

NUTRIÇÃO NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA E SÍNDROME METABÓLICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Lucimar Scheidt¹
Leucinéia Schmidt²
Thais da Luz Fontoura Pinheiro³
Fábia Benetti⁴

SCHEIDT, L.; SCHMIDT, L.; PINHEIRO, T. da L. F.; BENETTI, F. Nutrição na doença hepática gordurosa não alcoólica e síndrome metabólica: uma revisão integrativa. *Arq. Cienc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 22, n. 2, p. 129-138, maio/ago. 2018.

RESUMO: A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) é caracterizada pelo acúmulo de gordura nos hepatócitos na ausência de ingestão alcoólica e está sendo reconhecida como a principal causa de doença hepática crônica, e um dos componentes da Síndrome Metabólica, decorrente de maus hábitos alimentares e estilo de vida sedentário. Este trabalho teve por objetivo investigar a associação entre DHGNA e fatores relacionados à Síndrome Metabólica, bem como seus aspectos nutricionais. Para o levantamento bibliográfico, optou-se pela busca de artigos nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, nos idiomas Português, Inglês e Espanhol. Aplicou-se a combinação dos seguintes descritores: “Liver diseases”, “Metabolic Syndrome” e “Nutrition Therapy”. Estima-se que mais de 70% dos indivíduos obesos apresentam alguma forma de DHGNA, afetando homens e mulheres. Os artigos selecionados comprovam a relação entre hiperlipidemia, resistência à insulina, obesidade e outros fatores da Síndrome Metabólica com a DHGNA. Enfim, observa-se a necessidade de mais pesquisas a respeito do assunto abordado e sua relação com a Síndrome Metabólica, devido aos impactos negativos que causam na saúde. Logo, orientações nutricionais adequadas são fundamentais para o tratamento dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Hepatopatias. Síndrome Metabólica. Terapia Nutricional.

NUTRITION IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND METABOLIC SYNDROME: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by the accumulation of fat in hepatocytes in the absence of alcohol intake. It is being recognized as the main cause of chronic liver disease and one of the components of metabolic syndrome due to both poor eating habits and sedentary lifestyle. This study aimed at investigating the association between NAFLD and factors related to the metabolic syndrome, as well as its nutritional aspects. For the bibliographic survey, papers were searched in PubMed, SciELO, LILACS databases in Portuguese, English and Spanish. The combination of the following descriptors was applied: “Liver diseases”, “Metabolic Syndrome” and “Nutrition Therapy”. It is estimated that more than 70% of obese individuals present some form of NAFLD, affecting both men and women. The selected articles confirm the relationship between hyperlipidemia, insulin resistance, obesity and other Metabolic Syndrome factors with NAFLD. It can be concluded that further study on the subject and its relation with the Metabolic Syndrome are required due to the negative impacts they cause on health. Therefore, adequate nutritional guidelines are essential for the treatment of patients.

KEYWORDS: Liver diseases. Metabolic Syndrome. Nutrition Therapy.

Introdução

A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) é considerada uma das mais frequentes doenças de fígado da atualidade, caracterizando-se pelo acúmulo de gordura no fígado, quando este excede 5-10% do seu peso, elevações das enzimas hepáticas e alterações na função hepática, podendo variar de esteatose a esteato-hepatite, fibrose e cirrose (CHAVES et al., 2012).

A DHGNA está fortemente relacionada à resistência insulínica (RI), ao diabetes mellitus tipo 2 (DM2), à obesidade e à dislipidemia, ou seja, fatores relacionados à Síndrome Metabólica (SM). Desta forma, com a elevação da incidência do excesso de peso e da SM na população em geral, a DHGNA vem se tornando um grave problema de saúde pública, sendo considerada a manifestação hepática da SM (FAN; CAO, 2013; YASUTAKE et al., 2014).

A DHGNA afeta até 30% da população em geral

nos países industrializados (RATZIU et al., 2010). Apresenta prevalência em 31% dos adultos americanos, sendo que destes 50% são diabéticos e 76% obesos. Esta doença afeta todos os grupos populacionais (crianças, adolescentes, adultos e idosos), e está relacionada aos hábitos de vida não saudáveis, como a má alimentação e o baixo nível de atividade física (PINTO et al., 2015).

A Terapia Nutricional é fundamental e deve ser incentivada independentemente do estado nutricional e com mudanças não apenas quantitativas como também qualitativas na dieta. Uma equipe multidisciplinar pode aumentar a efetividade do tratamento, juntamente com modificações no estilo de vida, uma vez que a DHGNA associa-se à SM até mesmo em indivíduos eutróficos (GOMES; JARDIM; ALVES, 2014).

O tratamento tem como objetivo inicial a resolução das anormalidades histológicas que foram identificadas por meio da biópsia hepática. O tratamento das condições

DOI: 10.25110/arqsaude.v22i2.2018.6365

Nutricionista, Especialista em Nutrição Clínica com Ênfase em Doenças Crônicas e Transtornos Alimentares pela Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões URI-Campus de Frederico Westphalen. Departamento de Ciências da Saúde, Nutrição Clínica.

²Nutricionista graduada pela Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões URI-Campus de Frederico Westphalen, Departamento de Ciências da Saúde, Nutrição Clínica.

³Nutricionista. Mestre em Engenharia de Alimentos Docente do Curso de Nutrição da Universidade Regional Integrada-Campus de Frederico Westphalen, Departamento de Ciências da Saúde. Nutrição Clínica.

⁴Nutricionista, Mestre em Envelhecimento Humano, Doutoranda em Gastroenterologia e Hepatologia, Docente do Curso de Nutrição da Universidade Regional Integrada-Campus de Frederico Westphalen, Departamento de Ciências da Saúde. Nutrição Clínica. benetti@uri.edu.br

associadas, como DM2, obesidade e dislipidemias também é essencial. Não existe tratamento específico para a doença, sendo este mais dirigido a cada anormalidade presente (PORTELA; MELO; SAMPAIO, 2013).

Nesse sentido, para possibilitar imergir nesse campo de conhecimento, questiona-se: Quais são as contribuições das produções científicas nacionais e internacionais envolvendo a DHGNA e a SM, bem como os aspectos nutricionais que possam contribuir para a melhora destas comorbidades?

Este estudo justifica-se pelo crescente número de pessoas com DHGNA e SM, também pelas contribuições que a nutrição pode trazer aos pacientes com essas patologias, no tratamento de sintomas e comorbidades associadas.

Desta forma, o objetivo deste estudo foi identificar por meio da revisão da literatura científica a relação entre a DHGNA e fatores ligados à SM, evidenciando o papel nutricional associado a estas patologias.

Métodos

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, a qual tem como finalidade incluir a análise de pesquisas relevantes, que dão suporte para a tomada de decisão e a melhoria da prática clínica, possibilitando a síntese do estado do conhecimento do assunto, além de apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A revisão integrativa representa um método que tem como finalidade sintetizar resultados obtidos por meio de pesquisas sobre um tema ou questão delimitada, de maneira sistemática ou ordenada, com o objetivo de contribuir para o conhecimento do assunto em questão. Além disso, a revisão integrativa proporciona aos profissionais de saúde dados relevantes a respeito do assunto, em diferentes lugares e momentos, mantendo-os atualizados e facilitando as mudanças na prática clínica como consequência da pesquisa (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

O questionamento que norteou o estudo foi: Quais são as contribuições das produções científicas nacionais e internacionais envolvendo a DHGNA e a SM, bem como os aspectos nutricionais que possam contribuir para a melhora destas comorbidades?

Para o levantamento bibliográfico, optou-se pela busca de artigos nas bases de dados PubMed (*National Center for Biotechnology Information – NCBI, U.S. National Library of Medicine*), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e LILACS (*Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde*), nos idiomas português, inglês e espanhol. Os descritores empregados enquadram-se nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Utilizou-se o modo de pesquisa avançada e integrada, com os seguintes descritores: “Hepatopatias”, “Síndrome Metabólica” e “Terapia Nutricional”. Para que a pesquisa contasse com dados recentes foram pesquisadas publicações dos últimos cinco anos, não excluindo publicações de datas anteriores que possuíssem material relevante para o estudo.

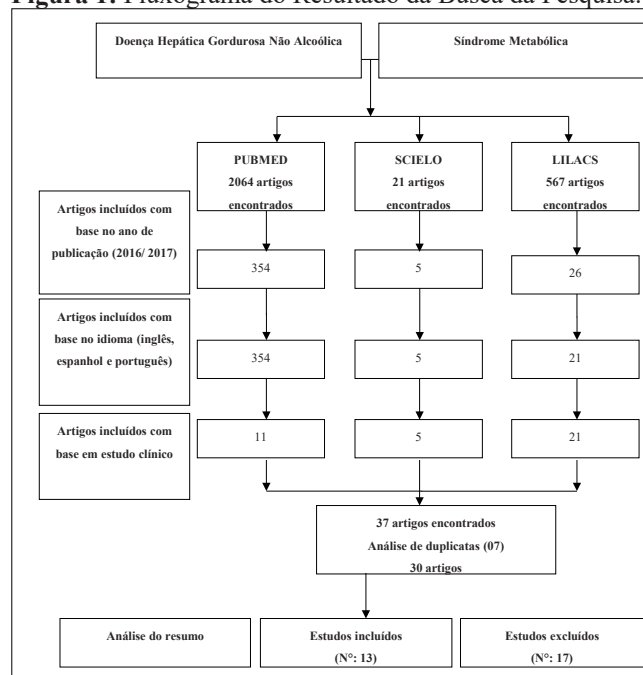
O período destinado à busca de artigos ocorreu de fevereiro a abril do ano de 2017. Foram definidos como critérios de inclusão: pesquisas que abordassem a relação existente entre a DHGNA e a SM, considerando também aspectos nutricionais e estudos clínicos, e como critérios de exclusão:

trabalhos que não apresentassem resumos na íntegra. Todas as publicações referentes a tais assuntos foram consideradas, com exceção dos trabalhos repetidos que apesar de contabilizados foram considerados somente uma vez na pesquisa.

Resultados

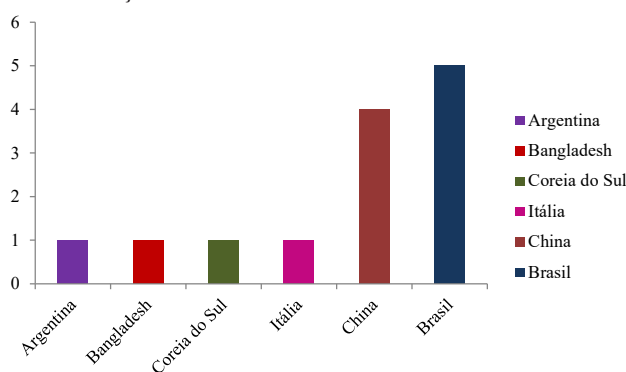
No processo de busca aos bancos de dados foram identificadas 2.652 pesquisas. No entanto, após a análise do ano de publicação, idioma, se eram estudos clínicos e se o resumo estava completo, foram selecionados apenas 13 artigos para a análise, conforme a Figura 1.

Figura 1: Fluxograma do Resultado da Busca da Pesquisa.



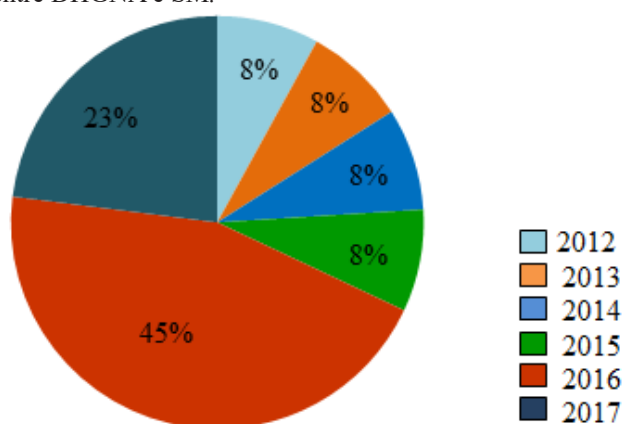
O Gráfico 1 demonstra o número de publicações conforme o país de origem. Destaca-se que no Brasil e na China foram encontrados maior número de trabalhos relacionados ao tema.

Gráfico 1: Número de publicações conforme país de origem sobre a relação entre DHGNA e SM.



Conforme demonstra o Gráfico 2, com relação ao número de publicações sobre o tema em questão, a maior parte dos estudos foi publicada no ano de 2016, correspondendo a um total de 6 (45%).

Gráfico 2: Número de publicações anuais sobre a relação entre DHGNA e SM.



Para melhor compreensão, o Quadro 1 apresenta um resumo das informações de cada estudo com base nos seguintes aspectos: autor, ano da publicação, base de dados, país de origem, número e população da pesquisa, objetivos do estudo, metodologia e principais resultados encontrados.

Quadro 1: Descrição de estudos sobre DHGNA e SM, selecionados na busca pelas bases de dados.

Autor e Ano	Indexado	País de Origem	Número e População da Pesquisa	Objetivo do Estudo	Metodologia do Estudo	Principais Resultados Encontrados
CHAVES et al., 2012	SciELO	Brasil	144 pacientes, de ambos os sexos, com média de idade de 36 anos e obesidade classe III.	Investigar a associação entre Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) e os marcadores de lesão e função hepática com os componentes da Síndrome Metabólica (SM) em indivíduos obesos classe III.	A SM foi identificada segundo o critério do NCEP ATP III, por meio da determinação do perfil lipídico, glicemia e insulina basal. Foram quantificados ainda os marcadores de função e lesão hepática. A resistência à insulina (RI) foi verificada pelo índice HOMA-IR e o diagnóstico da DHGNA por ressonância magnética.	Foi encontrada associação significativa entre o diagnóstico de SM e DHGNA. Quanto aos componentes diagnósticos para SM, constatou-se associação positiva e significativa entre lipoproteína de alta densidade (HDL-c), circunferência da cintura e hipertensão arterial com a DHGNA. O índice HOMA-IR também apresentou associação positiva com a doença hepática.
SCHILD; SANTOS; ALVES, 2013	SciELO	Brasil	68 prontuários de pacientes, de ambos os sexos, com idade igual ou acima de 20 anos e com obesidade.	Verificar a relação entre a DHGNA e SM no período pré-operatório de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica.	Foram revisados 68 prontuários de pacientes de um centro de tratamento avançado da obesidade da cidade de Caxias do Sul - RS. As variáveis estudadas foram gênero, idade, parâmetros bioquímicos (nível de glicose em jejum, HDL-c e triglicérides), ultrassonografia abdominal, pressão arterial e antropometria (peso, estatura, circunferência abdominal e Índice de Massa Corporal - IMC).	Os resultados do presente estudo mostraram que o diagnóstico de SM, bem como a presença das desordens associadas a esta (obesidade, hipertensão arterial e elevação nos níveis glicêmicos) estão fortemente relacionadas à presença da DHGNA.
BARROS et al., 2016	SciELO	Brasil	82 pacientes, de ambos os sexos, com média de idade de 42 anos e obesidade mórbida grau II ou III.	Correlacionar a DHGNA com as comorbidades da SM em pacientes obesos mórbidos em pré-operatório de cirurgia bariátrica.	Avaliação ultrassonográfica e laboratorial de pacientes obesos em pré-operatório para cirurgia bariátrica. Durante o preparo para a operação em todos os pacientes foi avaliada a DHGNA através de ultrassonografia. De acordo com o resultado, os pacientes foram separados em dois grupos: sem DHGNA e com DHGNA. Para análise entre os grupos, avaliaram-se as seguintes variáveis clínicas e laboratoriais: insulina, HOMA-IR, hemoglobina glicada, colesterol total e frações, triglicérides, transaminase pirúvica, transaminase glutâmico oxalacética, gama glutamil transferase, proteína C reativa, albumina e ferritina. Os pacientes que relataram uso de bebida alcoólica ou que apresentaram hepatite foram excluídos do estudo.	Os níveis de hemoglobina glicada e de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) mostraram-se mais relacionados no grupo de pacientes com DHGNA. Desta forma, a DHGNA foi estreitamente correlacionada com a SM, especialmente com Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) e dislipidemia. Esta constatação sugere que a alta incidência de esteatose hepática na população de pacientes obesos está provavelmente relacionada à SM.

CRISPIM ; ELIAS; PARISE, 2016	SciELO	Brasil	158 pacientes, de ambos os gêneros, idade de 16 a 74 anos, portadores de DHGNA.	Avaliar o consumo alimentar de portadores de DHGNA, comparar com as recomendações nutricionais diárias e analisar a correlação da dieta com a presença de SM, bem como com a gravidade da doença.	Analisou-se exames laboratoriais, biópsia hepática, dados antropométricos e consumo dietético (registro alimentar de três dias). Dentre os pacientes avaliados, alguns já haviam sido orientados nutricionalmente e foram divididos em dois grupos: "sem dieta" e "com dieta".	Os portadores de DHGNA apresentam consumo excessivo de ácidos graxos saturados e insuficiente ingestão de ácidos graxos mono e poli-insaturados, fibras e vitamina E. No entanto, não foi observada relação significativa entre consumo alimentar, presença de SM e presença de esteatoepatite. É possível que as alterações alimentares possam ser decisivas na instalação da DHGNA, mas que outros fatores, como o estresse oxidativo, por exemplo, tenham peso superior na progressão da doença. Independente disso pode-se afirmar com certeza que a alimentação é um fator relevante na prevenção e progressão da doença.
SOOKOIAN et al., 2016*	PubMed	Argentina	52 pacientes: 42 pacientes diagnosticados com DHGNA e 10 indivíduos saudáveis, de ambos os sexos.	Explorar o papel das aminotransferases hepáticas na DHGNA e SM.	Foram obtidas amostras de soro e ácido desoxirribonucléico (DNA) de indivíduos saudáveis e aqueles diagnosticados com DHGNA, bem como biópsias hepáticas de todos os pacientes. Analisou-se o perfil metabólico para a glicólise, gliconeogênese e ciclo de Krebs, bem como o sequenciamento de genes aminotransferases.	No contexto de uma acumulação anormal de triglicerídeos hepáticos, as aminotransferases circulantes aumentam (como consequência da necessidade de reações aumentadas de transaminação) para lidar com o distúrbio metabólico do fígado, que está associado a maior gliconeogênese e RI. Portanto, para manter a homeostase, o fígado aumenta positivamente essas enzimas, levando a mudanças nas quantidades de aminoácidos liberados na circulação.
ALAM et al., 2016	PubMed	Bangladesh	30 pacientes, de ambos os sexos, com idades entre 18 e 65 anos e com Esteato-hepatite não alcoólica.	Observar o efeito do Telmisartan sobre a atividade da DHGNA e a fibrose em pacientes com Esteato-hepatite não alcoólica	Os participantes foram randomizados em 2 grupos. Os pacientes do grupo 1 receberam 40 mg de Telmisartan uma vez por dia e foram submetidos à modificações no estilo de vida e os pacientes do grupo 2 foram submetidos à modificação no estilo de vida sozinhos, durante 1 ano. A biópsia do fígado foi repetida após 1 ano.	O Telmisartan (bloqueador de receptores de angiotensina único) melhorou significativamente a histologia geral dos pacientes com Esteato-hepatite não alcoólica, a pontuação da Esteato-hepatite não alcoólica e a fibrose. Esta melhora histológica com o Telmisartan foi independente da redução de peso. O Telmisartan foi igualmente eficaz em pacientes hipertensos e não hipertensos com Esteato-hepatite não alcoólica. Seu efeito terapêutico não foi alterado, independentemente de fatores metabólicos como diabetes, dislipidemia, obesidade ou SM.
ZHANG et al., 2014*	PubMed	China	1171 indivíduos, de ambos os sexos, dos quais: 840 eram pacientes com DHGNA e 331 indivíduos eram saudáveis.	Avaliar a associação de ácidos graxos livres séricos em jejum com a DHGNA em uma população chinesa.	Os exames clínicos e antropométricos foram os seguintes: Pressão Arterial Sistêmica, peso, altura, IMC e ultrassom do fígado. Os parâmetros laboratoriais incluíram a alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, glutamyltransferase, creatina quinase, triglicerídeos, colesterol total, HDL-c, LDL-c, ácido úrico, glicemia plasmática, hemoglobina A1c, homocisteína, ácido siálico, proteína C reativa de alta sensibilidade, glóbulos brancos, lipase pancreática, amilase, ácidos graxos livres, hemoglobina, plaquetas e variação de tamanho das hemácias (RDW).	Os pacientes com DHGNA apresentaram níveis de ácidos graxos livres séricos significativamente maiores do que o grupo controle, significativamente e positivamente correlacionados com parâmetros de SM, índices de inflamação e marcadores de danos hepatocelular. Foram encontrados níveis elevados de ácidos graxos livres no soro de indivíduos com DHGNA em obesidade, hipertrigliceridemia e hiperglicemia. Desta forma, os níveis séricos de ácidos graxos livres correlacionaram-se com a DHGNA e poderiam ser usados como um indicador para prever fibrose avançada em pacientes com DHGNA.

TAGLIARI et al., 2017	PubMed	Brasil	45 ratos Wistar machos adultos pesando aproximadamente 200 g.	Verificar se a administração de simbióticos influencia a ocorrência e progressão de DHGNA em ratos, após a indução de esteatose hepática por dieta de alta caloria.	Quarenta e cinco ratos foram divididos em quatro grupos: G1 (controle); G2 (controle + simbiótico); G3 (alta caloria + simbiótico) e G4 (alta caloria) e eutanasiados após 60 dias de dieta. A doença do fígado foi avaliada por análise bioquímica, medição de interleucina-6 e avaliação histológica.	Os simbióticos podem reduzir as aminotransferases hepáticas e a expressão da interleucina-6. No entanto, a histologia mostrou que os simbióticos não conseguiram prevenir a gravidade da DHGNA em ratos.
ABENAVOLI et al., 2017	PubMed	Itália	50 pacientes, de ambos os sexos, com excesso de peso.	Comparar os efeitos da dieta mediterrânea, com ou sem suplemento antioxidante, em pacientes com excesso de peso e que sofrem de DHGNA.	Os pacientes foram randomizados em três grupos. Uma dieta mediterrânea moderadamente hipocalórica personalizada foi prescrita para todos os pacientes incluídos nos grupos A e B. Além da dieta, o Grupo B recebeu suplementos antioxidantes diariamente e pelo período de seis meses. O grupo C não recebeu nenhum tipo de tratamento.	O estudo provou que a dieta mediterrânea sozinha ou em associação com o complexo antioxidante melhorou parâmetros antropométricos, perfil lipídico e reduziu a acumulação de gordura hepática e rigidez hepática. No entanto, os pacientes do Grupo B, em que a dieta estava associada à ingestão de antioxidantes, mostraram não apenas uma melhora significativa na sensibilidade à insulina, mas também uma redução mais consistente dos parâmetros antropométricos quando comparados aos pacientes do Grupo A. Em conjunto, estes resultados apoiam o benefício da suplementação antioxidante em pacientes com excesso de peso e DHGNA.
JANG et al., 2017	PubMed	Coreia do Sul	106 pacientes com DHGNA, de ambos os sexos.	Comparar a eficácia da dieta com baixo teor de gordura e da dieta com baixo teor de carboidratos em pacientes com DHGNA coreanos.	Os pacientes com DHGNA foram alocados aleatoriamente para a educação dietética com baixo teor de gordura ou grupos de educação com baixo teor de carboidratos por 8 semanas. Foram avaliados o teor de gordura do fígado, do baço e a gordura visceral.	A dieta com baixo teor de carboidratos foi mais realista e eficaz na redução da ingestão total de energia e do teor de gordura hepática em pacientes com DHGNA. A normalização da atividade da alanina aminotransferase na oitava semana foi de 38,5% para os pacientes com a dieta com baixo teor de carboidratos e de 16,7% para o grupo com dieta de baixo teor de gordura. Não só a enzima hepática, mas também o colesterol de lipoproteínas de baixa densidade e os níveis de pressão arterial diminuíram significativamente no grupo com baixo teor de carboidratos. Embora as alterações do peso corporal não fossem diferentes entre os dois grupos, o grupo de carboidratos apresentou uma quantidade total mais baixa de gordura abdominal.
JIANG; GUO; HAI, 2016	PubMed	China	75 ratos divididos aleatoriamente em grupo normal, grupo modelo e grupo de tratamento com licopeno.	Avaliar o efeito hepatoprotetor do licopeno sobre a DHGNA em ratos	O modelo de rato de DHGNA foi estabelecido pela alimentação de uma dieta rica em gordura durante 14 semanas. Foram avaliados a alanina aminotransferase, o aspartato aminotransferase, triglicérides, colesterol total no soro e LDL-c, HDL-c, ácido graxo livre, malondialdeído, superóxido dismutase e glutatona no tecido hepático. O efeito hepatoprotetor também foi confirmado por análise histopatológica. Os níveis de TNF- α e citocromo P450 2E1 no fígado dos ratos foram determinados por análise de imunohistoquímica.	Observou-se uma diminuição significativa nos níveis de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, triglicérides e colesterol total nos ratos tratados com licopeno. Além disso, o grupo tratado com licopeno exibiu uma redução da expressão do TNF- α e citocromo P450 2E1, bem como diminuição da infiltração de gorduras no fígado.
YUAN et al., 2016	PubMed	China	10 ratos machos Sprague-Dawley.	Obter uma maior compreensão dos mecanismos potenciais dos efeitos protetores do óleo de peixe contra a DHGNA.	Os ratos foram alimentados com uma dieta controle, uma dieta de alto teor de gordura e colesterol, ou uma dieta de alto teor de gordura e colesterol contendo óleo de peixe por 16 semanas. O desenvolvimento de esteatose hepática e fibrose foram verificados por exame histológico e bioquímico. O transcriptoma hepático foi extraído para análise do RNA-seq, e resultados particulares foram confirmados pela reação em cadeia da polimerase em tempo real.	O presente estudo demonstra que o óleo de peixe protege contra a DHGNA induzida por dieta de alto teor de gordura e colesterol, por meio da melhora do metabolismo lipídico e melhora a inflamação hepática. A análise hepática do RNA-Seq mostrou que a ingestão a longo prazo de óleo de peixe restaurou a expressão de genes circadianos relacionados ao relógio per2 e per3.

ZHU et al., 2015	PubMed	China	66 ratos Sprague-Dawley.	Observar os efeitos do fenofibrato na DHGNA e investigar o mecanismo subjacente.	Os ratos Sprague-Dawley receberam uma alimentação adaptativa durante 1 semana e, em seguida foram distribuídos aleatoriamente em três grupos: grupo controle não modificado (grupo C, n = 18), modelo de DHGNA não tratado (grupo M, n = 24) e modelo de DHGNA tratado com fenofibrato (grupo F, n = 24). Os ratos do grupo C receberam uma dieta normal, enquanto os ratos do grupo M e do grupo F receberam uma dieta rica em gordura. Os tecidos do fígado foram avaliados por coloração com hematoxilina e eosina para determinar o nível de esteatose e atividade inflamatória, e a apoptose dos hepatócitos foi avaliada através da técnica de TUNEL (Terminal deoxinucleotidil transferase Uracil Nickde).	Os ratos com DHGNA e tratados com fenofibrato, demonstraram inibição da apoptose dos hepatócitos e melhora na inflamação hepática.
------------------	--------	-------	--------------------------	--	---	--

Nota: DHGNA = Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica; SM = Síndrome Metabólica; RI = Resistência à Insulina; HDL-c = Colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-c = Colesterol de lipoproteína de baixa densidade; IMC = Índice de Massa Corporal; DM2 = Diabetes Mellitus Tipo 2; CHC = Carcinoma Hepatocelular; RDW = Variação de tamanho das hemácias.

Discussões

A DHGNA é considerada um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade, e o aumento de sua prevalência cursam em paralelo ao predomínio da obesidade, do DM2 e da SM na população (CRISPIM; ELIAS; PARISE, 2016). No presente estudo, 5 trabalhos científicos avaliaram a associação da DHGNA com a SM, 6 trabalhos citaram aspectos nutricionais relacionados com a nutrição e 2 envolveram a terapia medicamentosa para o tratamento. Desta forma, vários estudos destacaram que a DHGNA e a SM foram altamente associadas com a presença de obesidade central, hipertrigliceridemia, HDL-c baixo, LDL-c elevado, hiperglicemia e hipertensão arterial.

De acordo com o gráfico 1, a prevalência de publicações foi maior no Brasil, sendo que três artigos avaliaram pacientes com obesidade. Logo, destaca-se a relevância desta comorbidade em pacientes com DHGNA e SM. Tarantino et al. (2007) estimaram que a DHGNA atinge 57,5% a 74% da população obesa de vários países do mundo. Também, Schild, Santos e Alves (2013) no estudo que realizaram observaram que 50% dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica apresentam DHGNA.

Conforme o gráfico 2, verificou-se uma maior prevalência (45%) de estudos publicados no ano de 2016, e 23% no ano de 2017. No entanto destaca-se que o ano de 2017 não trouxe todas as pesquisas da temática, em razão de ser o ano referente à pesquisa. Desta forma, destaca-se que nos últimos anos ocorreu um aumento do número de pesquisas relacionadas com a DHGNA e a SM, bem como os aspectos nutricionais envolvidos nestas patologias.

Chaves et al. (2012) identificaram a presença de SM em 81,4% dos indivíduos acometidos por DHGNA. Ocorre em pacientes de ambos os sexos, de todas as etnias e idades, inclusive em crianças. Alguns trabalhos têm evidenciado que a prevalência de DHGNA é mais comum em homens porque geralmente estes possuem maior teor de gordura visceral (PORTELA; MELO; SAMPAIO, 2013).

A SM representa um conjunto de desordens metabólicas, entre elas, a obesidade visceral e a RI, ambas fundamentais na instalação e progressão da DHGNA (CRISPIM; ELIAS; PARISE, 2016). Também Schild, Santos e Alves (2013) mostraram que o diagnóstico de SM, bem como a presença das desordens associadas a esta (obesidade, hipertensão arterial e elevação nos níveis glicêmicos) estão forte-

mente relacionadas à presença da DHGNA.

Barros et al. (2016) verificaram que a DHGNA foi associada com a SM, especialmente em pacientes obesos com DM2 e dislipidemia. Além disso, Souza et al. (2012) verificaram presença de dislipidemia em até 80% dos pacientes com DHGNA.

Na DHGNA ocorre uma inibição da oxidação de ácidos graxos, que reflete na diminuição da captação e na utilização da glicose como combustível, o que sugere a possibilidade de que a RI possa ser um defeito intrínseco da doença e que a menor resposta à insulina nos adipócitos estimule a lipólise tecidual, contribuindo para o acúmulo progressivo de lipídios nos hepatócitos, devido ao maior fluxo de ácidos graxos livres no fígado. Esses estoques de lipídios podem atingir níveis tóxicos e exacerbar a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) no fígado, estimulando a multiplicação de macrófagos e a produção de fatores de necrose tumoral alfa (TNF- α), que interferem também na sensibilidade insulínica. Assim, a peroxidação lipídica anormal resultará em dano hepático direto, com inflamação e até fibrose (CHAVES et al., 2012).

No estudo de Zhang et al. (2014) os autores verificaram que os níveis séricos de ácidos graxos estão fortemente associados à DHGNA. Os pacientes com DHGNA aumentaram os níveis séricos de ácidos graxos e esses níveis foram associados com parâmetros de SM, índices de inflamação e marcadores de dano hepatocelular. Ainda, este estudo demonstrou que todos os indivíduos com DHGNA foram classificados de acordo com os componentes da SM, apresentando obesidade, hipertrigliceridemia e hiperglicemia.

Sookoian et al. (2016) verificaram que o acúmulo anormal de triglicerídeos hepático aumenta a circulação de aminotransferase, causando perturbações metabólicas hepáticas, particularmente no metabolismo de aminoácidos e no ciclo de Krebs. As aminotransferases circulantes aumentam como consequência da necessidade de reações aumentadas de transaminação para lidar com o distúrbio metabólico do fígado, que está associado ao aumento da gliconeogênese e da RI. Assim, para manter a homeostase, o fígado aumenta positivamente essas enzimas, levando a mudanças nas quantidades de aminoácidos liberados na circulação.

A Terapia Nutricional é fundamental na DHGNA e deve ser modulada de acordo com a presença ou não de obesidade e fatores de risco metabólicos associados. Sabe-se que o manejo dietético adequado pode reduzir as características

histológicas e melhorar a RI e os níveis de enzimas hepáticas. O tratamento deve ser sempre baseado em evidências científicas e ter como principais objetivos, controlar os fatores de risco como a obesidade, o DM2 e dislipidemias, prevenir a progressão da doença para formas mais graves e complicações (GOMES; JARDIM; ALVES, 2014).

Uma complexa interação entre genética, estilo de vida e dieta envolvem a DHGNA (FINELLI; TARANTINO, 2013). Huang et al. (2005) no estudo que realizaram sugeriram que as intervenções dietéticas (com aconselhamento nutricional intensivo durante um ano) são eficazes para melhorar os aspectos histológicos na DHGNA.

O excesso de carboidratos e a obesidade contribuem com o desenvolvimento da DHGNA (YASUTAKE et al., 2014). Esses achados estão em concordância com os resultados do estudo de Crispim, Elias e Parise (2016), que observaram consumo excessivo de carboidratos e gorduras, juntamente com a ingestão deficiente de fibras, vitaminas e minerais, resultando na elevação das concentrações sanguíneas de glicose, ácidos graxos e insulina.

Lopes-Jaramillo et al. (2014) também observaram que houve um elevado consumo de carboidratos simples e bebidas açucaradas em indivíduos com DHGNA. Na maioria dos pacientes, a ingestão de carboidratos era duas vezes maior que o recomendado (>600g/dia) e apresentava relação com a evolução da DHGNA. As bebidas industrializadas possuem excesso de frutose, o que contribui para elevação da síntese hepática de triglicerídeos e tecido adiposo intramuscular, promovendo a DHGNA (BRAVO et al., 2013). A frutose ingerida é proveniente principalmente do xarope de milho rico em frutose, utilizado em produtos industrializados como salgadinhos, cereais matinais e biscoitos salgados do tipo tortilhas. O excesso de frutose pode ser relacionado com a estimulação da síntese de triglicerídeos pelo fígado, por isso o seu uso como aditivo alimentar deve ser visto com cautela (VOS et al., 2012).

Jang et al. (2017) verificaram que a dieta com baixo teor de carboidratos foi realista e eficaz na redução da ingestão total de energia e do teor de gordura hepática em pacientes com DHGNA. A normalização da atividade da alanina aminotransferase na oitava semana foi de 38,5% para os pacientes com a dieta de baixo teor de carboidratos e de 16,7% para o grupo com dieta de baixo teor de gordura. Não só a enzima hepática, mas também o colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) e os níveis de pressão arterial diminuíram significativamente no grupo com baixo teor de carboidratos. Além disso, embora as alterações do peso corporal não fossem diferentes entre os dois grupos, o grupo de carboidratos apresentou uma quantidade total mais baixa de gordura abdominal.

A elevada ingestão de gordura saturada e hábitos dietéticos inadequados podem promover diretamente a esteatohepatite, por meio da modulação do acúmulo dos triglicerídeos hepáticos e peroxidação lipídica, além do efeito indireto, via RI e metabolismo lipídico pós-prandial (YUNIANINGTIAS; VOLKER, 2006). Também foi observado que a ingestão de colesterol dietético foi significativamente maior em indivíduos com DHGNA do que em indivíduos saudáveis. A ingestão exagerada de colesterol acarreta em aumento da síntese de oxycolesterol que são ligantes agonistas do receptor hepático LXR α que estimula a síntese de

ácidos graxos (YASUTAKE et al. 2012; YAMAZAKI et al, 2007).

De acordo com a World Gastroenterology Organization (WHO) (2012), sugere-se reduzir as calorias da dieta normal em 25% de acordo com a idade e sexo do paciente, dando ênfase nos alimentos que devem ser consumidos, evitando a frutose e as gorduras trans contidas nos refrigerantes e *fast foods* e aumentando o consumo de ácidos graxos poliinsaturados, como por exemplo, os de ligações da família ômega-3.

Dados preliminares comprovam o efeito benéfico dos ácidos graxos ômega-3 para pacientes com DHGNA. A suplementação oral de 1 g de óleo de peixe diariamente por um ano reduziu significativamente a concentração plasmática de triglicerídeos, das enzimas hepáticas, da glicemia de jejum e do grau de esteatose hepática (CAPANNI et al., 2006).

Yuan et al. (2016) no estudo que realizaram demonstraram que o óleo de peixe protege contra a DHGNA induzida por dieta de alto teor de gordura e colesterol, por meio da melhora do metabolismo lipídico e melhora da inflamação hepática. A análise hepática do RNA-Seq mostrou que a ingestão a longo prazo de óleo de peixe restaurou a expressão de genes circadianos relacionados ao relógio per2 e per3.

Pesquisa desenvolvida no Brasil com 96 portadores de DHGNA encontrou consumo deficiente de ácidos graxos insaturados, fibras e vitaminas, bem como verificou elevada ingestão de ácidos graxos saturados e colesterol (FEROLLA et al., 2013). A ingestão insuficiente de ácidos graxos insaturados e o consumo excessivo de saturados sugere maior consumo de gordura animal em relação às fontes vegetais, agravando a RI e a DHGNA (CRISPIM; ELIAS; PARIS, 2016).

A suplementação da dieta com prebióticos, probióticos e simbióticos aumentou significativamente o índice fecal de bactérias não produtoras de urease (*Lactobacillus* e *Bifidobacterium*), reduzindo as bactérias patogênicas e promovendo redução significativa dos níveis da amônia plasmática. Desta forma, estão indicados na prevenção e no tratamento da DHGNA (ZHAO et al., 2004). Também, Tagliari et al. (2017) num estudo com ratos observaram que os simbióticos podem reduzir as aminotransferases hepáticas e a expressão da interleucina-6. No entanto, a histologia mostrou que os simbióticos não conseguiram prevenir a gravidade da DHGNA em ratos.

Abenavoli et al. (2017) no estudo que realizaram observaram que a dieta mediterrânea sozinha ou em associação com antioxidantes melhorou parâmetros antropométricos, perfil lipídico e reduziu a acumulação de gordura hepática e rigidez hepática. No entanto, os pacientes que receberam o suplemento antioxidante juntamente com a dieta mediterrânea, mostraram não apenas uma melhora significativa na sensibilidade à insulina, mas também uma redução mais consistente dos parâmetros antropométricos quando comparados aos pacientes que não receberam o complexo antioxidante. Estes resultados apoiam o benefício da suplementação antioxidante em pacientes com excesso de peso e DHGNA.

Jiang, Guo e Hai (2016) observaram uma diminuição significativa nos níveis de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, triglicerídeos e colesterol total em ratos tratados com licopeno. Além disso, o grupo tratado com licopeno exibiu uma redução da expressão do TNF- α e citocromo P450 2E1, bem como diminuição da infiltração de

gorduras no fígado.

Os pacientes com DHGNA devem ser submetidos à intervenções que promovam estilo de vida saudável e controle dos fatores de risco metabólicos associados à DHGNA. É recomendada a prática de atividade física por pelo menos 150 minutos por semana, visto que pode reduzir a quantidade de gordura no fígado (GALIZZI et al., 2011). Para a Organização Mundial da Saúde, um plano de exercícios moderados, três ou quatro vezes por semana, deve ser estimulado a fim de alcançar uma frequência cardíaca máxima de 60-75% para idade, visando, assim, melhorar a insulina e reduzir o peso (WGO, 2012).

Alam et al. (2016) realizaram um estudo para observar o efeito do medicamento Telmisartan em pacientes com DHGNA e verificaram que o mesmo melhorou a atividade histológica e a fibrose destes pacientes. Segundo Battler et al. (2003) a redução da fibrose poderia ser explicada pelo fato de que as células hepáticas expressam o sistema renina-angiotensina e sintetizam a angiotensina II. Assim, o Telmisartan agindo como um antagonista do receptor de angiotensina II poderia atenuar a progressão da fibrose hepática por inibição direta de células hepáticas ativadas.

Uto et al. (2005) em um estudo com modelo animal, revelaram que o medicamento pioglitazona podia diminuir a esteatose e a fibrose, reduzindo também os níveis de TNF- α , TGF- β e procolágeno, o que poderia ser útil nos doentes com DHGNA. Outro fármaco potencialmente útil é o ácido ursodesoxicólico, que possui vários mecanismos de ação que podem ser benéficos na DHGNA. Lindor et al. (2004) verificaram que pacientes que possuíam DHGNA e eram tratados com ácido ursodesoxicólico na dose de 13-15 mg/Kg/dia durante 2 anos, apresentavam melhoria das aminotransferases e da histologia, apesar desta melhoria ter sido verificada também no grupo placebo. Ainda, Zhu et al. (2015) em um estudo com ratos que apresentavam DHGNA e foram tratados com o medicamento fenofibrato, demonstraram que ocorreu a inibição da apoptose dos hepatócitos e melhora na inflamação hepática.

O presente estudo apresenta limitações no que tange ao número de artigos abordados, e as dificuldades encontradas para selecionarmos artigos com os objetivos especificamente voltados aos aspectos nutricionais nessas patologias.

O artigo traz como contribuições a discussão atualizada de uma frequente associação de comorbidades, cuja prevalência tem crescido nos últimos anos. No contexto que a mudança do estilo de vida é uma das principais terapias atribuídas tanto a DHGNA como a SM, a revisão desses aspectos e sua associação tornam-se fundamentais.

Destacamos a necessidade de mais estudos que envolvam as duas doenças, abordando maiores informações sobre ingestão de frutose, RI e o microbioma de pacientes com DHGNA e SM.

Conclusão

O presente estudo evidenciou que tanto a presença de SM, quanto as desordens associadas a esta patologia (obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia, hiperglicemia e inflamação) estão fortemente relacionadas à presença da DHGNA. Os estudos demonstraram prevalências de SM de até 81,4% nos indivíduos acometidos por DHGNA e que a

SM pode ser até três vezes mais comum em pacientes que possuem DHGNA. Tais achados sugerem que a DHGNA pode ser descrita como a manifestação hepática da SM.

Com a realização desta revisão podemos perceber que os estudos em sua maioria apontam que a melhoria da função hepática em pacientes com DHGNA e SM depende da mudança no estilo de vida. Principalmente no que tange aos aspectos nutricionais, a redução do consumo de frutose, carboidratos simples, gorduras saturadas e trans, com maior foco atual nos benefícios dos probióticos, simbióticos e no óleo de peixe.

Também o destaque é dado à ingestão de fibras, consumida em quantidades insuficientes pela maioria dos pacientes com DHGNA e SM. A prática de exercícios físicos e a redução de peso gradativa e não drástica também são apontadas como partes fundamentais do sucesso no tratamento dessas doenças. Enfim, orientações nutricionais adequadas são fundamentais para o tratamento dos pacientes.

Referências

- ABENAVOLI, L. et al. Effect of mediterranean diet and antioxidant formulation in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized study. **Nutrients**, v. 9, n. 8, p. 1-13, 2017.
- ALAM, S. et al. Effect of telmisartan on histological activity and fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis: a 1-year randomized control trial. **The Saudi Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 1, p. 69-76, 2016.
- BARROS, F. et al. Correlação da doença hepática gordurosa não alcoólica e síndrome metabólica em pacientes obesos mórbidos em preparo pré-operatório para cirurgia bariátrica. **ABCD, arquivos brasileiros de cirurgia digestiva**, São Paulo, v. 29, n. 4, p. 260-263, 2016.
- BATALLER, R. et al. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. **Gastroenterology**, v. 125, n. 1, p. 117-125, 2003.
- BRAVO, S. et al. Consumption of sucrose and high-fructose corn syrup does not increase liver fat or ectopic fat deposition in muscles. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 38, n. 6, p. 681-688, 2013.
- CAPANNI, M. et al. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. **Aliment Pharmacol Ther.** v. 23, n. 8, p. 1143-1151, 2006.
- CHAVES, G. V. et al. Associação entre doença hepática gordurosa não alcoólica e marcadores de lesão/função hepática com componentes da síndrome metabólica em indivíduos obesos classe III. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 3, p. 288-293, 2012.
- CRISPIM, F. G. S.; ELIAS, M. C.; PARISE, E. R. Consumo alimentar dos portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica: comparação entre a presença e a ausência de esteatoepatite não alcoólica e síndrome metabólica. **Revista**

de Nutrição, Campinas, v. 29, n. 4, p. 495-505, 2016.

FAN, J. G.; CAO, H. X. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 28, n. 4, p. 81-87, 2013.

FEROLLA, S. M. et al. Dietary patterns in Brazilian patients with nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. **Clinics**, São Paulo, v. 68, n. 1, p. 11-17, 2013.

FINELLI, C.; TARANTINO, G. What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease? **World Journal Gastroenterology**, v. 19, n. 6, p. 802-812, 2013.

GALIZZI, J. et al. **Doença hepática gordura não alcoólica, esteatohepatite e suas correlações**. Yendis, 2011.

GOMES, A. C. S.; JARDIM, B. G.; ALVES, M. A. R. Doença hepática gordurosa não alcoólica e síndrome metabólica: aspectos nutricionais. **Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa**, v. 1, n. 2, p. 76-86, 2014.

HUANG, M. A. et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. **Am J Gastroenterol**. v. 100, n. 5, p. 1072-1081, 2005.

JANG, E. C. et al. Comparison of efficacy of low-carbohydrate and low-fat diet education programs in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled study. **Hepatol Res**. v. 48, n. 3, p. e22-e29, 2017.

JIANG, W.; GUO, M. H.; HAI, X. Hepatoprotective and antioxidant effects of lycopene on non-alcoholic fatty liver disease in rat. **World J Gastroenterol**. v. 22, n. 46, p. 10180-10188, 2016.

LINDOR, K. D. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. **Hepatology**, v. 39, n. 3, p. 770-778, 2004.

LOPES-JARAMILLO, P. et al. Consenso Latino Americano de diabetes tipo 2 e síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 3, n. 7, p. 205-225, 2014.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVAO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto contexto - Enfermagem**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008.

PINTO, C. G. S. et al. Atividade física como fator de proteção para o desenvolvimento de esteatose hepática não alcoólica em homens. **Einstein**, v. 13, n. 1, p. 34-40, 2015.

PORTELA, C. L. M.; MELO, M. L. P.; SAMPAIO, H. A. C. Aspectos fisiopatológicos e nutricionais da doença hepática

gordurosa não-alcoólica (DHGNA). **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 28, n. 1, p. 54-60, 2013.

RATZIU, V. et al. A position statement of NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. **Journal of Hepatology**, v. 53, n. 2, p. 372-384, 2010.

SCHILD, B. Z.; SANTOS, L. N.; ALVES, M. K. Doença hepática gordurosa não alcoólica e sua relação com a síndrome metabólica no pré-operatório de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 2, p. 155-160, 2013.

SOOKOIAN, S. et al. Serum aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease are a signature of liver metabolic perturbations at the amino acid and Krebs cycle level. **The American journal of clinical nutrition**, v. 103, n. 2, p. 422-434, 2016.

SOUZA, M. R. et al. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 49, n. 1, p. 89-96, 2012.

TAGLIARI, E. et al. The impact of the use of symbiotics in the progression of nonalcoholic fatty liver disease in a rat model. **Arq Bras Cir Dig**. v. 30, n. 3, p. 211-215, 2017.

TARANTINO, G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome. **J Gastroenterol Hepato**, v. 22, n. 3, p. 293-303, 2007.

UTO, H. et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, pioglitazone, inhibits fat accumulation and fibrosis in the livers of rats fed a choline-deficient, l-amino acid-defined diet. **Hepatol Res**. v. 32, n. 4, p. 235-242, 2005.

VOS, M. B. et al. Correlation of vitamin E, uric acid, and diet composition with histologic features of pediatric NAFLD. **Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**, v. 54, n. 1, p. 90-96, 2012.

WGO. World Gastroenterology Organization Global Guideline. **Doença hepática gordurosa não alcoólica e esteatohepatite não alcoólica**, 2012.

YAMAZAKI, T. et al. Fish oil prevents sucrose-induced fatty liver but exacerbates high-safflower oil-induced fatty liver in ddY mice. **Hepatology**, v. 46, n. 6, p. 1779-1790, 2007.

YASUTAKE, K. et al. Nutrition Therapy for Liver Diseases Based on the Status of Nutritional Intake. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2012, p. 1-8, 2012.

YASUTAKE, K. et al. Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease. **World J Gastroenterol**. v. 20, n. 7, p. 1756-1767, 2014.

YUAN, F. et al. Fish oil alleviated high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease via regulating hepatic lipids

metabolism and metaflammation: a transcriptomic study.

Lipids Health Dis. v. 15, n. 20, p. 1-13, 2016.

YUNIANINGTIAN, D.; VOLKER, D. Nutritional aspects of non-alcoholic steatohepatitis treatment. **Nutr Diet.** v. 63, n. 2, p. 79-90, 2006.

ZHANG, J. et al. Association between serum free fatty acid levels and nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. **Scientific Reports**, v. 25, n. 4, p. 1-6, 2014.

ZHAO, H. Y. et al. Intestinal microflora in patients with liver cirrhosis. **Chin J Dig Dis.** v. 5, n. 2, p. 64-67, 2004.

ZHU, Y. et al. Effects of fenofibrate on hepatocyte apoptosis in nonalcoholic fatty liver. **Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.** v. 23, n. 9, p. 688-693, 2015.

Recebido em: 25/04/2017

Aceito em: 15/12/2017