

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS

Perfil nutricional e metabólico de mulheres obesas com doença hepática gordurosa não alcoólica após intervenção no estilo de vida

FRANCILENE DE MORAES FEITOZA

Cuiabá–MT
Novembro/2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS

Perfil nutricional e metabólico de mulheres obesas com doença hepática gordurosa não alcoólica após intervenção no estilo de vida

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biociências da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Mato Grosso para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Nutrição

Linha de Pesquisa: Metabolismo e Transdução de Sinais

Orientanda: Francilene de Moraes Feitoza

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Maria Helena Gaíva Gomes da Silva

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Maria Salete Ferreira Martins

Cuiabá–MT

Novembro/2012

Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.

F311p Feitoza, Francilene de Moraes.
Perfil nutricional e metabólico de mulheres obesas com doença hepática gordurosa não alcoólica após intervenção no estilo de vida / Francilene de Moraes Feitoza. -- 2012
xvi, 62 f. : il. ; 30 cm.

Orientadora: Maria Helena Gaíva Gomes da Silva.
Co-orientadora: Maria Salete Ferreira Martins.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Nutrição, Programa de Pós-Graduação em Biociências, Cuiabá, 2012.
Inclui bibliografia.

1. doença hepática gordurosa não alcoólica. 2. obesidade. 3. estilo de vida. 4. nutrição e metabolismo.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Maria Helena Gaíva Gomes da Silva




Assinatura

Prof. Dr. Everardo Magalhães Carneiro



Assinatura

Prof.^a Dr.^a Rosangela Maria Souza de Camargo



Assinatura

Prof.^a Dr.^a Vanessa Cristina Arantes

Assinatura

Cuiabá, 05 de outubro de 2012.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

Madre Teresa de Calcutá

À minha mãe maravilhosa Antônia Amélia de Moraes Filha e ao meu noivo Albert Ribeiro Teixeira, que sempre me apoiaram apesar da distância e da imensa saudade.

Dedico

AGRADECIMENTOS

À Deus, eu agradeço pela minha vida, por me iluminar, me proteger e me fazer capaz de passar esta etapa em minha vida.

À minha família, que sempre me apoiou e que apesar da distância e saudades me incentivou a prosseguir. Eu agradeço em especial minha mãezinha linda, que ao longo da vida me orientou e fez todo possível para que eu conseguisse conquistar os meus sonhos. Amo muito vocês.

Ao meu noivo Albert Ribeiro Teixeira, que apesar da distância e imensa saudades sempre me incentivou, deu forças e me ajudou a concluir esta etapa em minha vida. Eu te amo muito.

Aos meus tios queridos Maria Elizena Amélia de Noronha e Cícero Clementino de Noronha e aos meus primos Jean Carlos e Junio César agradeço pela acolhida, por dividirem o lar comigo quando vim para Cuiabá em busca de minhas realizações. Vocês fazem parte desta conquista.

Às minhas queridas amigas da faculdade, Ana Cristina Wagner, Camila da Costa Mizael de Paula, Mariana Senhorino Teschke e Thaíssy Uanna das Neves Damian, eu agradeço, pois desde a graduação já me incentivavam a buscar o que eu almejava.

À minha grande amiga Andréia Lima Tomé Melo por sempre acreditar que eu seria capaz de concluir este trabalho. Eu agradeço.

À Professora Doutora Maria Helena Gaíva Gomes da Silva, eu agradeço, por ter me dado oportunidade para realizar este sonho e pelos ensinamentos passados. Esta etapa está se concretizando graças à sua orientação que vem desde a graduação, quando permitiu que eu fizesse parte de sua equipe como aluna de iniciação científica. Muito obrigada.

À Professora Doutora Maria Salete Ferreira Martins, eu agradeço pelas contribuições e esclarecimentos neste trabalho e por sua simpatia extrema.

À nutricionista e mestre Graciane Catarina Batista Magalhães, eu agradeço pela amizade e pelas importantes contribuições para a concretização deste trabalho.

Aos Professores do Curso de Pós-Graduação em Biociências da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Mato Grosso/FANUT/UFMT. Agradeço pelos ensinamentos ao longo do curso.

Aos Professores Doutores Regina Maria Veras Gonçalves da Silva, Márcia Gonçalves Ferreira Lemos dos Santos, Márcia Queiroz Latorraca e Carlos Henrique Fregadolli, eu agradeço pelos esclarecimentos relativos à Bioestatística.

À nutricionista Keyla Aparecida Pontes Lopes Dias, eu agradeço muito, pela atenção, carinho, por dividir seu local de trabalho e pelo auxílio na realização deste trabalho, sendo pela concessão dos pedidos de exames ou pela entrega dos mesmos para as pacientes, permitindo assim que eu conseguisse realizar outras etapas deste trabalho.

Aos técnicos do Ambulatório de Nutrição do Hospital Universitário Júlio Muller/HUJM/UFMT, agradeço pelo carinho e atenção recebida no período da coleta de dados.

À Silvana Salomão Cury e equipe do Laboratório de Patologia Clínica do HUJM/UFMT, em especial a técnica Edna Maria Silva de Magalhães, eu agradeço pela atenção e auxílio nas etapas de coleta de soro e realização das análises bioquímicas incluídas no estudo.

Ao Professor Doutor Anselmo Verlangieri Carmo da Faculdade de Ciências Médicas/UFMT, eu agradeço pela realização dos exames de ultrassonografia em todas as mulheres participantes do estudo.

Aos técnicos do Laboratório de Avaliação Biológica de Alimentos/LABA/FANUT/UFMT, Celso Roberto Afonso e a nutricionista e mestre Sílvia Regina de Lima Reis. Agradeço, pela amizade, acolhida, ensinamentos e atenção dados durante o período das análises bioquímicas.

Às nutricionistas, mestrandas do Curso de Pós-Graduação em Biociências, FANUT/UFMT, Lunara da Rosa Campos, Ana Flávia Amorim Scholze e Daniela Alves de Oliveira. Agradeço pela importante participação nas análises bioquímicas realizadas no LABA.

À Professora Doutora Nair Honda Kawashita e equipe do Laboratório de Bioquímica do Instituto de Ciências Exatas e da Terra/UFMT, em especial aos alunos de Pós-Graduação,

Suélem Aparecida de França, Mayara Peron Pereira e Emanuele Batistela. Agradeço pela atenção e auxílio na etapa final das análises bioquímicas.

Aos colegas do curso de Pós-Graduação em Biociências, FANUT/UFMT. Agradeço pelo convívio e troca de conhecimentos.

Aos nutricionistas, Ana Paula Muraro doutoranda do Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental da Universidade do Estado do Rio de Janeiro e Paulo Rogério Melo Rodrigues doutorando do Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Agradeço pelos esclarecimentos relativos à Bioestatística.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Agradeço pela concessão da bolsa de mestrado, a qual facilitou a conclusão deste trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Mato Grosso (FAPEMAT). Agradeço pelo apoio financeiro ao projeto.

Às mulheres participantes do estudo. A minha gratidão, pois sem elas este estudo não seria possível.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
LISTA DE TABELAS.....	xiv
LISTA DE FIGURAS.....	xv
RESUMO.....	xvi
1. INTRODUÇÃO.....	17
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1 Definição e Epidemiologia.....	18
2.2 Fisiopatologia.....	20
2.3 Consumo Alimentar.....	23
2.4 Estratégias de tratamento.....	25
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
4. OBJETIVOS.....	40
4.1 Objetivo Geral.....	40
4.2 Objetivos Específicos.....	40
5. ARTIGO.....	41
CAPA.....	41
ABSTRACT.....	42
INTRODUCTION.....	43
PATIENTS AND METHODS	44
Study design.....	44
Study measurements.....	44
Interview.....	44
Anthropometric measurements and body composition.....	45
Biochemical tests.....	46

Clinical examination.....	47
Imaging examination.....	47
Intervention.....	48
Statiscal analysis.....	48
RESULTS.....	49
DISCUSSION.....	50
ACKNOWLEDGMENTS.....	54
REFERENCES.....	54
TABLES AND FIGURES.....	61
ANEXOS.....	67
ANEXO 1 – Termo de Consentimento.....	68
ANEXO 2 – Protocolo de avaliação.....	69
ANEXO 3 – Termo de Aprovação Ética de Projeto de Pesquisa.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS

AGL	Ácido graxo livre
ALT	Alanina aminotransferase
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
AV	Adiposidade visceral
BMI	Body mass index
CRP	C-reactive protein
Diastolic BP	Diastolic blood pressure
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
EHNA	Esteatohepatite não alcoólica
Elisa	Enzyme-linked immunosorbent assay
FFQ	Food frequency questionnaire
GGT	Gamma-glutamyltransferase
HDL	High density lipoprotein
HOMA-IR	Homeostatic model assessments insulin resistance
IL-6	Interleucina 6
IL-6	Interleukin 6
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Low density lipoprotein
AGMI	Ácido graxo monoinsaturado

NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease
AGPI	Ácido graxo poliinsaturado
QFA	Questionário de frequência alimentar
QUICKI	Quantitative insulin sensitivity check index
RI	Resistência à insulina
SA	Subcutaneous adiposity
SEM	Standard error of mean
SM	Síndrome metabólica
Systolic BP	Systolic blood pressure
SPSS	Statistical Package for the Social Science
TAG	Triacilglicerol
TAG	Triacylglycerol
TC	Total cholesterol
TNF-α	Fator de necrose tumoral- α
TNF-α	Tumor necrosis factor- α
US	Ultrassonografia
US	Ultrasound
VA	Visceral adiposity
VLDL	Very low density lipoprotein
WC	Waist circumference
WHR	Waist-to-hip ratio

LISTA DE TABELAS

Table 1. Anthropometric and clinical analysis of NAFLD and Control groups at baseline and after 6 months.....	49
Table 2. Biochemical analysis of NAFLD and Control groups at baseline and after 6 months.....	50
Table 3. Correlations analyses.....	52

LISTA DE FIGURAS

Figure 1. Frequency (%) of steatosis (NAFLD) and normal liver (Control) in obese women at baseline and after 6 months.....	48
Figure 2. Frequency (%) of food intake in NAFLD and Control groups at baseline and after 6 months	51
Figure 3. Visceral and subcutaneous adiposity, IL-6 and TNF- α cytokines in NAFLD and Control groups.....	53

RESUMO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) tem alta prevalência em indivíduos obesos e o principal tratamento recomendado é a modificação no estilo de vida. Avaliou-se 61 mulheres obesas por medidas antropométricas, bioquímicas, clínicas e de imagem, no início e após seis meses de tratamento, constituído de orientações para mudanças no estilo de vida e, após diagnóstico de esteatose hepática foram divididas em grupos DHGNA e Controle. O consumo alimentar foi aferido pelo Questionário de Frequência Alimentar e, em ambos os grupos, não foram encontradas diferenças na ingestão alimentar após seis meses, porém houve tendência de menor consumo de gorduras, açúcares e doces. O grupo DHGNA apresentou redução no peso corporal, na circunferência de cintura e no percentual de esteatose hepática. Em ambos os grupos ocorreram redução na adiposidade visceral e subcutânea (AV, AS) bem como nas citocinas TNF- α e IL-6, enquanto a leptina permaneceu elevada e a adiponectina reduzida durante o estudo. No grupo Controle a AS apresentou correlação com o peso corporal e a AV com o TNF- α , enquanto no grupo DHGNA, houve forte correlação entre AV com o peso corporal e IMC, entre AS com pressão arterial sistólica e diastólica e entre IL-6 com leptina. A proteína C-reativa manteve-se elevada e associou-se com o peso corporal nesse grupo. Durante o estudo ambos os grupos mantiveram elevada resistência e baixa sensibilidade à insulina, sendo mais pronunciado no grupo DHGNA. Os resultados mostram que mesmo pequenas mudanças no estilo de vida podem melhorar o perfil nutricional e metabólico de mulheres obesas com DHGNA.

Palavras chave: doença hepática gordurosa não alcoólica, obesidade, estilo de vida, nutrição e metabolismo.

1. INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é considerada a causa mais comum de doença hepática no mundo, sendo a esteatose o fator patológico de maior prevalência (Vernon et al. 2011). Essa hepatopatia é uma das causas mais comuns de elevação das enzimas hepáticas e a sua ocorrência na população está relacionada com a obesidade, diabetes tipo 2 e dislipidemia (Angulo 2002). A obesidade é reconhecida como uma doença complexa que se manifesta tanto por origem genética como por fatores ambientais, os quais incluem hábitos alimentares errôneos e sedentarismo (Kim et al. 2010).

Alguns estudos sugerem que os hábitos alimentares influenciam no desenvolvimento da DHGNA, sendo que o consumo de dieta rica principalmente em carboidratos (Solga et al. 2004) e/ou gordura saturada e colesterol e pobre em fibras e antioxidantes, predisporia à doença (Musso et al. 2003). De acordo com Zelber-Sagi et al. (2007) pacientes com DHGNA apresentam consumo mais elevado de refrigerantes e carnes vermelhas e reduzida ingestão de peixes ricos em ácidos graxos ômega-3. Além desses fatores, a interação entre algumas adipocinas tais como adiponectina, leptina, resistina, fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6), tem papel importante na patogênese e na gravidade da doença (Tsochatzis et al. 2009).

Estudos de intervenção apontam que o tratamento usual da DHGNA inclui mudança nos hábitos de vida, com redução gradual do peso corporal e estímulo à prática de atividade física (Ueno et al. 1997; Thoma et al. 2011), o que favorece a melhora nos níveis séricos das enzimas hepáticas, a redução da infiltração gordurosa no fígado, do grau de inflamação e de fibrose (Dixon et al. 2004; Zelber-Sagi et al. 2011). Além disso, os agentes sensibilizadores de insulina (metformina, tiazolidinedionas) e os antioxidantes também são indicados como estratégias de tratamento (Tsochatzis & Papatheodoridis 2011).

Assim, o objetivo deste estudo foi investigar o perfil nutricional e metabólico de mulheres obesas com DHGNA após intervenção no estilo de vida.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Definição e Epidemiologia

A DHGNA abrange um amplo espectro histológico variando de esteatose hepática simples (acúmulo de lipídios nos hepatócitos), para esteatohepatite não alcoólica (EHNA), um processo necroinflamatório que pode ou não estar associado com fibrose e cirrose (Krawczyk et al. 2010). Para o diagnóstico da doença, o acúmulo de triacilglicerol (TAG) nos hepatócitos deve exceder 5% do peso do fígado (Angulo 2007) em indivíduos com ingestão alcoólica inferior a 20g/dia (Dowman et al. 2011).

A prevalência estimada da DHGNA na população em geral varia de 3-37% predominando a taxa em torno de 30% (Levene & Goldin 2012). A frequência aumenta em indivíduos obesos (57-74%), podendo atingir mais de 90% em casos de obesidade mórbida (Angulo 2002). Em pacientes diabéticos a frequência varia de 34% a 74% e tende a se elevar com o avanço da idade. Entretanto, pode ser encontrada em crianças, em taxas crescentes, atingindo até 5% destas com peso normal, 38% de obesas, e 48% de portadoras de diabetes tipo 2 (Stefan et al. 2008).

Na população dos Estados Unidos foi relatada uma frequência que variou conforme a etnia (45% em hispânicos, 33% em brancos e 24% em negros) e o gênero (42% em homens brancos, 24% em mulheres brancas) (Browning et al. 2004). Além disso, foi evidenciado nesse país nos últimos anos, um aumento nas taxas de prevalência da doença de 17% para 33% (McCullough 2011). Em vários países asiáticos, incluindo China, Coreia e Japão, as taxas de prevalência estão em torno de 10-29% (Chituri et al. 2007). Na Índia atinge de 9% a

32% da população e a prevalência aumenta com a obesidade e o diabetes (Duseja 2010) e na Itália a doença atinge aproximadamente 25% da população (Bedogni et al. 2005).

No Brasil a prevalência atual da DHGNA não é estabelecida. Porém, o perfil clínico-epidemiológico foi analisado através de um estudo multicêntrico que envolveu 1280 pacientes de várias regiões do país. Os dados mostraram que a doença é em geral assintomática e mais frequente em homens. Nos indivíduos avaliados, encontrou-se prevalência de dislipidemia em 66,8%, obesidade em 44,7% e diabetes em 22,7% e, ainda, 41,3% apresentaram síndrome metabólica (SM) (Cotrim et al. 2011; Souza et al. 2012). Entretanto, estudos anteriores realizados no país encontraram prevalência de 41,5% em 217 mulheres obesas do nordeste (Araújo et al. 1998) e 19,2% em um grupo de indivíduos estudados no sudeste (Parise et al. 2003). Narciso-Chiavon et al. (2010) encontraram prevalência da doença em 40% de 94 indivíduos que apresentaram índice de massa corporal (IMC) médio de $29,6 \pm 4,6$ Kg/m². Em outro estudo, avaliando 181 adolescentes obesos brasileiros foi encontrada a prevalência de 45,3%, sendo mais acometidos os adolescentes do sexo masculino (57,3%) (Dâmaso et al. 2008).

A biópsia hepática é considerada o método padrão ouro para o diagnóstico da DHGNA, pois é o único método capaz de distinguir entre esteatose simples, EHNA e fibrose (Pettinelli et al. 2011). No entanto, esse procedimento é limitado por sua natureza invasiva, tornando-se inadequado para avaliações em série e pelos possíveis erros de amostragens (Cobbald et al. 2012). Por outro lado, técnicas de imagem tais como ultrassonografia (US), tomografia computadorizada e ressonância magnética podem confirmar a presença de esteatose hepática com um elevado grau de precisão (Pettinelli et al. 2011).

A US do fígado tem sido aceita como uma técnica alternativa que serve de triagem inicial para detectar infiltração de gordura hepática, sendo a técnica mais comumente usada para o diagnóstico da esteatose hepática (Schwenzer et al. 2009; Bellentani et al. 2010).

Embora esta técnica tenha sensibilidade para detecção de esteatose de 60-94% e especificidade de 88-95%, a US tem como vantagens não ser invasiva, ser de baixo custo, além de ser disponível em quase todos os centros e, portanto, pode ser considerado um bom método para o rastreamento da doença (Saadeh et al. 2002; Charatcharoenwitthaya & Lindor 2007; Schwenzer et al. 2009). Além disso, mostra-se eficaz na constatação de DHGNA em pacientes obesos (Mottin et al. 2004) e, ainda, pode ser utilizada para estratificação de risco para síndrome metabólica (SM) e diabetes em indivíduos com DHGNA (Wang et al. 2012).

2.2 Fisiopatologia

Acredita-se que a resistência à insulina (RI), o estresse oxidativo e uma cascata inflamatória desempenham um papel essencial na patogênese e na progressão da DHGNA. Na RI as células adiposas e musculares preferencialmente oxidam lipídios, liberando ácidos graxos livres (AGL), sendo estes captados pelo fígado resultando em esteatose (Lewis & Mohanty 2010).

A distribuição da gordura corporal também desempenha um papel importante na patogênese dessa doença. Um estudo de Koda et al. (2007) avaliando o papel da adiposidade visceral (AV) na ocorrência da DHGNA mostrou ser esse tipo de adiposidade o fator mais importante para o desenvolvimento de esteatose hepática. O excesso de gordura intra-abdominal em particular, pode ser determinante chave na sua ocorrência, devido a sua forte associação com RI, e possivelmente, como uma fonte de AGL (Utzschneider & Kahn 2006; Souza et al. 2012). Em condições fisiológicas ou de homeostase, a insulina estimula a esterificação dos AGL e o armazenamento de TAG no tecido adiposo. Quando se desenvolve RI, os AGL são deslocados inadequadamente para outros tecidos, incluindo o fígado (Levene & Goldin 2012).

Anteriormente acreditava-se que a finalidade do tecido adiposo era simplesmente como depósito de gordura, porém esse tecido passou a ser considerado um órgão endócrino e

um regulador chave da ingestão energética, do metabolismo e da inflamação (Bulló et al. 2007). O tecido adiposo secreta um grande número de proteínas, chamadas adipocinas, que agem de forma autócrina, parácrina ou endócrina, para controlar várias funções metabólicas (Greenberg & Obin 2006), e estas adipocinas têm um papel importante no desenvolvimento e na progressão da DHGNA (Tsochatzis et al. 2009).

A adiponectina é uma proteína expressa exclusivamente pelo tecido adiposo, considerada uma adipocina anti-inflamatória (Pajvani et al. 2003; Tsochatzis et al. 2009), sua expressão diminui à medida que o tecido adiposo aumenta (Greenberg & Obin 2006). Esta adipocina é reconhecida pelos efeitos protetores na sensibilidade à insulina, atuando assim contra a RI (Polyzos et al. 2010). Estudos apontam sua correlação negativa com a RI (Jarrar et al. 2008), o IMC, a gordura corporal, insulina de jejum e TAG (Polyzos et al. 2010). Alguns estudos relatam que baixos níveis de adiponectina estão associados a uma maior gravidade da inflamação hepática, tanto em modelos animais ou em humanos, e a sua reposição em ratos resultou em melhoria significativa na esteatose e na inflamação (Xu et al. 2003; Targher et al. 2006). A expressão da adiponectina pode ser inibida pelo TNF- α e pela IL-6, sendo que estas se apresentam elevadas na obesidade e na DHGNA (Brunn et al. 2003).

Diversos estudos apontam a importância da adiponectina na evolução da DHGNA. Hipoadiponectinemia e elevação da AV foram fatores determinantes para o desenvolvimento de DHGNA em japoneses (Kamada et al. 2009). Indivíduos com EHNA mostraram menores níveis de adiponectina quando comparados com seus controles (indivíduos com esteatose simples) sem ter relação com RI (Hui et al. 2004). Um estudo recente desenvolvido por Magalhães (2011) observou hipoadiponectinemia em um grupo de 40 mulheres obesas avaliadas, sendo que os menores níveis dessa adipocina foram detectados no grupo com DHGNA.

A leptina é produzida e secretada na circulação principalmente pelo tecido adiposo e a sua síntese e liberação é diretamente proporcional à massa de tecido adiposo (Friedman & Halaas 1998; Hijona et al. 2010). Esse hormônio tem como função regular a ingestão alimentar, por meio da ativação de vias anorexigênicas no hipotálamo, e o gasto energético (Stanley et al. 2005). No fígado, inibe a produção de glicose e a lipogênese *de novo* e, ao mesmo tempo, induz a oxidação de ácidos graxos. Esta adipocina também induz a captação de glicose e a oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético, impedindo assim o acúmulo de lipídios em tecidos não adiposos e aumentando a sensibilidade à insulina (Polyzos et al. 2011).

A leptina tem sido considerada um hormônio antiesteatótico protegendo tecidos não adiposos, inclusive o fígado, do acúmulo de gordura e da lipotoxicidade (Lee et al. 2001). No entanto, pacientes com obesidade frequentemente apresentam esteatose hepática, apesar de mostrarem níveis elevados de leptina, sugerindo um estado de resistência hepática a esta adipocina (Considine et al. 1996; Marra & Bertoloni 2009). De acordo com Qureshi & Abrams (2007) a hiperleptinemia está diretamente relacionada com a gravidade da esteatose hepática, contribuindo inicialmente com o desenvolvimento da RI, para posterior instalação do quadro clínico de esteatose. Além disso, no fígado, a leptina parece ter um papel pró-inflamatório e é considerada mediadora essencial de fibrose hepática, além de poder estar associada ao desenvolvimento de EHNA (Tsochatzis et al. 2009).

O TNF- α é considerado um mediador inflamatório, sendo produzido principalmente por macrófagos presentes no tecido adiposo (Weisberg et al. 2003; Matherly & Puri 2012). Segundo estudos descritos por Wree et al. (2011), o TNF- α é um fator importante para a ocorrência da DHGNA e sua progressão para formas mais graves. A expressão de TNF- α está aumentada na obesidade e diminuída com a perda de peso corporal, melhorando a

sensibilidade à insulina. TAG e AGL parecem exercer forte influência na indução da expressão de TNF- α (Frühbeck et al. 2001).

A IL-6 é uma citocina multifuncional secretada pelos adipócitos e também por células endoteliais e imunológicas (Frühbeck et al. 2001; Tsochatzis et al. 2009). Possui ação endócrina e pró-inflamatória, sendo que seus níveis apresentam-se aumentados na obesidade e reduzidos com a redução de peso corporal, sendo também considerado um marcador de RI (Costa & Duarte 2006). A expressão da IL-6 no tecido adiposo de obesos é dez vezes maior que em indivíduos magros (Greenberg & Obin 2006; Hijona et al. 2010), e o tecido adiposo visceral produz e secreta três vezes mais IL-6 do que o subcutâneo (Fried et al. 1998). O papel dessa citocina em patologias do fígado é muito complexo e a sua participação no desenvolvimento de DHGNA permanece incerta (Braunersreuther et al. 2012). Um estudo avaliando o papel das citocinas na patogênese e progressão dessa doença evidenciou uma correlação positiva entre RI e IL-6, sendo que os níveis dessa citocina aumentaram significativamente com a gravidade da DHGNA (Das & Balakrishnam 2011).

2.3 Consumo Alimentar

O consumo alimentar pode ser avaliado por diferentes métodos de inquéritos dietéticos, sendo que o Questionário de Frequência Alimentar (QFA) é um dos mais utilizados para essa medida (Vasconcelos 2007). Este método é geralmente aplicado em estudos para investigar a relação entre o consumo alimentar e o desenvolvimento de doenças (Cade et al. 2002). O QFA possui como vantagens o baixo custo, a rápida aplicação, além de ser objetivo e adaptável à população alvo (Slater et al. 2003). Porém, também apresenta limitações, tais como a dependência da memória dos entrevistados sobre hábitos alimentares passados, a menor acurácia na quantificação da ingestão alimentar, e não estima o consumo absoluto, pois nem todos os alimentos consumidos pelo indivíduo podem constar na lista (Fisberg et al.

2009) e, ainda, aspectos como idade, grau de escolaridade e origem étnica, podem interferir na validade das informações coletadas pelo QFA (Kristal et al. 1997).

A principal causa do ganho de peso exacerbado parece ser o desequilíbrio entre a ingestão alimentar e o gasto energético. De acordo com Seidell (1998) e Zelber-Sagi et al. (2007) esse desequilíbrio ocorre frequentemente quando o consumo de fontes de energia com predominância de alimentos ricos em gordura saturada e açúcares prevalece sobre o gasto energético. Estudos em humanos e em modelos animais sugerem que fatores dietéticos podem provocar a infiltração gordurosa e a peroxidação lipídica em vários tipos de doenças hepáticas, incluindo a DHGNA (Nseir et al. 2010). Nesse contexto, a descrição de investigações em humanos (Puri et al. 2007) e em animais (Buettner et al. 2006) mostraram diferenças significativas na injúria hepática relacionada aos tipos de ácidos graxos consumidos e, por outro lado, mostraram que diferentes tipos de gorduras da dieta também podem prevenir a ocorrência de DHGNA.

Relatos atuais mostram que o ácido graxo monoinsaturado (AGMI) pode conferir melhor perfil lipídico e redução na RI (Zelber-Sagi et al. 2011). Entretanto, os ácidos graxos poliinsaturados (AGPI) ômega-3 têm sido os mais estudados. Em pesquisas experimentais dietas ricas neste tipo de gordura mostraram melhora na sensibilidade à insulina em ratos, acompanhado de redução no conteúdo de TAG intra-hepático e melhora da EHNA (Zelber-Sagi et al. 2011).

A disponibilidade reduzida de AGPI na dieta pode também contribuir para a ocorrência de esteatose, favorecendo a síntese de lipídios sobre a oxidação e a exportação. Em pacientes com DHGNA uma depleção relativa de AGPI, particularmente os de cadeia longa das classes ômega-3 e 6, tem sido observada (Araya et al. 2004). Zelber-Sagi et al. (2007) relataram menor consumo de peixes ricos em ômega-3 nos portadores de DHGNA e maior

ingestão de refrigerantes e carnes, o que se associou com um risco aumentado de DHGNA, independente da idade, sexo e IMC.

É sugerida uma ligação entre o consumo excessivo de frutose com a dislipidemia, RI e deposição de lipídios no fígado. Dieta rica em frutose pode estimular o acúmulo de lipídios hepáticos e, ainda, diminuir a sensibilidade à insulina, podendo isso ser explicado por ser a frutose considerada um fator estimulante da lipogênese hepática *de novo* (Lê et al. 2009). Em estudo de Ouyang et al. (2008) foi observado que os indivíduos que relataram maior consumo de frutose (principalmente derivada do xarope de milho) em bebidas açucaradas, faziam parte do grupo com DHGNA, sendo que estes consumiram duas vezes mais frutose quando comparados aos controles.

2.4 Estratégias de tratamento

Relatos da literatura mostram claramente que a modificação no estilo de vida envolvendo a restrição alimentar e a prática de atividade física, reduz o peso corporal e promove a melhora no quadro clínico da DHGNA, desde que a redução alcance entre 6,5-10% (Johnson & George 2010). E, também, em estudo com pacientes pediátricos foi evidenciado que a perda de peso moderada pode melhorar o IMC e os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), reduzir a infiltração de gordura no fígado e a necroinflamação (Nobili et al. 2008). Entretanto, outros estudos demonstraram que mesmo reduções modestas no peso (<5%) podem conferir benefícios para indivíduos com a doença (Osland et al. 2007; Browning et al. 2011) e melhorar os indicadores de RI (Nobili & Sanyal 2012).

Portanto, as mudanças no estilo de vida por si só já representam uma opção terapêutica eficaz (Nobili & Sanyal 2012). Um estudo de Chen et al. (2008) mostrou que as modificações no estilo de vida em um grupo tratado com dieta associada a exercício físico e, outro grupo, tratado somente com exercício, foram eficazes para melhorar os índices antropométricos, a

sensibilidade à insulina, a esteatose hepática e a aptidão física, em pacientes com diagnóstico de DHGNA. No entanto, somente os pacientes do primeiro grupo (dieta + exercício físico) apresentaram melhora na bioquímica hepática. E, outro estudo conduzido por Catalano et al. (2008) também comprovou a melhora da doença em pacientes que participaram de intervenção associando a modificação nos hábitos alimentares com a prática de atividade física.

Federico et al. (2006) observaram que as modificações no estilo de vida dos indivíduos com DHGNA que incluem dieta com baixo teor de gordura associada ao exercício físico podem promover melhora nos níveis das enzimas hepáticas, do colesterol e redução nas citocinas inflamatórias IL-6, IL-8 e TNF- α . No entanto, de acordo com Harrison (2006) uma rápida perda de peso obtida através de restrição energética severa ou de cirurgias bariátricas pode desencadear aumento da inflamação portal ou lobular do fígado.

No Brasil vários estudos têm sido desenvolvidos com o objetivo de avaliar a terapia de modificação no estilo de vida de indivíduos com DHGNA. Elias et al. (2010), avaliando indivíduos que passaram por intervenção nutricional com restrição alimentar por um período de seis meses encontraram redução na AV, com consequente melhora da esteatose hepática.

Outro estudo prospectivo de intervenção envolvendo adolescentes brasileiros obesos com e sem o diagnóstico de DHGNA, que foram submetidos à terapia interdisciplinar durante doze meses (de Piano et al. 2010), observou redução de 35% para 25% na ocorrência da doença. Ambos os grupos reduziram a ingestão energética e de macronutrientes, acompanhada de redução no peso corporal e de outros parâmetros antropométricos, assim como de melhora nos indicadores bioquímicos. Porém, o grupo obeso sem DHGNA, apresentou melhor evolução nos parâmetros avaliados, quando comparado ao grupo com a doença, sugerindo que a presença da DHGNA pode favorecer a piora da condição metabólica (de Piano et al. 2010). Em outro estudo, a intervenção multidisciplinar durante um ano promoveu a redução de peso

corporal, de gordura visceral e subcutânea. Correlação positiva foi observada entre TNF- α e IL-6 com AV e correlação negativa entre TNF- α e IL-6 com adiponectina, em adolescentes obesos (Lira et al. 2011).

Em pesquisas recentes tem sido evidenciado que alterações na composição alimentar, sem necessariamente reduzir a ingestão energética, pode ser uma alternativa considerada mais realista e viável para o tratamento de pacientes com DHGNA, devido à dificuldade destes em perder e manter o peso corporal por um longo período (Zelber-Sagi et al. 2011). Também tem sido relatadas intervenções com uso de agentes sensibilizadores de insulina com objetivo de prevenir a progressão da intolerância à glicose e o surgimento de diabetes tipo 2, fatores estes associados ao surgimento e progressão da DHGNA (Van Wagner & Rinella 2011).

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002; 346(16): 1221-31.

Angulo P. GI Epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25(8): 883–89.

Araya J, Rodrigo R, Videla LA, Thielemann L, Orellana M, Pettinelli P, Poniachik J. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n - 6/n - 3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci*. 2004; 106(6): 635-43.

Araújo LMB, Oliveira DA, Nunes DS. Liver and biliary ultrasonography in diabetic and non-diabetic obese women. *Diabetes Metab*. 1998; 24(5): 458-62.

Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005; 42: 44-52.

Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010; 28(1): 155-61.

Braunersreuther V, Viviani GL, Mach F, Montecucco F. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2012; 28(18): 727-35.

Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Jonathan C. Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of Hepatic Steatosis in an Urban Population in the United States: Impact of Ethnicity. *Hepatology*. 2004; 40(6): 1387–95.

Browning JD, Baker JA, Rogers T, Davis J, Satapati S, Burgess SC. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93(5): 1048-52.

Brunn JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 285 (3): E527-33.

Bulló M, Casas-Agustench P, Amigó-Correig P, Aranceta J, Salas-Salvado J. Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. *Public Health Nutr.* 2007; 10(10A): 1164-72.

Buettner R, Parhofer KG, Woenckhaus M, Wrede CE, Kunz-Schughart LA, Schölmerich J, Bollheimer LC. Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types. *J Mol Endocrinol.* 2006; 36(3): 485-501.

Cade J, Thompson R, Burley V, Warm D. Development, validation and utilisation of food-frequency questionnaires - a review. *Public Health Nutr.* 2002. 5(4): 567-87.

Catalano D, Trovato GM, Martines GF, Randazzo M, Tonzuso A. Bright liver, body composition and insulin resistance changes with nutritional intervention: a follow-up study. *Liver Int.* 2008; 28(9): 1280-87.

Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2007; 11(1): 37-54.

Chen SM, Liu CY, Li SR, Huang HT, Tsai CY, Jou HJ. Effects of therapeutic lifestyle program on ultrasound-diagnosed nonalcoholic fatty liver disease. *J Chin Med Assoc.* 2008; 71(11): 551-58.

Chitturi S, Farrell GC, Hashimoto E, Saibara T, Lau GK, Sollano JD. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-pacific region: definitions and overview of proposed guidelines. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22(6): 778–87.

Cobbold JFL, Patel D, Taylor-Robinson SD. Assessment of inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease by imaging-based techniques. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27(8): 1281-92.

Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bouter TL, Caro JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996; 334(5): 292-95.

Costa OV, Duarte JS. Tecido adiposo e adipocinas. *Acta Med Port.* 2006; 19: 251-56.

Cotrim HP, Parise ER, Oliveira CPMS, Leite N, Martinelli A, Galizzi J, Silva RC, Mattos A, Pereira L, Amorim W, Ivantes C, Souza F, Costa M, Maia L, Pessoa M, Oliveira F. Nonalcoholic fatty liver disease. Clinical and histological profile. *Ann Hepatol.* 2011; 1(1): 33-37.

Das SK, Balakrishnan V. Role of cytokines in the pathogenesis of non-alcoholic Fatty liver disease. *Indian J Clin Biochem.* 2011; 26(2): 202-09.

Damaso AR, Prado WL, de Piano A, Tock L, Caranti DA, Lofrano MC, Carnier J., Cristofalo DJM, Lederman H, Tufik S, Mello MT. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease prevalence and visceral fat in obese adolescents. *Dig Liver Dis.* 2008; 40(2): 132–39.

de Piano A, Tock L, Carnier J, Oyama LM, Nascimento CMO, Martinz AC, Foschini D, Sanches PL, Ernandes RMY, Mello MT, Tufik S, Dâmaso AR. Negative correlation between neuropeptide Y/agouti-related protein concentration and adiponectinemia in nonalcoholic

fatty liver disease obese adolescents submitted to a long-term interdisciplinary therapy. *Metabolism*. 2010; 59(5): 613-19.

Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology*. 2004; 39(6): 1647-54.

Dowman JK, Armstrong MJ, Tomlinson JW, Newsome PN. Current therapeutic strategies in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13(8): 692-02.

Duseja A. Nonalcoholic fatty liver disease in India - a lot done, yet more required! *Indian J Gastroenterol*. 2010; 29(6): 217-25

Elias MC, Parise ER, Carvalho L, Szejnfeld D, Netto JP. Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition*. 2010; 26(11-12): 1094-99.

Federico A, Trappoliere M, Loguercio C. Treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease: current views and perspectives. *Dig Liver Dis*. 2006; 38(11): 789-801.

Fisberg RM, Marchiori DML, Colucci ACA. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009; 53(5): 617-24.

Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(3): 847-50.

Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998; 395: 763-70.

Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280(6): E827-47.

Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(2): 461S–65S.

Harrison AS. New treatments for nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2006; 8(1): 21-29.

Hijona E, Hijona L, Arenas J, Bujanda L. Inflammatory mediators of hepatic steatosis. *Mediators Inflamm.* 2010; 837419, 7 p.

Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J: Beyond insulin resistance in NASH: TNF- α or adiponectin? *Hepatology.* 2004; 40(1): 46–54.

Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, Fang Y, Elariny H, Goodman Z, Chandhoke V, Younossi ZM. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27(5): 412-21.

Johnson NA, George J. Fitness versus fatness: moving beyond weight loss in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010; 52(1): 370-81.

Kamada Y, Nakamura T, Funahashi T, Ryo M, Nishizawa H, Okauchi Y, Fukushima J, Yoshida Y, Kiso S, Shimomura I, Hayashi N. Visceral Obesity and Hypoadiponectinemia are Significant Determinants of Hepatic Dysfunction An Epidemiologic Study of 3827 Japanese Subjects. *J Clin Gastroenterol.* 2009; 43(10): 995–1000.

Kim CH, Kallman JB, Bai C, Pawloski L, Gewa C, Arsalla A, Sabatella ME, Younossi ZM. Nutritional assessments of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Surg.* 2010; 20(2): 154-60.

Koda M, Kawakami M, Murawaki Y, Senda M. The impact of visceral fat in nonalcoholic fatty liver disease: cross-sectional and longitudinal studies. *J Gastroenterol.* 2007; 42(11): 897-03.

Krawczyk M, Bonfrate L, Portincasa P. Nonalcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010; 24(5): 695-08.

Kristal AR, Feng Z, Coates RJ, Oberman A, George V. Associations of race/ethnicity, education, and dietary intervention with the validity and reliability of a food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol.* 1997; 146(10): 85669.

Lê KA, Ith M, Kreis R, Faeh D, Bortolotti M, Tran C, Boesch C, Tappy L. Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(6): 1760-65.

Lee Y, Wang MY, Kakuma T, Wang ZW, Babcock E, McCorkle K, Higa M, Zhou YT, Unger RH. Liporegulation in diet-induced obesity. The antisteatotic role of hyperleptinemia. *J Biol Chem.* 2001; 276(8): 5629-35.

Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update. *Dig Dis Sci.* 2010; 55(3): 560-78.

Leveve AP, Goldin RD. The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease. *Histopathology.* 2012; 1365-2559.

Lira FS, Rosa JC, Santos RV, Venancio DP, Carnier J, Sanches PL, Nascimento CMO, de Piano A, Tock L, Tufik S, Mello MT, Dâmaso AR, Oyama LM. Visceral fat decreased by long-term interdisciplinary lifestyle therapy correlated positively with interleukin-6 and tumor necrosis factor- α and negatively with adiponectin levels in obese adolescents. *Metabolism*. 2011; 60(3): 359-65.

Magalhães GCBM. Adipocinas e consumo alimentar de mulheres obesas com doença hepática gordurosa não alcoólica [dissertação]. Cuiabá: Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Nutrição; 2011.

Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology*. 2009; 50(3): 957-69.

Matherly SC, Puri P. Mechanisms of simple hepatic steatosis: not so simple after all. *Clin Liver Dis*. 2012; 16(3): 505-24.

McCullough AJ. Epidemiology of the metabolic syndrome in the USA. *J Dig Dis*. 2011; 12(5): 333-40.

Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, Repetto G. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2004; 14(5): 635-37.

Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, Fagà E, Silli B, Pagano G. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003; 37(4): 909-16.

Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL, Carvalho-Filho RJ, Hayashida DY, Wang JHJ, Souza TS, Emori CT, Ferraz MLG, Silva AEB. Clinical characteristics associated with hepatic steatosis

on ultrasonography in patients with elevated alanine aminotransferase. *Sao Paulo Med J*. 2010; 128(6): 342-47.

Nobili V, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, Piemonte F, Marcellini, Angulo P. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2008; 48(1): 119-28.

Nobili V, Sanyal AJ. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in adults and children: a closer look at the arsenal. *J Gastroenterol*. 2012; 47(1): 29-36.

Nseir W, Nassar F, Assy N. Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(21): 2579-88.

Osland EJ, Powell EE, Banks M, Jonsson JR, Hickman IJ. Obesity management in liver clinics: translation of research into clinical practice. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22(4): 504-09.

Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, Johnson RJ, Abdelmalek MF. Fructose Consumption as a Risk Factor for Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J Hepatol*. 2008; 48(6): 993-99.

Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem*. 2003; 278(11): 9073-85.

Parise ER, Salgado AL, Secaf R, Cerri L, Cerri G. Prevalência de esteatose hepática em ultrasonografia de abdome. *GED Gastroenterol Endosc Dig*. 2003; 22(6): 235-37.

Pettinelli P, Obregón AM, Videla LA. Molecular mechanisms of steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Hosp*. 2011; 26(3): 441-50.

Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Tsiaousi E. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12(5): 365-83.

Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The potential adverse role of leptin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: a hypothesis based on critical review of the literature. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45(1): 50-54.

Puri P, Baillie RA, Wiest MM, Mirshahi F, Choudhury J, Cheung O, Sargeant C, Contos MJ, Sanyal AJ. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2007; 46(4): 1081-90.

Quershi K, Abrams GA. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(26): 3540-53.

Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sheridan MJ. The Utility of Radiological Imaging in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2002; 123(3): 745-50.

Schewenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol*. 2009; 51(3): 433-45.

Seidell JC. Dietary fat and obesity: an epidemiologic perspective. *Am J Clin Nutr*. 1998; 67(3suppl): 546S-50S.

Solga S, Alkhuraishe AR, Clark JM, Torbenson M, Greenwald A, Diehl AM, Magnuson T. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2004; 49(10): 1578–83.

Souza MR, Diniz Mde F, Medeiros-Filho JE, Araújo MS. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Gastroenterol*. 2012; 49(1): 89-96.

Slater B, Philippi ST, Marchioni DML, Fisberg RM. Validação de Questionários de Frequência Alimentar QFA: considerações metodológicas. *Rev Bras Epidemiol*. 2003; 6(3): 20008.

Stanley S, Wynne K, McGowan B, Bloom S. Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev*. 2005; 85(4): 1131-58.

Stefan No, Kantartzis K, Haring H-U. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver. *Endocr Rev*. 2008; 29(7): 939–60.

Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Scala L, Zenari L, Falezza G. Associations between plasma adiponectin concentrations and liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol*. 2006; 64(6): 679–83.

Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: A systematic review. *J Hepatol*. 2011; 56(1): 255-66.

Tsochatzis EA, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Adipokines in Nonalcoholic Steatohepatitis: From Pathogenesis to Implications in Diagnosis and Therapy. *Mediators Inflamm*. 2009; 831670, 8 p.

Tsochatzis EA, Papatheodoridis GV. Is there any progress in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2011; (1): 1-5.

Wang CC, Tseng TC, Hsieh TC, Hsu CS, Wang PC, Lin HH, Kao JH. Severity of fatty liver on ultrasound correlates with metabolic and cardiovascular risk. *Kaohsiung J Med Sci.* 2012; 28(3): 151-60.

Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; Dec; 112(12): 1796–808.

Wree A, Kahraman A, Gerken G, Canbay A. Obesity Affects the Liver – The Link between Adipocytes and Hepatocytes. *Digestion.* 2011; 83(1): 124–33.

Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, Torimura T, Inuzuka S, Sata M, Tanikawa K. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol.* 1997; 27(1): 103-07.

Utzschneider KM, Kahn SE. Review: the role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(12): 4753–61.

Van Wagner LB, Rinella ME. The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011; 4(4): 249-63.

Vasconcelos FAG. Tendências históricas dos estudos dietéticos. *Hist Cienc Saúde Manguinhos.* 2007; 14 (1): 19719.

Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34(3): 274–85.

Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest.* 2003; 112(1): 91–100.

Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, Oren R. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A population based study. *J Hepatol.* 2007; 47(5): 711-17.

Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: An overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(29): 3377-89.

4. OBJETIVOS

4.1 Geral

Avaliar o perfil nutricional e metabólico de mulheres obesas com DHGNA após intervenção no estilo de vida.

4.2 Específicos

Promover no primeiro atendimento e após seis meses, em mulheres obesas atendidas em ambulatório institucional de nutrição, avaliações:

4.2.1. de parâmetros antropométricos e de composição corporal;

4.2.2. de consumo alimentar por QFA;

4.2.3. de indicadores bioquímicos e hormonais séricos;

4.2.4. de imagem, para diagnosticar esteatose hepática e medir adiposidade abdominal.

5. ARTIGO CIENTÍFICO

Improvement in nutritional and metabolic profile of obese women with nonalcoholic fatty liver disease after lifestyle management

Francilene de Moraes Feitoza¹, Graciane Catarina Batista Magalhães², Silvia Regina de Lima Reis³, Anselmo Verlangieri Carmo⁴, Keyla Aparecida Pontes Lopes Dias⁵, Maria Salete Ferreira Martins⁶, Maria Helena Gaíva Gomes-da-Silva⁶

¹Mestrado em Biociências, Faculdade de Nutrição, FANUT/UFMT, Cuiabá-MT, Brasil,

²Nutricionista Mestre em Biociências, Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso-

SES/MT, ³Nutricionista Mestre em Ciências da Saúde, Laboratório de Avaliação Biológica

de Alimentos, FANUT/UFMT, ⁴Professor Doutor, Faculdade de Ciências Médicas/UFMT,

⁵Nutricionista, Hospital Universitário Júlio Muller, UFMT, ⁶Professor Doutor, Departamento

de Alimentos e Nutrição, Faculdade de Nutrição/FANUT, Universidade Federal de Mato Grosso/UFMT.

Corresponding author

Maria Helena Gaíva Gomes-da-Silva. Departamento de Alimentos e Nutrição, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Avenida Fernando Correa da Costa, Nº 2367. CEP 78060-900, Bairro Boa Esperança, Cuiabá, MT, Brazil.

Phone: +55-65-3615 8814

Fax: +55-65-3615 8811

E-mail: marihele@ufmt.br

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, obesity, lifestyle management, nutrition and metabolism.

This work is supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Mato Grosso-FAPEMAT (Grant Nº 002.027/2007), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-CAPES and Universidade Federal de Mato Grosso-UFMT.

ABSTRACT

Introduction: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has a higher prevalence in obesity and lifestyle management is the primary treatment.

Method: We assessed 61 obese women by anthropometric, biochemical, clinical and image measurements at baseline and after 6 months of treatment who received instructions to change their lifestyle. Food intake was assessed by a qualitative food frequency questionnaire. According to liver steatosis they were divided in NAFLD and Control groups.

Results: No differences were found for food intake, but both groups had a tendency to lower intake of fats, sugar and sweets after 6 months and high consume of cereals, vegetables and fruits. NAFLD group reduced body weight, waist circumference and liver steatosis. In both groups occurred an improvement in visceral and subcutaneous adiposity (VA, SA) and in TNF- α and IL-6 cytokines, whereas leptin was high and adiponectin was low during the study. In Control group SA associated with body weight and VA with TNF- α whereas in NAFLD group a strong correlation occurred between VA with body weight and BMI, and between SA with systolic and diastolic blood pressure and among IL-6 with leptin levels. Serum CRP was greater and, similar to GGT liver enzyme, was associated with body weight in NAFLD group. High insulin resistance and low insulin sensitivity occurred in both groups during the study, being more pronounced in the NAFLD.

Conclusion: These results suggested the important role of a comprehensive lifestyle management in nutritional and metabolic profile of obese women with NAFLD.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, obesity, lifestyle management, nutrition and metabolism.

INTRODUCTION

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) represents the most common of all liver disorders and the most frequent cause of chronic liver disease, whose incidence is increasing in both developed and developing countries (Youssef & McCullough 2002; Edmison & McCullough 2007).

Although obesity is closely associated with NAFLD, the excess of abdominal adiposity particularly visceral fat storage is acknowledged as the most important (Finelli & Tarantino 2012; Souza et al. 2012). The excessive visceral fat accumulation plays a role in steatosis and fibrosis in the pathogenesis and prognosis of NAFLD (Eguchi et al. 2011). The adipose tissue secretes several adipokines that regulate hepatic and peripheral glucose and lipid metabolism. These adipokines mainly include adiponectin, leptin, TNF- α , IL-6 and resistin (Marra & Bertolani 2009; Polyzos et al. 2010), being that visceral adipose tissue has predominant expression of TNF- α and IL-6 and, subcutaneous adipose tissue of leptin and adiponectin (Marra & Bertolani 2009).

Previous studies have shown that individuals with NAFLD presented a higher intake of foods with low nutritional value and high in salt, dairy products, meat, and low consumption of fruits (Kim et al. 2010). Zelber-Sagi et al. (2007) has shown that patients with NAFLD had a higher intake of soft drinks, meat and, also showed that women with NAFLD had a higher energy intake.

There are no established methods for intensive lifestyle modification in NAFLD because of the difficulties in achieving and maintaining weight reduction (Oza et al. 2009; Zelber-Sagi et al. 2011). However, the usual management of NAFLD includes advising patients to improve diet quantity and quality and, to increase physical activity what is currently the first line of treatment (Loria et al. 2010).

Thus, the aim of this study was investigate whether the comprehensive lifestyle management is able to promote improvements in nutritional and metabolic profile of obese women with NAFLD.

PATIENTS AND METHODS

Study design

This study was developed in the nutrition outpatient clinic of Julio Muller University Hospital from Mato Grosso Federal University at Cuiabá, Mato Grosso State, Brazil, in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and was formally approved by the Institutional Ethical Committee (CEPH/UFMT N° 346/07). Informed consent, as well as assent, was obtained for each patient.

Sixty-one (61) obese women, aged 20-65 years were evaluated at baseline and after 6 months of treatment. Body mass index (BMI) $\geq 30\text{Kg/m}^2$ was used as the initial criteria to identify the presence of obesity according to the World Health Organization classification standards (WHO 2000). Exclusion criteria included a history of excessive alcohol intake (defined as mean daily consumption of pure ethanol above 20g at least 6-month period before of the study), use of drugs known associated with secondary NAFLD and, other causes of chronic hepatic disease, such as viral or autoimmune hepatitis, α 1-antitrypsin deficiency, Wilson disease and hemochromatosis (Savvidou et al. 2009).

Study measurements

Participant evaluation included an interview, anthropometric measurements, body composition, biochemical and clinical assessments and ultrasound (US) examination.

Interview

A face-to-face interview was carried out in all cases by the same interviewer. The first part of the questionnaire included demographic data, health status, medication use, physical exercise, current alcohol intake and smoking status. The second part was a detailed

qualitative food frequency questionnaire (FFQ) which included 8 food groups based on the Adapted Food Pyramid to the Brazilian population: 1- cereals, bread, and tubercles; 2- vegetables (lettuce, watercress, broccoli, onion, cabbage, cauliflower, gherkins, cucumbers, tomato, squash, zucchini, eggplant, beets, carrots, chayote, green pepper, okra, green beans); 3- fruits; 4- legumes (beans, soy, peas, chick peas, broad beans, peanut); 5- meat and eggs; 6- milk and dairy products; 7- sugar and sweets; 8- oils and fats (Philippi et al. 1999). For each food group, participants indicated their average frequency of consumption (daily, once a week, twice a week, three or more times per week, occasionally or never). “Frequent” food intake was defined as daily, once a week, twice a week or three or more times per week. “Infrequent” food intake was defined as occasionally or never.

Anthropometric measurements and body composition

Body weight was measured in light clothing and without shoes to the nearest half-kilogram. Height was measured to the nearest half-centimeter. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kilograms) divided by height (meters) squared. Subjects with BMI greater than or equal to 30Kg/m² were considered obese (WHO 2000). Waist circumference (WC) was measured at the nearest half-centimeter at the narrowest point below the lower rib margin and the iliac crest; hip circumference was measured at the widest point between the hips and buttocks. Body fat distribution was evaluated by waist-to-hip ratio (WHR) according to World Health Organization guidelines (WHO 2000; WHO 2008).

Body fat and water percentage, muscle and bone kilograms were analyzed using the Body Composition Monitor, Tanita Ironman InnerScan Model: BC-558. To obtain an accurate reading, each patient stood on the measuring platform without shoes and socks, ankles properly aligned with the electrodes of the measuring platform and the hand electrodes held with arms straight down, hands beside the body, without moving until the measurement was completed. Thickness measurements of visceral and subcutaneous fat (cm) were obtained by

ultrasound examination by a private US service, and all measurements were performed by the same examiner according to the method described by Ribeiro-Filho et al. (2003). Subcutaneous adiposity (SA) was defined as the distance between the skin and external face of the rectus abdominal muscle; visceral adiposity (VA) was defined as the distance between the internal face of the rectus abdominal muscle and the anterior wall of the aorta 1cm below the navel. The comparison of the results was done according to Ribeiro-Filho et al. (2003). Nutritional status was based on the WHO (2000) recommendations.

Biochemical tests

Each participant underwent biochemical testing following a 12 hours fast to measure liver enzymes: alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT); fasting serum lipid profile: total cholesterol (TC), very low density lipoprotein (VLDL), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), triacylglycerol (TAG) (National Cholesterol Education Program-ATP III 2002); glucose (Trinder 1969), and insulin levels determined by the chemiluminescent method, C-reactive protein (CRP) and serology for hepatitis, according to the laboratory method. All biochemical assessments were performed in the Laboratory of Julio Muller Hospital University/UFMT, Cuiabá, MT/Brazil, following standard methods.

The degree of insulin resistance was determined by the homeostatic model assessments insulin resistance (HOMA-IR) (Mathews et al. 1985) using the formula: $HOMA = \text{fasting insulin } (\mu\text{IU/mL}) \times \text{fasting glucose (mmol/L)} / 22.5$. The quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) (Katz et al. 2000) as meaning of insulin sensitivity was calculated as follow: $1 / [\log \text{fasting insulin } (\mu\text{IU/mL}) + \log \text{fasting glucose (mg/dL)}]$.

Cytokine and adipokine levels were measured in blood drawn from 42 women in the morning, in the same laboratory, after an overnight fast. The blood samples were immediately centrifuged and the serum samples were stored at -80°C until analysis, which

was performed at the Laboratory of Biological Food Evaluation (UFMT). Serum levels were measured by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit according to the manufacturer's instructions. The serum samples were quantified after dilution and each measurement was performed in duplicate. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) levels were quantified by using ELISA MAXTM Deluxe Set from Biolegend (San Diego, USA). Leptin and adiponectina (adipo) levels were measured with ELISA kit from Abcam (Cambridge, USA) according to the manufacturer's manual. The absorbance was read at 450 nm by Spectra Max 190. The calibration curves were constructed by plotting the net average absorbance of the standards on the Y-axis and the concentrations on the X-axis and drawing the best-fitting curve. Concentrations of the adipokines in each sample were calculated from the calibration curve with ORIGIN software version 4.1.

Clinical examination

The women's blood pressure was measured by a nurse technician during the pre-consultation after at least five minutes of rest before the measurement. Blood pressure levels (systolic BP and diastolic BP) were classified according to normal standards (VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão 2010).

Imaging examination

Fatty liver was diagnosed by abdominal ultrasonography (US). Although this technique has sensitivity for the detection of steatosis of 60-94% and specificity of 88-95%, the US has the advantage of being a low-cost assessment tool with no known risks; it is available in almost all cities and therefore can be considered a good method for tracking disease (Charatchoenwiththaya & Lindor 2007). Ultrasound was performed in all women with the same equipment, Voluson 730 Expert (General Electric (GE), Áustria). The examination was performed after fasting for 12 hours in the morning and using the same image service and the same examiner. The diagnosis of NAFLD was based on the presence and degree of liver

steatosis, which was classified as mild, moderate or severe according to the stratification proposed by Rumack et al. (2005). According to liver steatosis the women were divided in NAFLD and Control groups.

Intervention

All participants included in the study received individual instructions to change their eaten habits and lifestyle. However, no fixed level of energy intake was prescribed and they were encouraged for adopted a balanced daily diet based in low consumption of sugar, sweet beverage and fatty foods and increase the intake of vegetables and fruits. Also they were instructed to improve their regular physical activity. No drugs and antioxidants were recommended. Six months after, they underwent a new evaluation by the same examiner and same parameters.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Science version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software. Continuous variables were expressed as mean \pm standard error of mean (SEM). Data were analyzed by parametric or non-parametric tests, according to their distribution. Comparisons between measures at baseline and after 6 months were made using paired Student's t-test or Wilcoxon signed rank test. Comparisons between groups were performed using Student's t-test or Mann Whitney test. Categorical data were presented in relative frequencies. McNemar test and Wilcoxon signed rank test were used to compare the differences between paired categorical data and Chi-square test or Fisher Exact test for independent categorical data. For the analysis of linear correlation between continuous variables were performed using the Linear Coefficient of Pearson or Spearman. The delta variation (Δ) was used for the statistical analysis obtained from the difference between baseline and after 6 months values for each variable. To reject the null hypothesis, the value of $p < 0.05$ was used.

RESULTS

A total of 61 women were included in the study. At baseline, 49% presented steatosis (NAFLD group) and, after 6 months this frequency was reduced to 41%, being that from 51% of obese women with normal liver (Control group) it were improved to 59% (**Figure 1**). Mild steatosis was reduced (43% to 38%), moderate steatosis (5% to 3%) and at baseline was found severe steatosis in 2%, but it was no observed after 6 months ($p=0.01$).

NAFLD group

Significant decreases were observed in anthropometric, biochemical and abdominal adiposity parameters: body weight, BMI, WC, VA, SA, in AST and GGT enzymes levels and in IL-6 and TNF- α cytokines, after 6 months (**Tables 1, 2; Figure 3**). The mean of weight loss was 2.0 ± 0.7 Kg (**Table 1**). The practice of physical activity was weak during the study (data not shown) and, no statistical differences were found for food intake (**Figure 2**). According to correlations analyses (**Table 3**) Δ body weight correlated positively to Δ diastolic blood pressure, Δ GGT, Δ CRP and with Δ VA and, this adiposity correlated with Δ SA and Δ BMI. Additionally, also occurred a positive association between Δ VA and Δ SA with Δ systolic and diastolic blood pressure and between Δ IL-6 and Δ leptin levels.

Control group

After 6 months, this group showed improvement in VA and SA body composition parameters, in HDL-cholesterol levels, in AST/ALT ratio and in IL-6 and TNF- α cytokines (**Tables 1, 2; Figure 3**). The mean of weight loss was 1.2 ± 1.0 Kg (**Table 1**). The physical activity was weak (data not shown) and, food intake was similar during the study (**Figure 2**). A positive association occurred between Δ VA with Δ body weight, Δ BMI and Δ TNF- α (**Table 3**). The Δ SA was positively related to Δ body weight, Δ diastolic blood pressure and Δ glucose (**Table 3**).

Comparison between the groups

In the NAFLD group visceral adiposity, fasting serum glucose and insulin levels, HOMA-IR, QUICKI and GGT liver enzyme maintained higher during the study as compared to Control group (**Tables 1, 2**). The frequency of comorbidities that was measured at baseline: hypertension (50% NAFLD vs. 39% Control), dyslipidemia (20% NAFLD vs. 19% Control) and diabetes (17% NAFLD vs. 16% Control) did not differ between groups. The Control group presented higher practice of physical activity related to NAFLD after 6 months (64% Control vs. 37% NAFLD), being that walking was the most commonly activity reported in both groups and periods (data not shown). Although no significant difference occurred between the groups and in both periods for the FFQ based on the Adapted Food Pyramid to the Brazilian population (**Figure 2**), patients tended to have lower consume of fats, sugar and sweets and higher intake of cereals, vegetables and fruits.

DISCUSSION

In our study the obese women received individual instructions to change their lifestyle which included the eaten habits, based in lower consumption of sugar, sweet beverage and fatty foods and increase in regular physical activity. After 6 months, we observed a body weight loss of 2% in women in NAFLD group and none in the Control, although this group had presented higher frequency of physical activity compared to NAFLD. In study described by Okita et al. (2001), was reported a mean of 1.6 Kg weight loss after 8 weeks and 2.4 Kg after 24 weeks, in 14 obese patients with NAFLD who were provided instruction on an energy-restricted diet. Other study evaluated 50 overweight individuals with NAFLD after lifestyle interventions that included low-lipid diet and encouraged activity in the form of walking, and after 6 months resulted in weight loss of 3% (Catalano et al. 2008).

No significant difference was found for food intake, but in both groups, the women tended to have lower intake of fats, sugar and sweets whereas the consumption of vegetables, cereals

and fruits, remained high during the study. Additionally, we observed a reduction of liver steatosis from 49% to 41%.

de Piano et al. (2010) evaluated 50 obese adolescents with and without NAFLD after 1 year of interdisciplinary intervention and showed that both groups presented weight loss about 10% and a significant decrease in total energy intake and macronutrients (carbohydrate, protein, lipids) and, saturated and monounsaturated fatty acids. George et al. (2009) reported the effects of a comprehensive lifestyle intervention as opposed to intense weight loss alone in patients with liver disease. The authors demonstrated that even small changes in body weight and, even weight maintenance in conjunction with improved dietary and physical activity habits can bring about improvements in metabolic and liver profile of these patients. Our study showed that the small changes in eaten habits possibly had contributed for the reduction in body weight and allowed a reduction in liver steatosis. Also, we observed an improvement in abdominal adiposity, visceral and subcutaneous, in both groups NAFLD and Control, being that the reduction of visceral adiposity was correlated with body weight and BMI. On the other hand, subcutaneous adiposity in the Control group was associated with body weight.

In the Oza et al. (2009) study, the reduction in body weight achieved by Japanese patients with NAFLD during 6 months home-based lifestyle intervention was associated with improved visceral fat accumulation, liver fat deposition and liver function. Koda et al. (2007) and Finelli & Tarantino (2012) observed that visceral adiposity accumulation was the most important factor for the development of hepatic steatosis and had a stronger correlation with the variation in body weight. In retrospective study, Eguchi et al. (2011) showed in 74 patients that visceral fat accumulation was related to the changes in NAFLD: from the beginning of fat deposition in hepatocytes to the development of fibrosis and in the pathogenesis and prognosis of NAFLD. Finelli & Tarantino (2012) showed the correlation

between WC and VA and that this measure could be used as a marker for abdominal adiposity.

The link between visceral fat accumulation and hepatic steatosis can be explained by insulin resistance, that is, resistance to the antilipolytic action of insulin induces the rapid mobilization of fatty acids from visceral fat rather than from subcutaneous fat and their direct inflow to the liver and suggests that visceral fat accumulation might be a primary phenomenon, playing a crucial role in NAFLD (Koda et al. 2007).

During our study, occurred high insulin resistance (HOMA-IR) and low insulin sensitivity (QUICKI) in both groups, being more pronounced in NAFLD group. In accordance, Sun et al. (2012) also did not observed improvement in insulin resistance after 6 months but only after 12 months of intervention in both evaluated groups (NAFLD and Control).

Fabrini et al. (2008) evaluated TAG metabolism in adipose tissue and liver in NAFLD obese subjects and observed that a increase in VLDL-cholesterol secretion was primarily caused by a marked increase in the contribution of nonsystemic fatty acids, presumably derived from lipolysis of intrahepatic and visceral fat and de novo lipogenesis, into VLDL.

Furthermore, in our study there were moderate elevations of TAG and VLDL-cholesterol levels in NAFLD, compared to control obese women. Kashyap et al. (2009) verified an association between elevating in TAG levels and severity of NAFLD.

Visceral fat deposition releases various adipokines, such as TNF- α , IL-6, resistin, leptin and adiponectin and, among these the low adiponectin levels are associated with NAFLD (Eguchi et al. 2011; Maki et al. 2011). These adipokines, particularly IL-6, stimulate hepatic synthesis and secretion of other markers of inflammation, including CRP. There is evidence that VA produces more pro-inflammatory cytokines, such as TNF- α and IL-6 than SA (Fried et al. 1988; Skurk et al. 2007).

In respect to serum adipokines, in both groups, persistent low levels of adiponectin and high levels of leptin occurred. Moreover, was detected a reduction in pro-inflammatory cytokines, IL-6 and TNF- α , after 6 months of treatment. Additionally, serum CRP was greater in the NAFLD than in the Control group, and was associated with the reduction of body weight in the first group. According to Kuppan et al. (2012) levels of inflammatory markers like CRP were significantly higher in subjects with NAFLD compared to controls, and providing data on overall increased levels of CRP in subjects with NAFLD. Esposito et al. (2003) showed in obese women that diet-induced weight loss decreases the levels of markers of inflammation, such as IL-6 and CRP. In addition, low levels of adiponectin have been associated with high levels of CRP and IL-6 in obese women (Engeli et al. 2003) and correlated negatively with HOMA-IR in NAFLD (Jarrar et al. 2008). Compared with TNF- α , adiponectin have opposing effects on insulin sensitivity being that the balance between these adipokines may be important in the pathogenesis of NAFLD (Marra & Bertolani 2009; Polyzos et al. 2010). Jarrar et al. (2008) described that serum levels of cytokines like TNF- α and IL-6 were higher in NAFLD patients when compared with obese control, whereas adiponectin levels was not different between groups but lower levels this adipokine and higher TNF- α levels were related with NAFLD severity.

We did not find any significant difference in serum leptin levels between obese women with or without NAFLD, and this result was similar to Argentou et al. (2009). According to Polyzos et al. (2011) and Machado et al. (2012) serum leptin increases with increasing fatty mass as a compensatory mechanism to preserve insulin sensitivity, but persistent hyperleptinemia is implicated in liver fibrinogenesis and carcinogenesis and hypothesized that leptin resistance may vary according to the different types of liver cells and NAFLD progression. Similarly to our results, Stelzer et al. (2012) showed correlation between IL-6

with leptin levels and IL-6 increased in overweight and obese participants and indicated a role of leptin in the initiation of obesity related inflammation.

In conclusion, our data suggest the important role of comprehensive lifestyle management in the improvement of nutritional and metabolic profile of obese women with NAFLD.

However, we consider be necessary establish methods to encourage more adherence of patients to achieve better results. In addition, data from the present study highlight the need for larger studies employing instruments to ensure adequate quantitative and qualitative assessment of the diet and physical activity.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to Celso Roberto Afonso, Silvana Salomão Cury and Carlos Henrique Fregadolli for the excellent technical assistance. This work was supported by the CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), FAPEMAT (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Mato Grosso) and UFMT (Universidade Federal de Mato Grosso). No conflict of interest was observed.

REFERENCES

Argentou M, Tiniakos DG, Karanikolas M, Melachrinou M, Makri MG, Kittas C, Kalfarentzos F. Adipokine serum levels are related to liver histology in severely obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg.* 2009; 19(9): 1313-23.

Catalano D, Trovato GM, Martines GF, Randazzo M, Tonzuso A. Bright liver, body composition and insulin resistance changes with nutritional intervention: a follow-up study. *Liver Int.* 2008; 28(9): 1280-87.

Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2007; 11(1): 37-54.

de Piano A, Tock L, Carnier J, Foschini D, Sanches Pde L, Corrêa FA, Oyama LM, do Nascimento CM, Lederman HM, Ernandes R, de Mello MT, Tufik S, Dâmaso A. The role of nutritional profile in the orexigenic neuropeptide secretion in nonalcoholic fatty liver disease obese adolescents. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 22(5): 557-63.

Edmison J, McCullough AJ. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin Liver Dis.* 2007; 11(1): 75–104.

Engeli S, Feldpausch M, Gorzelniak K, Hartwig F, Heintze U, Janke J, et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes.* 2003; 52(4): 942-7.

Eguchi Y, Mizuta T, Sumida Y, Ishibashi E, Kitajima Y, Isoda H, Horie H, Tashiro T, Iwamoto E, Takahashi H, Kuwashiro T, Soejima S, Kawaguchi Y, Oda Y, Emura S, Iwakiri R, Ozaki I, Eguchi T, Ono N, Anzai K, Fujimoto K, Koizumi S. The pathological role of visceral fat accumulation in steatosis, inflammation, and progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2011; 1: 70-8.

Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA.* 2003; 289(14): 1799-804.

Fabrini E, Mohammed BS, Magkos F, Korenblat KM, Patterson BW, Klein S. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2008; 134(2): 424-31.

Finelli C, Tarantino G. Is visceral fat reduction necessary to favour metabolic changes in the liver? *J Gastrointestin Liver Dis.* 2012; 21(2): 205-8.

Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(3): 847-50.

Geloneze B, Vasques ACJ, Stabe CFC, Pareja JC, Rosado LEFPL, Queiroz EC, Tambascia MA, BRAMS Investigators. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009; 53(2): 281-7.

George ASt, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Effect of a lifestyle intervention in patients with abnormal liver enzymes and metabolic risk factors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24(3): 399-407.

Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, Fang Y, Elariny H, Goodman Z, Chandhoke V, Younossi ZM. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27(5): 412-21.

Kashyap SR, Diab DL, Baker AR, Yerian L, Bajaj H, Gray-McGuire C, Schauer PR, Gupta M, Feldstein AE, Hazen SL, Stein CM. Triglyceride levels and not adipokine concentrations are closely related to severity of nonalcoholic fatty liver disease in an obesity surgery cohort. *Obesity.* 2009; 17(9): 1696-701.

Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(7): 2402-10.

Kim CH, Kallman JB, Bai C, Pawloski L, Gewa C, Arsalla A, Sabatella ME, Younossi ZM. Nutritional assessments of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Surg.* 2010; 20(2): 154-60.

Koda M, Kawakami M, Murawaki Y, Senda M. The impact of visceral fat in nonalcoholic fatty liver disease: cross-sectional and longitudinal studies. *J Gastroenterol*. 2007; 42(11): 897–03.

Kuppan G, Anjana RM, Deepa M, Paramasivam P, Chandrakumar S, Kaliyaperumal V, Mohan V. Inflammatory markers in relation to nonalcoholic fatty liver disease in urban South Indians. *Diabetes Technol Ther*. 2012; 14(2): 152-8.

Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis*. 2010; 42(4): 272–82.

Machado MV, Coutinho J, Carepa F, Costa A, Proença H, Cortez-Pinto H. How adiponectin, leptin, and ghrelin orchestrate together and correlate with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012.

Maki KC, Rains TM, Bell M, Reeves MS, Farmer MV, Yasunaga K. Fat mass, abdominal fat distribution, and C-reactive protein concentrations in overweight and obese men and women. *Metab Syndr Relat Disord*. 2011; 9(4): 291-6.

Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology*. 2009; 50(3): 957-69.

Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28(7): 412-9.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of

the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106(25): 3143–421.

Okita M, Hayashi M, Sasagawa T, Takagi K, Suzuki K, Kinoyama S, Ito T, Yamada G. Effect of a moderately energy-restricted diet on obese patients with fatty liver. *Nutrition*. 2001; 17(7-8): 542-7.

Oza N, Eguchi Y, Mizuta T, Ishibashi E, Kitajima Y, Horie H, Ushirogawa M, Tsuzura T, Nakashita S, Takahashi H, Kawaguchi Y, Oda Y, Iwakiri R, Ozaki I, Eguchi T, Ono N, Fujimoto K. A pilot trial of body weight reduction for nonalcoholic fatty liver disease with a home-based lifestyle modification intervention delivered in collaboration with interdisciplinary medical staff. *J Gastroenterol*. 2009; 44(12): 1203-8.

Philippi ST, Latterza AR, Cruz ATR, Ribeiro LC. Pirâmide alimentar adaptada: guia para escolha dos alimentos. *Rev Nutr*. 1999; 12(1): 65-80.

Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Tsiaousi E. The role of adiponectin in the pathogenesis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12(5): 365-83.

Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The potential adverse role of leptin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: a hypothesis based on critical review of the literature. *J Clin Gastroenterol*. 2011; 45(1): 50-4.

Ribeiro-Filho FF, Faria NA, Azjen S, Zanella MT, Ferreira SRG. Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. *Obes Res*. 2003; 11(12): 1488-94.

Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. *Diagnostic ultrasound*. 3rd ed. Vol.1: Elsevier Mosby; 2005. p. 95-7.

Savvidou S, Hytioglou P, Orfanou-Koumerkeridou H, Panderis A, Frantzoulis P, Goulis J. Low serum adiponectin levels are predictive of advanced hepatic fibrosis in patients with NAFLD. *J Clin Gastroenterol*. 2009; 43(8): 765–72.

Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokin expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 1023–33.

Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95(1 supl.1): 1-51.

Souza MR, Diniz Mde F, Medeiros-Filho JE, Araújo MS. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Gastroenterol*. 2012; 49(1): 89-96.

Stelzer I, Zelzer S, Raggam RB, Prüller F, Truschnig-Wilders M, Meinitzer A, Schnedl WJ, Horejsi R, Möller R, Weghuber D, Reeves G, Postolache TT, Mangge H. Link between leptin and interleukin-6 levels in the initial phase of obesity related inflammation. *Transl Res*. 2012; 159(2): 118-24.

Sun WH, Song MQ, Jiang CQ, Xin YN, Ma JL, Liu YX, Ma L, Lin ZH, Li CY, Liu L, Zhang M, Chu LL, Jiang XJ, Wan Q, Zhou L, Ren R, Meng LF. Lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease in Chengyang District, Qingdao, China. *World J Hepatol*. 2012; 4(7): 224-30

Trinder P. Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. *J Clin Pathol*. 1969; 22(2): 158-61.

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000.

World Health Organization. Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: World Health Organization, 2008.

Youssef WI, McCullough AJ. Steatohepatitis in obese individuals. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2002; 16(5): 733–47.

Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, Oren R. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A population based study. *J Hepatol.* 2007; 47(5): 711–17.

Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. NAFLD and hyperinsulinemia are major determinants of serum ferritin levels. *J Hepatol.* 2007; 46(4): 700-7.

Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: An overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(29): 3377-89.

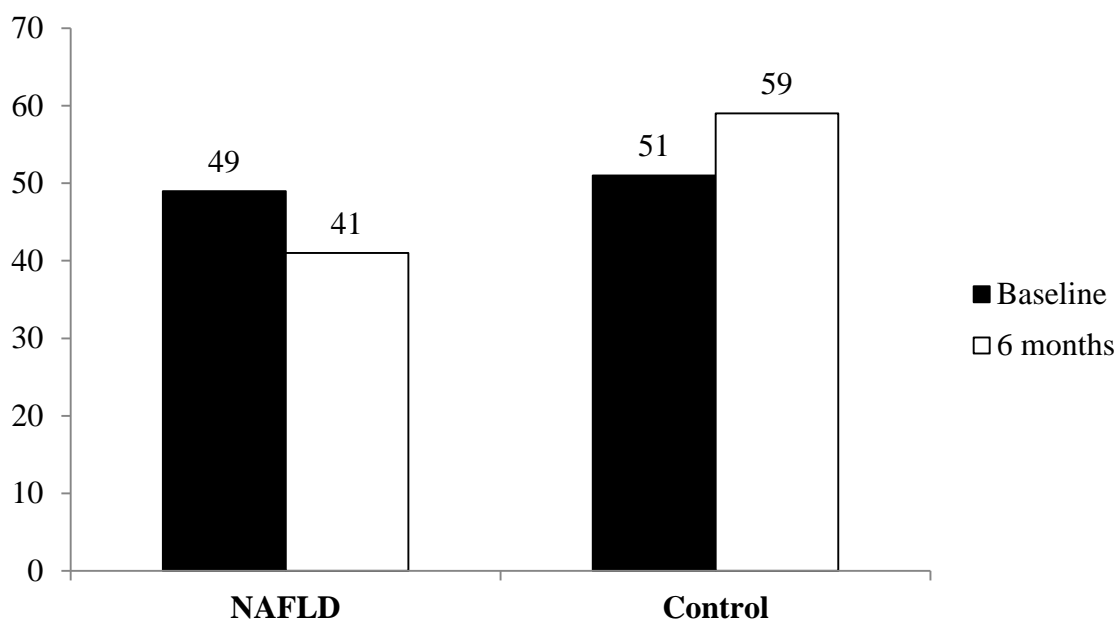


Figure 1. Frequency (%) of steatosis (NAFLD) and normal liver (Control) in obese women at baseline and after 6 months. Comparison of baseline vs. after 6 months in the same group, McNemar test.

Table 1. Anthropometric and clinical analysis of NAFLD and Control groups at baseline and after 6 months

Variables	NAFLD (N= 30)			Control (N= 31)		
	Baseline	6 months	Δ value	Baseline	6 months	Δ value
Age (years)	43.7±1.9	-	-	39.6±2.1	-	-
Body weight (Kg)	93.2±3.2	91.1±3.3*	-2.0±0.7	92.8±3.3	91.6±3.3	-1.2±1.0
BMI (Kg/m ²)	38.3±1.1	37.4±1.2*	-0.9±0.3	36.6±1.1	36.2±1.2	-0.4±0.3
WC (cm)	114.6±2.6	112.5±2.5*	-2.1±0.8	112.6±2.2	113.5±2.5	1.0±1.2
WHR	0.99±0.01	0.99±0.01	0.001±0.01	0.96±0.01	0.97±0.01	0.02±0.01
VA (cm)	5.2±0.2	4.7±0.2*	-0.5±0.1	4.1±0.2 [#]	3.8±0.2 ^{###}	-0.3±0.1
SA (cm)	4.0±0.2	3.5±0.2*	-0.5±0.1	4.3±0.2	3.9±0.2*	-0.4±0.1
Water (%)	42.1±1.1	41.7±0.8	-0.4±0.6	41.4±0.6	42.4±0.8	1.0±0.8
Bone (Kg)	2.6±0.05	2.5±0.05	-0.06±0.03	2.6±0.05	2.6±0.1	0.05±0.05
Muscle (Kg)	48.8±1.0	47.6±1.0	-1.2±0.5	48.3±1.1	49.0±1.7	0.7±1.0
Fat (%)	43.9±1.4	44.0±1.2	-9.0±6.4	44.6±0.9	43.5±1.0	-5.9±6.0
Systolic BP (mmHg)	125.20±3.8	129.4±3.5	4.2±3.8	120.0±2.8	126.0±3.2	6.0±3.1
Diastolic BP (mmHg)	82.8±2.6	80.3±2.1	-2.4±2.4	81.4±1.8	85.04±2.1 ^{##}	3.6±2.5

Reference values: (BMI: 18.5-24.99Kg/m²) (WHO 2000); (WC: <80cm, WHR: <0.85) (WHO 2008); (VA: ≤7cm, SA: <3cm) (Ribeiro-Filho et al. 2003); (Systolic BP: <130mmHg, Diastolic BP: <85mmHg) (VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão 2010). Values expressed in mean ± SEM. *P<0.05 comparison of baseline vs. after 6 months in the same group. Paired Student's t-test or Wilcoxon Signed Rank test. [#]P<0.05 comparison of NAFLD vs. Control groups at baseline. ^{###}P<0.05 comparison of NAFLD vs. Control groups after 6 months. Comparison in Δ values of NAFLD vs. Control groups. Student's t-test or Mann Whitney test.

Table 2. Biochemical analysis of NAFLD and Control groups at baseline and after 6 months

Variables	NAFLD (N= 30)			Control (N= 31)		
	Baseline	6 months	Δ value	Baseline	6 months	Δ value
Glucose (mg/dL)	124.6±9.0	112.6±7.0	-9.0±6.4	98.2±6.0 [#]	92.3±1.4 ^{##}	-5.9±6.0
Insulin (μIU/mL)	18.5±1.8	20.0±2.0	1.5±2.5	12.5±1.2 [#]	12.4±0.7 ^{##}	-0.01±1.3
HOMA-IR	5.2±0.5	5.5±0.5	0.3±0.7	2.7±0.2 [#]	2.8±0.2 ^{##}	0.05±0.3
QUICKI	0.308±0.005	0.304±0.004	-0.003±0.006	0.335±0.005 [#]	0.330±0.003 ^{##}	-0.005±0.005
TC (mg/dL)	200.4±7.0	204.7±10.7	4.2±9.4	188.3±7.3	190.7±6.6	2.4±5.6
VLDL (mg/dL)	33.5±3.0	30.5±4.8	-3.0±3.6	24.8±2.2 [#]	22.2± 2.2	-2.6±2.3
LDL (mg/dL)	125.4±5.1	129.3±7.6	3.8±7.8	121.4±6.6	123.3±6.0	1.8±4.3
HDL (mg/dL)	42.8±1.3	45.0±1.3	2.2±1.2	42.9±1.3	45.7±1.5 [*]	2.7±1.2
TAG (mg/dL)	161.0±13.4	152.4±22.7	-8.6±16.0	131.8±13.8 [#]	117.1±13.5	-14.7±10.3
ALT (IU/L)	29.1±3.6	25.2±2.0	-3.8±3.4	33.4± 9.1	31.4± 5.0	-2.0±6.3
AST (IU/L)	23.0±2.1	17.5±0.9 [*]	-5.5±1.9	23.6± 2.6	21.1± 2.0	-2.5±2.5
AST/ALT ratio	0.9±0.03	0.7±0.04	-0.1±0.05	1.0±0.1	0.9±0.1 [*]	-0.1±0.06
GGT (U/L)	42.3±3.6	32.0±2.5 [*]	-10.3±3.4	32.0±3.6 [#]	28.7±3.2 ^{##}	-3.3±2.7
CRP (mg/dL)	10.5±2.0	9.3±1.3	-1.1±1.7	7.2±2.2 [#]	7.3± 1.6	0.1±1.5
Adipo (ng/mL)	1.3±0.2	1.2±0.2	-0.1±0.1	1.4±0.2	1.6±0.2	0.2±0.2
Leptin (ng/mL)	33.0±4.6	33.1±4.0	0.1±3.8	29.4±3.5	28.6±3.2	-0.8±4.8
IL-6 (pg/mL)	8.6±0.1	8.2±0.1 [*]	-0.4±0.1	8.6±0.1	8.1±0.1 [*]	-0.5±0.1
TNF-α (pg/mL)	14.7±1.7	7.8±1.3 [*]	-7.0±2.2	12.8±1.6	7.3±1.0 [*]	-5.5±2.0

Reference values: (Glucose: <100mg/dL) (Geloneze et al. 2009); (Insulin: 5-25μIU/mL) (Zelber-Sagi et al. 2007); (HOMA-IR: <2.7) (Geloneze et al. 2009); (QUICKI: >0.382) (Katz et al. 2000); (TC: <200mg/dL, VLDL: ≤30mg/dL, LDL: <130mg/dL, HDL: >50mg/dL, TAG: <150mg/dL) (NCEP-ATP III 2002); (GGT: 9-35IU/L) (Banderas et al. 2012); (ALT: 5-39IU/L, AST: 5-40IU/L, CRP: 0-5mg/dL) (Zelber-Sagi et al. 2007). Values expressed in mean±SEM. ^{*}P<0.05 comparison of baseline vs. after 6 months in the same group. Paired Student's t-test or Wilcoxon Signed Rank test. [#]P<0.05 comparison of NAFLD vs. Control groups at baseline. ^{##}P<0.05 comparison of NAFLD vs. Control groups after 6 months. Comparison in Δ values of NAFLD vs. Control groups. Student's t-test or Mann Whitney test.

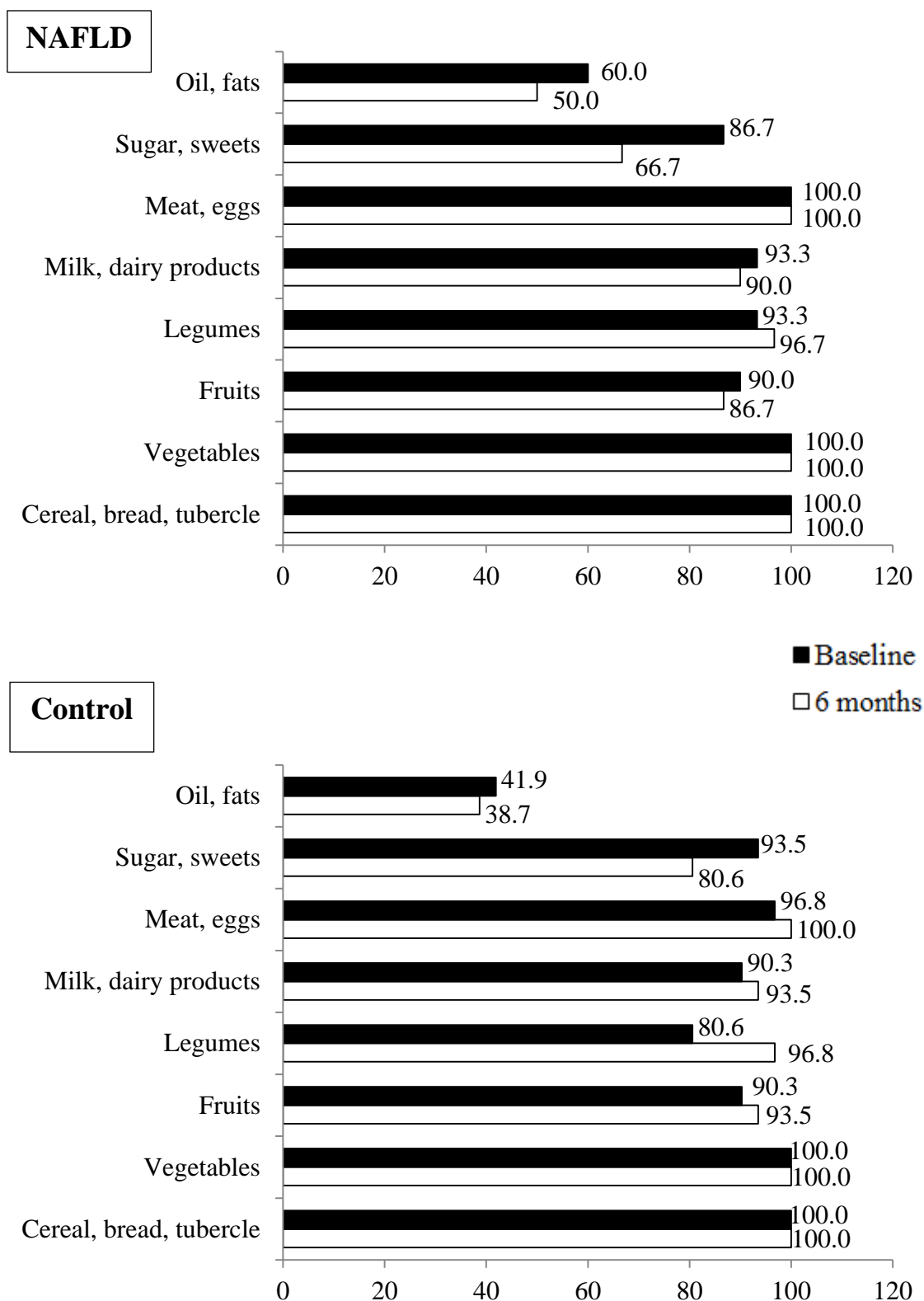


Figure 2. Frequency (%) of food intake in NAFLD and Control groups at baseline and after 6 months. Comparison of baseline vs. after 6 months in the same group, McNemar test. Comparison of NAFLD vs. Control groups in the same period, Chi-square test or Fisher exact test.

Table 3. Correlations analyses*

Groups	Δ Variables	$r^{\#}$	P
NAFLD			
Δ Body weight (Kg)	Diastolic BP (mmHg)	0.394	0.034
	GGT (U/L)	0.477	0.010
	CRP (mg/dL)	0.426	0.030
	VA (cm)	0.588	0.001
Δ VA (cm)	Systolic BP (mmHg)	0.396	0.033
	Diastolic BP (mmHg)	0.401	0.031
	BMI (Kg/m ²)	0.537	0.004
	SA (cm)	0.418	0.021
Δ SA (cm)	Systolic BP (mmHg)	0.508	0.005
	Diastolic BP (mmHg)	0.495	0.006
Δ IL-6 (pg/mL)	Leptin (ng/mL)	0.485	0.026
Control			
Δ VA (cm)	Body weight (Kg)	0.357	0.048
	BMI (Kg/m ²)	0.417	0.020
	TNF- α (pg/mL)	0.485	0.019
Δ SA (cm)	Body weight (Kg)	0.586	0.001
	Diastolic BP (mmHg)	0.433	0.021
	Glucose (mg/dL)	0.386	0.039

GGT: gamma-glutamyltransferase. CRP: C-reactive protein. VA: visceral adiposity. SA: subcutaneous adiposity. BMI: body mass index. IL-6: interleukin-6. TNF- α : tumor necrosis factor- α . * $P < 0.05$ Linear Coefficient of Pearson or Spearman. #Positive correlations.

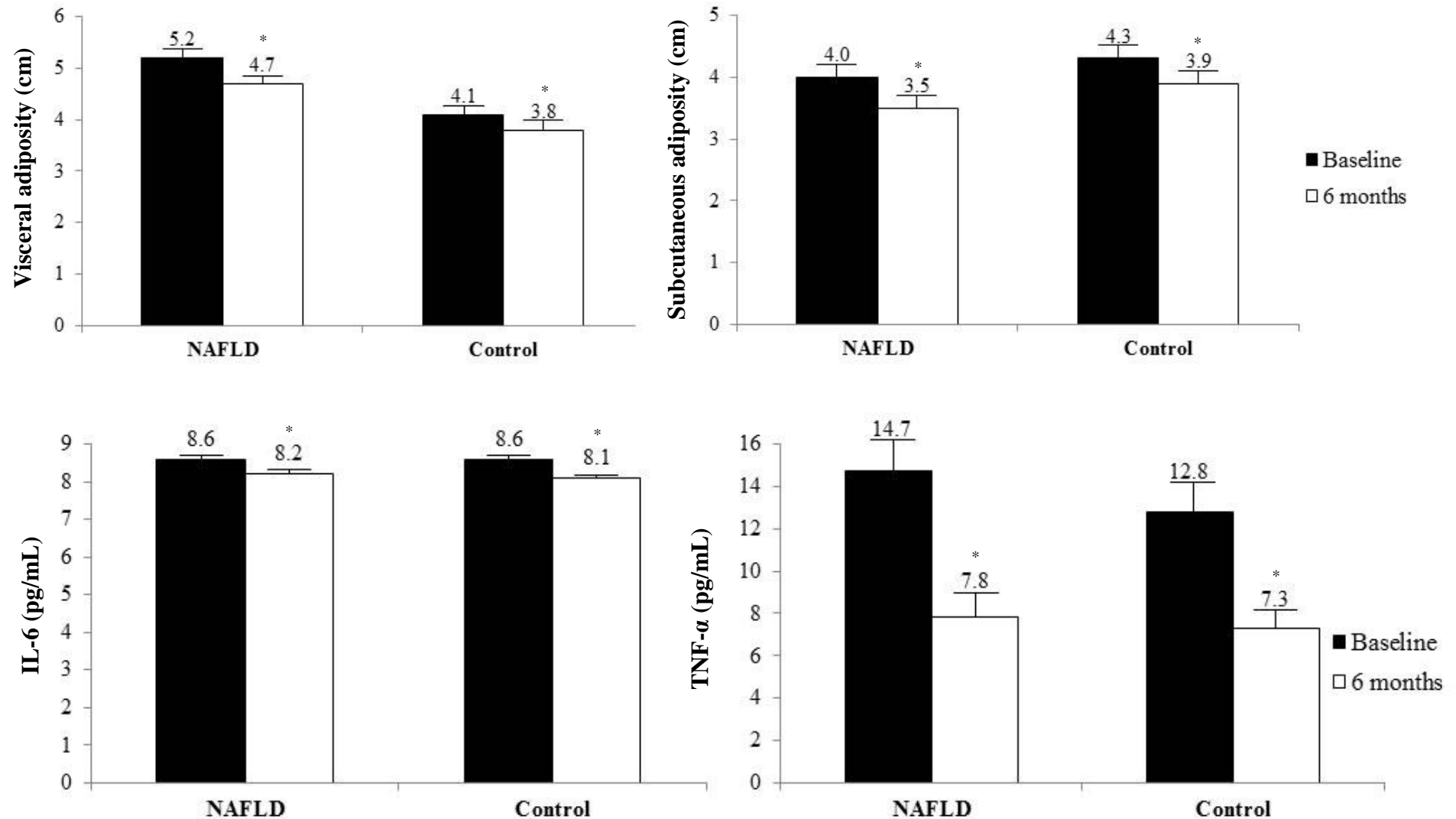


Figure 3. Visceral and subcutaneous adiposity, IL-6 and TNF- α cytokines in NAFLD and Control groups. * P<0.05 comparison of baseline vs. after 6 months in the same group. Paired Student's t-test or Wilcoxon Signed Rank test. Comparison of NAFLD vs. Control groups at baseline and after 6 months. Student's t-test or Mann Whitney test.

ANEXOS

ANEXO 1 – Termo de Consentimento

Eu....., fui informado dos objetivos, procedimentos, riscos e benefícios desta pesquisa, descritos acima.

Entendo que terei garantia de confidencialidade, ou seja, que apenas dados consolidados serão divulgados e ninguém além dos pesquisadores terá acesso aos nomes dos participantes desta pesquisa. Entendo também, que tenho direito a receber informações adicionais sobre o estudo a qualquer momento, mantendo contato com o pesquisador principal. Fui informado ainda, que a minha participação é voluntária e que se eu preferir não participar ou deixar de participar deste estudo em qualquer momento, isso NÃO me acarretará qualquer tipo de penalidade.

Compreendendo tudo o que me foi explicado sobre o estudo a que se refere este documento, concordo em participar do mesmo.

Assinatura do participante

(ou do responsável, se menor):

Assinatura do pesquisador principal:

Pesquisador Principal:

Prof^a Dr^a Maria Helena Gaíva Gomes da Silva

Universidade Federal de Mato Grosso

Faculdade de Nutrição/Departamento de Alimentos e Nutrição

Telefones: (65) 3615-8814, 3615-8816, 3615-8811

Em caso de necessidade, contate (nome do pesquisador) no (endereço, telefone, e-mail)

Informações sobre o projeto fazer contato com o CEP do HUJM: fone: (65) 3615 7254.

Data (Cidade/dia mês e ano) _____ de _____ de 2010.

ANEXO 2 – Protocolo de Avaliação**PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA**

Data	___/___/___	Nº do registro:	_____	At:	_____
Nome:	_____				
Data de nascimento	___/___/___	Idade:	_____	Sexo:	_____
Endereço:	_____				
Telefone:	_____				
Profissão :	_____	Procedência:	_____	Estado Civil:	_____
Nº de Gestações:	_____	Nº de Filhos:	_____	PA:	_____

1. QUEIXA PRINCIPAL

2. HISTÓRIA DA DOENÇA (início, internações, perda de apetite, edema, ganho de peso, emagrecimento, evolução, complicações, sintomas gerais)

Observações:

3. MEDICAMENTOS (metaformina, vitamina E, tiazolidinediona e outros)

4. SINTOMAS GASTROINTESTINAIS (persistem por mais de duas semanas)

Sintomas	Sim	Não
Dificuldade para mastigar		
Dificuldade para deglutir		
Odinofagia		
Náusea		
Dispepsia		
Distensão abdominal		
Vômitos		

5. TRATO INTESTINAL (evacuações, frequência, consistência, obstipação, diarreia)

6. TRATO URINÁRIO

Observações:

7. EXAME FÍSICO

Aspectos físicos	Sim	Não
Ascite		
Edema de tornozelo		

Observações:

8. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Pessoais:

Familiares:

Cirúrgicos:

Observações:

9. HÁBITOS GERAIS

Hábitos	Tabagismo	Etilismo	Exercício físico
Sim			
Não			
Ex usuário/praticante			
Início			
Frequência			
Quantidade			
Tipo			

Observações:

10. HÁBITOS ALIMENTARES

Alimentos	Tipo	Diário	1x/semana	2x/semana	3x/semana ou mais	Esporádico	Nunca
Leite e derivados							
Carnes e ovos							
Vegetal "A"							
Vegetal "B"							
Vegetal "C"							
Frutas							
Arroz							
Outros cereais							
Feijão							
Outras leguminosas							
Doces							
Chocolate							
Refrigerantes							
Sacarose							
Frituras							

Método de cocção:

Temperos:

() naturais

() artificiais

Quais?

Número de refeições/dia e local:

Outras refeições fora do horário normal:

Aporte de sal:

Gorduras:

Água :

Hábitos, tabus, alergia ou intolerância alimentar:

11. PERFIL ANTROPOMÉTRICO

Alteração de peso em alguma fase da vida:

- () infância
 () adolescência
 () adulta

Mudança no peso corpóreo:

a) Peso habitual (Kg):

b) Peso atual (Kg):

c) Alteração de peso nos últimos 6 meses:

Altura (cm)		Gordura corpórea (%)	
Peso (Kg)		Água corpórea (%)	
IMC (Kg/m ²)		Massa óssea (Kg)	
Circunferência da cintura (cm)		Massa muscular (Kg)	
Circunferência do quadril (cm)			
Relação cintura /quadril			

Observações:

12. AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Exames	Parâmetros	Valores
Glicemia (jejum)	Glicose (mg/dl)	
Insulina (jejum)	Insulina (μ UI/ml)	
Modelo de avaliação homeostática de glicose (HOMA)	HOMA-IR (<2)	
Lipídeos séricos (jejum)	Colesterol total (mg/dl)	
	Colesterol HDL (mg/dl)	
	Colesterol VLDL (mg/dl)	
	Colesterol LDL (mg/dl)	
	Triacilglicerol (mg/dl)	
Teste para hepatite viral	Hepatite B (HbsAg)	
	Hepatite C (HCV)	
Enzimas hepáticas	Alanina aminotransferase - ALT (UI/L)	
	Aspartatoaminotransferase - AST (UI/L)	
	Gamaglutamiltranspeptidase - GGT (U/L)	
Concentrações hormonais séricas	Leptina (ng/ml)	
	Adiponectina (ng/ml)	
Marcadores inflamatórios	Interleucina 6 (pg/ml)	
	Fator de necrose tumoral α (pg/ml)	
	Proteína C reativa (mg/dl)	

Observações:

13. ULTRASSONOGRAFIA ABDOMINAL

a) Adiposidade visceral (cm):

b) Adiposidade subcutânea (cm):

c) Presença de esteatose:

d) Grau de esteatose:

Observação:

14. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

15. DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL

Nutricionista

ANEXO 3 – Termo de Aprovação Ética de Projeto de Pesquisa

Ministério da Educação
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
 HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller

Registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa em 25/08/97

TERMO DE APROVAÇÃO ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA

REFERÊNCIA: Projeto de protocolo Nº 346/CEP-HUJM/07

“Com pendências”

Aprovado “ad referendum”

APROVAÇÃO FINAL

Não aprovado

O projeto de pesquisa intitulado: “Doença hepática gordurosa não-alcoólica e obesidade em mulheres atendidas no ambulatório de nutrição do Hospital Universitário Júlio Müller/UFMT, Cuiabá-MT, Brasil,” encaminhado pelo (a) pesquisador (a), **Maria Helena Gaíva Gomes da Silva** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUJM, sendo aprovado “Ad de referendum”.

Cuiabá, 05 de Junho de 2007.


Profa. Dra. Maria Aparecida Munhoz Gaíva
 Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do HUJM