

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica e Síndrome Metabólica: aspectos nutricionais

Alana Cristina Silva Gomes¹
Buana Giro Jardim²
Mirna Albuquerque Ribeiro Alves³

Resumo

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) caracteriza-se pela esteatose não relacionada ao consumo de álcool. Entre suas causas estão maus hábitos alimentares e estilo de vida sedentário. Este trabalho teve por objetivo levantar junto à literatura científica a associação entre DHGNA e fatores relacionados à Síndrome Metabólica (hiperlipidemia, intolerância à glicose e excesso de peso corporal). Foram utilizados artigos científicos dos últimos dez anos, tendo como fonte banco de dados SCIELO, PUBMED e SCIENCE DIRECT. Aplicou-se a combinação dos seguintes descritores: "Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica", "Obesidade", "Síndrome Metabólica". Os artigos selecionados comprovam a relação entre hiperlipidemia, resistência à insulina, obesidade e outros fatores da Síndrome Metabólica com a DHGNA. A obesidade e outros componentes da Síndrome Metabólica estão associados à Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. Estima-se que mais de 70% dos indivíduos obesos apresentem alguma forma de DHGNA, afetando homens e mulheres igualmente.

Palavras-chave: Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica; Nutrição; Síndrome Metabólica

Abstract

The Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by steatosis unrelated to alcohol consumption. Other causes are poor eating habits and sedentary lifestyle. This study aimed to raise with the scientific literature the association between NAFLD and metabolic syndrome-related factors (hyperlipidemia, glucose intolerance and excess body weight). We used scientific articles the last ten years having as source database SCIELO and Pubmed. We applied a combination of the following descriptors: "Nonalcoholic fatty liver disease", "obesity", "Metabolic Syndrome". The selected articles demonstrate the relationship between hyperlipidemia, insulin resistance, obesity and other factors of Metabolic Syndrome with DHGNA. Obesity and other

¹ Discente do curso de Nutrição da Universidade Unigranrio

² Discente do curso de Nutrição da Universidade Unigranrio

³ Docente do curso de Nutrição da Universidade Unigranrio – E-mail: malbuquerque@unigranrio.com.br

components of metabolic syndrome are associated with nonalcoholic fatty liver disease. It's estimated that more than 70% of the obese individuals presenting some form of NAFLD, affecting both men and women equally.

Keywords: Nonalcoholic fatty liver disease, nutrition, metabolic syndrome.

Introdução

Compreende-se como Síndrome Metabólica uma série de manifestações originadas a partir da combinação de resistência à insulina, intolerância à glicose e dislipidemias, encontrando na obesidade o principal gatilho (SONNENBERG, KRAKOWER, KISSEBAH, 2004). Estima-se que a prevalência da obesidade combinada ao sobrepeso entre a população adulta americana seja superior a 64% (FLEGAL et al, 2010). No Brasil, dados do IBGE demonstraram que o excesso de peso (sobrepeso + obesidade) corresponde a 40% da população adulta, com acentuado crescimento nos últimos dez anos e apontando o Rio de Janeiro como a capital do excesso de peso, com 46,4% (IBGE, 2013). Nesse cenário, outro aspecto descrito com frequência na literatura é o aumento da incidência de Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (DHGNA), quadro clínico emergente em obesos que pode levar à cirrose hepática (BELLENTANI et al, 2010).

A DHGNA é resultante de alterações patológicas crônicas, que envolvem o aumento da síntese hepática, oxidação deficiente e redução da secreção hepática de lipídeos, podendo ser apresentada na obesidade, doença hepática alcoólica, caquexia, distúrbios metabólicos, hepatite C, resistência à insulina e diabetes. Apresenta-se em duas formas simples, em pacientes não alcoólicos, sem inflamação ou fibrose devido ao estresse oxidativo, gerando radicais livres e peroxidação lipídica (CONTRIM, 2009).

Em pouco mais de uma década, vários estudos relataram que a maioria dos pacientes com DHGNA apresentam algumas, se não todas, as alterações que caracterizam a síndrome metabólica. Por conseguinte, com o aumento da prevalência desta síndrome, estima-se que 3 a 6% da população adulta ocidental apresentem algum grau de DHGNA (DAY, 2004; DIAS, 2009). Considerando-se a relevância deste tema emergente, o objetivo desta revisão consistiu em analisar na literatura disponível

a relação entre a DHGNA e fatores ligados à Síndrome Metabólica, evidenciando o papel nutricional associado a esta patologia.

Material e métodos

Trata-se de estudo de revisão sistemática da literatura com seleção de artigos a partir de estratégia de busca definida e passível de reprodução sobre a DHGNA, nutrição e a relação com as alterações características da Síndrome Metabólica nas diversas faixas da população. Foram utilizados como fonte de dados os artigos publicados há menos de 10 anos em português e em inglês. As bases de publicações utilizadas foram SCIELO, PUBMED e SCIENCE DIRECT. Os estudos incluídos foram dos tipos: transversais, caso-controle e longitudinais. Estudos de caso, estudos não conclusivos e com metodologia não detalhada foram excluídos da elaboração do artigo. O levantamento inicial totalizou 52 artigos, sendo excluídos 23 destes. Os termos descritores utilizados foram: Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica, Obesidade, nutrição e Síndrome Metabólica e, em inglês, *nonalcoholic fatty liver disease, obesity, nutrition, metabolic syndrome*.

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica: definição e fatores de risco

A DHGNA é caracterizada pelo acúmulo excessivo de lipídios no fígado, provocando o desequilíbrio entre a captação hepática dos ácidos graxos e a sua utilização. Há entrada excessiva de ácidos graxos no fígado, que pode decorrer da ingestão excessiva de gordura pela alimentação ou pelo aumento de triglicerídeos do tecido adiposo (Ex: período de lactação); função anormal do hepatócito, redução da oxidação de ácidos graxos; ingestão dietética excessiva de carboidratos, resultando na síntese aumentada de ácidos graxos, aumento na esterificação de ácidos graxos a triglicerídeos; redução na síntese de apoproteínas, diminuição na produção e exportação de lipoproteínas pelo hepatócito (CASTRO, 2009).

O espectro da DHGNA inclui a esteatose, esteatohepatite, que pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. A esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) é a

forma de maior importância clínica e com maior potencial de evolução da DHGNA. Os achados morfológicos da EHNA são semelhantes aos encontrados na hepatite alcoólica. Entretanto, ocorre em indivíduos com história negativa ou ocasional de consumo de álcool ($\geq 140\text{g/semana}$ para os homens e $\geq 70\text{g/semana}$ para as mulheres). Caracteriza-se pela presença de esteatose macrovesicular, balonização dos hepatócitos e inflamação lobular. A estes achados pode se associar fibrose e corpúsculos de Mallory (CONTRIM, 2009).

A progressão de esteato-hepatite para carcinoma hepatocelular (CHC) tem sido documentada na literatura. Alguns fatores podem influenciar na relação DHGNA com CHC. A obesidade é considerada um relevante fator de risco para CHC, principalmente quando associada à esteatohepatite. Estudos têm sugerido risco aumentado de CHC em pacientes com diabetes tipo II, refletindo a importância da relação destas condições metabólicas com o carcinoma hepatocelular (BUGIANESI; VANNI; MARCHESINI, 2007).

Além da obesidade e da diabetes melittus tipo II, dislipidemias também estão entre os principais fatores de risco para a DHGNA e, nestes casos, a associação com Síndrome Metabólica é frequente. Entretanto, estão também relacionados à doença outros fatores como: uso de fármacos (amiodarona, corticosteróides, estrógenos sintéticos, tamoxifeno, nifedipina), toxinas ambientais (produtos químicos), cirurgias (*by-pass* jejuno-ileal, derivação biliopancreática; ressecção extensa do intestino delgado) e o vírus da hepatite C (COTRIM, 2009).

Associação da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica aos fatores ligados à síndrome metabólica

O excesso de peso (sobrepeso + obesidade) tem causas multifatoriais e se caracteriza pelo excesso de gordura corporal decorrente da hiperplasia e/ou hipertrofia dos adipócitos. A Organização Mundial de Saúde indica a prevalência de sobrepeso em aproximadamente 1,6 bilhões de adultos e de obesidade em pelo menos 400 bilhões de adultos. Estima-se que, em 2015, aproximadamente 2,3 bilhões de adultos terão sobrepeso e 700 milhões serão obesos (LÓPEZ-JARAMILLO, et al 2014; DAY, 2004). Os fatores envolvidos (ambientais, comportamentais, psicológicos,

fisiológicos e genéticos) na etiologia do excesso de peso convergem para um único ponto: o desequilíbrio energético positivo (GELONEZE, 2006).

A síndrome metabólica (SM) é uma combinação de fatores metabólicos de risco cardiovascular e dos distúrbios do metabolismo da glicose (BRUCE; HANSON, 2010). Acredita-se que a SM seja uma ferramenta clínica simples para a classificação do risco de desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, como as patologias cardíacas e a diabetes do tipo 2 e que o agrupamento das alterações metabólicas como uma síndrome permita um melhor entendimento do processo patológico em desenvolvimento em cada indivíduo (SIMMONS et al, 2010).

A DHGNA se relaciona a fatores de risco cardiovascular, como dislipidemia, a hipertensão arterial (HAS), o diabetes mellitus (DM) e a resistência à insulina (RI). Estudos documentam que a RI tem papel central no desenvolvimento da DHGNA. Hiperinsulinemia pode promover o acúmulo de gordura hepática mas, uma vez que o fígado está com excesso de gordura, a insulina perde a habilidade de inibir a síntese hepática de glicose, acarretando em aumento da glicemia de jejum. Em indivíduos obesos, a ligação da insulina com seu receptor está reduzida tanto no músculo quanto nos adipócitos. O elevado depósito energético adiposo eleva o fluxo de ácidos graxos livres para outros tecidos aumentando o armazenamento ectópico de triglicerídeos, agravando a RI (HURJUI et al, 2012).

Estudos em humanos têm implicado disfunções mitocondriais na gênese da síndrome metabólica. Especificamente, distúrbios herdados na fosforilação oxidativa vêm sendo relacionados à RI no músculo esquelético dos filhos de pacientes com a diabetes do tipo 2 (BEFROY et al, 2007). Bruce et al (2009), realizaram estudos com roedores em período de gestação. Estes pesquisadores demonstraram que, quando alimentados com dietas ricas em gordura, os ratos desenvolveram modificações na expressão hepática de genes envolvidos na lipogênese e redução da atividade das enzimas da cadeia transportadora de elétrons. Tais alterações resultaram em um fenótipo dos filhotes que guardava grande semelhança com a DHGNA.

Em uma consistente revisão, Padilha et al (2010) relataram que os estudos foram consensuais ao considerarem o excesso de peso como um fator independente para o aumento do risco de fibrose hepática. Esta revisão ressalta ainda a tendência de estudos mais recentes em relacionar inversamente os níveis de adiponectina e resistina - envolvidas no metabolismo de carboidratos e lipídios - à DHGNA.

O depósito adiposo ativa a cascata inflamatória modulada por citocinas e resulta em exacerbação do estresse oxidativo, processo fundamental para a progressão da doença (NUNES; MOREIRA, 2007). A citocina fator de necrose tumoral (TNF α) apresenta influência importante no desenvolvimento e evolução da síndrome metabólica e patologias relacionadas. A expressão do TNF α eleva-se durante o ganho de peso e reduz na perda ponderal. Entre suas ações estão a estimulação da lipólise, hiperinsulinemia e resistência à insulina. Níveis elevados de TNF α estão associados ao aumento dos níveis de interleucina-6 que reduz a secreção de adiponectina. Esta atua na inibição da diferenciação de pré adipócitos em adipócitos e no aumento da sensibilidade à insulina. Com base nestes achados, estima-se que os níveis destas adipocitocinas estejam altamente relacionados com o desenvolvimento e evolução da DHGNA (FASSHAUER; KRALISCH; KLIER, 2003).

Investigação clínica da DHGNA e tratamento

Os portadores de DHGNA podem ser assintomáticos apresentando aminotransferases elevadas. Esta elevação é definida como alanina aminotransferase (ALT), γ -glutamil transferase ou fosfatase alcalina aumentadas em pelo menos o dobro do limite de normalidade por no mínimo 6 meses. Alguns se queixam de fadiga ou dor abdominal inespecífica e intolerância ao exercício. O exame clínico pode ser normal, embora em alguns casos possa existir hepatomegalia (MATTOS, 2005).

Os exames de imagens, como a ecografia abdominal, a tomografia computadorizada ou mesmo a ressonância magnética de espectroscopia, podem dar um parecer acerca do grau da esteatose, em contrapartida, dão poucas informações no que diz respeito à atividade necroinflamatória e à fibrose. Logo, a biopsia hepática é ainda o critério ouro para estabelecer o diagnóstico de DHGNA e avaliar a extensão da fibrose (DIAS, 2009).

As diretrizes para o tratamento da DHGNA baseiam-se na identificação e tratamento das condições metabólicas associadas a diabetes/resistência à insulina e dislipidemia através da perda de peso, exercício ou fármacos e no uso de hepatoprotetores como os antioxidantes. É de suma importância a alteração do estilo de vida para promover o emagrecimento e implementar a prática regular de exercícios

físicos, embora alguns autores sugiram a redução gradual de peso. Não se pode deixar de enfatizar que a perda rápida de peso piora o processo necroinflamatório e predispõe a intensificação da fibrose. Sugere-se, então, uma perda gradual de 10 % do peso em um período de seis meses (FASSHAEUER; KRALISCH; KLIER, 2003).

Diversas drogas têm sido estudadas no sentido de diminuir o dano hepático. Agentes antioxidantes, tais como vitamina E, a S-adenosil-metionina, a betaína e a N-acetilcisteína; agentes antidiabetogênicos ou insulino-sensibilizantes, estudos com rosiglitazona e com a pioglitazona mostram melhorias do prognóstico da função hepática, assim como da atividade inflamatória e do escore da fibrose (SILVA, 2009; ILIAS, 2010; SANTOS et al, 2013).

O uso de suplementos probióticos pode vir a ter um papel importante no tratamento. Estudos em pacientes com DHGNA observaram melhoria nas enzimas hepáticas naqueles tratados com probióticos. Em outros estudos, verificou-se que a suplementação prolongada com ácidos graxos n-3 melhorou a esteatose hepática em doentes com o fígado gordo não alcoólico (FGNA). Outro fármaco potencialmente útil é o ácido ursodesoxicólico (AUDC), que possui vários mecanismos de ação que podem ser benéficos na DHGNA (PINTO, 2006).

Aspectos nutricionais relacionados à gênese e tratamento da DHGNA

Estudos relatam um padrão dietético em indivíduos com DHGNA. Observa-se elevado consumo de carboidratos e bebidas açucaradas carbonatadas e similares. Na maioria dos pacientes, a ingestão de carboidratos era duas vezes maior do que o recomendado (>600g/dia) e guardava relação com a evolução da DHGNA. Os portadores de esteatohepatite estavam entre os que consumiram mais carboidratos simples, enquanto os que apresentavam esteatose tinham ingestões menores deste tipo de carboidrato. Tal fato pode ser explicado, pois o excesso de açúcares ativa a proteína ligante do elemento regulador esteroide (SREBP 1c) que atua como fator de transcrição que estimula a síntese *de novo* de ácidos graxos pelo hepatócito (CARDOSO et al, 2013; YAMAZAKI, 2007).

A ingestão elevada de lipídeos é outro padrão dietético comum aos pacientes com DHGNA. Para este macronutriente, também há diferenças qualitativas entre o

tipo de lipídeo ingerido. O consumo elevado de gordura saturada está relacionado ao aumento dos fatores inflamatórios e pior evolução do quadro hepático, geralmente com esteatohepatite e níveis maiores de fibrose. Também foi observado que a ingestão de colesterol dietético foi significativamente maior em indivíduos com DHGNA do que em indivíduos saudáveis. A ingestão exagerada de colesterol acarreta em aumento da síntese de oxycolesterol que são ligantes agonistas do receptor hepático LXR α que estimula a síntese *de novo* de ácidos graxos (YASUTAKE, 2012; YAMAZAKI et al, 2007).

Recentemente, estudo realizado em crianças e adolescentes com o diagnóstico de DHGNA relatou baixa ingestão de vitamina C e vitamina E, sendo esta última menos da metade do que é recomendado para esta faixa etária. Outro dado a ressaltar foi a forte correlação encontrada entre os níveis séricos de ácido úrico e frutose dietética. A frutose ingerida foi proveniente principalmente de xarope de milho rico em frutose, utilizado em produtos industrializados como salgadinhos, cereais matinais e biscoitos salgados do tipo tortilhas. O excesso de frutose pode ser relacionado com a estimulação da síntese de triglicerídeos pelo fígado, e seu uso como aditivo alimentar deve ser visto com cautela (VOS et al, 2012). Ainda, devido à instabilidade molecular do anel furanose, a frutose promove frutossilagem de proteínas e formação de espécies reativas de oxigênio, exigindo aporte extra de antioxidantes, uma vez que portadores de DHGNA possuem baixos níveis sanguíneos destas substâncias (LIM et al, 2010).

O manejo nutricional da DHGNA pode ser muito semelhante ao utilizado para a Síndrome Metabólica. Contudo, há um consenso de que a abordagem deve ser diferenciada entre pacientes obesos e não obesos. Os primeiros, por usualmente apresentarem ingestão excessiva de carboidratos e gorduras, tendem a responder bem à regulação da ingestão diária destes macronutrientes e à substituição dos carboidratos simples pelos complexos e da gordura saturada pela poli e monoinsaturada. Tal estratégia provoca a redução ponderal e corrige o ciclo vicioso do metabolismo lipídico hepático. A suplementação com vitamina E associada a ácidos graxos n-3 gera boa resposta e deve ser considerada quando não há contra-indicações. Para os pacientes não obesos, recomenda-se a vigilância sobre a ingestão de colesterol dietético e sua redução. O aumento do consumo de peixe em substituição a outros tipos de fontes proteicas pode ser uma estratégia interessante,

pois eleva a ingestão de ácidos graxos n-3, além de serem fontes pobres em colesterol (YASUTAKE et al, 2012; LIM et al, 2010).

Considerações finais

A DHGNA é uma patologia emergente e, por ser uma condição fortemente associada à síndrome metabólica e obesidade, outros componentes metabólicos, como dislipidemia, hiperinsulinemia e resistência à insulina tendem a se elevar na mesma proporção. Deve-se, portanto, considerar um rastreamento mais direto da DHGNA em portadores da síndrome metabólica pela determinação de aminotransferases, proporcionando diagnóstico precoce e curso benigno da doença. A terapia nutricional é fundamental na terapia da DHGNA e deve ser modulada de acordo com a presença ou não de obesidade e com modificações não apenas quantitativas como também qualitativas da dieta. É importante ressaltar que uma equipe multidisciplinar pode aumentar a efetividade do tratamento, uma vez que modificações do estilo de vida são altamente recomendadas. Desta maneira, este trabalho pode contribuir com este aconselhamento, embora mais estudos sejam necessários.

Referências Bibliográficas

SONNENBERG G.E, KRAKOWER G.R, KISSEBAH A.H. A Novel Pathway to the Manifestations of Metabolic Syndrome. *Obesity Research*, v. 12, p. 180-86, 2004.

FLEGAL K.M, CARROLL M.D, OGDEN C.L, CURTIN L.R. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008. *JAMA*, v. 3, p. 235-241, 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE) [homepage on the Internet]. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Índices de preços, *Pesquisa de Orçamentos familiares, 2012-2013*. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoodevida/pof/2013/pof2013.pdf>

BELLENTANI S., SCAGLIONI F., MARINO M., BEDOGNI G. Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis* v. 28, p. 155–161, 2010.

COTRIM H.P. Doença hepática gordurosa não alcoólica: história natural. *Gazeta Médica da Bahia* v. 79 (Supl.2), p. 46-47, 2009.

DAY C.P. *Non-alcoholic fatty liver disease*. In: McDonald JWD, Burroughs AK, Feagan BG, editors. Evidence-based gastroenterology and hepatology. 2ª ed. London: BMJ Books; 2004. p. 393-403.

DIAS A.G. Avaliação da frequência de esteatose hepática não alcoólica detectada ao ultrassom abdominal de pacientes obesos. *Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva*, v. 28, p. 115-120, 2009.

CASTRO G. Caracterização da esteatose hepática não alcoólica induzida por dieta hipoproteica em ratos. *Revista de Medicina*, v. 42, n. 1, p. 48-53, 2009;

BUGIANESI E., VANNI E., MARCHESINI G. NASH and the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*, v. 7, p. 175-80, 2007.

LÓPEZ-JARAMILLO, P. *et al.* Consenso latino-americano de diabetes tipo 2 e síndrome metabólica. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* v. 58, n. 3, p. 205-225, 2014.

GELONEZE B. Síndrome Metabólica: Mito ou realidade? *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica*, v. 50, p. 409-411, 2006.

BRUCE K.D, HANSON M.A. The Developmental Origins, Mechanisms, and Implications of Metabolic Syndrome. *J Nutr*, v. 140, p. 648–520, 2010.

SIMMONS R.K, ALBERTI K.G.M.M., GALE E.A.M.S. *et al.* The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia*, v. 53, p. 600–605, 2010.

HURJUI D.M., NIȚĂ O., GRAUR L.I, POPESCU D.S, MIHALACHE L., HUȚANAȘU C.I, GRAUR M. The pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease is closely related to the metabolic syndrome components. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*, v. 19, p. 311-321, 2012.

BEFROY DE, PETERSEN KF, DUFOUR S, MASON GF, DE GRAAF RA, ROTHMAN DL, SHULMAN GI. Impaired mitochondrial substrate oxidation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic patients. *Diabetes* v. 56, p. 1376–1381, 2007.

BRUCE K. D., CAGAMPANG F. R., ARGENTON M., *et al.* Maternal high-fat feeding primes steatohepatitis in adult mice offspring, involving mitochondrial dysfunction and altered lipogenesis gene expression. *Hepatology*. v. 50, p. 1796–1808, 2009.

PADILHA P.C, ROCHA H.F, ALVES N., PERES W.A.F. Prevalência da doença hepática não-alcoólica em criança e adolescente obesos: uma revisão sistemática. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 28, p. 387-93, 2010.

NUNES P. P, MOREIRA L. A. Fisiologia Hepática. *Faculdade de Medicina da Universidade do Porto*, v. 1, p. 25-38, 2007.

FASSHAUER M., KRALISCH S., KLIER M. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* v. 301, p. 1045-1050, 2003.

MATTOS A. A. Hesteato-Hepatite não alcoólica. *Jornal Brasileiro de Gastroenterologia*, v. 5, p. 160-165, 2005.

ILIAS J.E. Tratamento cirúrgico da esteatohepatite não-alcoólica e da doença gordurosa do fígado não alcoólica. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 56, p. 381-389, 2010.

PINTO C.H. Diagnóstico e tratamento da esteatohepatite não alcoólica. *Gaz. Méd. Bahia*, v. 3, n. 4, p. 16-18, 2006.

SILVA H. G. Doença hepática gordurosa não alcoólica: patogênese e achados histológicos com ênfase nas alterações mitocondriais. *Revista de Ciências Médicas*, p. 269-279, 2009.

SANTOS, R. D. I. et al. Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. *Rev. Bras. Cardiol.* v. 100, n. 1, p. 1-40, 2013.

YAMAZAKI T, NAKAMORI A, SASAKI E, WADA S, AND EZAKI O. Fish oil prevents sucrose-induced fatty liver but exacerbates high-safflower oil-induced fatty liver in ddY mice. *Hepatology*, v. 46, p. 1779-1790, 2007.

CARDOSO, A. S. et al. Relação entre ácido úrico e os componentes da síndrome metabólica e esteatose hepática não alcoólica em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade. *Jornal de Pediatria*. v. 89, n. 4, p. 412- 418, 2013.

YASUTAKE K, KOHJIMA M, NAKASHIMA M, KOTOH K, NAKAMUTA M, ENJOJI M. Nutrition Therapy for Liver Diseases Based on the Status of Nutritional Intake. *Gastroenterology Research and Practice*, v. 2, p. 1-8, 2012.

VOS M. B, COLVIN R; BELT P; MOLLESTON J. P.; MURRAY, K. F; ROSENTHAL P et al. Correlation of Vitamin E, Uric Acid, and Diet Composition With Histologic Features of Pediatric NAFLD. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, v. 54, p. 90-96, 2012.

LIM J. S., MIETUS-SNYDER M., VALENTE A., SCHWARZ J. M., LUSTIG R. H. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nature Rev Gastroenterology and Hepatology*, v. 7, p. 251-64, 2010.