



**UNIVERSIDADE
DO BRASIL**
UFRJ

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO E DIETÉTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA**

**COMPARAÇÃO DA FIBROSE, GLICEMIA, LIPEMIA, ESTRESSE
OXIDATIVO E CAPACIDADE ANTIOXIDANTE SÉRICOS, INGESTÃO
ALIMENTAR E ÍNDICE INFLAMATÓRIO DA DIETA ENTRE PACIENTES
COM OBESIDADE METABOLICAMENTE SAUDÁVEL E NÃO SAUDÁVEL
COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA**

CAROLINE MENDES FIGUEIRA BRETAS

**Rio de Janeiro
2020**



**COMPARAÇÃO DA FIBROSE, GLICEMIA, LIPEMIA, ESTRESSE
OXIDATIVO E CAPACIDADE ANTIOXIDANTE SÉRICOS, INGESTÃO
ALIMENTAR E ÍNDICE INFLAMATÓRIO DA DIETA ENTRE PACIENTES
COM OBESIDADE METABOLICAMENTE SAUDÁVEL E NÃO SAUDÁVEL
COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA**

CAROLINE MENDES FIGUEIRA BRETAS

*Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em
Nutrição Clínica (PPGNC), do Instituto de Nutrição Josué de
Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte
dos requisitos necessários à obtenção do título de **mestre em
Nutrição Clínica**.*

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Wilza Arantes Ferreira Peres

Rio de Janeiro
Setembro/2020

**COMPARAÇÃO DA FIBROSE, GLICEMIA, LIPEMIA, ESTRESSE
OXIDATIVO E CAPACIDADE ANTIOXIDANTE SÉRICOS, INGESTÃO
ALIMENTAR E ÍNDICE INFLAMATÓRIO DA DIETA ENTRE PACIENTES
COM OBESIDADE METABOLICAMENTE SAUDÁVEL E NÃO SAUDÁVEL
COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA**

Caroline Mendes Figueira Bretas

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL SUBMETIDA AO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA DO INSTITUTO
DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE
JANEIRO, COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A
OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM NUTRIÇÃO CLÍNICA.

Examinada por:

Prof^a. Dr^a. Wilza Arantes Ferreira Peres (Presidente) – INJC/UFRJ

Prof^a. Dr^a. Eliane Lopes Rosado – INJC/ UFRJ

Prof^a. Dr^a. Patrícia Padilha de Carvalho – INJC/UFRJ

Prof^a. Dr^a. Renata de Mello Perez – HUCFF/UFRJ

RIO DE JANEIRO, RJ-BRASIL
SETEMBRO, 2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Bretas, Caroline Mendes Figueira.

Comparação da fibrose, glicemia, lipemia, estresse oxidativo e capacidade antioxidante séricos, ingestão alimentar e índice inflamatório da dieta entre pacientes com obesidade metabolicamente saudável e não saudável com doença hepática gordurosa não alcoólica. / Caroline Mendes Figueira Bretas. – Rio de Janeiro: UFRJ / Centro de Ciências da Saúde, Instituto de Nutrição Josué de Castro, 2020.

90 f.: il.; 31 cm.

Orientadora: Wilza Arantes Ferreira Peres.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro/ CCS, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica (PPGNC), 2020.

Ficha catalográfica elaborada pela equipe de Referência da Biblioteca Central do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, em especial à minha filha Luiza Bretas e ao meu marido Gustavo Bretas, aos meus pais Carlos Figueira e Aida Martinha Figueira, ao meu irmão Mário Mendes que com tanto amor e carinho me incentivam e apoiam, ajudam, entendem e acolhem. A vocês quero sempre fazer o meu melhor e devo tudo o que sou, muito obrigada!

AGRADECIMENTOS

O mestrado é um processo de aprendizado principalmente pessoal, de muitas renúncias e dedicação. Percorrer esse caminho não é simples e nem fácil, mas tendo o objetivo final sempre em mente, conseguimos alcançar nosso título de mestre. Jamais podemos esquecer de agradecer a todos que fazem parte de todo esse momento, por isso, em primeiramente agradeço a Deus por tudo, por toda benção na minha vida, por colocar pessoas tão incríveis durante essa jornada.

Ao meu marido Gustavo Bretas, por todo seu amor, carinho, apoio e ajuda em tudo que eu precisava para continuar e concluir mais essa etapa acadêmica.

A minha filha Luiza Bretas, por ser essa menina linda que entendia que eu precisava estudar e me dedicar ao mestrado, me dava um tempo que ela achava suficiente (tipo intervalos de cinco minutos). A você meu amor, faça o meu melhor!

Aos meus pais, que com tanto amor, carinho e dedicação me educaram, me incentivaram e se orgulharam tanto das minhas conquistas, sintam meu amor e como forma de retribuição de todo o belíssimo trabalho de vocês na minha educação. Ao meu irmão que sempre me incentiva e me apoia, diz que se espelha e se orgulha de mim.

A minha família, que sempre está ao meu lado, que me ajuda tanto, que com tanto amor e carinho sempre me incentiva e fica feliz com minhas vitórias.

A minha orientadora Professora Dr^a. Wilza Arantes Ferreira Peres, pela confiança, oportunidade, por toda ajuda, apoio, incentivo, ensinamentos, todas as críticas na produção textual e pelo exemplo de profissional.

Aos meus amigos, não irei especificar nomes para não cometer o erro de esquecer alguém, que sempre me incentivam e vibram com as minhas conquistas.

Aos meus amigos de caminhada no MP, que fizeram desses anos de mestrado mais leves e divertidos, sempre foram tão solícitos, prestativos e acessíveis. Muitos momentos eu pensei em trancar o mestrado, mas continuei porque sabia que podia contar com vocês.

A doutoranda Katia Cansação, por toda ajuda e contribuição com o banco de dados de seu mestrado e sanando minhas dúvidas.

A todos os professores do MP, que com maestria ministraram as aulas. E em especial a Professora Dra. Márcia Soares que no primeiro dia de aula nos mostrou as dissertações e certificados de colegas que concluíram essa etapa e nos disse que teríamos muitos percalços e obstáculos durante esse caminho, mas que precisaríamos

querer muito e sempre ter em mente nosso resultado final, o título de mestre. Por muitas vezes eu me apeguei a isso para não desistir!

Ao pesquisador Dr. Shivappa da Universidade da Carolina do Sul (EUA) pela parceria no cálculo do índice inflamatório da dieta.

Aos doutores Fábio Cahuê e Stephan Frankenfeld do Laboratório da Faculdade de Educação Física da UFRJ pela ajuda com as análises laboratoriais.

A aluna de iniciação científica, Ivy pela ajuda na análise do consumo alimentar.

O Senhor, pois, é aquele que vai adiante de ti; Ele será contigo, não te deixará, nem te desampará; não temas, nem te espantes. Deuteronômio 31:8

Diante dos medos, das dificuldades e das intemperes da vida, continue seu caminhar com amor e gentileza. Sirva ao próximo e seja útil!

APRESENTAÇÃO

Atualmente, a doença hepática mais prevalente no Brasil e no mundo é a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), que ascende simultaneamente com outras situações metabólicas como a obesidade que se apresenta com dois fenótipos diferentes, metabolicamente saudável e não saudável. Além disso, indivíduos que possuem dieta mais inflamatória e maior estresse oxidativo, apresentam maior probabilidade do aparecimento e a progressão da DHGNA. Esse cenário também é observado na minha prática clínica, atendendo pacientes com esteatose hepática (EH) no ambulatório da Policlínica de Cascadura da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro. Em vista disso, é importante conhecer o potencial inflamatório da dieta e o impacto no estresse oxidativo e na capacidade antioxidante séricos, nos metabolismos glicídicos e lipídicos, com objetivo de instrumentalizar o atendimento nutricional e a avaliação da ingestão alimentar, assim como, apontar mudanças nos hábitos dietéticos que podem beneficiar os pacientes com a doença.

Ante o exposto, pesquisadores do Instituto de Nutrição Josué de Castro-INJC/Universidade Federal do Rio de Janeiro-UFRJ (Profa. Dra. Wilza Arantes Ferreira Peres e Caroline Mendes Figueira Bretas) se propuseram a estudar a relação do índice inflamatório da dieta e do estresse oxidativo sérico nos pacientes com obesidade metabolicamente saudáveis e não saudáveis com DHGNA.

O projeto de pesquisa apresentado nessa dissertação foi desenvolvido a partir de uma base de dados coletada em pacientes com DHGNA no ambulatório de fígado do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF).

A presente dissertação de mestrado profissional intitulada “**Comparação da fibrose, glicemia, lipemia, estresse oxidativo e capacidade antioxidante séricos, ingestão alimentar e índice inflamatório da dieta entre pacientes com obesidade metabolicamente saudável e não saudável com doença hepática gordurosa não alcoólica**” é apresentada no formato de artigo científico, composta dos capítulos de introdução, referencial teórico, justificativa, objetivos, casuística e métodos. O artigo científico está inserido nos capítulos de resultados e discussão e, após o mesmo, encontram-se as conclusões da presente dissertação. Adicionalmente, o manuscrito será submetido para publicação na revista Journal of Food, Nutrition and Dietetics.

RESUMO

Bretas, Caroline Mendes Figueira. **Comparação da fibrose, glicemia, lipemia, estresse oxidativo e capacidade antioxidante séricos, ingestão alimentar e índice inflamatório da dieta entre pacientes com obesidade metabolicamente saudável e não saudável com doença hepática gordurosa não alcoólica.** Rio de Janeiro, 2020. Dissertação do Programa de Pós-graduação em Nutrição Clínica – Instituto de Nutrição Josué de Castro, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

Introdução: Atualmente no Brasil e no mundo, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é a enfermidade hepática mais prevalente e possui incidência simultânea à obesidade, diabetes mellitus, resistência à insulina, estresse oxidativo e inflamação. Estudos recentes sugerem que a dieta tem um papel importante na modulação da inflamação e está relacionada ao desenvolvimento e progressão da DHGNA. **Objetivo:** Avaliar a relação da fibrose hepática com o índice inflamatório da dieta (IID), o estresse oxidativo e capacidade antioxidante na amostra total. E comparar o grau de fibrose, marcadores séricos de estresse oxidativo e capacidade antioxidante, metabolismo lipídico e glicídico, ingestão dietética e o IID entre indivíduos com obesidade metabolicamente saudáveis e não saudáveis com DHGNA. **Método:** Um total de 57 indivíduos com DHGNA foi categorizado de acordo com os critérios segundo Third Report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III em pacientes com obesidade metabolicamente saudável e não saudável. A avaliação do potencial inflamatório da dieta foi realizada pelo IID que foi calculado utilizando 27 parâmetros alimentares, por métodos padronizados com base mundial de dados alimentares, derivados da literatura. O estresse oxidativo sérico foi avaliado pelas análises das concentrações de substâncias reativas ao ácido Tiobarbitúrico e pela capacidade antioxidante por meio dos valores de Tióis totais. A elastografia hepática e o cálculo dos métodos não invasivos como índice da razão aspartato amino transferase/plaquetas, índice de fibrose baseado em quatro fatores e Parâmetro de atenuação controlada e foram realizados para avaliar a fibrose. A análise de adequação do consumo alimentar foi feita de acordo com os valores de referência da Ingestão Dietética de Referência. **Resultados:** Os pacientes foram categorizados com obesidade metabolicamente saudável (n=13) e não saudável (n=44). A fibrose apresentou relação positiva com o IID ($r=0,218$; $p=0,04$) e negativa com o tiol total ($r=-0,386$; $p<0,001$)

na amostra total. O grupo não saudável apresentou consumo maior de energia ($p=0,02$) e carboidratos ($p=0,01$) do que o grupo metabolicamente saudável. Em ambos os grupos, foi encontrada ingestão alimentar inadequada em relação aos lipídios, fibras e micronutrientes. **Conclusão:** O IID apresentou relação positiva com a fibrose e a defesa antioxidante possui relação negativa com a fibrose. Ambos os grupos possuem consumo alimentar semelhante, sendo alto em ácidos graxos saturados e baixo em fibras, ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados e micronutrientes, como vitamina D e vitamina E. Contudo, o grupo não saudável possui maior consumo energético e de carboidratos, em comparação aos indivíduos metabolicamente saudáveis.

Palavras-Chave: Doença hepática gordurosa não alcoólica, índice inflamatório da dieta, estresse oxidativo, fibrose, obesidade metabolicamente saudável, obesidade metabolicamente não saudável

ABSTRACT

Introduction: Currently in Brazil and worldwide, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most prevalent liver disease and has a simultaneous incidence of obesity, diabetes mellitus, insulin resistance, oxidative stress and inflammation. Recent studies suggest that diet has an important role in inflammation modulating and is related to the development and progression of NAFLD. **Aim:** Assess the relationship between liver fibrosis and dietary inflammatory index (IID), oxidative stress and antioxidant capacity in the total sample. And to compare the degree of fibrosis, serum markers of oxidative stress and antioxidant capacity, lipid and glycid metabolism, dietary intake and the IID among metabolically healthy (MHO) and unhealthy obesity (MUO) with NAFLD. **Method:** A total of 57 individuals with NAFLD were categorized according to the criteria according to the Third Report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) in patients with MHO and MUO. The evaluation of the inflammatory potential of the diet was carried out by the DII, which was defined using 27 dietary parameters, using standardized methods based on a worldwide food data base, derived from the literature. Serum oxidative stress was assessed by analyzing the concentrations of substances reactive to thiobarbituric acid (TBARS) and the antioxidant capacity by means of total thiols. Liver elastography and the calculation of non-invasive methods such as APRI, CAP, FIB-4 were performed to assess fibrosis. The analysis of the adequacy of food consumption was made according to the reference values of the DRIs. **Results:** Patients were categorized as metabolically healthy (n = 13) and unhealthy (n = 44). Fibrosis showed a positive relationship with the IID ($r = 0.218$; $p = 0.04$) and a negative relationship with the total thiol ($r = -0.386$; $p = <0.001$) in the total sample. The MUO had a higher consumption of energy ($p = 0.02$) and carbohydrates ($p = 0.01$) than the MHO. In both groups, inadequate food intake was found in relation to lipids, fibers and micronutrients. **Conclusion:** The IID showed a positive relationship with fibrosis and the antioxidant defense has a negative relationship with fibrosis. Both groups have similar food consumption, being high in saturated fatty acids and low in fibers, monounsaturated fatty acids and polyunsaturated and micronutrients, such as vitamin D and vitamin E. However, the MUO has higher energy and carbohydrate consumption compared to MHO.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, dietary inflammatory index, oxidative stress, fibrosis, metabolically healthy obesity, metabolically unhealthy obesity

LISTA DE TABELAS E FIGURA

Tabela 1: Características demográficas, clínicas e bioquímicas da população de estudo.

Tabela 2: Associação entre as variáveis sócio-demográficas e clínicas nos pacientes com obesidade metabolicamente saudável e não saudável.

Tabela 3: Comparação dos indicadores antropométricos entre os pacientes com obesidade metabolicamente saudável e não saudável.

Tabela 4: Comparação do índice inflamatório da dieta e da ingestão dos macronutrientes e micronutrientes dietéticos, w-3 e w-6 entre os pacientes com obesidade metabolicamente saudável e não saudável.

Tabela 5: Comparação da ingestão dos nutrientes dos pacientes com obesidade metabolicamente saudável com as recomendações da NCEP-ATP III e DRI.

Tabela 6: Comparação da ingestão dos nutrientes dos pacientes com obesidade metabolicamente não saudável com as recomendações da NCEP-ATP III e DRI.

Figura 01: Fluxograma da coleta de dados.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Parâmetros alimentares incluídos no índice inflamatório da dieta, escores de efeito inflamatório e valores de ingestão do conjunto global de dos parâmetros alimentares.

Quadro 2: Valores representativos do índice inflamatório da dieta.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AG – Ácidos Graxos

AGL – Ácidos Graxos Livres

AGS – Ácidos Graxos Saturados

AGMI – Ácido Graxos Monoinsaturados

AGPI – Ácidos Graxos Poliinsaturados

ALT- Alanina Aminotransferase

ApoB- Apolipoproteína B

APRI- Índice da razão aspartato aminotransferase/plaquetas

AST- Aspartato Aminotransferase

CAP- Parâmetro de atenuação controlada

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CG- Cromatografia Gasosa

CHC – Carcinoma Hepatocelular

CHE- Células Hepáticas Estreladas

ChoRE- Elemento Responsivo a Carboidrato

ChREBP- Proteína Ligadora do Elemento Regulado por Carboidrato

DHGNA- Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

DM2- Diabetes Mellitus tipo 2

DCV – Doenças cardiovasculares

EH – Esteatose hepática

EHNA- Esteato-hepatite Não Alcoólica

ETH- Elastografia Transitória Hepática

EROS- Espécies Reativas de Oxigênio

EUA- Estados Unidos da América

FAO- Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura

FIB-4 – Índice de fibrose baseado em quatro fatores

GGT- Gama-glutamil Transferase

HDL- Lipoproteína de Alta Densidade

HOMA-IR- Homeostatic Model Assessment

HUCFF- Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

Hz- Hertz

IAC- Índice de Adiposidade Corporal

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia

IID – Índice Inflamatório da Dieta

IL-1 β - Interleucina- 1 beta

IL-4 - Interleucina-4

IL-6 - Interleucina-6

IL-10 - Interleucina-10

IMC- Índice de Massa Corporal

INFLA Score- Escore de Inflamação de Baixo Grau

INR- International Normalization Ratio

IQR- Intervalo Interquartil

Kg/m² – kilos por metros ao quadrado

KPa- Kilo Pascal

LDL- Lipoproteína de Baixa Densidade

LDN – Lipogênese de novo

LHS- Lipase Hormônios Sensível

MDA- Malonaldeído

MEC- Matriz Extracelular

MHz- Mega-hertz

MTP- Proteína Microssomal Transferidora de Triglicerídeos

OMS- Organização Mundial de Saúde

ON – Óxido nítrico

POF- Pesquisa de Orçamento Familiar

R24- Recordatório de 24 horas

RA- Registro Alimentar

RCEst- Razão Cintura/Estatura

RCQ- Relação Cintura Quadril

RE- Retículo Endoplasmático

RI- Resistência à Insulina

RPM- Rotação por Minuto

SM- Síndrome Metabólica

SREBP-1c- Proteína Ligadora do Elemento Regulado por Esteróides

TAP- Tempo de Atividade da Protrombina

TBARs – Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG – Triglicerídeos

TGF- β - fator de transformação do crescimento- beta

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral-alfa

USG- Ultrassonografia

VET- Valor Energético Total

VLDL- Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	22
2 REVISÃO DA LITERATURA	24
2.1 Prevalência da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica	24
2.2 Etiopatogenia da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica	24
2.2.1 Resistência à insulina	26
2.2.2 Lipogênese <i>de novo</i>	27
2.3 Fibrose e Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica	27
2.4 Estresse oxidativo e Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica	29
2.5 Fenótipos da obesidade	30
2.6 Índice Inflamatório da Dieta e Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica	31
2.6.1 Definição e construção do Índice Inflamatório da Dieta	31
2.6.2 Índice Inflamatório da Dieta e Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica	33
3 JUSTIFICATIVA	35
4 OBJETIVOS	36
4.1 Objetivo geral	36
4.2 Objetivos específicos	36
5 CASUÍSTICA E MÉTODOS	37
5.1 Delineamento do estudo e considerações éticas	37
5.2 Local de coleta de dados	37
5.3 Amostra	37
5.4 Coleta de dados	38
5.5 Avaliação da fibrose hepática pela elastografia transitória hepática	39
5.5.1 Cálculo de fibrose por marcadores não invasivos	39

5.5.1.1 Índice da razão aspartato aminotransferase/plaquetas	39
5.5.1.2 Índice de fibrose baseado em quatro fatores	39
5.5.1.3 Parâmetro de atenuação controlada	39
5.6 Avaliação antropométrica	40
5.7 Classificação dos fenótipos de obesidade	41
5.7.1 Obesidade Metabolicamente Saudável	41
5.7.1 Obesidade Metabolicamente Não Saudável	41
5.8 Avaliação dos parâmetros bioquímicos	42
5.9 Avaliação do consumo alimentar	42
5.10 Avaliação do Índice Inflamatório da Dieta	43
5.11 Avaliação do estresse oxidativo e da capacidade antioxidante	46
5.11.1 Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico	46
5.11.2 Tiois totais	47
5.12 Análise estatística	57
5.13 Qualidade dos dados	47
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
6.1 MANUSCRITO	50
7 CONCLUSÃO	76
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
ANEXOS	85

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é a causa mais comum de doença hepática crônica. Nos Estados Unidos da América (EUA) é considerada a manifestação hepática da Síndrome Metabólica (SM) e tem como definição o acúmulo de triglicérides (TG) nos hepatócitos, excedendo 5% do peso do fígado em indivíduos cuja ingestão de álcool diária seja inferior à 30g em homens e 20g em mulheres (RAHIMI; LANDAVERDE, 2013; HASHIMOTO et al., 2013; MASARONE et al., 2014; MILIĆ et al., 2014; TORRES et al., 2019). Abrange desde esteatose hepática (EH), esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) com ou sem fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) (LUDWIG et al., 1980; MATTEONI et al., 1999; FALCK-YTTER et al., 2001; FABRINI et al., 2010; TORRES et al., 2019).

A fibrose hepática é avaliada por diversos métodos sendo o padrão ouro a biópsia hepática, mas por ser muito invasiva não é utilizada em todos casos. Atualmente, existem os métodos prognósticos não invasivos de fibrose hepática como a elastografia hepática transitória (EHT) e outros que utilizam marcadores bioquímicos para o cálculo, como índice de fibrose de quatro fatores (FIB 4) e índice de relação aspartato aminotransferase (AST)/plaquetas (APRI). Esses métodos podem estratificar os pacientes quanto à morbidade e mortalidade, com ação semelhante à biópsia hepática (LEE et al., 2020).

A prevalência da DHGNA associada ao aumento da SM que está em ascensão relativamente devido à obesidade e suas comorbidades como diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e dislipidemias (VITTURI et al., 2014). Dessa forma, proporções epidêmicas de indivíduos com a doença foram alcançadas, de acordo com estudos epidemiológicos (COTRIM et al., 2011; WILLIAMS et al., 2011).

A obesidade central, lipogênese *de novo* (LDN) e resistência à insulina (RI) são os principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento da DHGNA. Não obstante, a alimentação também é apontada como fator de sobrecarga e acometimento hepático (GORDEN et al., 2015; RAMADORI et al., 2015). A transição nutricional e epidemiológica que ocorreram mundialmente confirmam a influência da dieta sobre a saúde do indivíduo (SESSLER et al., 1998; SIMOPOULOS, 1999; SIMOPOULOS, 2006; GAINO et al., 2012).

O conceito de obesidade metabolicamente saudável é um fenótipo complexo e emergente, que afeta cerca de 25 a 30% dos pacientes com obesidade e tem apresentado considerável interesse científico, pois possui riscos intermediários entre indivíduos com peso normal metabolicamente saudável e indivíduos com obesidade metabolicamente não saudável (LONARDO et al, 2020).

O acúmulo de gordura no fígado resulta de um desequilíbrio entre captação e eliminação de ácidos graxos, o que acarreta aumento do estresse oxidativo, ativando as células estreladas (CANSANÇÃO et al, 2016). O estresse oxidativo participa na patogênese e no agravamento da DHGNA devido à maior produção de radicais livres.

Os pacientes com EH e SM apresentam maiores concentrações séricas dos peróxidos lipídicos (substâncias reativas ao ácido Tiobarbitúrico (TBARS)) (MASARONE et al, 2018). Além disso, foi encontrado que a capacidade antioxidante está diminuída em ratos com DHGNA (KENDRICK et al 2011; MASARONE et al, 2018).

Em indivíduos com SM, o estresse oxidativo pode ser aumentado por deficiência antioxidante coexistente que favorece o desenvolvimento das alterações oxidativas para o espaço extracelular o que promove disfunção endotelial e dano cardiovascular. Além disso, esses pacientes apresentam desequilíbrio redox sérico com capacidade antioxidante reduzida e peroxidação lipídica aumentada (PALMIERI et al, 2006)

Alguns estudos observaram o papel da inflamação crônica e sistêmica no aumento da DHGNA. Por isso, o índice inflamatório da dieta (IID) foi elaborado para viabilizar uma forma de avaliar o potencial inflamatório da dieta dos indivíduos. Além disso, dietas com maiores características pró-inflamatórias podem impactar negativamente nos testes de função hepática. Em contrapartida, dietas ricas em frutas, legumes e verduras (principais fontes de vitaminas, minerais e fibras) têm sido associadas como protetoras contra o estresse oxidativo, e foram relacionadas à diminuição do risco de DHGNA (CAVICCHIA et al, 2009; SHIVAPPA, 2013; MAZIDI, 2019).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Prevalência da doença hepática gordurosa não alcoólica

O principal fator fisiopatológico da DHGNA é a RI, assim como a SM, obesidade e DM2. Devido à estreita associação da doença com essas comorbidades, espera-se que a atual prevalência estimada de DHGNA de 20% a 40% em todo o mundo aumente (BOLAND, et al 2018). A prevalência da doença é estimada em 20% a 30% nos países do ocidente e entre 5% a 18% nos países asiáticos. A prevalência no Brasil, com uso de ultrassonografia abdominal (USG) como método diagnóstico é de 18,1 e 19,2%. No entanto, esses valores podem alterar de acordo com fatores geográficos e técnicas para o diagnóstico, como exames de imagem ou biópsia (LAZO, 2008; BELLENTANI, et al., 2010; COTRIM, et al., 2011).

Na população em geral, a prevalência de DHGNA é estimada em 17 a 33%, enquanto afeta 75% em indivíduos com obesidade e mais ainda, em pacientes com DM2, que tem o risco de progressão aumentado dos danos hepáticos e risco significativo para doenças cardiovasculares (DCV) (MASARONE et al, 2014 e 2017; CUSI et al, 2017).

A DHGNA também foi relatada em indivíduos com índice de massa corporal (IMC) menor que 30 kg/m² (VOS et al, 2011). Ademais, a prevalência da doença difere de acordo com sexo, raça e etnia, como provável confirmação dos fatores genéticos e epigenéticos estarem envolvidos na patogênese (MASARONE et al, 2014; PODRINI et al, 2013; PIROLA, et al, 2013).

A coorte de base populacional, O Dallas Heart Study, mostrou a prevalência de 30% em uma comunidade dos EUA etnicamente diversificada, ou seja, aproximadamente 70 milhões dos americanos adultos possuem DHGNA. Outro estudo de base populacional, Dionysos Study, demonstrou que 25%, cerca de 15 milhões de italianos, apresentam DHGNA, realizado em duas comunidades do norte da Itália (BELLENTANI et al., 1994; BROWNING, 2006).

2.2 Etiopatogenia da doença hepática gordurosa não alcoólica

A DHGNA possui a fisiopatologia muito complexa e vários fatores estão envolvidos nesse processo principalmente a obesidade central, RI e LDN. Outras causas, com menores prevalências, incluem a nutrição parenteral total, cirurgia de *bypass* jejunoileal, rápida perda de peso e anomalias no metabolismo lipídico (COTRIM, et al., 2005; CHALASANI, et al., 2012; WGO Global Guidelines, 2012).

A patogênese da DHGNA foi explicada pelo modelo (*two-hit hypothesis*) proposto por Day e James (1998). O acúmulo de gordura no interior dos hepatócitos, por causa da RI, do elevado consumo de carboidrato e LDN, configura o *first hit*. Enquanto, que a peroxidação lipídica (ou seja, estresse oxidativo), disfunção endotelial e a inflamação desempenham uma função essencial na evolução da fibrose hepática, o que caracteriza o *second hit* (DAY; JAMES, 1998; THAN; NEWSOM, 2015).

O consenso atual sobre o mecanismo subjacente à patogênese dessa doença heterogênea baseia-se em uma teoria de múltiplos insultos, segundo a qual a inflamação representa a primeira causa de EHNA progredindo para fibrose (BORELLI, 2018)

O tecido adiposo na obesidade ou a lipodistrofia é disfuncional e por isso, fornece uma fonte de excesso de gordura e como consequência, a secreção de diversos fatores envolvidos na patogênese da DHGNA. Ademais, o desenvolvimento e a progressão da EH podem ser influenciados pelas alterações da microbiota intestinal, possivelmente através do eixo intestino-fígado. No fígado, a desregulação da LDN e o desequilíbrio do influxo e efluxo lipídico causam lipotoxicidade, o que pode resultar em disfunção mitocondrial e estresse no retículo endoplasmático, bem como na consequente ativação de respostas inflamatórias, como observado na obesidade e na RI (ZHANG et al, 2018).

O estresse oxidativo agudo tende a regular positivamente a biogênese e a função mitocondrial, enquanto o estresse crônico tende a mediar os efeitos opostos. Em resposta a múltiplos fatores individuais e ambientais, as mitocôndrias produzem fatores que afetam função celular, expressão gênica e senescência celular (PICARD, 2011). A apoptose e senescência dos hepatócitos contribuem para a ativação do inflamassoma por meio de uma variedade de mecanismos de sinalização intra e intercelular que levam à fibrose e podem mediar a progressão da doença (PEVERILL; POWELL; SKOEN, 2014).

A glutatona desempenha um papel fundamental na redução do estresse oxidativo e dados recentes mostram que a microbiota intestinal regula o metabolismo intracelular no organismo hospedeiro. A glutatona pode ser sintetizada dentro das

células a partir da glicina, glutamato e cisteína por meio da subunidade catalítica de glutamato-cisteína ligase, subunidade modificadora de glutamato-cisteína ligase, e glutatona sintetase. Foi observado que essas enzimas estão reduzidas em camundongos convencionais em comparação aos camundongos livre de bactérias, além de possuírem menor disponibilidade dos substratos para a síntese de glutatona (MARDINOGLU, 2015).

2.2.1 Resistência à insulina

Para desenvolvimento da DHGNA, tem sido considerado como condição inicial a RI. A insulina é um hormônio indispensável no metabolismo glicídico, pois participa da redução da glicemia e favorece a utilização da glicose pelas células musculares e há menor produção e liberação pelo fígado. Enquanto que no metabolismo lipídico, a insulina tem o papel de promover o armazenamento de TG nos adipócitos e reduz, no sangue, a secreção de ácidos graxos livres (AGL) (ANDERSON; BORLAK, 2008; CUSI, 2009; BYRNE, 2010; MILIĆ et al., 2014; THAN; NEWSOM, 2015).

Na presença de RI, a ação da lipase hormônio sensível (LHS) é suprimida pela insulina o que promove a lipose, nos tecidos periféricos, principalmente no tecido adiposo visceral, o que causa a secreção de AGL para circulação portal e com isso, maior influxo para o fígado. Nos hepatócitos, a síntese de ácidos graxos (AG) é aumentada devido à ativação da proteína ligadora do elemento regulado por esteróides (SREBP-1c) pela RI. Em situações adequadas, o excesso de TG do fígado é transportado para os demais tecidos pela lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) que é constituída e incorporada à apolipoproteína B (apoB) pela Proteína Microsomal Transferidora de Triglicerídeos (MTP). Contudo, a degradação intracelular da VLDL e da apolipoproteína B-100 (apoB-100) é aumentada pela RI e promove o bloqueio da saída hepática dos TG pela VLDL (ANDERSON; BORLAK, 2008; CUSI, 2009; LEE et al., 2015).

A insulina também influencia exclusivamente a produção de óxido nítrico (ON), que media a vasodilatação, assim como as propriedades anti-inflamatórias, antitrombóticas e antifibrogênicas do endotélio vascular. A gravidade da disfunção endotelial está relacionada com a piora da RI e após o dano vascular, há modificações das estruturas e funcionalidades da circulação hepática, com agravo a regeneração pós lesão no fígado e contribuição para progressão da doença hepática. (PASARIN et al,

2012; YOON, et al, 2000). O estado de estresse oxidativo pode ser promovido por uma geração prejudicada de ON que pode resultar em apoptose celular e dessa maneira, proporcionar ou piorar a inflamação, o que pode favorecer o avanço da lesão hepática na DHGNA (IWAKIRI et al, 2008; GONZALEZ-PAREDES et al, 2016).

2.2.2 Lipogênese *de novo*

No fígado, a conversão do excesso de carboidrato simples a TG acontece por meio da via enzimática da LDN que favorece o aumento da concentração e acúmulo de lipídios nos hepatócitos (JENSEN-URSTAD; SEMENKOVICH, 2012; SANDERS; GRIFFIN, 2015).

A hiperinsulinemia e a abundância de carboidrato da dieta estimulam a lipogênese por meio de dois importantes fatores nucleares, a SREBP-1c ativa a proteína ligadora do elemento regulado por carboidrato (ChREBP) e as enzimas lipogênicas. A glicose aciona a ChREBP, regula sua entrada no núcleo da célula e promove sua conexão com o elemento responsivo a carboidrato (ChoRe), localizado na parte promotora dos genes de enzimas relevantes na lipogênese (MOORE et al., 2014; SANDERS; GRIFFIN, 2015).

Dessa forma, há o aumento da síntese hepática de ácidos graxos saturados (AGS) e, conseqüentemente, o risco de lipotoxicidade que resulta em apoptose dos hepatócitos e progressão da doença. Pacientes com fibrose avançada não apresentaram maior ingestão de AGS em comparação com pacientes sem fibrose avançada, o que sugere que o aumento do ácido palmítico encontrado nos glóbulos vermelhos reflete aumento da LDN, pois esse AGS é o principal produto dessa via metabólica (CANSANÇÃO et al, 2018; LEE et al, 2004).

2.3 Fibrose e doença hepática gordurosa não alcoólica

Muitas pessoas com DHGNA perduram por longo período somente com EH, porém, existe a possibilidade de evolução para EHNA com ou sem fibrose hepática com elevado risco de agravamento para cirrose, CHC e falência hepática. Os processos regenerativos executados em resposta aos danos persistentes no fígado acarretam em fibrose hepática. A concentração aumentada dos elementos da matriz extracelular (MEC), majoritariamente do colágeno tipo I no espaço de Disse gera alterações na

constituição dos sinusóides e diminuição de suas fenestrações, intitulado “capilarização” (FRIEDMAN, 2000; TSUKADA et al., 2006; FRIEDMAN, 2008; PINZANI, 2015).

As células hepáticas estreladas (CHE) também conhecidas como células de ITO armazenam gorduras e vitamina A e constituem a principal fonte de MEC na formação da fibrose hepática. Sob estímulos de citocinas fibrogênicas, fator de transformação do crescimento-beta (TGF- β), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e fator de crescimento derivado de plaquetas, as CHE se diferenciam em miofibroblasto e fibroblasto, aderindo-se na ativa síntese dos elementos da matriz (colágenos, elastina, proteoglicanos e proteínas de constituição) (ALBANIS; FRIEDMAN, 2000; XU et al., 2012).

Diversos métodos são utilizados para quantificar o grau de fibrose, a biópsia hepática é considerada “padrão ouro” e é capaz de definir o espectro histológico do fígado, entretanto, trata-se de um procedimento invasivo com possibilidade de complicações e desconforto ao paciente. Sua precisão diagnóstica torna-se limitada devido ao tamanho do fragmento coletado, representando apenas 1/25000 – 1/50000 do total do fígado e a variabilidade inter-observador (MIELE et al., 2007; ALSHAALAN et al., 2015).

Recentemente, tem sido utilizado um método não invasivo, a elastografia hepática transitória (EHT) que utiliza um sistema de ultrassom para avaliar a rigidez do fígado e quantificar o grau fibrose hepática utilizando o FibroScan®. Trata-se de um exame indolor, reprodutível, rápido e o resultado independe do operador. O aparelho de FibroScan® é composto por uma sonda, um sistema eletrônico e uma unidade de controle. A sonda contém um vibrador de baixa frequência que no seu eixo tem um transdutor de ultrassom com frequência superior à das ecografias correntes sendo de 3,5 MHz (SANDRIN et al., 2003; SHEN et al., 2014; ALSHAALAN et al., 2015).

O dispositivo é baseado na elastografia transitória unidimensional (1D), técnica que utiliza ondas elásticas (50 Hz) e de ultrassom de baixa frequência (5 MHz). A velocidade de propagação está diretamente relacionada com a elasticidade, ou seja, quanto mais endurecido estiver o fígado mais rapidamente as ondas são propagadas. O resultado é expresso em kilopascals (kPa) e podem variar de 2,5 a 75,0kPa. São determinadas ainda a taxa de sucesso do exame, que é calculada pelo número de medidas válidas dividido pelo número total de aquisições. Para que o resultado seja considerado confiável são necessárias 10 aquisições corretas. Outro parâmetro importante é o intervalo interquartil (IQR), que reflete a variabilidade das medidas, e

que não deve exceder 20 a 30% do valor final da mediana (SANDRIN et al., 2003; WONG, 2013).

2.4 Estresse oxidativo e doença hepática gordurosa não alcoólica

O estresse oxidativo reflete o desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade antioxidante endógena. Em quantidades fisiológicas, as EROs sinalizam o sistema redox e atuam no metabolismo celular, sobrevivência, defesa imunológica, proliferação e diferenciação através da modulação de fatores de transcrição de vias epigenéticas. A formação de EROs prejudicada tem como resultado baixo estado redox e inibe a sinalização fisiológica. No entanto, em estresse oxidativo, quando EROs estão em quantidade excessiva, desencadeiam estímulos redox patológico com consequentes danos celulares em várias doenças (CHEN et al, 2020).

A teoria clássica de “dois insultos” ou a mais atual de “insultos múltiplos” como mecanismo fisiopatológico da DHGNA, preconiza que o estresse oxidativo representa papel central do “segundo insulto” com formação de EROs. O acúmulo excessivo de AG nos hepatócitos, a redução da energia e disfunção mitocondrial provocam o aumento do estresse oxidativo e dano celular (MASARONE et al, 2018)

A produção excessiva de EROs promove a peroxidação lipídica e produção de citocinas, que contribuem para lesão hepatocelular, fibrose e progressão da EH para esteatohepatite. Além disso, as células pró-fibrinogênicas hepáticas migram direccionalmente por indução dos EROs (YANG et al, 2019).

A capacidade antioxidante endógena dos pacientes com SM e EH está diminuída e há um concomitante aumento da peroxidação lipídica. Palmieri et al. (2006) demonstraram que as concentrações séricas de vitamina C e alfa-tocoferol foram menores e os peróxidos lipídicos (TBARS) foram maiores em pacientes com EH e SM, em contraste com os controles.

Em estudo recente, observou-se que as concentrações ou atividades dos biomarcadores de estresse oxidativo como TBARS estavam aumentados. Enquanto, que antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos estão diminuídos na maioria dos pacientes com DHGNA (CHEN et al, 2020).

O aumento da produção de EROs é responsável pela peroxidação lipídica, que tem como consequência a inflamação e fibrogênese por meio da ativação de células estreladas. A geração de ERO desempenha um papel importante na produção de danos

no fígado e no início da fibrogênese hepática. As concentrações de TBARS, ON, superóxido dismutase (SOD), catalase, malonaldeído (MDA) e vitamina E podem ser potenciais marcadores séricos da doença. Estudos comprovaram uma associação de marcadores de estresse oxidativo com EHNA e fibrose, principalmente TBARS, VLDL oxidada e MDA, mas os resultados foram contraditórios (FARRELL et al, 2018; KUPČOVÁ et al, 2019).

O estresse oxidativo desempenha um papel fundamental junto com a inflamação e a lipotoxicidade na progressão da DHGNA para EHNA e tem sido relacionado ao aparecimento de doenças associadas à idade, como cardiovasculares e neurodegenerativas (YANG et al, 2019), doenças cardíacas como hipertrofia cardíaca, lesão de isquemia-reperfusão cardíaca, cardiomiopatia diabética e insuficiência cardíaca (PEOPLES et al, 2019).

2.5 Fenótipos da obesidade e doença hepática gordurosa não alcoólica

A epidemia da obesidade ocorre em paralelo ao aumento da prevalência da DHGNA, e pacientes com obesidade, independente da presença de características da SM, apresentam maior risco de mortalidade por todas as causas (LONARDO et al, 2020).

A obesidade, atualmente, é dividida em fenótipos, sendo um metabolicamente saudável e outro não saudável e para a classificação dos mesmos, os critérios utilizados foram propostos pelo NCEP ATP III. Os pacientes com obesidade metabolicamente saudável, não apresentam SM, enquanto que os não saudáveis apresentam alterações em 3 ou mais dos 5 critérios a seguir: 1) Perímetro da cintura (PC) > 102cm para homens e > 88cm para mulheres; 2) glicemia de jejum ≥ 100 mg / dL; 3) TG em jejum ≥ 150 mg / dL; 4) HDL <40mg / dL para homens e <50mg / dL para mulheres; e 5) pressão arterial ≥ 130 / ≥ 85 mmHg (GRUNDY et al, 2004).

Esses pacientes com obesidade metabolicamente saudável tem maior risco de desenvolvimento e progressão da DHGNA quando comparados com indivíduos saudáveis. Porém, esse risco é menor quando comparados com indivíduos com obesidade metabolicamente não saudável. A obesidade metabolicamente saudável é um estado dinâmico, com uma proporção significativa de indivíduos que progredirá para obesidade metabolicamente não saudável em longo prazo (LONARDO et al, 2020).

O aumento do tecido adiposo é característica da obesidade, promove liberação de AG para a circulação sanguínea, além de ser considerado um órgão endócrino ativo, com a secreção de substâncias envolvidas no processo de fibrose, como a adiponectina e a leptina. A progressão da fibrose pode ser contribuída pelo excesso de adiposidade corporal, mesmo sem alterações metabólicas. Os marcadores de fibrose não invasivos (*NAFLD Fibrosis Score* e *APRI*) foram avaliados e tiveram relação positiva de piora quando associados, além do IMC, ao aumento do percentual de gordura visceral, medida por meio do PC (KIM et al, 2019).

2.6 Índice Inflamatório da Dieta e doença hepática gordurosa não alcoólica

2.6.1 Definição e construção do índice inflamatório da dieta

A dieta desempenha um papel fundamental na regulação da inflamação crônica, por isso, Cavicchia et al (2009) criaram o IID para ser uma ferramenta que possa categorizar as dietas dos indivíduos em anti-inflamatórias ou próinflamatórias. O IID foi validado pelo estudo longitudinal do SEASONS (*Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study*) com proteína C-reativa (PCR), e os resultados mostraram que o IID foi capaz de prever as mudanças de intervalo da PCR (SHIVAPPA et al, 2013).

O IID baseia-se numa extensa pesquisa bibliográfica que incorpora estudos em cultura celular, em animais e epidemiológicos sobre o efeito da dieta na inflamação. O IID não se limita a micronutrientes e macronutrientes, mas também incorpora componentes bioativos comumente consumidos, incluindo flavonóides, especiarias e chá. A pontuação geral leva em consideração toda a dieta, não apenas os nutrientes ou alimentos individuais (CAVICCHIA et al, 2009).

Em 2013, o IID foi aprimorado, primeiramente, com um sistema de pontuação aplicado a quarenta e cinco “parâmetros alimentares” que incluem alimentos integrais, nutrientes e compostos bioativos. Como segundo ponto, foram identificados onze conjuntos de dados mundiais de consumo alimentar que servem de base de dados populacional referente para fornecer valores de ingestão comparativos para estes 45 parâmetros alimentares. E em terceiro, um sistema de pontuação percentual foi concebido para desempenhar como valores reais contra os quais o consumo dos indivíduos é multiplicado para derivar a pontuação de cada pessoa (SHIVAPPA et al, 2013).

As bases de dados, PubMed® e Ovid® foram usadas para pesquisar o banco de dados da Biblioteca Nacional de Medicina de 1950 a 2007 para todos os artigos revisados por pares publicados no idioma inglês. E os critérios de avaliação da função dos alimentos integrais e constituintes dietéticos sobre marcadores inflamatórios específicos (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α e PCR) foram atendidos. Posteriormente, para confirmação de que os mesmos resultados foram produzidos por ambos mecanismos de busca, foi realizada uma pesquisa no PubMed para todos os artigos revisados por pares publicados em inglês de janeiro de 2008 a dezembro de 2010, a fim de atualizar os escores de efeitos inflamatórios (inclusive o peso atribuído à qualidade do desenho do estudo e número de artigos em cada relação alimento/componente-marcador inflamatório) (SHIVAPPA et al, 2013).

Com base no efeito do parâmetro alimentar na inflamação, um dos três valores possíveis foi atribuído a cada artigo: '+1' foi atribuído se os efeitos fossem pró-inflamatórios (aumento significativo de IL-1 β , IL-6, TNF- α ou PCR ou diminuição de IL-4 ou IL-10); '-1' se os efeitos fossem anti-inflamatórios (diminuição significativa de IL-1 β , IL-6, TNF ou PCR, ou aumento de IL-4 ou IL-10); e '0' se o parâmetro alimentar não produzisse alteração significativa no marcador inflamatório. Em alguns casos, em um único estudo, os parâmetros alimentares mostraram ter efeitos diferenciais, ou seja, poderia diminuir e aumentar o potencial inflamatório com o aumento dos marcadores pró e antiinflamatórios ou o aumento de um marcador pró (ou anti-) inflamatório enquanto diminuía outro. Anteriormente, os resultados contraditórios eram resolvidos com o cálculo da média. Atualmente, eles são pontuados separadamente, dando '-1' ao artigo para o efeito anti-inflamatório e '+1' para o efeito pró-inflamatório relatado no mesmo artigo (SHIVAPPA et al, 2013).

O 'escore de efeito inflamatório global específico dos parâmetros alimentares' foi então calculado por: (a) divisão dos artigos pro- e anti-inflamatórios ponderados pelo número total ponderado de artigos e (b) subtração da fração anti-inflamatória da fração inflamatória. Um ponto de corte de 236, que corresponde a mediana do número total ponderado de artigos em todos os parâmetros alimentares, foi escolhido para indicar um pool otimamente robusto de literatura. Todos os parâmetros alimentares com um número ponderado de artigos ≥ 236 foram atribuídos ao valor total da pontuação. Alimentos e constituintes com número ponderado de artigos < 236 foram ajustados conforme segue: (c) o número de artigos ponderados foi dividido por 236; (d) a fração foi então multiplicada pelo escore de efeito inflamatório bruto específico do

parâmetro alimentar, que resultou no escore do efeito inflamatório global específico do parâmetro alimentar (SHIVAPPA et al, 2013).

As pontuações de IID foram ajustadas pela energia (E-DII) e calculadas usando o método de densidade, em que todos os parâmetros alimentares foram convertidos por 1000 kcal de nutrientes e o mesmo procedimento foi usado para relacionar os dados de exposição individual ao banco de dados global ajustado em energia. O IID foi baseado em um total de 33 parâmetros alimentares (energia, carboidrato, proteína, gordura total, álcool, fibra, colesterol, AGS, AGMI, AGPI, ômega 3, ômega 6, vitamina A, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina D, vitamina E, ácido fólico, ferro, magnésio, zinco, selênio, antocianidinas, flavanóis, flavonas, flavonóis, flavononas, isoflavonas, alho, chá e cebola) que estavam disponíveis para a coorte MEAL. O escore E-IID foi baseado em 32 parâmetros alimentares (todos os anteriores, exceto energia) (SHIVAPPA et al, 2013).

2.6.2 Índice inflamatório da dieta e doença hepática gordurosa não alcoólica

Os indivíduos com DHGNA apresentam dietas de qualidade inferior em comparação aos indivíduos saudáveis. A ingestão de AG está relacionada aos marcadores inflamatórios como a PCR em adultos norte-americanos, o que sugere possível associação com a DHGNA, devido às propriedades inflamatórias e oxidativas (MUSSO et al, 2003; MAZIDI et al, 2017).

O impacto deletério dos nutrientes pró-inflamatórios na DHGNA devido ao padrão alimentar ocidental (por exemplo, alto teor de AG e carboidratos) está associado ao início da DHGNA em adolescentes (MAZZIDI et al, 2018).

Vahid et al (2019), em um estudo de caso-controle no Irã, desenvolvido para avaliar a relação entre o potencial inflamatório da dieta avaliado pelo IID e as chances de DHGNA descobriram que indivíduos com escores IID mais altos (ou seja, indicando uma dieta pró-inflamatória) tinham maior risco de desenvolver DHGNA. Esse resultado sustentou a hipótese do estudo de que consumir uma dieta mais pró-inflamatória está associado ao aumento na possibilidade de desenvolvimento da doença.

A correlação entre o IID e o grau de EH depende da adiposidade corporal. Uma explicação provável é que, em indivíduos mais magros, o efeito da dieta ocorre no contexto de relativamente pouca inflamação induzida por adipócitos. No entanto, em

indivíduos com obesidade, o efeito da dieta é agravado pelo tecido adiposo (MAZZIDI et al, 2018).

Atualmente, o tratamento da DHGNA é baseado em modificações na dieta e no estilo de vida. As principais ferramentas para o não surgimento da DHGNA são redução do peso corporal, exercícios físicos e hábitos alimentares saudáveis. Contudo, não existe um padrão alimentar especificamente caracterizado e são necessários mais estudos. Além disso, não está estabelecido se padrões alimentares específicos podem prevenir ou proteger contra o desenvolvimento da DHGNA em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, pois nem todos os indivíduos com excesso de peso desenvolvem a doença (CANTERO et al, 2017).

Uma dieta pró-inflamatória pode aumentar a probabilidade do desenvolvimento da obesidade e as comorbidades hepáticas, o que desencadeia na retroalimentação desse ciclo. Portanto, padrões alimentares gerais desempenham um papel essencial no metabolismo e no processo de inflamação (CANTERO et al, 2017).

O padrão alimentar mediterrâneo, considerado antiinflamatório, é rico em frutas, vegetais, azeite, grãos inteiros e peixes, e pobre em carne vermelha e manteiga, com ingestão moderada de álcool, tem sido associado ao menor grau de inflamação. Enquanto que a dieta rica em parâmetros alimentares pró-inflamatórios (doces, manteiga e outras gorduras animais, colesterol, gordura saturada) e relativamente com baixa quantidade de parâmetros alimentares antiinflamatórios (vegetais e frutas), considerada dieta de padrão ocidental, contribui para a inflamação de baixo grau. (SHIVAPPA et al 2018).

3 JUSTIFICATIVA

O desenvolvimento e a progressão da DHGNA são multifatoriais e ocorrem pelo excesso de TG no fígado que estão associados com RI, obesidade, inflamação e estresse oxidativo, sendo considerada manifestação hepática da SM. Atualmente, os indivíduos com obesidade são classificados em metabolicamente saudáveis e não saudáveis, em que o primeiro não possui alterações metabólicas importantes como a SM, mas observa-se que tem maior risco de desenvolvimento da DHGNA em comparação com indivíduos que não possuem obesidade.

A inflamação e o estresse oxidativo estão presentes no aumento e no agravamento da DHGNA para fibrose hepática. O paciente com DHGNA pode apresentar maior estresse oxidativo caracterizado pelo desequilíbrio da produção de EROs e menor capacidade antioxidante.

A dieta pode desempenhar um papel central na inflamação e aumento do estresse oxidativo sérico, como a dieta do tipo ocidental com alto teor de carboidratos refinados e gorduras, enquanto que dietas ricas em grãos integrais, frutas e vegetais estão associadas a concentração mais baixa de inflamação.

Por conseguinte, o IID é uma ferramenta de análise do potencial inflamatório da dieta e pode ser importante para avaliar o padrão alimentar que esteja mais associado ao desencadeamento da doença e auxiliar na elaboração de estratégias nutricionais para prevenção, tratamento e retardo da progressão da DHGNA.

Existem poucos estudos que relacionam a fibrose com os marcadores de estresse oxidativo, capacidade antioxidante e o IID nos pacientes com obesidade metabolicamente saudável e não saudável com DHGNA e que comparam o estado nutricional, ingestão dietética e os marcadores do metabolismo lipídico e glicídico entre os grupos, por isso se faz necessária a realização de pesquisas com essa temática para novas perspectivas de tratamento.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar a relação da fibrose hepática com o índice inflamatório da dieta (IID), o estresse oxidativo e capacidade antioxidante na amostra total. E comparar o grau de fibrose, marcadores séricos de estresse oxidativo e capacidade antioxidante, metabolismo lipídico e glicídico, ingestão dietética e o IID entre indivíduos com obesidade metabolicamente saudáveis e não saudáveis com DHGNA.

4.2 Objetivos Específicos

- Relacionar fibrose hepática com o IID, estresse oxidativo e a capacidade antioxidante na amostra total;
- Comparar as características clínicas e demográficas entre pacientes com obesidade metabolicamente saudável e não saudável com DHGNA;
- Associar os marcadores séricos de lesão hepática, lipemia, glicemia, estresse oxidativo, capacidade antioxidante e fibrose nos pacientes com obesidade metabolicamente saudável e não saudável com DHGNA;
- Comparar os indicadores antropométricos entre pacientes com obesidade metabolicamente saudável e não saudável com DHGNA;
- Avaliar o IID, a ingestão de macronutrientes e micronutrientes dos pacientes com obesidade metabolicamente saudável e não saudável na DHGNA;
- Avaliar a ingestão de macronutrientes e micronutrientes dos pacientes com obesidade metabolicamente saudável e não saudável de acordo com as DRIs.

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo e considerações éticas

Trata-se de um estudo do tipo transversal, que utiliza as informações do banco de dados do projeto intitulado “Implicações da fonte lipídica da dieta no perfil de ácidos graxos eritrocitários e na progressão da doença hepática gordurosa não alcoólica”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) (Protocolo nº 080434/2013).

O projeto foi realizado entre o período de janeiro de 2014 a janeiro de 2015, incluindo pacientes com diagnóstico de DHGNA confirmada pela USG.

5.2 Local de coleta de dados do projeto

O ambulatório de fígado do HUCFF, referência no tratamento de hepatopatias e com número de atendimento semanal de 500 pacientes, foi o local para a coleta de dados. Os dados foram coletados por um único pesquisador.

5.3 Amostra

A amostra do estudo foi composta por 57 pacientes de ambos os sexos com idade igual ou superior a 19 anos. Os pacientes foram categorizados em dois grupos de acordo com os critérios de obesidade metabolicamente saudável, 13 indivíduos, e obesidade metabolicamente não saudável, 44 indivíduos.

A escolha da amostra foi realizada de forma aleatória, os pacientes foram incluídos no estudo de acordo os critérios de inclusão e exclusão abaixo.

Os critérios de inclusão no estudo foram:

- Ter diagnóstico de DHGNA confirmados por ultrassonografia,
- Ter 19 anos de idade ou mais,
- Pacientes com obesidade grau I, II ou III.

Critério de exclusão:

- Hepatites virais;
- Gravidez e lactação;
- Etilistas;

- Uso de suplemento de AGPI n-3 nos últimos 3 meses anteriores ao estudo;
- Febre ou focos infecciosos;
- Câncer com ou sem quimioterapia e radioterapia;
- Doenças inflamatórias do trato gastrointestinal;
- Transplante, trauma, cirurgia ou internação hospitalar nos últimos 30 dias, uso de esteroides ou anti-inflamatórios não esteroides ou agentes imunomoduladores ou antibióticos;
- Pacientes eutróficos, com magreza ou sobrepeso.

5.4 Coleta de dados

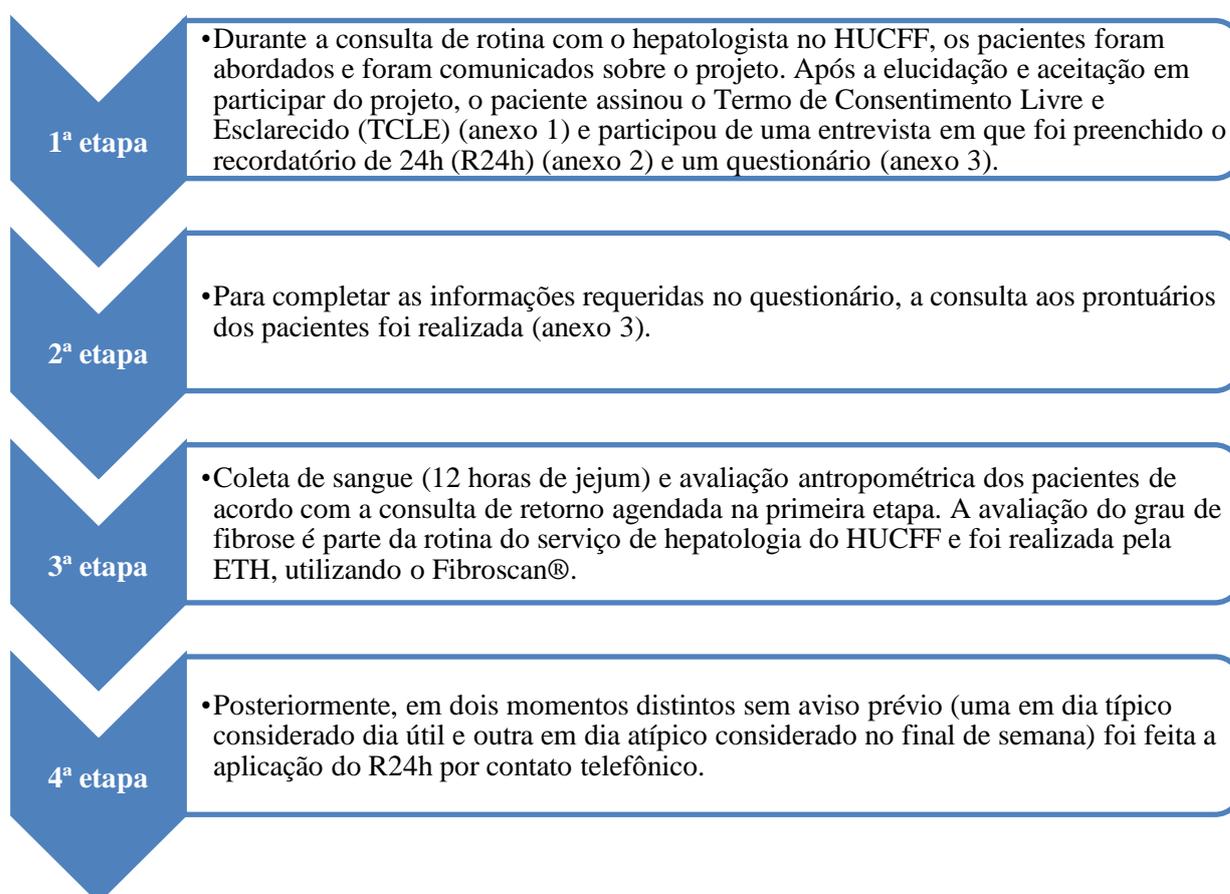


Figura 1: Fluxograma da coleta de dados

5.5 Avaliação da fibrose hepática pela elastografia transitória hepática

A rigidez hepática foi avaliada em todos os pacientes utilizando o FibroScan® (modelo 502 Echosens, Paris), avaliados com a sonda modelo M e XL padrão 3.5 MHz (profundidade das medidas variou entre 25 e 65 mm) e realizado por um examinador treinado. Apenas foram incluídos, os resultados com 10 medidas válidas com percentual de sucesso superior a 60% e intervalo interquartil (IQR)/ valor da rigidez média inferior a 30%. Foi considerado representativo, o valor mediano da medida da elasticidade do fígado. A unidade de medida em que os resultados foram expressos é kilopascals (kPa), tendo como variação de 1,5 a 75 kPa como precisão de 0,5 kPa.

5.5.1 – Cálculo de fibrose por marcadores não invasivos

5.5.1.1 APRI (Índice de razão entre AST/plaquetas)

O escore APRI foi desenvolvido por Wai et al (2003) para identificar grau de cirrose por método não invasivo, em que utiliza a razão AST/plaquetas. Usando valores de corte otimizados, fibrose significativa pode ser prevista com precisão em 51% e cirrose em 81% dos pacientes. O cálculo é realizado com a fórmula a seguir:

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST/valor de referência AST} \times 100}{\text{Plaquetas}}$$

5.5.1.2 FIB- 4 (Índice de fibrose baseado em quatro fatores)

É um marcador não invasivo para prever fibrose hepática com precisão que utiliza os dados laboratoriais para o cálculo, segundo a fórmula desenvolvida por Sterling, et al (2006). A fórmula abaixo foi utilizada para o cálculo:

$$\text{FIB 4} = \text{idade (anos)} \times \text{AST [U/l]} / (\text{plaquetas [10}^9\text{/l]} \times (\text{ALT [U/l]})^{1/2})$$

5.5.1.2 CAP (Parâmetro de atenuação controlada)

É uma ferramenta baseada no FibroScan® e mostrou ser capaz de detectar EH com boa acurácia, mas é menos confiável para a determinação do grau de acometimento.

Utiliza como princípio a atenuação ultrassônica na frequência central da sonda M e XL (seja, a 3,5 MHz e é expressa em decibéis por metro dB/m), ou seja, a

intensidade do US diminui exponencialmente à medida que se propaga no meio. Esta redução depende da frequência da US e das propriedades do meio de propagação – controlando estas duas variáveis é possível detectar e quantificar a EH (SASSO et al, 2012).

5.6 Avaliação Antropométrica

A avaliação antropométrica foi realizada com aferição de parâmetros corporais como peso, estatura, PC e perímetro do quadril (PQ), também foram calculados o IMC, relação cintura/quadril (RCQ), razão cintura/estatura (RCEest), índice de adiposidade corporal (IAC) e o índice de forma corporal (IFC) (anexo 3). Por meio de balança marca FILIZOLA® PL 180, digital, com capacidade máxima de 150 kg e precisão de 100 g, o peso corporal atual foi aferido.

Por meio do estadiômetro tipo plataforma, graduado em décimos de centímetros com o paciente descalço, sem chapéu, adereços ou gorro, foi realizada aferição da estatura. O seguinte protocolo foi seguido: o paciente foi posicionado verticalmente com braços estendidos ao longo do corpo, ombros relaxados com os calcanhares juntos e, a cabeça posicionada no plano de Frankfurt. Algumas partes do corpo permaneceram em contato com a superfície vertical do instrumento, sendo estas: calcanhares, nádegas, escápulas e dorso da cabeça. A leitura foi realizada após o deslocamento da haste móvel do estadiômetro até a parte superior da cabeça. A técnica foi repetida por duas vezes e nos casos com diferença maior do que a variação permitida entre as duas primeiras, foi realizada uma terceira aferição. A estatura foi registrada com valor de aproximação de 0,5 cm. Após essas medidas, foi realizado o cálculo do IMC por meio da fórmula Quetlet:

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Peso atual (kg)}}{\text{Estatura}^2}$$

O PC foi mensurado com a utilização de uma fita métrica flexível e inelástica, com precisão de 0,1 centímetros. A seguinte técnica para aferição foi empregada: os indivíduos ficavam na posição ereta, com abdômen relaxado, braços estendidos ao longo do corpo e pés afastados um do outro, circundando o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, sendo realizadas 3 medidas e calculada a média em centímetros (cm) (LOHMAN, 1988).

A medida do PQ foi realizada com o pacientes de pé na posição ereta, com fita métrica flexível e inelástica, com precisão de 0,1 centímetros. O ponto mais saliente entre a cintura e a coxa no nível da extensão máxima dos glúteos foi aferida e, posteriormente, correlacionado com o PC. A RCQ foi calculada a partir da seguinte fórmula: **RCQ = Perímetro da Cintura (cm)/Perímetro do Quadril (cm)**

A RCEst foi calculada pela medida do PC (m) dividido pela estatura (m). Essa razão tem sido considerada um indicador de obesidade abdominal. O cálculo da RCEst foi realizado pela fórmula abaixo:

$$\text{Razão cintura/estatura(RCEst)} = \frac{\text{Perímetro da cintura (m)}}{\text{Estatura (m)}}$$

Krakauer e Krakauer (2012) propuseram a fórmula para calcular o IFC. Esse índice é um indicador de adiposidade corporal e um preditor de mortalidade por qualquer causa de morte. O cálculo foi realizado com a fórmula a seguir:

$$\frac{\text{Índice de Forma Corporal} = \text{PC (cm)}}{\text{IMC}^{2/3} \times \text{Estatura(m)}^{1/2}}$$

Bergman et al. (2011) propuseram uma alternativa, aparentemente, mais fidedigna para quantificar a gordura corporal, o índice IAC que utiliza a medida do quadril e a estatura. O índice de adiposidade em homens e mulheres adultos de diferentes etnias, sem correção numérica pode ser mensurado por esse método. A seguinte fórmula é utilizada para calcular o IAC: **IAC = [Quadril/(altura x $\sqrt{\text{altura}}$)] - 18**

5.7 Classificação dos fenótipos de obesidade

Os pacientes foram classificados em obesidade metabolicamente saudável e não saudável de acordo com os critérios do NCEP ATP III, descritos abaixo:

5.7.1 Obesidade metabolicamente saudável:

Este fenótipo foi definido como obesidade sem síndrome metabólica (ou seja, $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg / m}^2$ e presença de 2 componentes da síndrome metabólica).

5.7.2 Obesidade metabolicamente não saudável:

Os indivíduos que apresentaram alterações em ≥ 3 dos 5 critérios a seguir foram classificados neste fenótipo: 1) PC > 102cm para homens e > 88cm para mulheres; 2) glicemia de jejum ≥ 100 mg / dL; 3) TG em jejum ≥ 150 mg / dL; 4) HDL <40mg / dL para homens e <50mg / dL para mulheres; e 5) pressão arterial ≥ 130 / ≥ 85 mmHg.

5.8 Avaliação dos parâmetros bioquímicos

Etapas dos exames bioquímicos:

1ª Etapa: Os resultados de alguns exames foram coletados no prontuários, sendo estes: colesterol total, LDL-c, HDL-c plaquetas, ALT, AST, fosfatase alcalina, glicose, hemoglobina glicada, TG, International Normalization Ratio (INR), gama-glutamil transferase (GGT), proteínas totais, albumina, tempo de atividade da protrombina (TAP).

A partir dos resultados de ALT e AST, a razão AST/ALT (valor de AST dividido por ALT) foi calculada e o HOMA-IR que utilizou a fórmula: Glicemia jejum x 0,0555 x Insulina jejum / 22,5 (MATTHEWS et al, 1985).

2ª Etapa: Paras as demais análises foram coletadas amostras de sangue, para serem avaliadas no laboratório de hepatologia/HUCFF, por profissional devidamente treinado. Foram coletados em 2 tubos diferentes (1 contendo EDTA e outro sem anticoagulante), em média 13mL de sangue, na face anterior do antebraço com agulha descartável após jejum noturno de 12 horas em tubo vacutainer® antecedido por assepsia local. Foi realizada a separação do plasma, soro e as frações de eritrócitos a partir da centrifugação dos tubos por 15 minutos a 3000 rotações por minuto. Para evitar a oxidação das duplas ligações dos AGPI (BROEKHUYSE, 1974), foram adicionados 100 μ l da solução de ditonito de sódio 9,57% (p/v) aos eritrócitos e armazenados em freezer -80°C para as posteriores análises. A dosagem de insulina de jejum utilizando o método de eletroquimioluminescência e a dos AG não essenciais por meio da espectrofotometria foram realizadas pelo laboratório de análises clínicas da Faculdade de Farmácia da UFRJ por meio de amostras do soro.

5.9 Avaliação do consumo alimentar

O consumo alimentar foi avaliado pela aplicação do R24h (RIBEIRO et al, 2006) que foi realizado em três momentos não consecutivos, sendo 2 em dias classificados como típicos e 01 em dia atípico. No dia da primeira abordagem no ambulatório de fígado do HUCFF, foi aplicado o primeiro R24h e os outros dois foram efetuados por contatos telefônicos sem aviso prévio.

Os pacientes foram instruídos a transmitir todos os alimentos ingeridos, com a inclusão das bebidas exceto água nas últimas 24h. Além de informar, as quantidades, a forma de preparo, horários e o local em que realizou cada refeição.

Os dados da ingestão alimentar foram registrados no software BRASIL NUTRI® desenvolvido para a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009 realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) que tem sido utilizado em muitas pesquisas, mesmo não sendo de domínio público (IBGE, 2011). Para análise da composição nutricional dos macronutrientes, dos micronutrientes e de fibras foi utilizado o software Dietpro Clinico Lite®.

5.10 Avaliação do Índice Inflamatório da Dieta

O cálculo do IID foi realizado em parceria com o pesquisador Nitin Shivappa, da Universidade da Carolina do Sul, Columbia (EUA), desenvolvedor da ferramenta. O IID representa uma nova ferramenta para avaliar o potencial inflamatório da dieta que pode ser aplicado a qualquer população em que dados dietéticos tenham sido coletados. Nesses conjuntos de dados, a ingestão de parâmetros alimentares para cada participante individual é padronizada de acordo com a média mundial e desvio padrão para seus respectivos parâmetros alimentares, que são derivados do banco de dados mundial composto de 11 países (EUA, Austrália, Bahrain, Dinamarca, Índia, Japão, Nova Zelândia, Taiwan, Coréia do Sul, México e Reuni Unido). Estes valores padronizados são convertidos em percentis centrados que são então multiplicados pelo 'escore de efeito inflamatório específico do parâmetro alimentar' para obter o 'escore IID específico do parâmetro alimentar'. Um escore z é obtido subtraindo a 'média global padrão' da quantidade relatada do indivíduo e após, é feita a divisão desse valor pelo desvio padrão do parâmetro alimentar. A 'Pontuação IID específica do parâmetro alimentar' é então somada para criar a 'pontuação IID geral' para um indivíduo.

Quadro 1: Parâmetros alimentares incluídos no índice inflamatório da dieta, escores de efeito inflamatório e valores de ingestão do conjunto global de dados compostos.

	Número ponderado de artigos	Pontuação de efeito inflamatório bruto *	Pontuação global do efeito inflamatório †	Ingestão média diária global ‡(unidades / d)	SD ‡
Álcool (g)	417	-0,278	-0,278	13,98	3,72
Vitamina B ₁₂ (µg)	122	0,205	0,106	5,15	2,70
Vitamina B ₆ (mg)	227	-0,379	-0,365	1,47	0,74
β-caroteno (µg)	401	-0,584	-0,584	3718	1720
Cafeína (g)	209	-0,124	-0,110	8,05	6,67
Carboidrato (g)	211	0,109	0,097	272,2	40,0
Colesterol (mg)	75	0,347	0,110	279,4	51,2
Energia (kcal)	245	0,180	0,180	2056	338
Eugenol (mg)	38	-0,868	-0,140	0,01	0,08
Gordura total (g)	443	0,298	0,298	71,4	19,4
Fibra (g)	261	-0,663	-0,663	18,8	4,9
Ácido fólico (µg)	217	-0,207	-0,190	273,0	70,7
Alho (g)	277	-0,412	-0,412	4,35	2,90
Gengibre (g)	182	-0,588	-0,453	59,0	63,2
Fe (mg)	619	0,032	0,032	13,35	3,71
Mg (mg)	351	-0,484	-0,484	310,1	139,4
AGMI (g)	106	-0,019	-0,009	27,0	6,1
Niacina (mg)	58	-1,000	-0,246	25,90	11,77
Ácidos graxos n-3 (g)	2588	-0,436	-0,436	1,06	1,06
Ácidos graxos n-6 (g)	924	-0,159	-0,159	10,80	7,50
Cebola (g)	145	-0,490	-0,301	35,9	18,4
Proteína (g)	102	0,049	0,021	79,4	13,9
AGPI (g)	4002	-0,337	-0,337	13,88	3,76
Riboflavina (mg)	22	-0,727	-0,068	1,70	0,79
Açúcar (g)	33	-1,000	-0,140	0,37	1,78
Gordura saturada (g)	205	0,429	0,373	28,6	8,0
Se (µg)	372	-0,191	-0,191	67,0	25,1
Tiamina (mg)	65	-0,354	-0,098	1,70	0,66
Gordura trans(g)	125	0,432	0,229	3,15	3,75
Cúrcuma (mg)	814	-0,785	-0,785	533,6	754,3
Vitamina A	663	-0,401	-0,401	983,9	518,6

(RE)					
Vitamina C (mg)	733	-0,424	-0,424	118,2	43,46
Vitamina D (µg)	996	-0,446	-0,446	6,26	2,21
Vitamina E (mg)	1495	-0,419	-0,419	8,73	1,49
Zn (mg)	1036	-0,313	-0,313	9,84	2,19
Chá verde / preto (g)	735	-0,536	-0,536	1,69	1,53
Flavan-3-ol (mg)	521	-0,415	-0,415	95,8	85,9
Flavonas (mg)	318	-0,616	-0,616	1,55	0,07
Flavonóis (mg)	887	-0,467	-0,467	17,70	6,79
Flavononas (mg)	65	-0,908	-0,250	11,70	3,82
Antocianidinas (mg)	69	-0,449	-0,131	18,05	21,14
Isoflavonas (mg)	484	-0,593	-0,593	1,20	0,20
Pimenta (g)	78	-0,397	-0,131	10,00	7,07
Tomilho / orégano (mg)	24	-1,000	-0,102	0,33	0,99
Alecrim (mg)	9	-0,333	-0,013	1,00	15,00

g: grama; µg: micrograma; mg: miligrama; kcal: quilocalorias; Fe: ferro; Mg: magnésio
 AGMI: ácido graxo moniinsaturado; AGPI: ácido graxo poliinsaturado; Se: selênio; Zn: zinco.

Fórmula para cálculo do IID:

$$\text{Score Z} = \frac{\text{Valor da ingestão alimentar individual} - \text{média de ingestão diária global}}{\text{Desvio padrão de referência}}$$

Após o cálculo para cada parâmetro alimentar, o valor é convertido em percentil. Esse valor é multiplicado pelo o IID geral específico e então é feito somatório total que resulta no IID geral da dieta do paciente e é realizado o somatório total que resulta no IID geral da dieta do paciente.

Da lista teoricamente possível de 45 parâmetros alimentares, um total de 27 estava disponível neste, portanto, eles poderiam ser usados para calcular o IID (energia, carboidrato, proteína, gordura total, fibra, colesterol, AGS, AGMI, AGPI, AGPI n-3, AGPI n-6, niacina, tiamina, riboflavina, vitamina B12, vitamina B6, ferro, magnésio, selênio, zinco, vitamina A, vitamina C, vitamina D, vitamina E, ácido fólico, beta-caroteno).

Interpretação do IID:

O IID é interpretado de acordo com o quadro abaixo, em que valor “-” representa dieta anti-inflamatória e o valor “+” pró-inflamatória.

Quadro 2: Valores representativos do índice inflamatório da dieta

Dietas classificadas de acordo com o potencial inflamatório	IID
Máximo	7,98
Percentil 90	4,00
Percentil 75	1,90
Mediana geral	0,23
Percentil 25	-2,36
Percentil 10	-3,37
Mínimo	-8,87

5.11 Avaliação de estresse oxidativo e da capacidade antioxidante

O estresse oxidativo sérico foi determinado pelo aumento das concentrações de TBARS e pela diminuição da capacidade antioxidante medida pela redução de tióis totais em proteínas totais.

As análises foram realizadas em parceria com o Laboratório de Bioquímica do Exercício e Motores Moleculares (LaBEM Mol) da Faculdade de Educação Física da UFRJ.

5.11.1 TBARS

A peroxidação lipídica foi medida como descrito por Fraga et al. (1988), com base em TBARS. As amostras (50 L) foram diluídas em tampão fosfato de 100 mmol·L⁻¹ (50 L, pH 7,4) e misturadas em vórtex com 10% de TCA (200 L). As amostras foram incubadas em gelo por 15 min e centrifugadas (2200g, 15 min, 4 ° C).

Ácido tiobarbitúrico (300 L, 67 g diluído em 1 mL de dimetilsulfóxido e 9 mL de água) foi adicionado ao sobrenadante (300 L) e incubado por 2 h a 95 ° C. As amostras foram resfriadas em gelo por 15 min e uma alíquota (150 L) foi transferida para uma microplaca e a densidade óptica foi medida a 532 nm. Uma curva padrão baseada em 1,1,3,3 tetrametoxipropano 500 mmol·L⁻¹ (4,167 mL diluído em 1 mL de etanol absoluto e 49 mL de água) foi usada para calcular as concentrações de TBARS e os valores foram expressos em M TBARS · mg proteína⁻¹.

5.11.2 TIÓIS TOTAIS

O total de tióis reduzidos foi determinado através da leitura em microplaca em leitor BioTek Sinergy LX usando ácido 5,5-ditionitrobenzóico (DTNB). Os resíduos de tiol reagem com o DTNB, clivando a ligação dissulfeto para dar 2-nitro-5-tiobenzoato (NTB⁻), que ioniza o NTB²⁻-di-ânion em água a pH neutro e alcalino. O NTB²⁻ foi quantificado em um espectrofotômetro medindo a absorbância a 412 nm e foi expresso como nmol de DTNB / mg reduzido de proteína (FRANKENFELD et al, 2014).

5.12 Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 21.0. Foram aplicados métodos não paramétricos, pois as variáveis não apresentaram distribuição normal (Gaussiana), devido à rejeição da hipótese de normalidade do teste de Shapiro-Wilks. A análise descritiva foi expressa pela mediana dos dados numéricos e frequência (n) e percentual (%) para dados categóricos.

O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação das variáveis antropométricas, laboratoriais e de ingestão alimentar entre os dois grupos com obesidade metabolicamente saudável e não saudável. A correlação entre a fibrose com os marcadores séricos de estresse oxidativo, capacidade antioxidante e o IID, na amostra total, foi determinada pelo coeficiente de correlação Spearman. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%.

5.13 Qualidade dos dados

Uma série de medidas antes e durante a realização da coleta de dados foram adotadas para assegurar a qualidade dos dados. Treinamentos para padronização da forma de aferição dos indicadores antropométricos e aplicação do R24h. Posteriormente a coleta, a digitação dos dados foi executada em duplicata e as variáveis foram comparadas entre as digitações para retificar prováveis falhas.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão serão apresentados no manuscrito intitulado: **Obesidade metabolicamente saudável e não saudável e a relação da fibrose com a capacidade antioxidante e o índice inflamatório da dieta em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica.**

Será submetido à:

Journal of Food, Nutrition and Dietetics.

MANUSCRITO 1

Obesidade metabolicamente saudável e não saudável e a relação da fibrose com a capacidade antioxidante e o índice inflamatório da dieta em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica**RESUMO:**

Introdução: Estudos recentes sugerem que obesidade, inflamação e estresse oxidativo estão envolvidos no desenvolvimento e progressão da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e indicam que componentes dietéticos modulam estado inflamatório. **Objetivo:** Avaliar a relação da fibrose hepática com o índice inflamatório da dieta (IID), o estresse oxidativo e capacidade antioxidante na amostra total. E comparar o grau de fibrose, marcadores séricos de estresse oxidativo e capacidade antioxidante, metabolismo lipídico e glicídico, ingestão dietética e o IID entre com obesidade metabolicamente saudável e não saudável com DHGNA. **Métodos:** 57 pacientes foram recrutados com DHGNA e classificados de acordo com NCEP ATP III, em obesidade metabolicamente saudável (13) e não saudável (44). O IID foi calculado por métodos padronizados baseados em um banco de dados mundial de alimentos derivado da literatura e usado 27 parâmetros alimentares. Análise de estresse oxidativo sérico por meio das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARs) e da capacidade antioxidante medida por tióis totais. Avaliação da fibrose realizada por elastografia hepática e métodos não invasivos. Adequação da ingestão foi avaliada de acordo com DRI. **Resultados:** A fibrose foi positivamente correlacionada com IID ($r=0,218$; $p=0,04$) e negativamente com tiol total ($r=-0,386$; $p<0,001$). A ingestão energética ($p=0,02$) e de glicose ($p=0,01$) foi maior no grupo não saudável. Foram encontradas inadequações no consumo lipídico, fibras e micronutrientes. **Conclusão:** A fibrose foi positivamente relacionada à IID e negativamente à defesa antioxidante. Pacientes com obesidade metabolicamente saudável e não saudável apresentaram maior consumo lipídico e menor de fibras e micronutrientes, além do não saudável apresentar maior ingestão energética e de carboidratos.

Palavras-chave: Doença hepática gordurosa não alcoólica, índice inflamatório alimentar, estresse oxidativo, fibrose, obesidade metabolicamente saudável, obesidade metabolicamente não saudável

Introdução

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é considerada atualmente a causa mais comum de doença hepática crônica no mundo e tem a estimativa de prevalência nos países ocidentais de 20% a 30% e nos países da Ásia, entre 5% a 18%. No Brasil, com a utilização para método de diagnóstico a ultrassonografia abdominal (USG), a prevalência é de 18,1 e 19,2%^[1,2,3]. A DHGNA é considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica (SM) e é definida pelo acúmulo de triglicerídeos no fígado, ultrapassando 5% do peso do órgão em indivíduos com ingestão alcoólica inferior a 30g para homens e 20g para mulheres^[4,5,6,7,8].

A fisiopatologia da DHGNA é complexa e multifatorial, com o envolvimento nesse processo principalmente da obesidade central, resistência à insulina (RI) e lipogênese de novo (LDN)^[9,10]. Atualmente, a patogênese da doença é baseada na teoria dos múltiplos insultos em que a inflamação representa a primeira causa de esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) com progressão para fibrose^[11].

A inflamação e a lipotoxicidade junto com o estresse oxidativo exercem um papel fundamental na progressão da DHGNA para EHNA^[11]. A inflamação e fibrogênese por meio da ativação de células estreladas hepáticas são consequência da peroxidação lipídica que é produzida pelo aumento das espécies reativas de oxigênio (EROs)^[13]. O desequilíbrio entre a capacidade antioxidante endógena e a produção de EROs resulta no estresse oxidativo^[14].

Simultaneamente ao aumento da prevalência da DHGNA, a obesidade apresenta crescimento mundial e possui maior risco de mortalidade por todas as causas, independente da presença de SM^[15]. Uma das características da obesidade é o aumento do tecido adiposo que disponibiliza mais ácidos graxos livres para a circulação, além de secretar substâncias envolvidas no processo de fibrose, como a adiponectina e a leptina e por isso, ser considerado um órgão endócrino ativo^[16]. Atualmente, a obesidade é dividida em fenótipos que são classificados de acordo com os critérios propostos pelo Terceiro Relatório do Painel de Especialistas do Programa Nacional de Educação em Colesterol sobre Detecção, Avaliação e Tratamento de Colesterol no Sangue Alto em Adultos (NCEP ATP III), sendo obesidade metabolicamente saudável e obesidade metabolicamente não saudável^[17]. De fato, a classificação em obesidade metabolicamente saudável e obesidade metabolicamente não saudável fundamenta-se em estudos que alegam que a classificação da obesidade somente pelo IMC não é capaz

de fornecer um estado real do estado de saúde de paciente e avaliar os riscos potenciais para desfechos clínicos negativos^[18].

A regulação da inflamação crônica é também realizada pela dieta do indivíduo. Os nutrientes pró-inflamatórios, devido ao padrão alimentar ocidental (por exemplo, alto teor de carboidratos e ácidos graxos) possuem um impacto danoso na DHGNA e estão relacionados ao surgimento da mesma em adolescentes^[19]. O índice inflamatório da dieta (IID) é uma ferramenta desenvolvida para categorizar as dietas dos indivíduos em anti-inflamatórias ou pró-inflamatórias e utiliza parâmetros alimentares que incluem alimentos integrais, alguns nutrientes e compostos bioativos^[20,21,22]. Vahid et al^[23] avaliaram que indivíduos com maior risco de desenvolver DHGNA, tinham escores de IID mais altos caracterizando a dieta como pró-inflamatória.

Com base no exposto, o objetivo do presente estudo foi comparar o grau de fibrose, estado nutricional, marcadores séricos de estresse oxidativo e capacidade antioxidante, metabolismo lipídico e glicídico, ingestão dietética e o IID entre indivíduos com obesidade metabolicamente saudável e não saudável com DHGNA. Além disso, avaliar a relação da fibrose hepática com o IID, o estresse oxidativo e capacidade antioxidante na amostra total. Nossa hipótese, é de que pacientes com obesidade metabolicamente não saudável apresentem fatores de riscos dietéticos mais favoráveis a progressão da DHGNA.

Métodos

Desenho do estudo:

Trata-se de um estudo do tipo transversal, que utiliza o banco de dados de um estudo^[24] que foi realizado entre o período de janeiro de 2014 a janeiro de 2015 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) (Protocolo nº 080434/2013). Foram incluídos pacientes com diagnóstico de DHGNA confirmada pela USG e fibrose hepática quantificada pela elastografia transitória hepática (ETH). Os indivíduos com hepatites virais, câncer, doenças inflamatórias do trato gastrointestinal, febre ou focos infecciosos, em uso de medicamentos esteroides ou anti-inflamatórios não esteroides, agentes imunomoduladores, antibióticos, transplantados, trauma, cirurgia ou internação hospitalar nos últimos 30 dias, com consumo de álcool > 20g/dia, gestantes ou lactantes, pacientes eutróficos ou com sobrepeso e uso de suplemento de óleo de peixe rico ácidos

graxos poli-insaturados da série n-3, nos últimos 3 meses anteriores ao estudo, foram excluídos.

Elastografia transitória hepática e definição da fibrose significativa

A avaliação da rigidez hepática de todos os pacientes foi realizada através do FibroScan® (modelo 502 Echosens, Paris), por um examinador treinado, com a sonda modelo M e XL padrão 3.5 MHz (profundidade das medidas variou entre 25 e 65 mm). Apenas foram incluídos os resultados com 10 medidas válidas com percentual de sucesso superior a 60% e intervalo interquartil (IQR)/ valor da rigidez média inferior a 30 %. A medida da elasticidade do fígado foi considerada representativa pelo valor mediano. A unidade de medida kilopascals (kPa) foi utilizada para expressar os resultados, com variação de 1,5 a 75 kPa e com precisão de 0,5 kPa.

Além disso, também foram realizados os cálculos dos marcadores de fibrose não invasivos como índice da razão aspartato aminotransferase/plaquetas (APRI)^[27], índice de fibrose baseado em quatro fatores (FIB-4)^[28] e parâmetro de atenuação controlada (CAP)^[29]. Com as fórmulas a seguir, respectivamente, $APRI = (\text{AST}/\text{valor de referência AST} \times 100) / \text{Plaquetas}$; $FIB-4 = \text{idade}(\text{anos}) \times \text{AST}[\text{U/l}] / (\text{plaquetas}[\text{10}^9/\text{l}] \times (\text{ALT}[\text{U/l}])^{1/2})$; CAP= As medidas realizadas pelo CAP são fornecidas em dB/m e seguem o mesmo padrão de aquisição das adquiridas pelo FibroScan®.

Classificação dos fenótipos da obesidade

Os pacientes foram classificados em obesidade metabolicamente saudáveis e não saudáveis de acordo com os critérios do NCEP ATP III^[17]. O fenótipo obesidade metabolicamente saudável foi definido como obesidade sem SM (ou seja, índice de massa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ e presença de 2 componentes da SM. E os indivíduos que apresentaram alterações em ≥ 3 dos 5 critérios a seguir foram considerados com obesidade metabolicamente não saudáveis: 1) perímetro da cintura (PC) $> 102 \text{ cm}$ para homens e $> 88 \text{ cm}$ para mulheres; 2) glicemia de jejum $\geq 100 \text{ mg / dL}$; 3) triglicérides (TG) em jejum $\geq 150 \text{ mg / dL}$; 4) lipoproteína de alta densidade (HDL) $< 40 \text{ mg / dL}$ para homens e $< 50 \text{ mg / dL}$ para mulheres; e 5) pressão arterial $\geq 130 / \geq 85 \text{ mmHg}$.

Avaliação bioquímica

A coleta de sangue foi realizada após jejum noturno de 12 horas e após, a separação do soro, plasma e eritrócitos. Alguns exames bioquímicos fazem parte da rotina do HUCFF, como ALT, AST, fosfatase alcalina, gama-glutamilttransferase (GGT), albumina, glicose, hemoglobina glicada (HbA1C), TG, colesterol total, LDL-c, HDL-c. Os resultados da razão AST/ALT foram calculados a partir da fórmula AST/ALT e do HOMA-IR pela fórmula: $\text{glicemia jejum} \times 0,0555 \times \text{Insulina jejum} / 22,5$ ^[30]. Com a utilização dos métodos de eletroquimioluminescência e espectrofotometria no laboratório de análises clínicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) foram realizadas as análises de insulina de jejum e ácidos graxos não esterificados (AGNE), respectivamente.

Avaliação Antropométrica

Foram realizadas algumas medidas antropométricas como peso, estatura, PC e perímetro do quadril (PQ). O peso atual e a estatura foram medidos pela balança digital da marca FILIZOLA® PL 180. O IMC foi calculado pela fórmula de Quetlet: $\text{peso (kg)}/\text{estatura (m}^2)$ ^[31].

Para avaliar o PC, a medição foi realizada circundando o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. Para o PQ, a região da maior circunferência determinada pelo glúteo máximo foi utilizada para a aferição. O cálculo da razão cintura/quadril (RCQ) foi efetuado pela fórmula PC/PQ ^[32].

Para obter a razão cintura/estatura (RCEst) foi executada pela divisão do PC (cm) pela estatura (m)^[33]. O cálculo do índice de adiposidade corporal^[34] (IAC) foi efetuado pela fórmula: $\text{IAC} = [\text{Quadril}/(\text{altura} \times \sqrt{\text{altura}})] - 18$. E do índice de forma corporal^[35] pela equação a seguir: $\text{IFC} = \text{CC}(\text{cm})/\text{IMC}^{2/3} \times \text{Estatura}(\text{m})^{1/2}$.

Avaliação do consumo alimentar

Para avaliação do consumo alimentar foi aplicado o recordatório de 24h em três dias não consecutivos, em que todos os alimentos e bebidas consumidos nas últimas 24h anteriores são informados na entrevista assim como, a forma de preparo e as quantidades ingeridas em unidade de medida caseira. Em todos os modos de preparo de carnes, peixes e aves e as preparações cozidas e refogadas de legumes e verduras foram consideradas a adição de óleo de soja. O consumo de suplementos e/ou medicamentos não foi incluído^[36].

Um programa de entrada de dados específico constituído de 1.500 itens (alimentos e bebidas), aproximadamente, que foram eleitos a partir de 5.686 registros na base dos dados de obtenção de alimentos e bebidas do Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) 2002-2003 foi utilizado. Além disso, também há no programa os códigos para o registro da forma de preparação dos alimentos (14 formas de preparação) e da unidade de medida caseira relatada da quantidade ingerida (106 medidas caseiras)^[37].

A estimativa do consumo de energia, macronutrientes, micronutrientes e fibras foi realizada pelas tabelas de composição nutricional e medida caseira, compendiadas exclusivamente para analisar os alimentos e as preparações citados na Pesquisa de Orçamento Familiar do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2008-2009^[38]. Os valores de referência preconizados pela NCEP ATP III^[29] e pelas *Recommended Dietary Allowance* (RDA)^[39,40,41] foram utilizados para classificação de adequação da ingestão dos nutrientes.

Avaliação do estresse oxidativo e da capacidade antioxidante séricos

A avaliação do estresse oxidativo sérico foi determinada pelo aumento das concentrações de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e pela diminuição da capacidade antioxidante devido à redução da medida de tióis totais em proteínas totais e realizada no Laboratório de Bioquímica do Exercício e Motores Moleculares (LaBEM Mol) da Faculdade de Educação Física da UFRJ. Para análise da peroxidação lipídica com base em TBARS, as amostras (50L) foram diluídas em tampão fosfato de 100 mmol·L⁻¹ (50 L, pH 7,4) e misturadas em vórtex com 10% de TCA (200 L)^[42]. O total de tióis reduzidos foi determinado através da leitura em microplaca em leitor BioTek Sinergy LX usando ácido 5,5-ditionitrobenzóico (DTNB)^[43].

Avaliação do índice inflamatório da dieta

O cálculo do IID foi realizado em parceria com o pesquisador Nitin Shivappa, da Universidade da Carolina do Sul, Columbia (EUA) e utilizou as informações dietéticas derivadas do recordatório de 24h^[20,21,22]. Resumidamente, os indicadores dietéticos de cada indivíduo foram vinculados ao bando de dados global, que atribuiu uma estimativa de média e desvio padrão para cada um dos 45 parâmetros alimentares estudados. Um escore z é obtido subtraindo a 'média global padrão' da quantidade relatada do indivíduo e após, é feita a divisão desse valor pelo desvio padrão

do parâmetro alimentar. A 'Pontuação IID específica do parâmetro alimentar' é então somada para criar a 'pontuação IID geral' para um indivíduo^[21,22].

Para o estudo, 27 parâmetros alimentares estavam disponíveis, portanto, eles poderiam ser usados para calcular o IID (energia, carboidrato, proteína, gordura total, fibra, colesterol, AGS, AGMI, AGPI, AGPI n-3, AGPI n-6, niacina, tiamina, riboflavina, vitamina B12, vitamina B6, ferro, magnésio, selênio, zinco, vitamina A, vitamina C, vitamina D, vitamina E, ácido fólico, beta-caroteno).

Análise estatística

A análise estatística realizada utilizando o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 21.0. Foram aplicados métodos não paramétricos, pois as variáveis não apresentaram distribuição normal (Gaussiana), devido à rejeição da hipótese de normalidade do teste de Shapiro-Wilks. A análise descritiva foi expressa pela mediana dos dados numéricos e frequência (n) e percentual (%) para dados categóricos.

O teste de Mann-Whitney foi utilizado para comparação das variáveis antropométricas, laboratoriais e de ingestão alimentar entre os dois grupos com obesidade metabolicamente saudável e não saudável. A correlação entre a fibrose com os marcadores séricos de estresse oxidativo, capacidade antioxidante e o IID, na amostra total, foi determinada pelo coeficiente de correlação Spearman. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%.

Resultados

Os dados da relação da fibrose com o estresse oxidativo e capacidade antioxidante séricos e o IID consideraram a amostra total. E observou-se que quanto pior o grau de fibrose, mais pró-inflamatório é o valor do IID ajustado ($r= 0,218$; $p= 0,04$) pela energia, e menor é a capacidade antioxidante, avaliada pelo Tiol total ($r= -0,386$, $p= <0,001*$).

Um total de 57 pacientes com DHGNA foi selecionado para o estudo. De acordo com a classificação do NCEP ATP III, 22,8% dos pacientes foram categorizados com obesidade metabolicamente saudável e 77,2% com obesidade metabolicamente não saudável. Nos pacientes metabolicamente saudáveis, a mediana de idade foi de 63 (53-68) anos e nos pacientes não saudáveis, a mediana de idade foi de 61,50 (55,25-68,00), não havendo diferença significativa entre os grupos ($p=0,99$).

Verifica-se na tabela 1 que há diferença significativa nos valores de glicose sérica e HbA1C. É possível notar também, que os valores de HDL e TG são superiores no grupo metabolicamente saudável e não saudável, respectivamente. Em relação ao grau de fibrose, observa-se que o CAP teve diferença significativa. Os demais marcadores não diferiram entre grupos.

Tabela 1: Características demográficas, clínicas e bioquímicas da população de estudo.

Variáveis	Obesidade metabolicamente não saudável			Obesidade metabolicamente não saudável			Valor de p
	n	Mediana	IIC	n	Mediana	IIC	
Idade (anos)	13	63,0	56,0-68,0	44	61,5	55,25-68,0	0,99
Insulina de jejum (mU/L)	13	14,90	12,45-24,35	44	18,35	12,82-27,10	0,38
Glicose (mg/dL)	13	95,0	91,50-110,50	43	118,0	98,0-143,0	0,01*
HbA1C (%)	13	5,9	5,5-6,35	43	6,6	6,0-7,7	0,003*
Albumina (g/dL)	13	3,7	3,35-4,15	44	3,85	3,62-4,1	0,197
ALT (U/L)	13	47,0	34,50-70,50	42	49,5	37,75-71,50	0,88
AST (U/L)	13	36,0	24,50-55,50	42	31,0	21,75-45,0	0,42
AST/ALT	13	0,63	0,53-0,855	43	0,6	0,47-0,73	0,30
GGT (U/L)	12	51,0	34,25-72,50-	42	69,50	41,25-117,0	0,14
FA (U/L)	11	99,0	85,0-122,0	42	94,5	72,0-121,5	0,51
AGNE	13	643,78	446,74-	43	689,90	574,5-	0,70

(mcU/mL)			888,04			831,0	
Colesterol total (mg/dL)	13	155,0	140,55-184,56	44	185,0	152,25-216,50	0,94
LDL-c (mg/dL)	13	102,0	70,50-115	44	100,5	76,75	0,42
HDL-c (mg/dL)	13	52,0	45,0-60,0	43	42,0	35,0-48,0	0,002*
Triglicerídeos (mg/dL)	13	96,0	67,0-134,0	44	170	106,5-235,0	0,002*
Fibrose (kPa)	13	8,4	6,15-15	43	10,6	7,95-13,5	0,51
APRI	11	4,02	2,39-6,6	37	3,965	2,50-5,78	0,96
FIB4	11	8,74	7,27-19,56	37	11,23	6,79-17,01	0,63
CAP (dB/m)	11	265,0	251,0-290,0	36	304,0	265,75-339,75	0,030*
TBARS	13	0,152	0,065-0,22	33	0,133	0,048-0,209	0,505
Tiois totais	11	170,88	9,95-239,43	23	87,93	23,21-217,73	0,868

Os resultados foram expressos em mediana. Foi utilizado o teste Mann-Whitney U *test* ao nível de *5% para comparação dos grupos de obesos metabolicamente saudável e obesos metabolicamente não saudáveis.

HAS- Hipertensão arterial sistêmica; DM- Diabetes mellitus; SM- Síndrome metabólica; ALT- Alanina aminotransferase; AST-Aspartato aminotransferase; AST/ALT- razão aspartato aminotransferase/ alanina aminotransferase; GGT- Gama glutamiltransferase;FA- Fosfatase alcalina; AGNE-ácidos graxos não esterificados; HOMA-IR- Homeostasis Model Assessment Method; HbA1c- Hemoglobina glicosilada; LDL- Lipoproteína de baixa densidade; HDL- Lipoproteína de alta densidade; APRI- *Aspartate Transaminase-to-Platelet Ratio Index*; FIB4- *Fibrosis Index Based on Four Factors*; CAP- *Controlled Attenuation Parameter*; TBARS- *thiobarbituric acid reactive substances*.

Na tabela 2, observa-se que no grupo com fenótipo de obesidade metabolicamente saudável, 76,9% dos pacientes eram do sexo feminino. Além disso,

38,5% apresentavam HOMA-IR superior a 4,5, 15,4% tinham diabetes mellitus (DM) e 61,5% apresentavam hipertensão arterial sistêmica (HAS). Nos pacientes metabolicamente saudáveis, 81,8% eram do sexo feminino. Ademais, nos pacientes não saudáveis 55,3% apresentavam HOMA-IR maior que 4,5, 86,4% eram DM e 88,6% apresentavam HAS, sendo significativa a diferença entre os grupos.

Tabela 2: Associação entre as variáveis sócio-demográficas e clínicas nos pacientes com obesidade metabolicamente saudável e não saudável

Variáveis	Obesidade metabolicamente saudável n= 13	Obesidade metabolicamente não saudável n= 44	Valor de p
Sexo: Fem.	10	36	0,484
Masc.	3	8	
HAS: Sim	8	39	0,038*
Não	5	5	
DM2: Sim	2	38	<0,001*
Não	11	6	
HOMA-IR:			0,235
≤4,5	8	17	
>4,5	5	21	

Fem: Feminino; Masc.: Masculino; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM2: Diabetes Mellitus 2; HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment*.

Em relação aos indicadores antropométricos, não houve diferença significativa entre grupos, como observado na tabela 3.

Tabela 3: Comparação dos indicadores antropométricos entre os pacientes com obesidade metabolicamente saudável e não saudável

	Obesidade metabolicamente saudável	Obesidade metabolicamente não saudável
--	------------------------------------	--

Variáveis	n	Mediana	IIC	n	Mediana	IIC	Valor de p
IMC (kg/m²)	12	35,3	31,55-38,73	43	34,17	31,72-37,03	0,55
PC (cm)	13	110,2	105,0-118,5	44	110,0	107,0-119,75	0,87
RCQ	12	0,975	0,91-1,05	43	0,99	0,94-1,06	0,70
IAC	13	26,44	24,68-35,08	44	27,99	24,33-32,08	0,81
RCEst	13	0,72	0,66-0,77	43	0,69	0,64-0,74	0,20
IFC	13	0,081	0,078-0,087	43	0,083	0,077-0,088	0,88

Os resultados foram expressos em mediana. Foi utilizado o teste Mann-Whitney U *test* ao nível de *5% para comparação dos grupos de obesos metabolicamente saudável e obesos metabolicamente não saudáveis.

IMC= Índice de massa corporal; PC= Perímetro da cintura; RCQ= Relação cintura/quadril; IAC= Índice de adiposidade corporal; RCEst= Razão cintura/estatura; IFC= Índice de forma corporal.

Em relação à análise do IID, apresentada na tabela 4, observa-se que os dois grupos ingeriam dieta pró-inflamatória, sem diferença significativa. E quanto ao consumo alimentar, verifica-se que energia, carboidratos, colesterol, vitamina B2 e betacaroteno foram superiores no grupo não saudável em comparação ao metabolicamente saudável. Além de uma tendência para os seguintes indicadores: proteína, gordura total, vitamina B3, vitamina E, vitamina A e zinco. Os demais nutrientes não apresentaram diferença entre grupos.

Tabela 4: Comparação do índice inflamatório da dieta e da ingestão de macronutriente e micronutriente dietéticos entre os pacientes com obesidade metabolicamente saudável e não saudável.

Obesidade metabolicamente saudável	Obesidade metabolicamente não saudável
n=13	n=44

Nutrientes	mediana	IIC	mediana	IIC	Valor de p
IID ajustado pela energia	0,237	-0,002- 0,313	0,354	-0,039- 0,669	0,535
Energia (kcal)	1111,09	850,72- 1531,37	1481,65	1201,21- 1781,53	0,02*
PTN (g)	61,13	42,25- 70,54	69,71	54,96- 83,71	0,08
CHO (g)	139,44	95,59- 188,65	175,86	147,44- 204,92	0,01*
Fibras (g)	14,36	8,67-17,82	15,13	11,63- 19,14	0,39
Lipídios totais (g)	40,09	26,32- 53,33	53,35	38,01- 67,64	0,08
AGS (g)	13,17	8,36-19,07	17,57	14,24- 21,55	0,57
AGMI (g)	14,08	9,44-19,24	18,52	12,26- 24,18	0,10
AGPI (g)	8,57	5,61-12,48	10,20	7,79- 14,55	0,18
G Trans (g)	2,93	1,69-3,85	2,48	1,47- 4,70	0,96
Colesterol (mg)	140,53	111,38- 178,66	217,23	160,51- 271,62	0,002*
Vitamina B1 (mg)	0,71	0,61-1,07	0,90	0,74- 1,05	0,14
Vitamina B2 (mg)	0,97	0,84-1,22	1,31	1,02- 1,57	0,01*
Vitamina B3 (mg)	11,50	7,63-12,09	12,86	8,77- 18,75	0,07
Vitamina B6 (mg)	0,92	0,79-1,34	1,25	0,97- 1,49	0,14
Vitamina B12 (µg)	2,52	1,9-3,96	3,09	2,48- 3,93	0,33

Vitamina D (µg)	1,61	1,05-2,81	2,01	1,26- 3,15	0,45
Vitamina E (mg)	3,08	2,28-3,84	3,56	3,00- 4,52	0,08
Vitamina C (mg)	36,74	5,99-56,24	54,09	22,74- 107,23	0,13
Vitamina A (µg)	133,65	99,99- 176,78	232,72	152,48- 263,74	0,07
Betacaroteno (µg)	250,99	137,36- 410,66	394,5	252,89- 608,83	0,02*
Zinco (mg)	7,15	5,6-9,74	9,00	6,93- 11,45	0,08
Ferro (mg)	7,60	4,56-10,57	9,72	7,40- 11,02	0,12
Selênio (mg)	62,90	48,26- 86,69	67,49	54,23- 80,57	0,68
Magnésio (mg)	171,55	121,91- 197,19	184,12	162,98- 213,44	0,14
Ácido fólico (µg)	183,44	129,66- 230,15	198,08	163,96- 253,33	0,28
Ômega 3 (g)	0,94	0,65-1,39	1,19	0,82- 1,57	0,33
Ômega 6 (g)	7,57	4,42-11,03	9,36	6,48- 12,93	0,17

Os resultados foram expressos em mediana. Foi utilizado o teste Mann-Whitney U *test* ao nível de *5% para comparação dos grupos obesos metabolicamente saudáveis e obesos metabolicamente não saudáveis.

IID- Índice inflamatório da dieta; PTN- proteínas; CHO- carboidratos; AGS- ácidos graxos saturados; AGMI - ácidos graxos monoinsaturados; AGPI- ácidos graxos poli-insaturados; GTrans- gorduras trans.

Na tabela 5, é possível verificar que o grupo com obesidade metabolicamente saudáveis consomem 15% e 85% acima das recomendações nutricionais para lipídios totais e AGS, respectivamente, além de 69% de gordura trans. Também, observa-se a ingestão abaixo das recomendações para fibras em 100%, 92% e 77% para AGM e

AGPI, respectivamente. Em relação aos micronutrientes, o consumo é abaixo das recomendações, exceto selênio e vitamina B12.

Tabela 5: Comparação da ingestão dos nutrientes dos pacientes com obesidade metabolicamente saudável com a recomendação da RDAs, NCEP ATP III e DRI.

Nutrientes	Recomendação	Mediana n=13	Abaixo da recomendação %	Acima da recomendação %
PTN (% VET)	10-35 ^a	22	0	0
CHO (% VET)	45-65 ^a	50	38	0
Fibras (g)	21^b	14,36	100	0
Lipídios totais (% VET)	20-35% ^a	40,09	0	15
AGS (% VET)	<7%[*]	13,17	0	85
AGMI (% VET)	Até 20%[*]	14,08	92	0
AGPI (% VET)	Até 10%[*]	8,57	77	8
G Trans (% VET)	1 ^b	2,93	0	69
Vitamina B1 (mg)	1,1-1,2	0,71	77	8
Vitamina B2 (mg)	1,1-1,3	0,97	77	15
Vitamina B3 (mg)	14-16	11, 50	92	8
Vitamina B6 (mg)	1,5-1,7	0,92	92	8
Vitamina B12 (µg)	2,4	2,52	23	62
Vitamina D (µg)	10	1,61	100	0
Vitamina E (mg)	15	3,08	100	0
Vitamina C (mg)	75-90	36,74	85	15
Vitamina A (µg)	700-900	133,65	100	0
Zinco (mg)	8-11	7,15	62	23
Ferro (mg)	8	7,60	46	31
Selênio (mg)	55	62,90	31	69

Magnésio (mg)	320-420	171,55	100	0
Ácido fólico (µg)	400	183,44	100	0
Ômega 3 (g)	0,6-1,2 ^c	0,94	15	31
Ômega 6 (g)	11-14	7,57	100	0

*NCEP ATP III (Third Report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III), a-*Institute of Medicine* (IOM b DRI 2006, b- Recomendações de ingestão de gordura trans 2012, c- Diretriz de Dislipidemias 2017.

VET- valor energético total; PTN – proteína; CHO – carboidratos; LIP- lipídeos totais; AGS- ácidos graxos saturados; AGMI - ácidos graxos monoinsaturados; AGPI- ácidos graxos poli-insaturados; G Trans – gordura trans.

Foram destacados os nutrientes com inadequação de ingestão superior a 75%

Na tabela 6, encontra-se a análise de consumo do grupo com obesidade metabolicamente não saudável e é possível observar que 5%, 27% e 93% estão acima das recomendações para carboidratos, lipídios totais e AGS, respectivamente, além de 48% de gordura trans. Também, verifica-se ingestão abaixo das recomendações para fibras em 82%, 82% e 43% para AGMI e AGPI, respectivamente. Em relação aos micronutrientes, o consumo é abaixo das recomendações, com exceção das vitaminas B2 e B12.

Tabela 6: Comparação da ingestão dos nutrientes dos pacientes com obesidade metabolicamente não saudável com a recomendação da RDAs, NCEP ATP III e DRI.

Nutrientes	Recomendação	Mediana n=44	Abaixo da	Acima da
			recomendação %	recomendação %
PTN (% VET)	10-35 ^a	18,82	0	0
CHO (% VET)	45-65 ^a	47,48	27	5
Fibras (g)	21-31^b	15,13	82	9
Lipídios totais (% VET)	20-35% ^a	32,40	5	27
AGS (% VET)	<7%[*]	10,67	2	93
AGMI (% VET)	Até 20%[*]	11,25	86	0

AGPI (% VET)	Até 10%*	6,2	43	43
G Trans (% VET)	Até 1 ^b	1,5	0	48
Vitamina B1 (mg)	1,1-1,2	0,950	80	16
Vitamina B2 (mg)	1,1-1,3	1,32	32	66
Vitamina B3 (mg)	14-16	12,86	52	39
Vitamina B6 (mg)	1,5-1,7	1,25	80	16
Vitamina B12 (µg)	2,4	3,09	20	73
Vitamina D (µg)	10	2,01	100	0
Vitamina E (mg)	15	3,56	100	0
Vitamina C (mg)	75-90	54,09	61	36
Vitamina A (µg)	700-900	232,72	95	5
Zinco (mg)	8-11	9,00	34	55
Ferro (mg)	8	9,72	25	59
Selênio (mg)	55	67,49	89	11
Magnésio (mg)	320-420	184,12	100	0
Ácido fólico (µg)	400	198,08	93	2
Ômega 3 (g)	0,6-1,2 ^c	1,19	5	36
Ômega 6 (g)	11-14	9,36	73	20

*NCEP ATP III (Third Report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III), a-*Institute of Medicine* (IOM b DRI 2006, b- Recomendações de ingestão de gordura trans 2012, c- Diretriz de Dislipidemias 2017.

VET- valor energético total ;PTN – proteína; CHO – carboidratos; AGS- ácidos graxos saturados; AGMI - ácidos graxos monoinsaturados; AGPI- ácidos graxos poli-insaturados; G Trans – gordura trans.

Foram destacados os nutrientes com inadequação de ingestão superior a 75%

Discussão

Na avaliação da amostra total, observou-se que o maior grau de fibrose hepática foi relacionado ao aumento do potencial inflamatório da dieta, assim como com a redução da defesa antioxidante, demonstrada pela redução dos tiois totais. Na avaliação do consumo alimentar, os pacientes com obesidade metabolicamente não saudável

apresentaram maior consumo de energia e carboidratos comparados aos metabolicamente saudáveis. Os dois fenótipos de obesidade apresentaram um perfil de consumo de lipídios, fibras e micronutrientes semelhantes, caracterizado por ingestão abaixo da recomendada de AGMI, acima do recomendado de AGS e baixo consumo de fibras. Outros fatores, incluindo as características sócio-demográficas e antropometria não apresentaram diferença significativa, embora o índice de adiposidade corporal tenha apresentado tendência para ser maior no grupo metabolicamente não saudável.

A estratificação dos indivíduos com obesidade baseado em seu fenótipo de risco metabólico pode ser uma ferramenta de detecção de risco precoce e tem sido considerada importante para determinar a terapêutica apropriada, uma vez que as diretrizes atuais para tratamento da obesidade não fazem distinção entre os fenótipos metabolicamente saudável e não saudável e recomendam tratamento baseado em mudança de estilo de vida para todos os pacientes com obesidade^[44,45]. No entanto, existem diferentes critérios para classificar os diferentes fenótipos da obesidade^[45,46,47] no presente estudo, para a identificação dos fenótipos metabolicamente saudável e não saudável foi utilizado o critério proposto pelo NCEP-ATPIII, que é uma classificação já bem consolidada na literatura e que inclui variáveis laboratoriais, clínicas e antropométricas^[17]. Com base nesse critério, observou-se uma frequência de 22,8% da amostra com o fenótipo metabolicamente saudável, o que está em linha com a prevalência, descrita na literatura que varia entre 6,3-31,5% adultos^[48].

No presente estudo, a maior ingestão de carboidratos nos pacientes com DHGNA e obesidade metabolicamente não saudável associado ao achado de ingestão de fibra abaixo do recomendado na amostra, sugere que o maior consumo de carboidratos, nesse fenótipo, é de carboidrato simples. Além disso, o maior consumo de energia nos pacientes com fenótipo metabolicamente não saudável pode estar associado ao maior consumo de carboidratos, embora observou-se uma tendência para maior consumo de lipídios totais. No entanto, os indivíduos com obesidade metabolicamente saudáveis apresentaram um consumo total reduzido de carboidrato simples comparado aos não saudáveis, e isso pode ser sugestivo de contribuir para o melhor controle glicêmico, observado nos valores significativamente inferiores de glicemia e hemoglobina glicada observada nos pacientes com o fenótipo metabolicamente saudáveis. Grandes estudos populacionais não demonstraram diferença na ingestão total de energia dietética ou distribuição de macronutrientes entre pessoas com obesidade e fenótipos metabolicamente saudável e não saudável^[44,49,50], embora alguns estudos

demonstrem diferença no consumo de alimentos específicos, tais como maior consumo de açúcar, bebida alcoólica e gordura saturada^[51,52]. A habilidade dos métodos para avaliação da ingestão alimentar tem sido questionada^[45].

O método de recordatório 24h para avaliação dietética é uma das ferramentas mais utilizadas para avaliar ingestão energética e de nutrientes em estudos multicentricos, transversais, de coorte e estudos de intervenção, sendo a ferramenta utilizada no corrente estudo para avaliação da ingestão^[53], no entanto, a capacidade desse método para avaliar a ingestão dietética de forma confiável, nos fenótipos metabolicamente saudável e não saudável, tem sido questionada^[54,55] e alguns autores sugerem ser a possível explicação para as fracas evidências do estilo de vida, e do padrão alimentar, como importante regulador do fenótipo da obesidade metabolicamente saudável^[45].

Esse é o primeiro estudo a avaliar a relação do IID e estresse oxidativo e capacidade antioxidante sérica em pacientes com DHGNA. Estudo prévio^[56] demonstrou que a dieta é capaz de modular a inflamação, tendo sido demonstrado que o menor escore de dieta mediterrânea é associado a maiores escores de IID. No presente estudo, a população estudada apresentou ingestão aumentada de alimentos contendo carboidratos refinados e lipídios e alimentos de origem animal, observada pelo alto consumo de colesterol. Tais hábitos alimentares podem estar relacionados às alterações metabólicas subjacentes da DHGNA, tais como RI e estresse oxidativo, o que pode contribuir para a evolução da doença, com o agravamento da inflamação e fibrose no grupo de pacientes com obesidade metabolicamente não saudável^[23,56]. Além disso, o padrão de consumo alimentar apresentou um importante potencial inflamatório, demonstrado pelo IID, e foi diretamente relacionado com o aumento da fibrose hepática, demonstrando uma relação intrínseca entre padrão alimentar e progressão da DHGNA, embora o modelo de estudo seja transversal e não possamos estabelecer relação de causalidade.

No presente estudo, observou-se que o aumento da fibrose foi acompanhado pela diminuição da defesa antioxidante, avaliada por meio do TIOL sérico, demonstrando que a redução da defesa antioxidante acompanha a evolução da doença. Shivappa et al^[57], em um estudo realizado em população saudável da Itália, demonstraram uma associação positiva entre o escore IID e biomarcadores individuais de inflamação avaliada pelo escore INFLA (Inflamação de Baixo Grau) que inclui os valores de PCR, contagem de leucócitos e plaquetas e proporção de granulócitos/linfócitos. Tal achado

reforça que uma dieta rica em parâmetros alimentares pró-inflamatórios (doces, manteiga e outras gorduras animais, colesterol, gordura saturada) e relativamente com baixa quantidade em parâmetros alimentares anti-inflamatórios (verduras, legumes e frutas) contribuem para a inflamação sistêmica, reduzindo a defesa antioxidante. Estudos demonstram que a disfunção mitocondrial, a redução de antioxidantes intracelulares e a inflamação desempenham um papel significativo no estresse oxidativo hepático e no desenvolvimento de DHGNA^[57,58].

Além disso, observou-se maior consumo de vitamina B2 e betacaroteno no grupo com obesidade metabolicamente não saudável. Apesar da riboflavina estar aumentada nesses indivíduos, essa diferença, em termos numéricos, é pequena e, provavelmente, não apresenta relevância clínica. E, em relação à ingestão maior de betacaroteno, que é um potente antioxidante, é importante salientar que apenas uma única substância antioxidante pode não ser suficiente para reverter o processo inflamatório e de estresse oxidativo, impedindo a progressão da DHGNA. Embora as evidências indiquem associação do estresse oxidativo ao EHNA e a aplicação dos antioxidantes em modelos animais, a eficácia da terapia com antioxidante em humanos não foi devidamente esclarecida ou avaliada, com exceção da suplementação de vitamina E^[59].

A vitamina E é um antioxidante de fase lipídica e apresenta indicação, de acordo com os guidelines mais recentes, para suplementação na dose de 800UI para pacientes com DHGNA e histologia de esteatohepatite comprovada e não diabéticos^[60]. Cabe ressaltar que 100% dos pacientes pertencentes aos dois fenótipos, apresentaram consumo inadequado de vitamina E dietética, ressaltando-se a necessidade de orientação nutricional focada nas fontes alimentares de vitamina E. Além disso, a vitamina A e D apresentaram consumo inadequado em praticamente 100% dos pacientes da amostra e tal achado pode estar associado a complicações clínicas importantes. A concentração sérica de vitamina A tem sido associada a gravidade da doença, a complicações hepáticas e mortalidade por relacionadas a doenças hepáticas^[61] e a concentração sérica de vitamina D é capaz de induzir um padrão anti-fibronogênico no fígado, provavelmente associado a inibição da expressão no fígado de mediadores pró-fibróticos, tais como fator de crescimento derivado de plaquetas e fator de crescimento transformador (TGF- β)^[62]. Tais constatações, ressaltam a necessidade de medidas de intervenção nesse grupo para melhorar o estado nutricional de micronutrientes nessa

população, o que pode contribuir para aumentar a defesa antioxidante e reduzir o risco de complicações da DHGNA e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular.

Em relação aos indicadores antropométricos, não foram observadas diferenças entre grupos, no entanto, houve tendência para maior índice de adiposidade corporal nos indivíduos com fenótipo metabolicamente não saudável. Tem sido sugerido que o IAC é uma medida promissora para avaliar a gordura corporal por apresentar maior correlação com densitometria, quando comparado ao IMC^[63].

O presente estudo possui limitações, nós classificamos uma pequena proporção de indivíduos com obesidade metabolicamente saudável (22,9%), em decorrência do pequeno tamanho amostral. O desenho do estudo transversal limita a habilidade de realizar inferência causal.

Em conclusão, nossos achados demonstraram associação positiva da fibrose hepática com a dieta de maior potencial inflamatório e negativa com a defesa antioxidante endógena. Os pacientes com obesidade metabolicamente não saudável apresentam alterações significativas no metabolismo lipídico e glicídico em comparação aos metabolicamente saudáveis. Os indivíduos não saudáveis apresentam maior consumo calórico e de carboidrato em relação aos metabolicamente saudáveis. Além disso, ambos os grupos possuíam ingestão elevada de lipídios e baixa de fibras, AGMI, AGPI e micronutrientes, como vitamina D e vitamina E. Tais achados, reforçam a necessidade de intervenção nutricional precoce nessa população a fim de manejar fatores de risco dietéticos descritos na literatura como envolvidos na progressão da DHGNA.

Referências bibliográficas

- 1- Lazo M, Clarck, JM. 2008. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis.* 28: 339-350.
- 2- Bellentani S, Scaglioni F, Marino M. 2010. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis.* 28: 155-61.
- 3- Cotrim HP, Parise ER, Oliveira CPMS, Leite N, Martinelli A Galizzi J, et al. 2011. Non-alcoholic fatty liver disease in Brasil. Clinical and histological profile. *Ann Hepatol.* 10: 33-7.

- 4- Rahimi RS, Landaverde C. 2013. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: clinical implications and treatment. *Nutr Clin Pract.* 28: 40-51.
- 5- Hashimoto E, Taniai M, Tokushige K. 2013. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J Gastroenterol Hepatol.* 28: 64-70.
- 6- Masarone M, Federico A, Abenavoli L, Loguercio C, Persico M. 2014. Non alcoholic fatty liver. Epidemiology and natural history. *Rev Recent Clin Trials.* 9: 126–33.
- 7- Milić S, Lulić D, Štimac D. 2014. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol.* 20: 9330-7.
- 8- Torres MCP, Aghemo A, Lleo A, Bodini G, Furnari, M, Marabotto E, et al. 2019. Mediterranean Diet and NAFLD: What We Know and Questions That Still Need to Be Answered. *Nutrients.* 11: 2971.
- 9- Cotrim HP, Carvalho F, Siqueira AC, Lordelo M, Rocha R, De Freitas LA. 2005. Nonalcoholic fatty liver and insulin resistance among petrochemical workers. *Jama-Journal of the American Medical Association.* 294: 1618-20.
- 10- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, et al. 2012. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the study of liver diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 55: 2005-23.
- 11- Borelli A, Bonelli P, Tuccillo FM, Goldfine ID, Evans JL, Buonaguro FM, et al. 2018. Role of gut microbiota and oxidative stress in the progression of nonalcoholic fatty liver disease to hepatocarcinoma: Current and innovative therapeutic approaches. *Redox Biology.* 15: 467–479.
- 12- Yang J, Fernández-Galilea M, Martínez-Fernández L, González-Muniesa P, Pérez-Chávez A, et al. 2019. Oxidative Stress and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effects of Omega-3 Fatty Acid Supplementation. *Nutrients.* 11: 872.
- 13- Kupčová V, Fedelešová M, Bulas J, Kozmonová P, Tureck L. 2019. Overview of the Pathogenesis, Genetic, and Non-Invasive Clinical, Biochemical, and Scoring Methods in the Assessment of NAFLD. *Int J Environ Res Public Health.* 16: 3570.

- 14- Chen Z, Tian R, She Z, Cai J, Li H. 2020. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radical Biology and Medicine*. 152: 116–141.
- 15- Kim Y, Chang Y, Cho YK, Ahn J, Shin H, Ryu S. 2019. Metabolically healthy versus unhealthy obesity and risk of fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Inter*. 39: 1884-1894.
- 16- Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. 2020. Epidemiology And Physiopathology Of The Association Between Nafld And Metabolically Healthy Or Metabolically Unhealthy Obesity. *Annals of Hepatology*. 19: 359-366.
- 17- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer Jr HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. 2004. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 110: 227–239.
- 18- Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. 2019. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest*. 129(10):3978-3989.
- 19- Mazzidi M, Shivappa N, Wirth MD, Hebert JR, Kengne AP. 2019. Diet with greater inflammatory potential is associated with higher prevalence of fatty liver among US adults. *Eur J Clin Nutr*. 73: 1653–1656.
- 20- Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. 2009. A New Dietary Inflammatory Index Predicts Interval Changes in Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein. *J. Nutr*. 139: 2365–2372.
- 21- Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, He'bert JR. 2013. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutrition*. 17: 1689–1696.
- 22- Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. 2013. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). *Public Health Nutrition*. 17: 1825–1833.
- 23- Vahid F, Shivappa N, Hekmatdoost A, Hebert JR, Poustchi H, Shamsipour A, et al. 2019. Association of Pro-inflammatory Dietary Intake and Non-Alcoholic

- Fatty Liver Disease: Findings from Iranian case-control study. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 88: 144-150.
- 24- Cansanção K, Monteiro LS, Leite NC, Dávalos A, Do Carmo MGT, Peres WAF. 2018. Advanced Liver Fibrosis Is Independently Associated with Palmitic Acid and Insulin Levels in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 10: 1586.
- 25- Duan NN, Liu XJ, Wu J. 2017. Palmitic acid elicits hepatic stellate cell activation through inflammasomes and hedgehog signaling. *Life Sci*. 176: 42–53.
- 26- Puri P, Wiest MM, Cheung O, Mirshahi F, Sargeant C, Min H-K, et al. 2009. The plasma lipidomic signature of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 50: 1827–1838.
- 27- Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. 2006. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 38: 518–26.
- 28- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. 2006. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with hiv/hcv *Hepatology*. 43: 1317–1325.
- 29- Sasso M, Miette V, Sandrin L, Beaugrand M. 2012. The controlled attenuation parameter (CAP): A novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan®. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 36: 13—20.
- 30- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. ***Diabetologia***. 28:412-419.
- 31- Keys A, Fidanza R, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. 1972. Indices of relative weight and obesity. *J. chron. Dis.*, 25:329-43.
- 32- Lohman TG, Roche AF, Martorell R. 1988. The Airlie (VA) Consensus Conference. In *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Eds.; Human Kinetics: Champaign, 39–80.

- 33- Pitanga FJG, Lessa I. 2006. Razão cintura-estatura como discriminador do risco coronariano em adultos. *Rev Assoc Med Bras.* 52:157-161.
- 34- Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. 2011. A Better Index of Body Adiposity. *Obesity.* 19: 1083-9.
- 35- Krakauer NY, Krakauer JCA. 2012. New Body Shape Index Predicts Mortality Hazard Independently of Body Mass Index. *PLoS One.* 7: e39504.
- 36- Ribeiro AC, Sávio KEO, Rodrigues MLCF, Da Costa THM, Schmitz BAS. 2006. Validation of a food frequency questionnaire for the adult population. *Rev. Nutr.* 19(5):553-562
- 37- IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares, 2008-2009: Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.
- 38- IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares, 2008-2009: Tabela de Medidas Referidas para os Alimentos Consumidos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.
- 39- Padovani RM, Amaya-Farfán J, Colugnati FAB, Domene SMA. 2006. Dietary reference intakes: application of tables in nutritional studies. *Rev. Nutr.*, 19: 741-760.
- 40- Moreira APB, Alfenas RCG, Sant'Ana LFR, Priore SE, Franceschini SCC. 2012. Evolution and interpretation of dietary recommendations for macronutrients. *Rev Bras Nutr Clin.* 27: 51-59.
- 41- Proença RPC, Silveira BM. 2012. Intake recommendations and labeling of trans fat in processed foods in Brazil: analysis of official documents. *Rev Saúde Pública.* 46: 923-28.
- 42- Fraga CG, Leibovitz BE, Tappel AL. 1988. Lipid peroxidation measured as thiobarbituric acid-reactive substances in tissue slices: characterization and comparison with homogenates and microsomes. *Free Radic. Biol. Med.* 4: 155-161.
- 43- Frankenfeld SP, Oliveira LP, Ortenzi VH, Rego-Monteiro ICC, Chaves EA, Ferreira AC, et al. 2014. The Anabolic Androgenic Steroid Nandrolone

- Decanoate Disrupts Redox Homeostasis in Liver, Heart and Kidney of Male Wistar Rats. *PLoS ONE*. 9:e102699.
- 44- Phillips CM, Dillon C, Harrington JM, McCarthy VJC, Kearney PM, et al. 2013. Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors. *PLoS One*. 8(10):e76188.
- 45- Esler WP, Bence KK. Metabolic Targets in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. 2019. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 8(2):247-267.
- 46- Gutiérrez-Grobe Y, Juárez-Hernández E, Sánchez-Jiménez BA, Uribe-Ramos MH, Ramos-Ostos MH, Uribe M, et al. 2017. Less liver fibrosis in metabolically healthy compared with metabolically unhealthy obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes & Metabolism*. 43(4):332-337.
- 47- Huh JH, Kim KJ, Kim SU, Han SH, Han K-H, Cha B-S, et al. 2017. Obesity is more closely related with hepatic steatosis and fibrosis measured by transient elastography than metabolic health status. *Metabolism*. 66:23-31.
- 48- Ding WQ, Yan YK, Zhang MX, Cheng H, Zhao XY, Hou DQ. 2015. Hypertension outcomes in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese children and adolescents. *J Hum Hypertens*. 29(9):548-54.
- 49- Chen DL, Liess C, Poljak A, Xu A, Zhang J, Thoma C, et al. 2015. Phenotypic characterization of insulin-resistant and insulin-sensitive obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 100(11):4082–4091.
- 50- Hankinson AL, Daviglius ML, Horn LV, Chan Q, Brown I, Holmes E, ET AL. 2013. Diet composition and activity level of at risk and metabolically healthy obese American adults. *Obesity (Silver Spring)*. 21(3): 637–643.
- 51- Green AK, Jacques PF, Rogers G, Fox CS, Meigs JB, McKeown NM. 2014. Sugar-sweetened beverages and prevalence of the metabolically abnormal phenotype in the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring)*. 22(5):E157-63.
- 52- Kim HN, Song SW. 2019. Associations between macronutrient intakes and obesity/metabolic risk phenotypes: findings of the Korean national health and nutrition examination survey. *Nutrients*. 11(3):E628.

- 53- Salvador Castell G, Serra-Majem L, Ribas-Barba L. 2015. What and how much do we eat? 24-hour dietary recall method. *Nutr Hosp.*31:46-48.
- 54- Freedhoff Y, Hall KD. 2016. Weight loss diet studies: we need help not hype. *Lancet.* 388(10047):849–851.
- 55- Dhurandhar NV, Schoeller D, Brown AW, Heymsfield SB, Thomas D, Sørensen TIA, et al. 2015. Energy balance measurement: when something is not better than nothing. *Int J Obes (Lond).* 39(7):1109–1113.
- 56- Shivappa N, Bonaccio ML, Hebert JR, Castelnuovo AD, Costanzo S, Ruggiero E, et al. 2018. Association of pro-inflammatory diet with low-grade inflammation: results from the Moli-sani study. *Nutrition.* 54: 182–188.
- 57- Jegatheesan P, De Bandt J-P. 2017. Fructose and NAFLD: The Multifaceted Aspects of Fructose Metabolism. *Nutrients.* 9: 230.
- 58- Farzanegi P, Dana A, Ebrahimipour Z. 2019. Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Roles of oxidative stress and inflammation. *Eur J Sport Sci.* 19: 994-1003.
- 59- Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. 2017. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *Review.* 67: 829-846.
- 60- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M. 2018. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *67(1):328-357.*
- 61- Peres WAF, Chaves GV, Gonçalves JCS, Ramalho A, Coelho HSM. 2011. Vitamin A deficiency in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Br J Nutr.* 106(11):1724-31.
- 62- Barchetta I, Cimini FA, Cavallo MG. 2017. Vitamin D Supplementation and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Present and Future. *Nutrients.*;9(9):1015.
- 63- Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. 2011. A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring).* 19(5):1083-9.

7 CONCLUSÃO DA DISSERTAÇÃO

A obesidade, a inflamação, o estresse oxidativo e a dieta tem papel fundamental no desenvolvimento e progressão da DHGNA. Este estudo demonstrou que a fibrose hepática tem associação positiva com IID e negativa com as defesas antioxidantes. Além disso, os pacientes com obesidade metabolicamente não saudáveis apresentam piora do metabolismo glicídico e lipídico em relação ao grupo com obesidade metabolicamente saudável.

Os indivíduos metabolicamente não saudáveis apresentam, principalmente, maior consumo calórico e glicídico em comparação aos metabolicamente saudáveis. Além disso, ambos os grupos possuem ingestão maior de lipídios e baixa de fibras, AGMI, AGPI e micronutrientes, como vitamina D e vitamina E.

Portanto, devido à importância da dieta no surgimento e agravamento da DHGNA e também cujo consumo alimentar da amostra geral para determinados grupos alimentares está abaixo do recomendado, é primordial o aconselhamento para aumento da ingestão de alimentos de origem vegetal, como legumes, verduras, frutas, grãos integrais, oleaginosas, e proteínas, como peixes. Além de reduzir alimentos de origem animal como carnes e laticínios e menor quantidade de energia, carboidratos e lipídios saturados. Também é relevante a inclusão de alimentos fontes de compostos antioxidantes semelhantes ao plano alimentar mediterrâneo, como perspectiva de tratamento e prevenção da doença.

8 REFERÊNCIAS

ALBANIS, E.; FRIEDMAN, S.L. Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy. **Clin Liver Dis.** v.5, n.2, p.315-334, May. 2001.

ALSHAALAN, R.; ALJIFFRY, M.; AL-BUSAFI, S. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Noninvasive Methods of Diagnosing Hepatic Steatosis. **Saudi J Gastroenterol.** v.21, n.2, p.64-70, Mar-Apr. 2015.

ANDERSON, N.; BORLAK, J. Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets in Steatosis and Steatohepatitis. **Pharmacol Rev.** n.60, p.311-357, Sep. 2008.

ASAKURA, L.; LOTTENBERG, A.M.; NEVES, M.Q. et al. Dietary medium-chain triacylglycerol prevents the postprandial rise of plasma triacylglycerols but induces hypercholesterolemia in primary hypertriglyceridemic subjects. **Am J Clin Nutr.** v.71, n.3, p.701-705, Mar. 2000.

BELLENTANI, S.; TIRIBELLI, C.; SACCOCCIO, G. et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. **Hepatology.** v.20, n.6, p. 1442-1449, Dec. 1994.

BELLENTANI, S.; SCAGLIONI, F.; MARINO, M. et al. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. **Dig Dis.** v.28, p.155-161, May, 2010.

BERGMAN, R.N.; STEFANOVIK, D.; BUCHANAN, T.A. et al. A Better Index of Body Adiposity. **Obesity.** v.19, n.5, p. 1083-1089, May. 2011.

BOLAND, M. L.; OLDHAM, S.; BOLAND, B.B. et al. NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS SEVERITY IS defined by a failure in compensatory antioxidant capacity in the setting of mitochondrial dysfunction. **World J Gastroenterol.** v.24, n.16, p.1748–1765, Abr. 2018.

BORRELLI, A.; BONELLI, P.; TUCCILLO, F.M. et al. Role of gut microbiota and oxidative stress in the progression of non-alcoholic fatty liver disease to hepatocarcinoma: Current and innovative therapeutic approaches. **Redox Biol.** v.15, p.467-479, May. 2018.

BRASIL. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares, 2008-2009: Análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.

BRASIL. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares, 2008-2009: Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.

BRASIL. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares, 2008-2009: Tabela de Medidas Referidas para os Alimentos Consumidos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.

BROEKHUYSE, R.M. Long-term storage of erythrocytes for quantitative analyses of lipids. **Clin Chim Acta**. v.52, n.1. p. 53-8, Apr. 1974.

BROWNING, J.D. Statins and Hepatic Steatosis: Perspectives From the Dallas Heart Study. **Hepatology**. v.44, n.2, p. 466-71, Aug. 2006.

BYRNE, C.D. Fatty liver: Role of inflammation and fatty acid nutrition. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**. v.82, p. 265-71, Apr-Jun. 2010.

CANTERO, I.; ABETE, I.; BABIO, N. et al. Dietary Inflammatory Index and liver status in subjects with different adiposity levels within the PREDIMED trial. **Clinical Nutrition**. v. , p.1-8, 2017.

CHALASANI, N.; YOUNOSSI, Z.; LAVINE, J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the study of liver diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. **Hepatology**. v.55, n.6, p. 2005-2023, Jun. 2012.

COTRIM, H.P.; CARVALHO, F.; SIQUEIRA, A.C. et al. Nonalcoholic fatty liver and insulin resistance among petrochemical workers. **Jama-Journal of the American Medical Association**. v.294, n.13, p. 1618-1620, 2005.

CUSI, K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**. v.16 n.2, p. 141-9, Apr. 2009.

CUSI, K.; SANYAL A.J.; ZHANG, S. et al. NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. **Diabetes Obesity and Metabolism**. v.19, p.1630-1634, Apr. 2017

DAY, C.P.; JAMES, O. Steatohepatitis: a tale of two hits? **Gastroenterol**. v.114, n.4, p. 842-5, Apr. 1998.

FALCK-YTTER, Y.; YOUNOSSI, Z.; MARCHESINI, G. et al. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. **Seminars in liver disease**, v.21, n.1, p. 17-26, 2001.

FARRELL, G.C.; HACZEYNI, F.; CHITTURI, S. Pathogenesis of NASH: How Metabolic Complications of Overnutrition Favor Lipotoxicity and Pro-Inflammatory Fatty Liver Disease. **Adv. Exp. Med. Biol**. v.1061, p.19–44, 2018.

FRAGA, C.G.; LEIBOVITZ, B.E.; TAPPEL, A.L. Lipid peroxidation measured as thiobarbituric acid-reactive substances in tissue slices: characterization and comparison with homogenates and microsomes. **Free Radic. Biol. Med**. v.4, p.155–161, 1988.

FRIEDMAN, S.L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. **J Biol Chem**. v.275, n.4, p.2247-2250, Jan. 2000.

FRIEDMAN, S.L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. **Gastroenterology**. v.134, n.6, p.1655-69, May. 2008.

GAINO, N.M.; AMÂNCIO, R.D.; OETTERER, M. et al. Household availability industrialized foods in Brazil. **Hig Aliment**. v.26, n.206/207, p.55-63, Mar-Apr. 2012.

GHAFOORUNISSA, G. Role of trans fatty acids in health and challenges to their reduction in Indian foods. **Asia Pac J Clin Nutr**. v.17, n.suppl 1, p. 212-5, 2008.

GORDEN, D.L.; MYERS, D.S.; IVANOVA, P.T. et al. Biomarkers of NAFLD progression: a lipidomics approach to an epidemic. **J Lipid Res**. v.56, n.3, p.722-736, Mar. 2015.

GRUNDY, S.M.; CLEEMAN, J.I.; MERZ, C.N.B. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. **Circulation**. v.110, n.2, p.227–239, Jul. 2004.

HASHIMOTO, E.; TANIAI, M.; TOKUSHIGE, K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. **J Gastroenterol Hepatol**. v.28, n.4, p.64-70, Dec. 2013.

JENSEN-URSTAD, A. P. L.; SEMENKOVICH, C. F. Fatty acid synthase and liver triglyceride metabolism: housekeeper or messenger? **Biochim Biophys Acta**. v.1821, n.15, p.747-753, May. 2012.

KENDRICK, A. A.; CHOUDHURY, M.; RAHMAN, S.M. et al. Fatty liver is associated with reduced SIRT3 activity and mitochondrial protein hyperacetylation. **Biochemical Journal**. v.433, n.3, p.505–514, Jul. 2011.

KRAKAUER, N.Y.; KRAKAUER, J.C. A New Body Shape Index Predicts Mortality Hazard Independently of Body Mass Index. **PLoS One**. v.7, n.7, p.e39504, Jul. 2012.

KUPČOVÁ, V.; FEDELEŠOVÁ, M.; BULAS, J. et al. Overview of the Pathogenesis, Genetic, and Non-Invasive Clinical, Biochemical, and Scoring Methods in the Assessment of NAFLD. **Int. J. Environ. Res**. n.16, p.3570, 2019.

LAZO, M.; CLARCK, J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. **Semin Liver Dis**. v.28, n.4, p.339-350, Nov. 2008.

LEE, J.J.; LAMBERT, J.E.; HOVHANNISYAN, Y et al. Palmitoleic acid is elevated in fatty liver disease and reflects hepatic lipogenesis. **Am J Clin Nutr**. v.101, n.1, p.34-43, Jan, 2015.

LEE, S.J.; RIVERA-VEJA, M.; ALSAYED, H.M.A.A. et al. Metabolic inflexibility and insulin resistance in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. **Pediatric Diabetes**. v.16, n.3, p.211-218, May. 2015.

LEE, J.; VALI, Y.; BOURSIER, J.; SPIJKER, R. et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score, and APRI for NAFLD-related events: a systematic review. **Liver Int**. Sep, 2020.

LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; MARTORELL, R. Anthropometric standardization reference manual. **Champaign: Human Kinetics Books**, 1988.

LONARDO, A.; MANTOVANI, A.; LUGARI, S. et al. Epidemiology and physiopathology of the association between nafld and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. **Annals of Hepatology**. v.20, p.359–366, Mar. 2020.

LOUREIRO, L.M.; CORDEIRO, A.; MENDES, R. et al. Clinic, Anthropometric And Metabolic Changes In Adults With Class III Obesity Classified As Metabolically Healthy And Metabolically Unhealthy. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**. v.12, p.2419–2431, Nov. 2019.

LUDWIG, J.; VIGGIANO, T.R.; MCGILL, D.B.; OH, B.J. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. **Mayo Clin Proc**. v. 55, p. 434-8, Jul. 1980.

MARDINOGLU, A.; SHOAIE, S.; BERGENTALL, M. et al. The gut microbiota modulates host amino acid and glutathione metabolism in mice. **Mol Syst Biol**. v.11, p.834, Oct. 2015.

MASARONE, M.; FEDERICO, A.; ABENAVOLI, L. et al. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. **Rev Recent Clin Trials**. v.9, n.3, p.126-133, 2014.

MATTHEWS, D.R.; HOSKER, J.P.; RUDENSKI, A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**. v.28, n.7, p.412-419, 1985.

MASARONE, M.; ROSATO, V.; DALLIO, M. et al. Role of Oxidative Stress in Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. v.2018, ID.9547613, Jun. 2018.

MATTEONI, C.A.; YOUNOSSI, Z.M.; GRAMLICH, T. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. **Gastroenterology**. v.116, n.6, p. 1413-1419, Jun. 1999.

MAZIDI, M.; GAO, H-K.; VATANPARAST, H. et al. Impact of the dietary fatty acid intake on C-reactive protein levels in US adults. **Medicine**. v.96, e5736, 2017.

MAZIDI, M.; SHIVAPPA, N.; WIRTH, M.D. et al. Diet with greater inflammatory potential is associated with higher prevalence of fatty liver among US adults. **Eur J Clin Nutr**. v.73, n.12, p.1653-1656. Dec. 2019.

MIELE, L.; FORGIONE, A.; GASBARRINI, G. et al. Noninvasive Assessment of Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH). **Transl Res.** v.149, n.3, p.114-125, Mar. 2007.

MILIĆ, S.; LULIĆ, D.; ŠTIMAC, D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. **World J Gastroenterol.** v.20, n.28, p.9330-9337, Jul. 2014.

MOORE, J.B.; GUNN, P.J.; FIELDING, B.A. The role of dietary sugars and de novo lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease. **Nutrients.** v.6, n.12, p.5679-5703, Dec. 2014.

MUSSO, G.; GAMBINO, R.; DE MICHIELI, F. et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology.** v.37, p.909–916, Apr. 2003.

PALMIERI, V.O.; GRATTAGLIANO, I.; PORTINCASA, P. et al. Systemic oxidative alterations are associated with visceral adiposity and liver steatosis in patients with metabolic syndrome. **J Nutr.** v.136, p.3022-3026. Dec, 2006.

PEVERILL, W.; POWELL, L.W.; SKOIEN, R. Conceitos em evolução na patogênese da NASH: além da esteatose e inflamação. **Int J Mol Sci.** v.15, p.8591-8638, 2014.

PINZANI, M. Pathophysiology of Liver Fibrosis. **Dig Dis.** v.33, n.4, p. 492-7, Jul. 2015.

PITANGA, F.J.G.; LESSA, I. Razão cintura-estatura como discriminador do risco coronariano em adultos. **Rev Assoc Med Bras.** v.52, n.3, p. 157-61, May/Jun. 2006.

RAHIMI, R.S.; LANDAVERDE, C. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: clinical implications and treatment. **Nutr Clin Pract.** v.28, n.1, p. 40-51, Feb. 2013.

RAMADORI, P.; KROY, D.; STREETZ, K.L. Immunoregulation by lipids during the development of non-alcoholic steatohepatitis. **Hepato Biliary Surg Nutr.** v.4, n.1, p. 11-23, Feb. 2015.

RIBEIRO, A.C.; SÁVIO, K.E.O.; RODRIGUES, M.L.C.F. et al. Validation of a food frequency questionnaire for the adult population. **Rev. Nutr.** v.19, n.5, p.553-562, 2006.

SANDRIN, L.; FOURQUET, B.; HASQUENOPH, J.M. et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. **Med Biol.** v.29, n.12, p. 1705-13, Dec. 2003.

SCIENTIFIC REVIEW COMMITTEE. Nutrition recommendations. Ottawa: Canadian Government Publishing Centre, Supply and Services Canada; 1990.

SHAPIRO, H.; TEHILLA, M.; ATTAL-SINGER, J. et al. The therapeutic potential of long-chain omega-3 fatty acids in nonalcoholic fatty liver disease. **Clin Nutr.** v.30, n.1, p. 6-19, Feb. 2011.

SHEN, F.; ZHEN, R.D. . Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis in Chinese patients. **World J Gastroenterol.** v.20, n.16, p. 4702-11, Apr. 2014.

SHEN, F.; ZHENG, R.-D.; MI, Y.-Q. et al. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis in Chinese patients. **World J Gastroenterol.** v.20, n.16, p.4702–4711, 2014.

SHIVAPPA, N.; BONACCIO, M.; HEBERT J.R. et al. Associação de dieta pró-inflamatória com inflamação de baixo grau: resultados do estudo moli-sani. **Nutrição.** v. 54, p.182-188, 2018.

SIMOPOULOS, A. P. Evolutionary aspects of omega-3 fatty acids in the food supply. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids.** v.60, n.5-6, p. 421-9, May-Jun. 1999.

SIMOPOULOS, A.P.; LEAF, A.; SALEM, N. Essentiality and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. **Ann Nutr Metabol.** v.43, n.3, p127-30, 1999.

SIMOPOULOS, A.P. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. **Biomed Pharmacother.** v.60, n.9, p. 502-7, Nov. 2006.

STERLING, R.K.; LISSEN, E.; CLUMECK, N. et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. **Hepatology.** v. 43, p.1317 – 1325, May. 2006.

THAN, N.N.; NEWSOME, P.M. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. **Atherosclerosis**. v.239, n.1, p. 192-202, Mar. 2015.

TSUKADA, S.; PARSONS, C.J.; RIPPE, R.A. Mechanisms of liver fibrosis. **Clin Chim Acta**. v.364, n.1-2, p. 33-60, Feb. 2006.

TORRES, M. C. P.; AGHEMO, A.; LLEO, A. et al. Mediterranean Diet and NAFLD: What We Know and Questions That Still Need to Be Answered. **Nutrients**. v.11, n.12, p.2971, Dec, 2019.

VITTURI, N.; SOATTIN, M.; DE STEFANO, F. et al. Ultrasound, anthropometry and bioimpedance: a comparison in predicting fat deposition in non-alcoholic fatty liver disease. **Eat Weight Disord**. v.20, n.2, p. 241-7, Jun. 2015.

WAI, C.T, GREENSON, J.K. ;FONTANA, R.J, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis. **C Hepatology**. v.38, p.518–526, Aug. 2003.

WONG, V.W.; VERGNIOL, J.; WONG, G.L. et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**. v.51, n.2, p. 454-62, Feb. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Joint Consultation: fats and oils in human nutrition. **Nutr Rev**. v.53, n.7, p. 202-5, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic, report of a WHO consultation on obesity, Geneva, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic, report of a WHO consultation on obesity, Geneva, 2000.

WILLIAMS, C.D.; STENGEL, J.; ASIKE, M.I. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. **Gastroenterology**. v.140, n.1, p. 124-31, Jan. 2011.

XU, R.; ZHANG, Z.; WANG, F.S. Liver fibrosis: mechanisms of immune-mediated liver injury. **Cell Mol Immunol**. v.9, n.4, p. 296-301, Jul. 2012.

ANEXOS

ANEXO 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Serviço de Hepatologia

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Implicações da fonte lipídica da dieta no desenvolvimento da esteatose hepática, no perfil de ácidos graxos das frações lipídicas plasmáticas e de eritrócitos e nos processos inflamatórios de indivíduos com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)

08/2013

❖ **Termo de esclarecimento:**

- Os pacientes serão abordados no ambulatório de fígado do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho após consulta com os médicos serão informados sobre a existência do estudo, seus benefícios, riscos e procedimentos que serão aplicados e convidados a participar do estudo.

-Você está sendo convidado a participar voluntariamente do projeto de pesquisa: “Implicações da fonte lipídica da dieta no desenvolvimento da esteatose hepática, no perfil de ácidos graxos das frações lipídicas plasmáticas e de eritrócitos e nos processos inflamatórios de indivíduos com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)”. O estudo tem como objetivo avaliar por meio do exame de sangue a quantidade de gorduras no sangue que em excesso pode contribuir para o aumento de gordura no fígado. Também será avaliado a quantidade de gordura ingerida na sua alimentação. Os resultados fornecerão conhecimentos para melhorar o tratamento nutricional de pacientes com esteatose hepática e esteato-hepatite. Esta informação pode ser muito importante para seu acompanhamento.

Procedimentos:

- Após sua consulta médica no ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) o pesquisador responsável e pesquisador colaborador pelo estudo consultará seu prontuário e preencherá uma ficha com os resultados dos seus exames realizados de rotina no hospital;

- Será realizada coleta de suas medidas corporais tais como: peso, altura, circunferência do braço e medida de gordura do seu braço;

- Você responderá perguntas sobre sua alimentação, consumo de álcool, se realiza exercícios físicos e se é fumante;
- No dia agendado, você deve comparecer em jejum de 12 horas no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, para realizar a coleta de sangue (uma amostra de 10ml de sangue será coletada para verificar como estão as dosagens de gordura em seu sangue);
- A maioria dos exames utilizados serão aqueles colhidos para avaliação na consulta, segundo a rotina de acompanhamento desses casos;
- Para o estudo você terá que disponibilizar 1 dia no Ambulatório de Hepatologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho;

Riscos/Desconfortos:

- Os riscos da retirada de sangue incluem introdução da agulha desconforto durante a coleta de sangue e poderá ocorrer mancha roxa no local da coleta.

Custos para os participantes:

- Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. A sua participação permitirá o estabelecimento do diagnóstico do estado nutricional de lipídios e possibilitará, caso necessário, o tratamento nutricional e clínico adequado.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso ao profissional responsável Wilza Arantes Ferreira Peres e Kátia Cansanção Correa de Oliveira que poderá ser encontrado através do(s) telefone(s): (21) 8801-7486. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/HUCFF/UFRJ – R. Prof. Rodolpho Paulo Rocco, n.º 255 – Cidade Universitária/Ilha do Fundão - Sala 01D-46/1º andar - pelo telefone 2562-2480, de segunda a sexta-feira, das 8 às 15 horas, ou através do e-mail: cep@hucff.ufrj.br.

Alternativas:

- É garantida a liberdade de querer não participar do projeto de pesquisa ou de retirar o consentimento a qualquer momento, no caso da aceitação, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

Privacidade e a confidencialidade:

A privacidade deriva da autonomia e engloba a intimidade da vida privada, a honra das pessoas, significando que a pessoa tem direito de limitar a exposição de seu corpo, sua imagem, dados de prontuário, julgamentos expressos em questionários, etc. A confidencialidade se refere à responsabilidade sobre as informações recebidas ou obtidas em exames e observações pelo pesquisador em relação a dados pessoais do sujeito da pesquisa. Ambas devem estar asseguradas explicitamente no protocolo de pesquisa e no TCLE (Res. CNS 196/96, IV.1.g) e deve ser assegurado ao sujeito da pesquisa que os dados pessoais oriundos da participação na pesquisa serão utilizados apenas para os fins propostos no protocolo (Res. CNS 196/96 IV.3.f).

- Os procedimentos serão adotados pelos responsáveis por este estudo no intuito de proteger a confidencialidade das informações que você forneça. As informações serão codificadas e mantidas num local reservado o tempo todo. Somente os pesquisadores principais envolvidos neste estudo terão acesso às informações e aos questionários. Após o término deste estudo, as informações serão transcritas dos questionários para arquivos no computador e serão mantidos em local reservado. Porém, o acesso permanecerá restrito aos mesmos pesquisadores. Os dados deste estudo poderão ser discutidos com pesquisadores de outras instituições, mas nenhuma identificação será

fornecida, portanto serão confidenciais como a lei determina, salvo você conceda permissão para isso. Os resultados serão discutidos com você e enviados para o seu médico.

- Quando retornar na próxima consulta agendada receberá o resultado dos exames e o diagnóstico além da modificação caso necessária do tratamento.

Despesas e compensações:

- Poderá ocorrer ressarcimento, ou seja, cobertura em compensação exclusiva de despesas decorrentes da participação do sujeito no projeto. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa;

- Se você tiver algum problema de saúde em decorrência deste estudo, o tratamento será fornecido pela instituição participante. O custo deste tratamento será totalmente coberto pelo HUCFF, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

CONSENTIMENTO

Eu acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim.

Eu discuti com o Dr^a. Kátia Cansanção Correa de Oliveira, sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos e sem a perda de atendimento nesta Instituição ou de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Eu receberei uma cópia desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu (ou meu representante legal) e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar na última folha.

Nome do Sujeito da Pesquisa

Assinatura do Sujeito da Pesquisa

Data: ____/____/____

Nome do representante legal

Assinatura do representante legal

Data: ____/____/____

Nome do Pesquisador Responsável

Assinatura do Pesquisador Responsável

Data: ____/____/____

ANEXO 2- Formulário do recordatório de 24 horas

Recordatório 24 horas		
Nome: (1º) (2º) (3º)		
Desjejum (:)	Alimento	Quantidade
Colação (:)		
Almoço (:)		
Lanche (:)		
Jantar (:)		
Ceia (:)		

ANEXO 3- Formulário do instrumento de coleta de dados

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

IDENTIFICAÇÃO			
Nº prontuário		Data da entrevista (/ /)	
VARIÁVEIS DO PACIENTE			
SÓCIO DEMOGRÁFICAS			
Idade:		Data de Nascimento (/ /)	
Sexo 1. () F 2. () M			
Ocupação: <input type="checkbox"/> 1. Empregado <input type="checkbox"/> 2. Autônomo <input type="checkbox"/> 3. Desempregado <input type="checkbox"/> 4. Aposentado <input type="checkbox"/> 5. Pensionista <input type="checkbox"/> 6. Do lar <input type="checkbox"/> 7. Dependente		Escolaridade (anos de estudo concluídos): <input type="checkbox"/> 1. nenhum <input type="checkbox"/> 2. 1 a 3 <input type="checkbox"/> 3. 4 a 7 <input type="checkbox"/> 4. 8 a 11 <input type="checkbox"/> 5. 12 e + <input type="checkbox"/> 9. Ignorado	
		Renda familiar (salários mínimos): <input type="checkbox"/> 1. < 1 <input type="checkbox"/> 2. 1 a 3 <input type="checkbox"/> 3. 4 a 6 <input type="checkbox"/> 4. 7 e +	
DADOS ANTROPOMÉTRICOS E COMPOSIÇÃO CORPORAL			
Avaliação Nutricional			
1. Peso (Kg):		7. Relação cintura/quadril	
2. Altura (cm):		8. Índice de adiposidade corporal	
3. IMC (Kg/m ²):			
4. Perímetro de cintura (cm):			
5. Perímetro do quadril (cm):			
6. Relação cintura/estatura			
EXAMES LABORATORIAIS			
Exame	%		
Bioquímicos		AGs de eritrócitos	
Triglicerídeos			
Colesterol total			
LDL-colesterol			
HDL-colesterol			
Aspartato aminotransferase (AST/TGO)			
Alanina aminotransferase (ALT/TGP)			
Relação AST/ALT			

Fosfatase alcalina			
Gama glutamiltransferase (GGT)			
Glicose			
Insulina de jejum			
HOMA-IR			
AGNE			
Uréia			
Creatinina			
Ácido úrico			
Albumina			
Proteínas totais			
TAP			
Plaquetas			
Citocinas			
TNF- α			
Interleucina-6			
RESULTADO ULTRASSONOGRAFIA			
Esteatose leve () Esteatose moderada () Esteatose grave ()			
RESULTADO FIBROSCAN E CAP®			
Fibroscan Resultado (kPa): Taxa de sucesso: IQR:			
CAP Resultado (dB/m): IQR:			
USO DE MEDICAÇÕES (INCLUIR MEDICAMENTOS SOB PRESCRIÇÃO, SEM PRESCRIÇÃO E FITOTERÁPICOS)			
Medicação	Dose	Frequência	