77. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med.* 1995;333:276–282.

78. Zhan S & Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:397–408.
79. Tovar AR, Murguía F, Cruz C, et al. A soy protein diet alters hepatic lipid metabolism gene expression and reduces serum lipids and renal fibrogenic cytokines in rats with chronic nephritic syndrome. *J Nutr.* 2002;132:2562–2569.
80. Torres N, Torre-Villavazo I, Tovar AR. Regulation of lipid metabolism by soy protein and its implication in diseases mediated by lipid disorders. *J Nutr Biochem.* 2005;17:365–373.
81. García OP, Long ZK, Rosado JL. Impact of micronutrient deficiencies on obesity. *Nutr Rev.* 2009; 67:559-572.
82. Monteiro CA, Moura EC, Conde WL, Popkin BM. Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. *Bull World Health Organ.* 2004;82:940–946.
83. Monteiro CA, Conde WL, Popkin BM. Income-specific trends in obesity in Brazil: 1975–2003. *Am J Public Health.* 2007; 97:1808–1812.
84. Aasheim ET, Hofso D, Hjelmestaeth J, Birkeland KI, Bohmer T. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87:362–369.
85. Kimmons JE, Blanck HM, Tohill BC, Zhang J, Khan LK. Associations between body mass index and the prevalence of low micronutrient levels among US adults. *Med Gen Med.* 2006; 8:59.
86. Singh RB, Beegom R, Rastogi SS, Gaoli Z, Shoumin Z. Association of low plasma concentrations of antioxidant vitamins, magnesium and zinc

- with high body fat per cent measured by bioelectrical impedance analysis in Indian men. *Magnes Res.* 1998;11:3-10.
87. Vitaglione P, Morisco F, Caporaso N, Fogliano V. Dietary antioxidant compounds and liver health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2004; 44:575-586.
 88. Alonso A, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Pajares RM, Martínez-González MA. Vegetable protein and fiber from cereal are inversely associated with the risk of hypertension in a Spanish cohort. *Arch Med Res.* 2006;37(6):778-86.
 89. Bes-Rastrollo M, Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A, de la Fuente Arrillaga C, Martínez JA. Association of fiber intake and fruit/vegetable consumption with weight gain in a Mediterranean population. *Nutrition.* 2006;22(5):504-11.
 90. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(6):1489-97.
 91. Bressan J, Hermsdorff HHM, Zulet MA, Martínez JA. Impacto hormonal e inflamatório de diferentes composições dietéticas: ênfase em padrões alimentares e fatores dietéticos específicos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009; 53 (5): 572-581.
 92. Fernandes M, Paes C, Nogueira C, Souza G, Aquino L, Borges F, et al. Perfil de consumo de nutrientes antioxidantes em pacientes com síndrome metabólica. *Rev Ciênc Méd.* 2007; 16(4-6): 209-219.
 93. Oliveira CPMS, Gayotto LCC, Tatai C, Nina BID, Lima ES, Abdalla DSP, et al. Vitamin C e vitamin E in prevention of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in choline deficient diet fed rats. *Nutr J.* 2003; 2: 1-5.

94. Ersöz G, Günsar F, Karasu Z, Akay S, Batur Y, Akarca US. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment. *Turk J Gastroenterol.* 2005; 16(3):124-128.
95. Okamoto K. Vitamin C intake and apolipoproteins in a healthy elderly Japanese population. *Prev Med* 2002, 34(3):364-369.
96. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J Nutr biochem.* 2007; 18: 184-195.
97. Levine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatrics.* 2000; 136: 734-738.
98. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, MacClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology.* 2003; 38: 413-419.
99. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor- β 1 level and efficacy of α -tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15: 1667-1672.
100. Institute of Medicine (IOM). Vitamin A. In: *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc.* Washington: National Academy Press; 2001. p. 82–161.
101. Villaca Chaves G, Pereira SE, Saboya CJ, Ramalho A. Nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with the nutritional status of vitamin A in individuals with class III obesity. *Obes Surg.* 2008;18:378–385.

102. Shanmugam MJ, Ayyalasomayajula V, Nappan VG. Chronic dietary vitamin A supplementation regulates obesity in an obese mutant WNIN/Ob rat model. *Obesity*. 2006; 14(1):52-59.
103. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Biroli G, Premoli A, Pagano G, et al. Nitrosative stress predicts the presence and severity of nonalcoholic fatty liver at different stages of the development of insulin resistance and metabolic syndrome: possible role of vitamin A intake. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86: 661-667.
104. Krinsky NJ. Antioxidant functions of carotenoids. *Free Radic Biol Med* 1989;7:617-635.
105. Hu T, Foxworthy P, Siesky A, et al. Hepatic peroxisomal fatty acid oxidation is regulated by liver X receptors. *Endocrinology* 2005;146: 5380–7.
106. Wu Y, Zhang X, Bardag-Gorce F, et al. Retinoid X receptor α regulates glutathione homeostasis and xenobiotic detoxification processes in mouse liver. *Mol Pharmacol* 2004;65:550–7.
107. Davis BH, Kramer RJ, Davidson NO. Retinoic acid modulates rat Ito cells proliferation, collagen, and transforming growth factor β production. *J Clin Invest* 1990;86:2062–70.
108. Souza LB, Veiga GV, Ramalho RA. Níveis séricos de retinol e carotenóides e sua associação com o estado nutricional antropométrico em escolares e adolescentes. *Rev SOCERJ* 2004;17:147.
109. Elmadfa I, Majchrzak D, Rust P, Genser D. The thiamine status of adult humans depends on carbohydrate intake. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2001; 71:217–221.

110. Shangari N, Depeint F, Furrer F, Bruce WR, Popovic M, Zheng F, et al. A thermolyzed diet increases oxidative stress, plasma-aldehydes and colonic inflammation in the rat. *Chem Biol Interact.* 2007; 169:100-109.
111. Naveed AK, Tehmina Q, Ahmad I, Raheem A, Malik MM. Effect of thiamine on lipid profile in diabetic rats. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009; 19(3):165-168.
112. Polesel J, Talamini R, Montella M, Maso LD, Crovatto M, Parpinel M, et al. Nutrients intake and the risk of hepatocellular carcinoma in Italy. *Eur J Cancer.* 2007;43(16):2381-7.
113. Yamamoto M, Iwasa M, Kaito M, Sugimoto R, Urawa N, Mifuji R, et al. Restriction of dietary calories, fat and iron improves non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2007; 22: 498:503.
114. Chambers EC, Heshka S, Gallagher D, Wang J, Pi-Sunyer FX, Pierson RN Jr. Serum iron and body fat distribution in a multiethnic cohort of adults living in New York City. *J Am Diet Assoc.* 2006;106:680–684.
115. Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W. Iron stores, blood donation, and insulin sensitivity and secretion. *Cin Chem.* 2005; 51(7): 1201–1205.

3 ARTIGO DE RESULTADOS

**Hábitos alimentares e sua relação com parâmetros antropométricos,
bioquímicos e clínicos em pacientes com doença hepática gordurosa não-
alcoólica**

RESUMO

Objetivo: investigar o consumo alimentar e a correlação entre a ingestão de nutrientes e variáveis antropométricas e bioquímicas em pacientes com doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA). **Métodos:** foram coletados dados demográficos, antropométricos, bioquímicos, clínicos e de consumo alimentar de 85 pacientes (44 com DHGNA, diagnosticada por ultrassonografia, e 41 sem DHGNA) atendidos no ambulatório do HC-UFPE, no período de março a julho de 2009. **Resultados:** houve associação entre a DHGNA e o diabetes mellitus, a obesidade abdominal e a síndrome metabólica. Os pacientes com DHGNA apresentaram valores aumentados de índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA), glicemia de jejum, triglicerídeos, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, gama glutamiltransferase, fosfatase alcalina e baixo HDL-c, quando comparados com os indivíduos sem DHGNA. Os pacientes com DHGNA ingeriram mais calorias, carboidratos, proteínas, ferro e zinco, quando comparados ao grupo controle. A CA se correlacionou diretamente com o consumo de calorias, proteínas, colesterol, tiamina, ferro e zinco. O IMC apresentou correlação positiva com a ingestão de calorias e colesterol. **Conclusão:** de acordo com os parâmetros antropométricos e bioquímicos, os pacientes com DHGNA apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas. Dados deste estudo sugerem que o consumo elevado de calorias, de proteínas de carnes vermelhas, de colesterol, ferro, zinco e tiamina podem estar associados à CA e o IMC, fatores de risco para o surgimento e progressão da DHGNA entre os pacientes estudados. **Palavras-chaves:** Doença hepática gordurosa

não-alcoólica; síndrome metabólica; obesidade abdominal; dieta; fatores de risco cardiovasculares.

ABSTRACT

Objective: To investigate the correlation between food consumption and nutrient intake and anthropometric and biochemical in patients with NAFLD. **Methods:** We collected demographic, anthropometric, biochemical, clinical and food consumption data in 85 patients (44 with NAFLD diagnosed by ultrasound, and 41 without NAFLD) attending the outpatient clinic of the HC-UFPE, in the period from March to July 2009. **Results:** there was an association between NAFLD and diabetes mellitus, abdominal obesity and metabolic syndrome. Patients with NAFLD showed increased values of body mass index (BMI), waist circumference (WC), fasting glucose, triglycerides, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma glutamyltransferase, alkaline phosphatase, and low HDL-C compared with individuals without NAFLD. Patients with NAFLD consumed more calories, carbohydrates, protein, iron and zinc, when compared to the control group. WC is directly correlated with the consumption of calories, protein, cholesterol, thiamin, iron and zinc. BMI was positively correlated with intake of calories and cholesterol. **Conclusion:** According to the anthropometric and biochemical parameters, patients with NAFLD are at increased risk for the development of cardiometabolic diseases. Data from this study suggest that high intake of calories, protein, cholesterol, iron, zinc and thiamin may be associated with WC and BMI, the risk factors for the onset and progression of NAFLD among patients.

Keywords: fatty liver disease nonalcoholic, metabolic syndrome, abdominal obesity, diet, cardiovascular risk fact.

Introdução

A obesidade, cuja prevalência vem aumentando na atualidade, está associado a várias co-morbidades, como dislipidemias, resistência à insulina (RI), diabetes, hipertensão arterial e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), condições que aumentam o risco de doenças cardiovasculares (1). A DHGNA representa uma classe de desordens hepáticas crônicas decorrentes do acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos, que pode se manifestar como a esteatose hepática (EH) simples, sem sinais inflamatórios, ou como injúria inflamatória e hepatocelular (esteatohepatite não- alcoólica - ENA), que pode evoluir para fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular (HCC) (2). Considerada a causa mais comum de anormalidades nos testes de função hepática, a DHGNA vem despertando a preocupação pelo aumento considerável da sua prevalência em todos os segmentos da população (3).

A DHGNA pode ocorrer pelo uso de algumas drogas, fatores nutricionais, defeitos genéticos no metabolismo lipídico, nutrição parenteral total, perda de peso brusca e cirurgia de *bypass* jejunoileal (4). Porém a etiologia mais freqüente decorre da obesidade e da RI. Os principais fatores de risco associados ao surgimento e à gravidade da DHGNA são a obesidade, principalmente central, hipertrigliceridemia, intolerância à glicose, hiperinsulinemia e diabetes mellitus (5). Atualmente a DHGNA vem sendo considerada como componente hepático da síndrome metabólica (SM), utilizada como parâmetro para diagnóstico da mesma (3,5). Como doença multifatorial, o desenvolvimento da DHGNA envolve a interação entre fatores genéticos, dietéticos e estilo de vida, que em conjunto, podem determinar o fenótipo da doença (2,3,6).

Atualmente, é grande o interesse em se estabelecer a dieta adequada para reduzir as complicações relacionadas à obesidade. O risco elevado de desenvolver DHGNA entre obesos aumenta o interesse acerca da dieta ideal para a prevenção da esteatose hepática, lesão inicial, que, mesmo na ausência de fibrose, pode induzir à inflamação sistêmica, levando a alterações metabólicas que aumentam a RI, aumentando, por sua vez, o risco de DCV e diabetes (7). Os componentes dietéticos podem ter papel na regulação metabólica através dos efeitos em hormônios, fatores de transcrição e metabolismo lipídico, influenciando o surgimento e a progressão da DHGNA (6). Experimentos com animais e humanos sugerem que fatores dietéticos podem afetar diretamente a infiltração gordurosa do fígado e o dano oxidativo na DHGNA (8,9).

As recomendações atuais para o tratamento da DHGNA indicam a perda de peso (pela adoção de dieta hipocalórica e exercícios físicos) como primeira opção no manejo desta desordem (10,11), porém a composição da dieta recomendada ainda não está bem definida. Estudos que apontem os efeitos específicos dos diferentes nutrientes no desenvolvimento da doença são escassos. Neste contexto, esta pesquisa teve como objetivo estudar o consumo alimentar e a relação entre os hábitos alimentares e as variáveis antropométricas e bioquímicas nos portadores da DHGNA, com vistas a contribuir para o melhor entendimento acerca do papel da dieta na patogênese desta enfermidade.

Métodos

Desenho e população do estudo

Estudo observacional do tipo série de casos com grupo controle. Os dados foram coletados no período de março a julho de 2009, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE). Participaram deste estudo indivíduos voluntários e pacientes ambulatoriais atendidos no HC/UFPE, com diagnóstico positivo ou negativo para DHGNA pela ultrassonografia, com idade entre 20 e 59 anos de ambos os gêneros, no período de março a julho de 2009. Todos os indivíduos foram avaliados por um único médico ultrassonografista.

Foram excluídos os participantes que apresentassem um dos seguintes achados: história anterior ou atual de alcoolismo, consumo alcoólico atual >20g/dia para mulheres e >30g/dia para homens, toxicod dependência, esquistossomose, hepatite B ou C ou outras hepatopatias crônicas, idade ≤ 20 anos e ≥ 60 anos, perda ponderal involuntária grave (perda acima de 5% do peso usual em um mês, ou acima de 7,5% em três meses ou acima de 10% em seis meses), IMC $\leq 18,5 \text{Kg/m}^2$ e utilização de drogas reconhecidamente causadoras de esteatohepatite (12). A quantidade de álcool consumida foi medida em drinques. O drinque de referencia foi para a quantidade média de 14g de álcool puro, o qual corresponde a 350mL de cerveja (5%) ou 40mL de destilado (38% a 56%), ou 150 mL de vinho (12%). Para o cálculo da quantidade de álcool puro foi utilizada a fórmula: álcool (g) = volume ingerido x % volume x 0,8 (13).

Coleta de dados

Os dados foram coletados mediante aplicação de um questionário estruturado, para registro das informações sócio-demográficas, clínicas, bioquímicas, antropométricas e de consumo alimentar (Anexo I). As entrevistas

para obtenção das informações foram efetuadas por uma equipe de alunos do curso de graduação e pós-graduação em nutrição da UFPE. A pesquisa foi divulgada no hospital através da distribuição de panfletos informativos, com apresentação voluntária daqueles indivíduos que desejassem participar do estudo, os quais foram direcionados para o grupo caso ou controle, de acordo com o diagnóstico positivo ou negativo de DHGNA, respectivamente.

Avaliação antropométrica

A avaliação antropométrica constituiu-se da mensuração do peso, da altura e da circunferência abdominal (CA). Para a determinação do peso, foi utilizada uma balança Filizola tipo plataforma com capacidade até 150 Kg, intervalo de 0,1Kg, com os indivíduos vestindo roupas leves e sem sapatos. A altura foi aferida em metros a partir do estadiômetro acoplado a balança, estando o indivíduo em pé, ereto, descalço, olhando para frente sem fletir ou estender a cabeça. A medida da CA foi obtida no meio da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior, com o auxílio de fita métrica inextensível.

O diagnóstico do estado nutricional foi realizado pelo Índice de Massa Corporal (IMC), que é a relação entre peso (em quilogramas) e altura (em metros) ao quadrado. O resultado encontrado foi comparado com os valores de referência estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (14). Obesidade abdominal foi encontrada nos pacientes que apresentaram o valor da CA em consonância aos critérios determinados pelo National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) (15).

Avaliação bioquímica

A coleta de sangue foi realizada com os pacientes em jejum de 12 horas, por punção venosa cubital mediana no laboratório de análises clínicas do HC-UFPE. A presença de colesterol elevado (≥ 200 mg/dL) e hipercolesterolemia (LDL-c ≥ 160 mg/dL) foram verificadas de acordo com os critérios da IV Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia (16). Para o HDL-c, os triglicerídeos e a glicemia de jejum foram considerados os valores preconizados pelo NCEP-ATP III (15). A função hepática foi avaliada pela comparação dos valores séricos da alanina aminotransferase- ALT (UV-Diasys-Architect C8000), aspartato aminotransferase- AST (UV-Diasys-Architect C8000), gama glutamil transferase- GGT (p-NNP Diasys) e fosfatase alcalina- FA (Gliciglicina Diasys) com os valores de referência do método correspondente, utilizado pelo laboratório para análise, que foram: ALT: < 41 U/L; AST: < 35 U/L; FA: 53-128 U/L e GGT: < 55 U/L para homens e ALT: < 31 U/L; AST: < 31 U/L; FA: 42-141 U/L e GGT: < 38 U/L para mulheres.

Diagnóstico da Síndrome Metabólica

A presença de comorbidades relacionadas à SM, como: hipertrigliceridemia, intolerância à glicose, diabetes mellitus, hipertensão arterial, adiposidade abdominal e HDL-c baixo foi avaliada pela equipe responsável pela pesquisa. De acordo com os critérios da I Diretriz de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (17), foi diagnosticado portador da SM o paciente que apresentou a combinação de pelo menos três componentes dos relatados acima.

Avaliação dietética

A ingestão alimentar foi avaliada pelo Questionário de Freqüência Alimentar Semi-Quantitativo (QFA) previamente validado por Salas e cols. (18), o qual continha alimentos de uso comum na região.

Foi analisada a ingestão de calorias, de carboidratos, de proteínas, de gorduras, de colesterol, de gordura saturada e dos ácidos graxos oléico e ácido linoléico, das vitaminas A, C e tiamina, dos minerais ferro e zinco e de fibra alimentar, utilizando o programa DietSys software versão 4.01 (National Câncer Institute, Bethesda, MD, USA) que utiliza como base de dados a Tabela de Composição Química dos Alimentos do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (19). Alguns alimentos não contidos no programa foram inseridos a partir de dados dos rótulos dos produtos.

Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Humanos do Centro de Ciências da Saúde – CCS/UFPE e registrado no Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), sob o processo de nº 381/08. Os participantes da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após a explicação dos objetivos e concordância em participar do estudo.

Análise estatística

Foram utilizados os Softwares Excel 2003 e o SPSS versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) para a análise estatística. As variáveis quantitativas foram testadas quanto à normalidade da distribuição pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Aquelas com distribuição normal foram descritas na forma de médias e dos respectivos desvios padrões e as variáveis que não obedeceram aos

pressupostos de normalidade na distribuição estão sob a forma de medianas e seus respectivos intervalos interquartílicos.

Para verificar a existência de associação entre as variáveis categóricas foi utilizado o teste do Qui quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher. Os grupos caso e controle foram pareados por gênero (Qui-quadrado, $p = 0,471$) e idade (t-Student, $p = 0,910$). As variáveis contínuas com distribuição normal tiveram suas médias comparadas pelo teste de “t” student ou pelo teste de Mann Whitney, quando o critério de normalidade não foi atingido.

Testes de Correlação foram utilizados para verificar a ocorrência de correlação entre as variáveis antropométricas, bioquímicas e consumo alimentar. Para as variáveis com distribuição normal foi empregada a Correlação de Pearson e as com distribuição não normal a Correlação Spearman's.

Foi adotado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$) para rejeição de hipótese de nulidade.

Resultados

Dos 94 pacientes recrutados para o estudo, foram excluídos nove, por falha no preenchimento dos formulários ou por não completarem o protocolo da pesquisa. A amostra final foi constituída de 85 pacientes, 44 do grupo caso (portadores de DHGNA) e 41 do grupo controle, com diagnóstico negativo de DHGNA.

No grupo caso, 32 (78%) dos pacientes eram do gênero feminino, enquanto no grupo de comparação, 38 (86,36%) eram mulheres. A idade média dos grupos, caso e controle, foi de $49,44 \pm 6,816$ e $49,59 \pm 5,487$ anos, respectivamente.

Quanto à antropometria, no grupo caso, 01 paciente (2,5%) era eutrófico, 13 (32,5%) tinham sobrepeso e 40 (47,6%) eram obesos, enquanto no grupo controle, 12 (27,3%), 26 (59,1%) e 6 (13,6%) dos pacientes foram classificados como eutróficos, com sobrepeso ou obesidade, respectivamente. Ao comparar o peso, IMC e CA entre os grupos caso e controle, verificaram-se valores significativamente mais elevados entre o grupo caso (Tabela1).

Em relação à bioquímica, houve diferença estatística entre os grupos caso e controle em todas as variáveis analisadas, exceto para os valores de colesterol total e de LDL-c (Tabela 1). Entre o grupo caso, a maioria dos pacientes apresentou níveis de ALT (51,2%), AST (65,9%) e FA (89,7%) dentro dos valores normais, enquanto 51,8% dos pacientes apresentavam elevação da GGT.

O perfil clínico dos pacientes com DHGNA aponta para uma maior prevalência de diabetes mellitus (17,1%, $p= 0,026$), obesidade abdominal (75,7%, $p<0,001$) e síndrome metabólica (56,1%, $p<0,001$) em relação ao grupo controle.

A ingestão alimentar dos pacientes com DHGNA mostrou-se estatisticamente superior quanto às variáveis calorias, carboidrato (g), proteína (g), ferro e zinco, quando comparados com o grupo sem DHGNA (Tabela 2). Houve correlação positiva entre a circunferência abdominal e o consumo de calorias, proteínas, colesterol, tiamina, ferro e zinco. As correlações entre a ingestão de nutrientes, variáveis antropométricas e bioquímicas estão ilustradas na Tabela 3.

Discussão

Apesar da comprovada relação existente entre os hábitos alimentares e desenvolvimento da obesidade e resistência à insulina, poucos estudos buscaram investigar a influência do consumo alimentar nas desordens hepáticas e metabólicas. Dados deste estudo fornecem evidências de que o consumo alimentar pode estar associado a fatores de risco para o surgimento e progressão da DHGNA entre os pacientes estudados.

O presente estudo verificou maior prevalência de mulheres em ambos os grupos, caso e controle. Resultados similares foram encontrados por Bitencour e cols. (20), que, estudando 141 indivíduos com DHGNA, verificaram que 76,4% eram do sexo feminino. Isto pode ter ocorrido devido ao caráter ambulatorial e voluntário da pesquisa, já que as mulheres apresentam maior demanda em relação aos cuidados com a saúde, quando comparadas ao gênero masculino (21).

No presente estudo, os pacientes com DHGNA apresentaram IMC e CA característicos de obesidade, confirmando a relação existente entre tais desordens, e corroborando com Rocha e cols. (22), que em estudo envolvendo 81 pacientes com diagnóstico clínico e/ou histológico de DHGNA, verificaram ser a obesidade o fator de risco mais freqüente para a DHGNA, afetando 40% dos pacientes. A avaliação bioquímica revelou maiores níveis circulantes de glicose, triglicerídeos, ALT, AST, FA e GGT e menores níveis de HDL-c, sem diferença significativa nos níveis de colesterol total e de LDL-c. Dados similares foram encontrados por Méndez-Sánchez e cols. (23), á exceção de maiores níveis séricos de colesterol e de LDL-c entre pacientes com esteatose hepática, em relação ao grupo controle. A maior frequência de diabetes mellitus, obesidade abdominal e síndrome metabólica, com glicemia de jejum e

triglicéridos elevados em conjunto com a redução do HDL no grupo com DHGNA, indica o alto risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e formas mais graves da DHGNA. Soler e cols. (24), em estudo transversal avaliaram 69 pacientes com DHGNA e evidenciaram associação entre a DHGNA e níveis séricos de triglicéridos, presença de diabetes mellitus e síndrome metabólica.

Ainda que a diferença entre os grupos caso e controle, quanto aos parâmetros de função hepática, tenha sido estatisticamente significativa, grande parte dos indivíduos com DHGNA apresentaram níveis normais de ALT, AST, FA e GGT, confirmando que o aumento das enzimas hepáticas pode não refletir a presença da doença, podendo subestimar a sua real frequência e gravidade. Corroborando com nossos achados, Assy e cols. (25), avaliando as enzimas hepáticas em 31 pacientes diagnosticados com DHGNA pela ultrassonografia, verificaram que apenas 50% e 40% tinham níveis elevados de ALT e GGT, respectivamente.

A avaliação dietética mostrou que os pacientes com DHGNA apresentam maior consumo de calorias, de proteínas, de carboidratos, de ferro e de zinco, sem diferença quanto à ingestão de lipídeos, em relação aos indivíduos sem DHGNA. Resultados semelhantes foram encontrados por Méndez-Sánchez e cols. (23), que, ao avaliar a ingestão dietética de 98 pacientes com esteatose e 98 sem a alteração hepática, utilizando um questionário de frequência alimentar, encontraram que os indivíduos com esteatose consumiam maiores quantidades de calorias, de proteínas, de lipídeos, de carboidratos e de ferro, mas sem diferença em relação ao consumo de zinco. Em contraste, Zerber-Sagi e cols. (26), ao avaliarem a ingestão de

macronutrientes de indivíduos com e sem DHGNA, utilizando QFA, não verificaram qualquer diferença entre eles, enquanto Cortez-Pinto e cols. (27), em estudo semelhante, encontraram menor consumo de carboidratos e de proteínas, com maior consumo lipídico entre os pacientes com DHGNA, sugerindo que a ingestão excessiva e o tipo de lipídeos da dieta pode estar relacionado com a obesidade e EH. O excessivo consumo calórico e dieta rica em carboidratos (principalmente os refinados) e lipídeos podem levar ao aumento crônico na glicemia, na insulinemia e nos ácidos graxos livres circulantes, o que pode induzir e agravar a RI, pela redução da captação de glicose pelo tecido adiposo e muscular e aumento do aporte de glicose e ácidos graxos ao fígado, o que estimula a lipogênese e o dano oxidativo hepáticos, colaborando para o surgimento e progressão da DHGNA (8).

Apesar de não ter sido verificada diferença estatística quanto à ingestão de colesterol entre os grupos, os pacientes com DHGNA consumiram quantidade superior ao recomendado pelas diretrizes atuais voltadas aos indivíduos com síndrome metabólica (<300mg/dia) (17). A ingestão de colesterol apresentou correlação positiva com IMC, CA e ALT, o que pode indicar o papel do colesterol dietético na patogênese da DHGNA. Musso e cols. (28), ao estudar a ingestão dietética de 25 pacientes com DHGNA e 25 controles, através de recordatório alimentar de sete dias, encontraram ingestão significativamente maior de colesterol e correlação entre o colesterol ingerido e ALT sérica dos indivíduos com DHGNA. É possível que o consumo de colesterol possa ter um papel na patogênese da DHGNA, já que dietas ricas em colesterol podem resultar em maior produção de seus metabólitos, como oxiesteróis, que são agonistas do receptor hepático X α (LXR α). O LXR α é

um fator de transcrição que atua no gene da proteína SREBP 1c (Sterol regulatory element-binding protein), proteína que têm papel chave na ativação de genes e enzimas lipogênicas, o que pode levar ao aumento da lipogênese *de novo* e inibição da β -oxidação no fígado, levando ao acúmulo anormal de ácidos graxos no hepatócito (29).

Foi verificada correlação positiva entre a ingestão de calorias, proteínas, tiamina, ferro e zinco com a CA, parâmetro antropométrico de identificação da presença de obesidade central, condição relacionada com a DHGNA, resistência à insulina e síndrome metabólica, o que confirma a dieta pode influenciar diretamente os fatores de risco para o surgimento e progressão da DHGNA. Os achados Zelber-Sagi e cols. (30) sugerem a associação independente entre a DHGNA e a obesidade abdominal, resistência à insulina e hipertrigliceridemia, e a associação permaneceu forte após excluir a interferência da idade do gênero e de outros fatores de risco, como o IMC.

A ingestão de proteína se correlacionou positivamente com IMC, CA e GGT (marcador bioquímico de SM) entre os pacientes com DHGNA; adicionalmente, foi encontrada correlação direta entre o percentual de calorias na forma de proteínas e glicemia de jejum. Apesar do pouco conhecimento disponível sobre os efeitos da quantidade, da qualidade e da composição da proteína dietética na fisiopatologia da DHGNA, alguns estudos indicam que elevado consumo protéico, especialmente carne vermelha processada, pode estar associado à RI, à intolerância à glicose e DM (31, 32). Os dados encontrados neste estudo parecem reforçar esta hipótese, visto que a ingestão protéica apresentou correlação positiva com glicemia de jejum e GGT, parâmetros comprovadamente associados com a resistência à insulina e

diabetes. É possível que a ingestão elevada de proteína animal induza o maior consumo de calorias, gorduras saturadas e colesterol, o que pode levar ao ganho de peso e aumente o risco de RI e diabetes (31). Porém, Pounis e cols. (32) sugerem que o consumo de carne vermelha pode estar associado ao risco de DM independente da gordura dietética, o que indica que outros componentes naturalmente presentes na carne, adicionadas ou produzidas a partir do preparo e processamento sob altas temperaturas, como o ferro, nitritos e produtos finais de glicação avançada, podem ter um papel na patogênese da RI e DHGNA. O consumo elevado de carne vermelha pode contribuir para o maior consumo de ferro dietético e aumentar os estoques de ferro hepático, o que pode induzir o dano oxidativo e agravar a RI e DHGNA (31, 32). A carne vermelha é considerada uma das principais fontes dietéticas de ferro, zinco e colesterol. A maior ingestão destes nutrientes e correlação positiva com a CA entre os pacientes com DHGNA pode indicar desta forma o consumo elevado de carne vermelha, contribuindo para aumentar a ingestão calórica, levando ao ganho de peso corporal, evidenciado pelo aumento do IMC e CA, o que aumenta consideravelmente o risco de RI e DHGNA.

No presente estudo, foi verificada correlação inversa entre o LDL-c sérico e a ingestão de proteína, ferro e zinco. Williams e cols. (33), ao avaliar a relação entre os constituintes dietéticos e níveis de lipoproteínas plasmáticas em homens não encontraram correlação significativa entre o total de proteína ingerida e LDL. Porém, ao avaliar o tipo de proteína consumida, verificaram correlação direta entre a ingestão de proteína animal e LDL, enquanto a ingestão de proteína vegetal mostrou correlação inversa, sugerindo que o perfil em aminoácidos influencia a síntese da apolipoproteína E, o que pode

determinar a captação hepática e níveis circulantes de LDL-c. Gordon e cols. (3), ao avaliarem a relação entre o consumo alimentar e o perfil lipídico de homens e mulheres, encontraram correlação inversa significativa entre a ingestão protéica e LDL apenas em mulheres, sugerindo que isto pode ter ocorrido pela menor fidedignidade em relação aos dados do recordatório alimentar entre os homens.

As correlações inversas entre o zinco e LDL-c e fosfatase alcalina sugerem o efeito protetor contra a DHGNA e dislipidemias. Em modelo experimental de EH e ENA induzidas por álcool, foi verificado que a suplementação de zinco mostrou efeito hepatoprotetor, pela supressão do citocromo P450 2E1 e conseqüente inibição da apoptose dos hepatócitos (39).

Os achados encontrados relacionados à ingestão de fibras e correlação negativa com colesterol total, LDL e FA parecem indicar o efeito protetor da fibra dietética na DHGNA. Musso e cols. (28) encontraram baixa ingestão de fibras entre os indivíduos com DHGNA, enquanto Cortez-Pinto e cols. (27), apesar de não encontrarem diferença quanto à ingestão total de fibras entre pacientes com DHGNA e controles saudáveis, detectaram menor consumo de fibras solúveis no primeiro caso. A adoção de dietas ricas em fibras está associada à redução dos lipídeos, da glicose e insulina séricos, aumento da saciedade e redução da ingestão energética (6, 17) o que certamente contribui para o controle das condições metabólicas consideradas fatores de risco para a DHGNA.

Os resultados em relação ao papel da vitamina B1 na síndrome metabólica e DHGNA obtidos neste estudo são conflitantes, já que a ingestão de B1 se correlacionou inversamente com o LDL, mas diretamente com a CA e

GGT. Shangari e cols. (36) referem que a vitamina B1 pode atuar na manutenção do *status* antioxidante, pela sua atividade de detoxificação de espécies reativas de oxigênio e pela sua atuação na regulação de enzimas relacionadas ao estresse oxidativo. Rabanni e cols. (37), ao avaliarem os efeitos da suplementação com altas doses de B1 (300mg) em 40 indivíduos com diabetes tipo 2, por um período de três meses encontraram redução significativa do LDL, enquanto os resultados obtidos por Poleseu e cols. (38), indicaram que o consumo de tiamina foi associado ao risco três vezes maior de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular em indivíduos com doença hepática crônica por vírus B ou C, por mecanismo desconhecido.

A redução nos níveis de vitamina A e C estão associadas aos fatores de risco para a DHGNA, como obesidade, hiperglicemia e dislipidemia (39). No presente caso, a ingestão das vitaminas A e C correlacionaram-se de maneira inversa com a glicemia de jejum, sugerindo um possível efeito protetor relacionado à ingestão de antioxidantes. Alguns autores verificaram baixa ingestão e níveis séricos diminuídos de vitamina A e correlação com síndrome metabólica e severidade da DHGNA (43, 44, 45). Entretanto, Musso e cols (40), ao estudarem 64 pacientes com DHGNA, verificaram correlação direta entre a ingestão de vitamina A, níveis séricos de ALT e achados histológicos de inflamação e fibrose hepáticas. A redução nos níveis de vitamina A e C estão associadas aos fatores de risco para a DHGNA, como obesidade, hiperglicemia e dislipidemia (39).

Os resultados deste estudo confirmam que a composição em macro e micronutrientes da dieta pode ter impacto nos parâmetros bioquímicos e antropométricos considerados como fatores de risco para a DHGNA.

Entretanto, mais estudos são necessários para investigar e atestar tal impacto, e assim contribuir para determinar a composição dietética e a proporção ideal entre os nutrientes podem promover melhora da saúde metabólica destes indivíduos. Ainda assim, hábitos alimentares já reconhecidamente saudáveis, como o estimular o maior consumo de frutas e vegetais, para promover a proteção antioxidante e o aporte adequado de fibras, bem como evitar o consumo excessivo de carnes vermelhas, colesterol, carboidratos e calorias totais podem ser reforçados para portadores da DHGNA.

Referências

1. Haynes P, Liangpunsakul S, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease in individuals with severe obesity. *Clin Liver Dis.* 2004; 8:535-547.
2. Quireshi K, Abrams GA. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2007; 13:3540-3553.
3. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest.* 2004; 114:147-152.
4. Tarantino G, Saldalamacchia G, Conca P, Arena A. Non-alcoholic fatty liver disease: Further expression of metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22:293-303.
5. Kotronen A, Yli-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thrombos Vasc Biol.* 2007; 27:27-38.
6. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: 285-300.

7. Ryan MC, Abbasi F, Lamendola C, et al. Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults. *Diabetes Care*. 2007; 30:1075–1080.
8. Fernandez MI, Torres MI, Gil A, Rios A. Steatosis and collagen content in experimental liver cirrhosis are affected by dietary monounsaturated and polyunsaturated fatty acids. *Scan J Gastroenterol*. 1997; 32:350-356.
9. Mezei E. Dietary fat and alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1998;28:901-905.
10. Shifflet A, Wu GY. Non-alcoholic steatohepatitis: an overview. *J Formos Med Assoc*. 2009; 108:4-12.
11. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. 2010; 53:372-384.
12. Farrel GC, Liddle C. Drugs and the liver updated. *Semin Liver Dis*. 2002; 22(2):109-13.
13. Babor TF, Saunders JB, Monteiro MG. The alcohol use disorders identification test. Guideline for use primary care. 2001; 2^a ed. Geneva: World Health Organization. p. 39.
14. World Health Organization. Obesity epidemic puts millions at risk from related diseases, WHO Press Release 1997; 46:12.
15. National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood

Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.

16. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira de Dislipidemia Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2007; 88 (1): 2-19.

17. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005; 84(1): 3-28.

18. Salas ZJ, Faz-Cepada F, Castañón LNB, Martínez PCC, Obregón MCM et al. Consumo de folatos de mujeres en edad fértil de Apodaca, N.L, Mexico. *Revista salud pública y de nutrición* 2003; 4 (4):1-7.

19. United States Department of Agriculture. Nutritive Value of Foods.[*online*]. Disponível em:<<http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp>>. Acesso em 08 jun. 2008. 14:20:10.

20. Bitencourt AGV, Cotrim HP, Alves E, Almeida AM, Barbosa DBV, Santos AS, et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica: características clínicas e histológicas em obesos graves submetidos à cirurgia bariátrica. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2007; 37: 224-230.

21. McPherson, P. Variations entre pays des pratiques médicales. OCDE *Etudes de politique Sociale*. 1990;7:17-30.

22. Rocha R, Cotrim HP, Carvalho FM, Siqueira AC, Braga H, Freitas LA. Body mass index and waist circumference in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hum Nutr Dietet* 2005; 18: 365-70.

23. Méndez-Sánchez NM, Chávez-Tapia NC, Villa AR, Sánchez-Lara K, Zamora-Valdés D, Ramos MH, et al. Adiponectin as a protective factor in hepatic steatosis. *World J Gastroenterol*. 2005; 11(12):1737-1741.
24. Soler GLN, Silva AWSM, Silva VCG, Teixeira RJ. Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica: associação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. *Rev SOCERJ*. 2008; 21(2):94-100.
25. Assy N, Nasser G, Kamayse I, Nseir W, Beniashvili Z, Djibre A, et al. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol*. 2008; 22 (10): 811-816.
26. Zelber-Sagi S, Nitzan- Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a populational based study. *J Hepatol* . 2007; 47:711-717.
27. Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H, Lopes C, Moura MC, Camilo ME. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? *Clin Nutr*. 2006; 25:816-823.
28. Musso G, Gambino R, de Michiele F, Cassader M, Rizzeto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003; 37:909-916.
29. Yasutake K, Nakamuta M, Shima Y, Ohyama A, Masuda K, Haruta N, et al. Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol. *Scan J Gastroenterol*. 2009; 44:471-477.
30. Zelber-Sagi S, Nitzan- Kaluski D, Halpern ZD, Oren R. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and

association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int.* 2006; 856-863.

31. Ricci G, Canducci E, Pasini V, Rossi A, Bersani G Ricci E, et al. Nutrient intake in Italian obese patients: relationships with insulin resistance and markers of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition.* 2010; xxx: 1-5.

32. Pounis GD, Tyrovolas S, Antonopoulou M, Zeimbekis A, Anastasiou F, Bountziouka V, et al. Long-term animal-protein consumption is associated with an increased prevalence of diabetes among the elderly: The Mediterranean islands (MEDIS) study. *Diabetes & Metabolism* 2010; 36: 484–490.

33. Williams PT, Krauss RM, Kindel-Joice S, Dreon DM, Vranizan KM, Wood PD. Relationship of dietary fat, protein, cholesterol and fiber intake to atherogenic lipoproteins in men. *Am J Clin Nutr.* 1986; 44:788-797.

34. Gordon T, Fisher M, Ernst N, Rifkind BM. Relation of diet to LDL cholesterol, VLDL cholesterol and plasma total cholesterol and triglycerides in white adults. The lipids research clinics prevalence study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1982; 2: 502-512.

35. Cave M, Deaciuc I, Mendez C, Song Z, Joshi-Barve S, Barve S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J Nutr biochem.* 2007; 18: 184-195.

36. Shangari N, Depeint F, Furrer F, Bruce WR, Popovic M, Zheng F, et al. A thermolyzed diet increases oxidative stress, plasma-aldehydes and colonic inflammation in the rat. *Chem Biol Interact.* 2007; 169:100-109.

37. Rabbani N, Alam SS, Riaz S, Larkin JR, Akhtar MW, Shafi T, et al. High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and

microalbuminuria: a randomised, double-blind placebo controlled pilot study. *Diabetologia*. 2009; 52: 208–212.

38. Polesel J, Talamini R, Montella M, Maso LD, Crovatto M, Parpinel M, et al. Nutrients intake and the risk of hepatocellular carcinoma in Italy. *Eur J Cancer*. 2007;43(16):2381-7.

39. Souza LB, Veiga GV, Ramalho RA. Níveis séricos de retinol e carotenóides e sua associação com o estado nutricional antropométrico em escolares e adolescentes. *Rev SOCERJ* 2004;17:147.

40. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Biroli G, Premoli A, Pagano G, et al. Nitrosative stress predicts the presence and severity of nonalcoholic fatty liver at different stages of the development of insulin resistance and metabolic syndrome: possible role of vitamin A intake. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86: 661-667.

Tabela 1. Características clínicas, antropométricas e bioquímicas dos grupos caso e controle.

Variáveis	Grupo		p-valor
	Caso Média ± DP	Controle Média ± DP	
Idade (anos)	49,4 ± 6,8	49,6 ± 5,4	0,910 *
Peso (kg)	80,4 ± 14,8	65,5 ± 8,4	< 0,001 *
Altura (m)	1,60 ± 0,09	1,60 ± 0,06	0,559 *
IMC (kg/m ²) ^α	32,0 ± 4,4	26,5 ± 2,9	< 0,001 *
CA (cm) ^β	102,2 ± 10,1	85,3 ± 8,6	< 0,001 *
CT (mg/dl) ^γ	206,3 ± 45,3	210,7 ± 34,0	0,621 *
LDL-c (mg/dl) ^δ	114,9 ± 31,5	124,1 ± 26,6	0,153 *
HDL-c (mg/dl) ^ω	51,3 ± 13,0	63,7 ± 16,2	< 0,001 *
FA (U/L) ^θ	93,4 ± 31,7	78,4 ± 30,4	0,031 *
	Mediana (Q1 ; Q3)	Mediana (Q1 ; Q3)	
GJ (mg/dl) ^χ	102,0 (93,4 ; 114,2)	92,5 (88,9 ; 99,9)	0,004 **
TG (mg/dl) ^η	170,0 (104,4;223,2)	98,3 (70,2 ; 146,9)	< 0,001**
ALT (U/L) ^μ	32,0 (22,5 ; 48,5)	20,0 (15,8 ; 25,0)	< 0,001**
AST (U/L) ^ι	25,0 (19,0 ; 38,0)	18,0 (16,0 ; 20,0)	< 0,001**
GGT (U/L) ^λ	50,0 (29,0 ; 95,5)	20,0 (16,8 ; 27,0)	< 0,001**

Fonte: Silva, 2011. (*) t Student (**) Mann-Whitney (α) índice de massa corporal, (β) circunferência abdominal, (γ) colesterol total, (δ) lipoproteína de baixa densidade, (ω) lipoproteína de alta densidade, (θ) fosfatase alcalina, (χ) glicemia de jejum, (η) triglicérides, (μ) alanina aminotransferase, (ι) aspartato aminotransferase, (λ) gama glutamiltransferase.

Tabela 2. Avaliação da ingestão dietética entre grupos caso e controle.

Variáveis	Grupo		p-valor
	Caso Média ± DP	Controle Média ± DP	
Calorias	3482,8 ± 1414,7	2747,6 ± 1044,3	0,008 *
Carboidratos	533,0 ± 210,5	407,2 ± 152,7	0,002 *
Carboidratos %	61,8 ± 8,3	59,6 ± 7,8	0,204 *
Proteína	115,3 ± 47,2	96,9 ± 33,6	0,040 *
Proteína %	13,5 ± 2,7	14,7 ± 3,6	0,090 *
Gordura %	26,3 ± 7,8	27,5 ± 7,4	0,454 *
Colesterol	360,9 ± 184,4	297,7 ± 135,3	0,078 *
Ferro (mg)	24,6 ± 9,9	18,9 ± 7,9	0,005 *
Zinco (mg)	15,5 ± 6,6	12,6 ± 4,2	0,018 *
Tiamina (mg)	2,85 ± 1,3	2,36 ± 1,0	0,068 *
	Mediana (Q1 ; Q3)	Mediana (Q1 ; Q3)	
Proteína animal (g)	50,8 (40,2; 78,9)	52,2 (33,8; 64,6)	0,195**
Fibra (g)	45,5 (30,9; 63,7)	36,9 (26,5; 49,0)	0,978 **
Vitamina C (mg)	772,8 (410,1; 1318,4)	695,6 (298,7; 1531,9)	0,340 **
Vitamina A (ER)	0,1 (0,0; 14,2)	2,9 (0,0; 14,1)	0,362 **
Gordura (g)	83,1 (60,1; 137,1)	81,4 (50,5; 98,3)	0,779 **
Gordura saturada(g)	28,5 (19,7; 55,1)	26,9 (19,6; 37,1)	0,799 **
Ácido oléico (g)	32,6 (22,7; 53,5)	30,9 (18,2; 36,8)	0,681 **
Ácido linoléico (g)	12,7 (9,9; 22,4)	11,0 (7,7; 16,7)	0,812 **

Fonte: Silva, 2011. (*) t Student (**) Mann-Whitney

Tabela 3: Correlação entre consumo alimentar, variáveis antropométricas e bioquímicas dos pacientes com DHGNA

Variáveis	IMC (kg/m ²) ^α	GJ (mg/dl) ^β	TG (mg/dl) ^γ	CA (cm) ^δ	CT (mg/dl) ^ω	LDL-c (mg/dl) ^θ	HDL-c (mg/dl) ^χ	FA (U/L) ^η	ALT (U/L) ^μ	AST (U/L) ^λ	GGT (U/L) ^λ
Caloria (kcal)	0,236	-0,080	-0,079	0,382*	-0,231	-0,312	-0,116	-0,221	0,251	0,119	0,264
Carboidrato (g)	0,117	-0,094	-0,006	0,307	-0,190	-0,252	-0,134	-0,256	0,248	0,123	0,242
Carboidrato (%)	-0,261	-0,026	0,207	-0,170	0,144	0,179	-0,019	-0,076	-0,129	-0,041	-0,112
Proteína (g)	0,317*	0,166	-0,005	0,481*	-0,264	-0,452*	-0,066	-0,213	0,249	0,102	0,338*
Proteína (%)	0,175	0,484*	0,100	0,229	-0,101	-0,267	0,080	-0,028	0,030	0,007	0,159
Gordura (g)	0,305	-0,072	-0,178	0,309	-0,212	-0,253	-0,094	-0,118	0,161	0,065	0,211
Gordura (%)	0,208	-0,179	-0,240	0,069	-0,122	-0,094	-0,050	0,064	0,088	-0,001	-0,010
Gordura saturada (g)	0,156	-0,018	-0,225	0,253	-0,286	-0,281	-0,185	-0,010	0,288	0,102	0,117
Colesterol (mg)	0,332*	0,217	-0,049	0,433*	-0,242	-0,270	-0,073	0,056	0,314*	0,064	0,220
Ácido oléico (g)	0,312	-0,130	-0,180	0,306	-0,210	-0,245	-0,096	-0,122	0,135	0,026	0,180
Ácido linoléico (g)	0,256	-0,119	-0,164	0,323	-0,216	-0,219	-0,056	-0,085	0,210	0,106	0,248
Tiamina (mg)	0,226	0,070	-0,081	0,438*	-0,238	-0,363*	-0,035	-0,147	0,304	0,197	0,493*
Vitamina A (ER)	0,080	-0,326*	-0,331	0,037	-0,141	0,073	-0,073	0,068	0,046	-0,071	-0,205
Vitamina C (mg)	0,101	-0,284*	0,436	0,164	0,181	0,065	-0,266	-0,008	-0,053	-0,076	-0,021
Ferro (mg)	0,299	0,009	-0,076	0,440*	-0,272	-0,398*	-0,109	-0,285	0,217	0,114	0,266
Zinco (mg)	0,249	0,118	0,020	0,358*	-0,219	-0,412*	-0,111	-0,328*	0,103	-0,015	0,200
Fibra	0,062	-0,069	-0,112	0,162	-0,376*	-0,378*	-0,175	-0,408*	0,151	0,017	0,173

Fonte: Silva, 2011(*) Correlação Significativa (p ≤ 0,05); Correlação de Pearson: Células em Branco; Correlação de Spearman's: Células Sombreadas. (α) índice de massa corporal, (β) glicemia de jejum, (γ) triglicérides, (δ) circunferência abdominal, (ω) colesterol total, (θ) lipoproteína de baixa densidade, (χ) lipoproteína de alta densidade, (η) fosfatase alcalina, (μ) alanina aminotransferase, (λ) aspartato aminotransferase, (λ) gama glutamilttransferase.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A composição em macro e micronutrientes da dieta pode influenciar os fatores de risco para surgimento e progressão da DHGNA. Evidências indicam que a dieta ocidental, baseada no aumento na ingestão de calorias, de proteína animal, de carboidratos refinados, de ácidos graxos saturados, de colesterol e gordura *trans*, associada à redução do consumo de vegetais, frutas e fibras podem trazer efeitos deletérios à integridade do tecido hepático, sugerindo que a redução da ingestão de carboidratos (principalmente os simples) em favor de uma maior oferta de ácidos graxos monoinsaturados (ω -9), poliinsaturados (ω -3, ω -6) e micronutrientes antioxidantes, como vitamina A, B1, C, E, betacaroteno e zinco podem trazer benefícios aos pacientes com DHGNA. Assim, os portadores da doença devem ser estimulados a adotarem hábitos alimentares seguros e reconhecidamente saudáveis, como o aumentar o consumo de frutas e vegetais, para promover a proteção antioxidante e maior ingestão de fibras alimentares, bem como evitar o consumo excessivo de calorias totais, colesterol, ácidos graxos saturados e *trans*, carne vermelha processada e carboidratos de alto índice glicêmico.

Os resultados deste estudo indicaram que os portadores de DHGNA apresentaram IMC característico de obesidade, enquanto os pacientes sem DHGNA de sobrepeso, confirmando ser a obesidade o achado clínico comum no exame físico. A medida da circunferência abdominal e a ocorrência de hipercolesterolemia, de hipertrigliceridemia e de baixo HDL-c revela a presença de risco cardiometabólico muito elevado nos indivíduos com DHGNA.

Os níveis séricos de glicose do grupo com DHGNA foi superior ao grupo controle, sugerindo que há alterações no metabolismo glicídico dos pacientes com tal patologia. As concentrações sanguíneas de ALT, AST, GGT e FA foram superiores nos

pacientes com DHGNA, apoiando a necessidade de averiguação destes dados na investigação bioquímica destes pacientes.

Foi verificada associação positiva entre a DHGNA e a presença de comorbidades como: diabetes mellitus, obesidade abdominal e síndrome metabólica. Isto reflete aumento do risco de morbidade e mortalidade para estes pacientes, se não tratadas essas alterações.

O consumo alimentar dos pacientes com DHGNA mostrou-se estatisticamente superior quanto à ingestão de calorias, carboidratos, proteínas, ferro e zinco, quando comparados com o grupo sem DHGNA. Estes dados sugerem anormalidades no consumo alimentar destes indivíduos, facilitando o balanço energético positivo e o acúmulo de gordura corporal total e abdominal.

As correlações entre a ingestão de nutrientes, variáveis antropométricas e bioquímicas sugerem que o consumo elevado de calorias, de proteínas de carnes vermelhas, de colesterol, ferro, zinco e tiamina podem estar associados aos fatores de risco para o surgimento e progressão da DHGNA entre os pacientes estudados.

Os resultados deste estudo confirmam que a composição em macro e micronutrientes da dieta influenciar os parâmetros determinantes para a manifestação e gravidade da DHGNA. Enquanto a composição dietética e proporção ideal entre os nutrientes para promover melhora da saúde metabólica destes indivíduos ainda não foi estabelecida, mais estudos são necessários para o estabelecimento de recomendações dietéticas para os pacientes com DHGNA.

5 REFERÊNCIAS

1. Bengmark S, Gil A. Productos finales de la glicación y de la lipoxidación como amplificadores de la inflamación: papel de los alimentos. *Nutrición Hospitalaria*. 2007; 22:625-640.
2. Pinheiro ARO, Freitas SFT, Corso ACT. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. *Rev Nutr*. 2004; 17:523-533.
3. Lopes HF. Aspectos históricos da síndrome metabólica. *In: Lopes HF. Síndrome metabólica: uma abordagem multidisciplinar*. Atheneu. 2007; 1-4.
4. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares, 2002-2003. Aquisição alimentar per capita, Brasil e grandes regiões. Rio de Janeiro, 2004.
5. Quireshi K & Abrams GA. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2007; 13:3540-3553.
6. Leclerc IA, Moraes AS, Schroyen B, Hul NV, Geerts A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: Mechanisms and consequences. *J Hepatol*. 2007; 47:142-156.
7. Kahn CR. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism*; 1978; 27:1893-1902.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group: The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366:1059–1062.
9. Santos CRB, Portella ES, Avila SS, Soares EA. Fatores dietéticos na prevenção e tratamento de comorbidades associadas à síndrome metabólica. *Rev Nutr*. 2006; 19(3):389-401.

10. Padoin AV, Staub HL, Chatkin JM, Moretto M, Maggioni L, Rizzoli J, et al. Doença hepática não- alcoólica gordurosa e risco de cirrose. *Scien Med*; 2008; 18:172-176.
11. Ratziu V, bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. 2010; 53:372-384.
12. Raman M & Allard JP. Nonalcoholic fatty liver disease: A clinical approach and review. *Can J Gastroenterol*. 2006; 20:345-349.
13. Tarantino G, Saldamacchia G, Conca P, Arena A. Non-alcoholic fatty liver disease: Further expression of metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22: 293-303.
14. Kotronen A & Yhi- Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thrombos Vasc Biol*. 2007; 27:27-38.
15. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86: 285-300.
16. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002; 122:1649-1657.
17. Clark JM & Diehl AM. Defining nonalcoholic fatty liver disease: implications for epidemiologic studies. *Gastroenterology*. 2003; 124:248-250.
18. Day CP & Saksena S. Nonalcoholic steatohepatitis: definitions and pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17:377-384.
19. Shifflet A & Wu GY. Non-alcoholic steatohepatitis: an overview. *J Formos Med Assoc*. 2009; 108:4-12.

20. Musso G, Gambino R, de Michiele F, Cassader M, Rizzeto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003; 37:909-916.
21. Fernandez MI, Torres MI, Gil A, Rios A. Steatosis and collagen content in experimental liver cirrhosis are affected by dietary monounsaturated and polyunsaturated fatty acids. *Scan J Gastroenterol*. 1997; 32:350-356.
22. Mezei E. Dietary fat and alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1998;28:901-905

APÊNDICES

APÊNDICE 1

QUESTIONÁRIO DA PESQUISA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM PACIENTES AMBULATORIAIS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Nº DO QUESTIONÁRIO: _____
_____/_____/_____

DATA DA ENTREVISTA:

DADOS GERAIS DO PACIENTE

Registro: _____

Nome _____

Endereço: _____

Data de nascimento: _____ Idade: _____ (anos)

Sexo: () 1. Masculino () 2. Feminino

Diagnóstico: _____

AVALIAÇÃO CLÍNICO-NUTRICIONAL

Peso : _____ Kg

Altura: _____ m

Circunferência da cintura (CC): _____ cm

Pressão Arterial: _____ mmHg

AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

Exames	Unidade medida	de	Valor encontrado
GJ	mg/dl		
CT	mg/dl		
TG	mg/dl		
LDL	mg/dl		
HDL	mg/dl		
FA	U/L		
GGT	U/L		
AST (TGO)	U/L		
ALT (TGP)	U/L		

DADOS PESSOAIS E CONDIÇÕES SOCIOECONÔMICAS

Renda familiar: _____

Quantas pessoas moram no domicílio? _____

Escolaridade:

1. () analfabeto	5. () Ensino médio incompleto
2. () Sabe ler e escrever	6. () Ensino médio completo
3. () Ensino fundamental incompleto	7. () Ensino superior incompleto
4. () Ensino fundamental completo	8. () Ensino superior completo

Você já bebeu ou bebe bebidas alcoólicas? 1 Sim () 2. Não ()
 Se sim, com que freqüência? _____ Qual a quantidade? _____
 Qual bebida? _____ Se não, parou a quanto tempo? _____
 Você fuma? 1 Sim () 2. Não ()
 Se sim, quantos cigarros? _____ Com que freqüência? _____
 Ex-fumante? 1. Sim () 2. Não () Há quanto tempo parou de fumar? _____

QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR

Alimentos	Quantas vezes você come										Unidade				Porção				
	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	Medida	P	M	G
Cereais e derivados																			
Arroz																colher			
Pão																unidade			
Bolacha integ.																unidade			
Bolacha																unidade			
Bisc s/recheio																unidade			
Bisc c/recheio																unidade			
Macarrão																pegador			
Bolo																Fatia			
Aveia (flocos)																c. de sopa			
Cuscuz																Fatia			
Angu de xerém																c. de sopa			
Quarenta																porção			
Broa																unidade			
Produtos Lácteos																			
Leite integral																Copo			
Leite desnat																Copo			
logurte integ																Copo			
logurte light																Copo			
Queijo																Fatia			
Carnes, Pescados e Ovos																			
Bovina																Bife			
Charque																c. de sopa			
Galinha																porção			
Peixes																porção			
Frutos do mar																porção			
Sardinha																unidade			
Carne porco																porção			
Fígado																Bife			
Vísceras frango / boi																porção			
Empanado																unidade			
Mortadela/ presunto																Fatia			
Lingüiça																unidade			

Salsicha																	unidade			
Toucinho/ bacon																	porção			
Ovo (galinha)																	unidade			
Leguminosas																				
Feijão																	concha			
Feijão preto																	concha			
Feijão verde																	colher			
Ervilha																	colher			
Soja																	c. de sopa			
Amendoim																	pct/porçã o			
Castanha																	pct/porçã o			

Alimentos	Quantas vezes você come										Unidade				Porção					
	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	Medida	P	M	G	
Verduras e hortaliças																				
Cebola																	Rodela			
Pimentão																	Rodela			
Alface																	Folha			
Cenoura crua																	colher			
Cenoura coz																	colher			
Jerimum																	pedaço			
Chuchu																	c. de sopa			
Couve folha																	Folha			
Couve flor																	colher			
Pepino																	Rodela			
Repolho																	c. de sopa			
Beterraba crua																	c. de sopa			
Beterraba coz																	Rodela			
Tomate																	Rodela			
Vagem																	colher			
Quiabo																	unidade			
Milho cozido																	unidade			
Acelga																	colher			
Espinafre																	colher			
Brócolis																	c. de sopa			
Frutas																				
Banana																	unidade			
Laranja																	unidade			

Acerola																		unidade				
Maracujá																			unidade			
Manga																			unidade			
Maçã																			unidade			
Mamão																			Fatia			
Abacate																			Fatia			
Goiaba																			unidade			
Limão																			unidade			
Melão																			Fatia			
Jaca																			Bago			
Melancia																			Fatia			
Uva																			Cacho			
Abacaxi																			Fatia			
Cajá																			unidade			
Pinha																			unidade			
Pêra																			unidade			
Graviola																			unidade			
Caju																			unidade			
Carambola																			unidade			
Água de coco																			Copo			
Suco de frutas																			Copo			

Raízes e Tubérculos																						
Batata inglesa																			unidade			
Batata frita																			porção			
Batata doce																			Fatia			
Farinha de mandioca																			c. de sopa			
Macaxeira																			pedaço			
Inhame/ cará																			Rodela			
Tapioca																			unidade			
Gorduras																						
Azeite																			colher			
Margarina																			colher			
Manteiga																			colher			
Açúcares																						
Açúcar																			c. de sopa			
Achocolatado																			c. de sopa			
Balas																			unidade			
Doces																			c. de sopa			
Mel																			c. de sopa			
Rapadura																			pedaço			
Chocolate																			bombom / tablete			

Bebidas																				
Refrigerante																	Copo			
Bebida alcoólica																	Copo			
Chá																	Xícara			
Café																	Xícara			
Suco artificial																	Copo			
Miscelâneas																				
Gelatina																	c. de sopa			
Salgadinho																	pacote			
Coxinha/ empada																	Unidade			
Pizza																	Fatia			
Sanduíche carne/frango																	Unidade			
Sanduíche queijo																	Unidade			
Vitamina																	Copo			

APÊNDICE 2

Estudo: Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em Pacientes de um Hospital Universitário

Coordenador: Prof' Drª Ilma Kruze Grande de Arruda

Contato: Departamento de Nutrição da UFPE, fone:81-2126-8470

Pesquisadora: Patrícia Calado Ferreira Pinheiro Gadelha. Programa de Pós-Graduação em Nutrição da UFPE

Eu, _____, paciente acompanhado no Ambulatório de Nutrição/Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), situado à Av. Profº Moraes Rego s/n, Cidade Universitária - Recife/PE, portador do registro _____, declaro que fui devidamente informado pela Nutricionista Patrícia Calado Ferreira Pinheiro Gadelha - CRN: 5053 sobre as finalidades da pesquisa "DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM PACIENTES DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO", e que estou perfeitamente ciente de que:

1. O objetivo principal deste estudo é determinar a prevalência de Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica no Hospital das Clínicas de Pernambuco..
2. Concordei em participar da pesquisa sem que recebesse nenhuma pressão de qualquer profissional, e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante a mesma, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que possa ter adquirido no meu atendimento neste Serviço.
3. Continuarei recebendo todo o atendimento médico e nutricional e dispondo de toda a atenção, independente de minha participação ou não na pesquisa.
4. Para o estudo serão necessários os meus dados de sexo, idade, IMC (Índice de Massa Corporal), circunferência da cintura e exames como glicose de jejum, colesterol total, LDL-col, HDL-col, triglicerídeos, ALT, AST, FA e GGT. Estes dados serão coletados nos prontuários, sem a necessidade de nova coleta de sangue.
5. Não será necessário fazer qualquer outro tipo de exame invasivo, nem mesmo tomar medicamentos, o que não acarreta risco a minha saúde.
6. Será garantido total sigilo das informações aqui obtidas.
7. Os resultados do estudo serão muito úteis para que médicos e nutricionistas tenham um melhor conhecimento sobre a nossa realidade e assim possam oferecer um atendimento adequado e individualizado.
8. Em caso de sentir constrangimento, poderei desistir de participar da pesquisa, sem prejuízo na qualidade do atendimento que recebo.
9. Não será divulgada minha identidade, contudo caso deseje saber os resultados, estes serão prontamente informados.
10. Não haverá despesas de minha parte nem mesmo retorno financeiro.
11. Esta pesquisa trará benefícios para todos os pacientes com esteatose hepática, por ajudar a identificar o perfil clínico e nutricional de tal patologia, e assim possibilitar o conhecimento de melhor estratégia terapêutica.
13. Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados obtidos nesta pesquisa somente para esse fim.
14. Fui suficientemente esclarecido sobre as informações que li ou que me foram lidas sobre o estudo.

Em caso de dúvida ou maiores esclarecimentos entrar em contato com a Prof. Dr Ilma Kruze Grande de Arruda no Dept de Nutrição - fone: 21268470.

Assinatura: _____

Pesquisador: _____

Testemunha: _____

Testemunha: _____

Recife, _____ de _____ de _____

ANEXOS

ANEXO 1



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 020/2009 - CEP/CCS

Recife, 06 de fevereiro de 2009

Registro do SISNEP FR – 229142
CAAE – 0374.0.172.000-08
Registro CEP/CCS/UFPE N.º 381/08

Título: "Doença hepática gordurosa não alcoólica em pacientes de um hospital universitário"

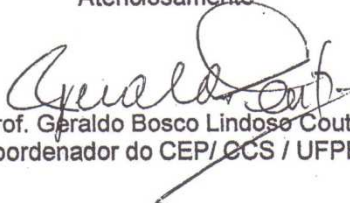
Pesquisador Responsável: Patrícia Calado Ferreira Pinheiro Gadelha

Senhora Pesquisadora:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 04 de fevereiro de 2009.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar relatório no final da pesquisa:

Atenciosamente


Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS / UFPE

A
Mestranda Patrícia Calado Ferreira Pinheiro Gadelha
Hospital das Clínicas – HC/UFPE

ANEXO 2



ISSN 0004-2730 *versão impressa*
ISSN 1677-9487 *versão online*

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Objetivo e política editorial

A revista **ABE&M** aceita contribuições em Endocrinologia Clínica e Básica e ciências afins, nas seguintes categorias: (1) Artigo Original, (2) Artigo de Revisão, (3) Apresentação de Caso Clínico, (4) Caso Especial, (5) Perspectiva, (6) Controvérsias, (7) Memórias, (8) Editoriais e (8) Cartas ao Editor. Os manuscritos (MS) devem ser redigidos em português ou inglês e estar de acordo com as instruções do Comitê Internacional dos Editores de Revistas Médicas - International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), também conhecido como Normas de Vancouver.

Autoria

Todas as pessoas designadas como autores devem responder pela autoria do MS e ter participado suficientemente do trabalho para assumir responsabilidade pública pelo seu conteúdo. O crédito de autoria deve ser baseado apenas por contribuições substanciais durante: (i) concepção, planejamento, execução, análise e interpretação dos resultados, (ii) redação ou revisão do MS de forma intelectualmente importante, e (iii) aprovação final da versão a ser publicada. A participação limitada à obtenção de fundos, coleta de dados, supervisão geral ou chefia de um grupo de pesquisa não justifica autoria.

Os Editores podem solicitar justificativa para a inclusão de autores durante o processo de revisão, especialmente se o total de autores exceder a seis. Os autores devem explicitar se há ou não potencial conflito de interesse, informação que deve ser incluída na seção Agradecimentos.

Os conceitos e os fundamentos epistemológicos, os dados, as experiências, as fontes de pesquisa e as conclusões emitidos nos trabalhos assinados são da inteira responsabilidade do(s) seu(s) autor(es). Os trabalhos submetidos ao ABE&M serão passíveis de revisão lingüística por revisores e relatores qualificados pelo Conselho Editorial, sem perda do crédito de autoria e do vínculo de responsabilidade do autor em relação à obra de criação intelectual.

Submissão dos artigos

A partir de 1 de janeiro de 2009, toda submissão de manuscrito (MS) deverá ser realizada por meio eletrônico através do endereço <http://www.abem-sbem.org.br>. O MS deve estar em formato Word (arquivo.doc) com opção de inclusão de arquivos suplementares. Todo artigo deve destinar-se exclusivamente para a revista ABE&M.

Processo de avaliação

Todos os MS submetidos aos ABE&M que estiverem de acordo com as “Instruções para Autores” e com a política editorial da revista, são analisados pelo Conselho Editorial para avaliar seu mérito e adequação científica. Aprovados nesta fase, o MS é encaminhado aos avaliadores de reconhecida competência no assunto para seu parecer (*peer review*), cujo anonimato é garantido durante todo o processo de julgamento. A decisão final sobre a aceitação ou rejeição do MS é tomada pelos Editores

Manuscritos aceitos

Todo o MS publicado torna-se propriedade da revista “Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia” e não poderá ser reproduzido, republicado ou divulgado por meio eletrônico sem autorização. Os autores após a aceitação do seu artigo para publicação transferem implicitamente seus direitos aos ABE&M. Por razões editoriais, os Editores reservam-se o direito de proceder a pequenas modificações gráficas ou redacionais no texto, sem interferir em seu conteúdo.

Elaboração dos Manuscritos

1. ARTIGO ORIGINAL

É uma contribuição científica destinada a divulgar resultados de pesquisa original que não tenha sido publicada ou submetida em outros meios de divulgação. O MS deve ser digitado em espaço duplo, formatado em papel carta (216 x 279 mm) ou A4 (212 x 297 mm) com pelo menos 2,5 cm de margens de cada lado. Cada uma das seguintes seções deve ser iniciada em uma nova página: (A) Página título, (B) Resumo e Descritores, (C) Abstract (resumo em inglês) e Keywords, (D) Texto completo, (E) Agradecimentos, (F) Referências, (G) Tabelas (cada uma com título e rodapé), (H) Legendas das figuras e (I) Figuras. As páginas devem ser numeradas consecutivamente começando com a página título.

A. Página Título

Deve conter: (a) título do MS (em português e inglês), (b) nome e filiação institucional de todos os autores, (c) nome do(s) Serviço(s) e/ou Departamento(s) e Instituição(ões) onde o trabalho foi realizado, (d) nome e endereço completo (incluindo e-mail) do(a) autor(a) responsável pela correspondência, (e) “título abreviado”, com até 40 caracteres (incluindo espaços entre palavras).

B/C. Resumo e Abstract

A segunda página deve conter um Resumo semi-estruturado do trabalho (contendo: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões), com até 150 palavras.

Em página separada, apresentar o *Abstract*, que deve ser a tradução fiel do resumo para o idioma inglês.

Ao final do Resumo e do *Abstract* devem ser fornecidos 4 a 6 descritores do MS (e *keywords* correspondentes), para facilitar sua indexação posterior.

Estes descritores devem estar de acordo com os padrões do Index Medicus, que podem ser consultados no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br/>.

D. Texto

Deve ser dividido nas seguintes seções: (I) Introdução, (II) Métodos, (III) Resultados e (IV) Discussão.

I. Introdução: deve conter o propósito do trabalho, resumando os motivos do estudo e relevância científica. A revisão do assunto deve ser sucinta e evitar a inclusão de resultados ou conclusões do estudo a ser apresentado.

II. Métodos: deve conter uma descrição do modelo experimental empregado (pacientes ou animais de laboratório) com indicação de que o estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital ou Instituição de Pesquisa onde o estudo foi realizado, seguindo a Declaração de Helsinque e os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (Cobea).

Descrição dos métodos empregados citando os principais aparelhos e equipamentos utilizados (nome do fabricante e/ou origem do material entre parênteses) com detalhes técnicos suficientes dos procedimentos que possam permitir a reprodução do estudo apresentado. Métodos amplamente estabelecidos podem ser citados através de referências. Os métodos estatísticos devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a verificação dos resultados àqueles que tiverem acesso.

III. Resultados: devem ser apresentados em seqüência lógica no texto, evitando repetir dados apresentados em tabelas ou figuras; somente as observações importantes devem ser enfatizadas.

Unidades de Medidas – As medidas e as respectivas abreviaturas devem obedecer a Unidade do Sistema Internacional (SI, <http://physics.nist.gov/cuu/Units>). As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser relatadas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma, litro) ou seus múltiplos decimais; temperaturas em graus centígrados (°C); pressão arterial em milímetro de mercúrio (mmHg) e os valores hematimétricos e químicos devem ser fornecidos no sistema métrico tradicional.

IV. Discussão: deve comentar os aspectos novos e importantes obtidos do estudo em relação ao acervo da literatura disponível. Ainda nessa seção devem-se focalizar as conclusões obtidas. Evitar repetir resultados ou informações já apresentadas em outras seções. Deve-se ressaltar as implicações dos achados, suas limitações e mesmo recomendações para estudos futuros.

E. Agradecimentos

Em nova página, incluir: (i) contribuições que necessitem agradecimentos, mas não justifiquem autoria, (ii) agradecimentos a auxílio técnico, financeiro e material, incluindo auxílio governamental e/ou de laboratórios farmacêuticos, e (iii) Conflito de Interesse (inclusão obrigatória): descrever as colaborações financeiras que possam representar potencial conflito de interesse e/ou declarar a inexistência de conflito de interesse que possa interferir na imparcialidade do trabalho científico.

F. Referências (máximo de 40 para artigo original)

Devem ser numeradas consecutivamente em ordem de aparecimento no texto e identificadas por numerais arábicos entre parênteses, conforme o exemplo: “Houve uma atualização da medicina molecular (3), seguida de avanços na área de genética aplicada (4-6), que ...”.

Quando houver referências em tabelas e figuras deverá obedecer à ordem correspondente à localização onde as tabelas e figuras estão mencionadas no texto.

Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus e seguindo o formato de citação recomendado pelo [ICMJE](#).

A exatidão das referências constantes da listagem e a correta citação no texto são de responsabilidade do autor.

Trabalhos aceitos, mas ainda não publicados, podem ser incluídos, fornecendo-se o nome do periódico seguido do ano e da informação: (no prelo). Deve-se evitar a citação de resumos apresentados em congressos.

Recomendamos a utilização de programas de editoração de referências bibliográfica (por exemplo, EndNote, Reference Manager) selecionando-se a opção de estilo Vancouver.

Alguns exemplos:

Artigo em Revistas (listar todos os autores, mas se o número exceder seis, acrescentar: et al.):

Suszko MI, Lo DJ, Suh H, Camper SA, Woodruff TK. Regulation of the rat follicle-stimulating hormone beta-subunit promoter by activin. *Mol Endocrinol*. 2003;17(3):318-32.

Thomas TZ, Wang H, Niclasen P, O'Bryan MK, Evans LW, Groome NP, et al. Expression and localization of activin subunits and follistatins in tissues from men with high grade prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(11):3851-8.

Artigo eletrônico na Internet publicado antes da versão impressa:

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood*. 2002;100(10):3828-31. Epub 2002 Jul 5.

Artigo eletrônico na Internet sem versão impressa:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. Am J Nurs. [serial on the Internet]. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Capítulo de Livro:

Conte FA, Grumbach MM. Abnormalities of sexual determination and differentiation. In: Greenspan FS, Gardner DG, editors. Basic & clinical endocrinology. 6th ed. New York:McGraw-Hill; 2001.p.509-46.

Livro:

Leder P, Clayton DA, Rubenstein E. Introduction to molecular medicine. New York: Scientific American; 1994.

Base de dados na Internet:

Jablonski S. Online Multiple Congenital Anomaly/Mental Retardation (MCA/MR) Syndromes [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). c1999 [updated 2001 Nov 20; cited 2002 Aug 12]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/archive//20061212/mesh/jablonski/syndrome_title.html

MeSH Browser [database on the Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2002 - [cited 2003 Jun 10]. Meta-analysis; unique ID: D015201; [about 3 p.]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> Files updated weekly

G. Tabelas

Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, digitada em espaço duplo e numerada em arábico, conforme seu aparecimento no texto; deve conter um título breve na parte superior e as explicações, legenda e estatística indicadas adequadamente no rodapé.

H/I. Figuras e Legendas

As figuras deverão ser preparadas originalmente em arquivo TIFF (*Tagged Image File Format*) ou EPS (*Encapsulated PostScript*) ou GIF (*Graphics Interchange Format*). As letras, os números e os símbolos inseridos nas figuras devem ser claros e de tamanho suficiente para serem legíveis, mesmo após redução substancial para publicação. Os títulos e legendas das figuras devem ser fornecidos em folha separada, e nunca na própria figura.

Por ocasião da submissão inicial, as figuras poderão estar inseridas no arquivo Word ou PowerPoint, no entanto, quando aceito o MS, deverão ser enviadas as figuras nos arquivos originais com resolução mínima de 300 dpi. A publicação padrão contempla somente duas cores (preto - vermelho) por isso devem ser evitadas figuras multicoloridas. A inclusão de figura colorida implicará no encargo financeiro (R\$ 900,00/cada figura) que será custeado pelo autor, oportunamente solicitada pelo editor.

2. ARTIGO DE REVISÃO

Constitui uma avaliação crítica ampliada e sistematizada da literatura sobre determinado assunto, devendo conter os procedimentos adotados, esclarecendo a delimitação e os limites do tema, e finalizando com conclusões do autor. Os artigos desta categoria são encomendados pelos editores a autores com experiência comprovada na área. A revista não está aceitando a submissão artigo de revisão de material não encomendado (a partir de 1^o de maio de 2008).

Deve apresentar Título (português e inglês), Título Resumido de até 40 caracteres, Resumo/Abstract (sem necessidade de estruturação), Descritores/Keywords, Texto (com ou sem subtítulos), Agradecimentos e Referências. As instruções gerais para a Página Título, Figuras/tabelas, Agradecimentos e Referências são as mesmas dos artigos originais.

As revisões não devem ultrapassar 30 laudas, incluindo o máximo de 60 referências e, as minirrevisões não devem ultrapassar 15 laudas com máximo de 20 referências. A menção de artigos previamente publicados na revista, assim como a inclusão de ilustrações do tipo tabelas, figuras, gráficos ou uma combinação destes são recomendadas. Mencionar a fonte e/ou solicitar autorização para utilização de figuras previamente publicadas.

3. APRESENTAÇÃO DE CASOS CLÍNICOS

Esta seção destina-se à publicação de casos clínicos interessantes e que apresentem alguma originalidade, curiosidade ou aspecto não convencional. Deverá mostrar aspectos clínicos, laboratoriais e evolutivos de interesse, devendo estar suficientemente documentados. As instruções gerais para a Página Título, Resumo/Abstract, Descritores/Keywords, Texto, Figuras/tabelas, Agradecimentos e Referências são as mesmas dos artigos originais.

4. CASO ESPECIAL

Nesta seção são contemplados casos de interesse didático especial, que tenham sido devidamente estudados e apresentados em reuniões clínicas de centros ou serviços de Endocrinologia reconhecidos nacionalmente. O MS deve incluir, necessariamente, o resumo do caso e a discussão geral do público presente naquela reunião, com nomes completos e titulações explicitados. O material deverá ser previamente editorado por um responsável pelo caso ou pela reunião científica. Os autores do MS devem limitar-se ao(s) apresentador(es) e discutidor(es) do caso, devendo constar data e local da apresentação e nome e endereço do(a) responsável pelo MS. Incluir Página Título, Resumo, *Abstract*, descritores e *keywords*, Agradecimentos e Referências.

5. PERSPECTIVAS

O propósito desta seção é servir como veículo de divulgação de novas idéias e conceitos em Endocrinologia, tanto na área básica, como na aplicada ou, ainda, na que trata de ensino e treinamento. Os artigos podem abranger: (a) ensaios interpretativos que utilizem dados de pesquisa próprios do(a) autor(a) para o desenvolvimento de novas idéias, (b) propostas de pesquisa para estudos colaborativos entre diversos centros, (c) ensaios inovadores que tratem da inter-relação da Endocrinologia com outras áreas, (d) quadros da história da Endocrinologia Brasileira ou Internacional que

incluam a análise crítica de eventos, figuras ou instituições. As instruções gerais são as mesmas dos artigos originais ou revisões.

6. CONTROVÉRSIAS

O objetivo desta seção é o de apresentar temas de Endocrinologia Clínica, especialmente no aspecto de diagnóstico e tratamento de doenças endócrinas da prática corrente, que não tenham conduta suficientemente uniformizada e que possam, portanto, apresentar diferentes opções de manuseio. Os MS apresentados nesta seção são encomendados pelos Editores a dois ou mais especialistas no assunto, que tenham necessariamente opiniões e/ou condutas diversas em relação ao tema escolhido.

7. MEMÓRIAS

Esta seção visa lembrar e homenagear pessoas, instituições e situações que foram importantes ou historicamente relevantes para a Endocrinologia, especialmente a brasileira. O MS pode ser submetido espontaneamente ou encomendado pelos editores aos autores que tenham tido maior convivência com a referida pessoa, lugar ou situação.

8. EDITORIAIS

Os editoriais são escritos ou encomendados pelos Editores, abordando temas diversos da especialidade e/ou relativos à revista, ou discutindo um ou mais artigos publicados naquele número da revista, e que apresentem interesse especial para os leitores. O autor do editorial deve ressaltar as contribuições do artigo apontado e comentar aspectos semelhantes eventualmente já publicados pela nossa revista em manuscritos anteriores, quando pertinentes. Os editoriais não devem ultrapassar 4 laudas, incluindo Agradecimentos e o máximo de 10 referências.

9. CARTAS AO EDITOR

Inclui cartas que visam a comentar ou a discutir artigos recentes publicados na revista ou relatar resumidamente pesquisas originais ou achados científicos significativos. Não devem ultrapassar 8 laudas, incluindo Agradecimentos e o máximo de 15 referências.

2009 ABE&M
Rua Botucatu, 572, Conjunto 83
04023-062 São Paulo SP Brasil
Tel./Fax: +55 11 5575-0311

abem@uol.com.br