

 Karina Amante Vieira<sup>1</sup>  
 Débora Kurrle Rieger<sup>2</sup>  
 Felipe Perozzo Daltoé<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Santa Catarina, Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Serviço de nutrição e dietética. Florianópolis, SC, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Florianópolis, SC, Brasil.

<sup>3</sup> Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Patologia. Florianópolis, SC, Brasil.

#### Correspondência

Felipe Perozzo Daltoé  
daltoefelipe@gmail.com

Este manuscrito é proveniente do trabalho de conclusão de curso, de título "Esteatose Hepática. Mecanismos de desenvolvimento de uma lesão celular reversível sob o ponto de vista nutricional: uma revisão de literatura" por autoria de Karina Amante Vieira e orientação do Professor Felipe Perozzo Daltoé e co-orientação da Professora Débora Kurrle Rieger, apresentado em dezembro de 2018, na Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil..

## Tratamento nutricional na doença hepática gordurosa não alcoólica: aspectos relevantes na composição de macronutrientes

### *Nutritional treatment of non alcoholic fatty liver disease: relevant aspects of the macronutrient composition*

#### Resumo

**Introdução:** A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é a condição na qual há acúmulo excessivo de gordura no tecido hepático, não causada pelo consumo excessivo de etanol. A etiologia desse acúmulo é multifatorial, mas parece ocorrer por mecanismos que envolvem a síntese excessiva de lipídios e/ou a redução da excreção dos mesmos em indivíduos geneticamente predispostos. **Objetivo:** este artigo tem como objetivo descrever os principais mecanismos de desenvolvimento da DHGNA, assim como sua prevenção e tratamento com foco nutricional. **Metodologia:** revisão de literatura. **Resultados:** de maneira geral, apesar de ser uma doença que envolve o acúmulo de gorduras no fígado, ela parece não estar relacionada ao consumo excessivo de gorduras em si, mas ao sobrepeso causado pelo sedentarismo e ao balanço calórico positivo. **Conclusão:** o principal tratamento da DHGNA envolve, portanto, perda de peso, objetivando redução lenta e gradual de cerca de 10% do peso corporal, a qual deve ser feita por readequação da dieta e prática de atividades físicas. Nesse sentido, também foram descritos e comparados estudos com dietas hipercalóricas, normocalóricas, hipocalóricas, *low carb/high fat*, *low fat/high carb*, dieta mediterrânea, entre outras, visando à melhor estratégia para a regressão da doença e melhora da qualidade de vida do paciente.

**Palavras-chave:** Esteatose hepática. Doença hepática gordurosa não alcoólica. Dieta. Lipídios. Carboidratos.

#### Abstract

**Introduction:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a condition in which there is an excessive accumulation of fat into the liver tissue, non-related to abusive ethanol consumption. The etiology is multifactorial and mostly related to either excessive lipid synthesis and/or reduced lipid excretion on genetically predisposed people. **Objective:** the aim of this manuscript is to describe the main mechanisms of NAFLD development, prevention and treatment with nutritional emphasis. **Methods:** review of literature. **Results:** although it is a condition related to fat liver accumulation, NAFLD seem not to be related only to the amount of dietary fat consumption but to sedentarism and positive caloric balance intake. **Conclusion:** the main treatment for NAFLD is weight loss aiming 10% of body weight, which often requires dietary changes and physical activities practices. Regarding to diet, there were compared studies with hypercaloric, normocaloric, hypocaloric, low carb/high fat, low fat/high carb and mediterranean diet for NAFLD control and patients quality of life improvement.

**Keywords:** Fatty Liver. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Diet. Lipids. Carbohydrate.

## INTRODUÇÃO

O fígado desempenha papel fundamental no corpo humano, realizando mais de 500 reações de síntese e degradação, dentre elas a formação da bile, glicogênese, glicogenólise, gliconeogênese, síntese de ureia, metabolismo do colesterol, metabolismo de hormônios esteroides e tireoidianos, armazenamento de ferro, armazenamento das vitaminas A, D, E, K e B12, síntese de proteínas plasmáticas (albumina, globulina, transferrina, ceruloplasmina, fatores de coagulação e lipoproteínas), detoxificação de diversas toxinas e biotransformação de xenobióticos. Qualquer alteração no seu funcionamento tem, portanto, grande impacto na saúde do indivíduo.<sup>1</sup>

A esteatose hepática, também conhecida como degeneração gordurosa do fígado, é um grupo de doenças caracterizado pelo acúmulo de gordura nesse órgão. Em nível celular, essas doenças caracterizam-se como lesões celulares reversíveis nos hepatócitos que culminam com o acúmulo de lipídios no seu interior. Esse acúmulo pode regredir até o ponto de retornar à normalidade - caso sejam removidos os fatores etiológicos - ou evoluir para quadros de disfunção celular irreversíveis, causando morte do tecido funcional e desenvolvimento de doenças mais graves, como a cirrose hepática e o carcinoma hepatocelular, por exemplo.<sup>2</sup>

O tipo mais conhecido e estudado das esteatoses hepáticas é a esteatose hepática alcoólica, causada pelo consumo excessivo de álcool e cuja prevalência mundial populacional é estimada em 25%.<sup>3</sup> Já a esteatose hepática não alcoólica, também conhecida como doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), apresenta, nos Estados Unidos, prevalência de 10% a 35%, e vem sendo considerada a maior causa de doença hepática.<sup>4</sup>

Dentre as principais causas da DHGNA, destacam-se os fatores nutricionais. O papel prognóstico e terapêutico das questões nutricionais no manejo de pacientes com doença hepática é conhecido há muito tempo e, de maneira geral, a perda de peso geralmente reduz a esteatose hepática.<sup>5</sup> Nesse sentido, a literatura apresenta a dieta como importante fator modulador desse processo, embora ainda sejam controversas as evidências quanto à composição da mesma, principalmente no que se refere aos macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídeos). Por conta disso, temos como objetivo, nesta revisão de literatura, descrever os principais mecanismos de desenvolvimento da DHGNA, assim como sugerir as melhores opções de abordagem nutricional para sua prevenção e tratamento.

## Metabolismo lipídico

Para se entender o mecanismo de desenvolvimento da esteatose - que se trata de um acúmulo patológico de gordura no fígado - é necessário, primeiramente, compreender como ocorre o metabolismo lipídico em condições de saúde.

Os lipídios são compostos ingeridos na alimentação na forma de triglicerídeos (três ácidos graxos esterificados ao glicerol) e devem ser digeridos para serem absorvidos na forma de ácidos graxos livres (AGL). A digestão começa na boca, com pequenas quantidades de gordura sendo hidrolisadas pela enzima lipase lingual, e segue pelo estômago, com o início da hidrólise de triglicerídeos (TG) de cadeia curta e média pela ação da lipase gástrica. O restante dos TG (aproximadamente 70%) é hidrolisado no duodeno, através de sais biliares e da lipase pancreática, formando assim os AGL.<sup>6,7</sup>

De maneira geral, pode-se dizer que os produtos finais da digestão dos lipídios são os AGL, os quais são absorvidos por difusão na porção proximal do jejuno. Dentro das células epiteliais do intestino (os enterócitos), os AGL são reesterificados ao glicerol e voltam a formar TG. Estes, juntamente com o colesterol,

os fosfolípidios e as vitaminas lipossolúveis, se juntam às apoproteínas para se tornarem solúveis em soluções aquosas e passam a se chamar de quilomícrons. Só então eles seguem para os vasos linfáticos e sanguíneos.<sup>6,7</sup>

Dentro dos quilomícrons, os TG são novamente hidrolisados aos AGL e glicerol, desta vez pela enzima lipase de lipoproteína, e alcançam as células atravessando as paredes dos capilares. Isso faz com que os ácidos graxos estejam disponíveis como fonte de energia em diversos tecidos do organismo, incluindo o hepático. Os AGLs que não são utilizados como energia podem também ser armazenados pelas células. Já os AGLs que não foram recrutados pelas células do corpo se ligam à albumina para serem transportados ao fígado onde podem ainda ser utilizados para a formação de partículas de lipoproteína de muito baixa densidade (do inglês, *very low-density lipoprotein* ou VLDL) e de alta densidade (do inglês, *high-density lipoprotein* ou HDL). As primeiras têm como função liberar ácidos graxos para os tecidos adiposo e muscular sempre que houver demanda. Já as segundas atuam no caminho reverso, removendo o colesterol livre dos tecidos periféricos e transportando-o para o fígado, onde será eliminado na forma de AGL e sais biliares. A partir da VLDL, ainda podem se formar as lipoproteínas de baixa densidade (do inglês, *low-density lipoprotein* ou LDL) que seriam ainda a principal lipoproteína carreadora de colesterol para os tecidos periféricos.<sup>6,7</sup>

Em suma, são as células hepáticas que controlam os níveis séricos e os tipos de lipídios circulantes na corrente sanguínea e, seja por um aporte excessivo de ácidos graxos ao fígado ou por algum problema na excreção dos mesmos pelo órgão, os lipídios irão se acumular dentro dos hepatócitos, dando origem ao quadro conhecido como esteatose hepática.<sup>5-7</sup>

## Esteatose hepática

O aumento da quantidade de ácidos graxos no interior dos hepatócitos causa disfunção mitocondrial, aumento do estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático e produção de espécies reativas de oxigênio e um quadro inflamatório conhecido como esteato-hepatite. Com isso, o processo de respiração celular é afetado, a produção de energia diminuída, a oxidação dos AGL prejudicada e seu acúmulo potencializado, criando-se um ciclo vicioso.<sup>7,8</sup> A cronicidade desse processo causa morte celular e a substituição das células perdidas por tecido conjuntivo fibroso de reparo, gerando um quadro conhecido como cirrose. Esse processo de perda dos hepatócitos e substituição dos mesmos por tecido cicatricial causa perda gradativa da função do órgão. A cirrose é a principal causa de necessidade de transplante hepático.<sup>9</sup>

Dentre as principais fontes de AGL para os hepatócitos, destacam-se i) os provenientes do próprio tecido adiposo; ii) a partir da biotransformação de carboidratos em gorduras (processo conhecido como lipogênese *de novo*); e iii) os provenientes da ingestão de ácidos graxos.<sup>10</sup>

Em estado de saúde, o tecido adiposo fornece cerca de 75% dos AGL ao tecido hepático. Os lipídios provenientes da dieta também possuem o fígado como principal destino, porém, a quantidade proveniente do tecido adiposo e armazenada no fígado chega a ser quatro vezes maior que a proveniente da dieta. O processo de lipogênese *de novo*, por sua vez, seria responsável por apenas 5% a 10% do fornecimento de AGL circulantes. Já em pacientes com esteatose hepática, a contribuição do tecido adiposo cai para 60% - ainda assim possuindo o maior percentual - enquanto que o da gordura alimentar, especialmente ácidos graxos saturados e *trans*, sobe para 15%, e a via lipogênese *de novo* se torna desregulada, aumentando para cerca de 25%.<sup>10</sup>

## Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)

A esteatose hepática não alcoólica é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura no tecido hepático, devido a alguma interferência no metabolismo de ácidos graxos pelo hepatócito não relacionada à ingestão excessiva de álcool. Esta última, segundo o Consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), deve ser considerada excessiva quando o consumo de álcool for superior a 140g/etanol/semana para homens ( $\pm$  21 doses) e 70g/etanol/semana para mulheres ( $\pm$  14 doses). O fígado é considerado com esteatose quando o acúmulo de gordura hepática é igual ou superior a 5%.<sup>11</sup>

A DHGNA é a principal causa das doenças hepáticas crônicas e há previsão de que até 2030 ela seja a principal causa de transplante hepático.<sup>9</sup> A prevalência da DHGNA em indivíduos eutróficos sem presença conhecida de fatores de risco é de cerca de 16%.<sup>6</sup> Conforme o aumento da idade, maior é a prevalência de DHGNA, uma vez que, com o avançar dos anos, aumenta a prevalência de outras complicações metabólicas que potencializam o quadro de DHGNA.<sup>12</sup>

A fisiopatogenia da DHGNA é bastante complexa e, atualmente, assume-se que ela se desenvolva como resultado da atuação de múltiplos fatores em pacientes geneticamente predispostos.<sup>7</sup>

No âmbito genético, estudos vincularam o polimorfismo de nucleotídeo único da fosfolipase 3 (PNPLA3), variante rs738409, ao desenvolvimento e progressão da DHGNA. A proteína que codifica o gene PNPLA3 é expressa sobretudo nas membranas celulares dos hepatócitos e está intimamente relacionada ao acúmulo de gordura nestas células. Sua ativação é induzida após a alimentação e nos casos onde há resistência à insulina.<sup>7,13</sup>

Aparentemente, existe uma relação muito forte entre a presença de resistência à insulina e o desenvolvimento da DHGNA, mas não está claro se a resistência à insulina leva à esteatose hepática ou se a esteatose hepática leva à resistência à insulina, já que os pacientes com resistência à insulina não conseguem absorver a glicose circulante. Como reflexo dos níveis séricos de glicemia elevados, ocorre o aumento da produção de insulina pelo pâncreas, que causa aumento dos níveis séricos de VLDL, o qual possui a maioria dos TG circulantes.<sup>14</sup> Além disso, a hiperinsulinemia estimula o processo de lipogênese *de novo* que, por sua vez, potencializa o acúmulo de ácidos graxos dentro das células hepáticas.<sup>15</sup>

Por essas razões, pacientes com *diabetes mellitus* 2 (DM2) também têm maior propensão ao desenvolvimento de DHGNA e o desenvolvimento desta última pode agravar o da primeira. Pacientes obesos com DM2 possuem, em média, um acúmulo de lipídios intra-hepáticos até 80% maior que pacientes obesos não diabéticos.<sup>15</sup>

Um dos fatores mais importantes na etiopatogênese da DHGNA parece ser a obesidade. Mas o tipo de gordura e a sua distribuição corporal parecem ser mais importantes do que a quantidade de gordura em si. Pessoas com maior acúmulo de gordura visceral possuem maior risco de desenvolver DHGNA do que pessoas com acúmulo de gordura subcutânea, independentemente do índice de massa corporal (IMC).<sup>16</sup> Isso porque o tecido adiposo visceral é um órgão endócrino que, quando hipertrofiado, tende a produzir mais citocinas pró-inflamatórias do que anti-inflamatórias. Essas moléculas inflamatórias têm, por fim, a capacidade de potencializar a resistência periférica à insulina.<sup>6</sup> O próprio fígado, quando com acúmulo de gordura nas suas células, passa a secretar moléculas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- $\alpha$ , PCR), o que potencializa o quadro e predispõe o paciente a outras doenças como aterosclerose e infarto do miocárdio.<sup>13</sup>

Por fim, além das principais comorbidades que são fatores de risco para o desenvolvimento da DHGNA (obesidade, sobrepeso, *diabetes mellitus*, dislipidemias e doenças cardiovasculares),<sup>13</sup> vale ainda mencionar que a DHGNA pode surgir como consequência de cirurgias (*by-pass* ileojejunal e derivações biliodigestivas), uso de drogas e esteroides anabolizantes, medicamentos (amiodarona, corticosteroides, estrógenos e tamoxifeno), toxinas ambientais ou produtos químicos, nutrição parenteral prolongada ou ainda por

associação a doenças como hepatite C, síndrome de ovários policísticos, hipotireoidismo, síndrome da apneia do sono, hipogonadismo, lipodistrofia, abetalipoproteína e deficiência de lipase ácida.<sup>1,6,8</sup>

## **Abordagem nutricional na prevenção e tratamento da DHGNA**

A abordagem na prevenção e tratamento da DHGNA deve incluir o controle rigoroso dos fatores de risco metabólicos frequentemente associados à doença.<sup>13,17,18</sup> Dentre elas, a perda de peso lenta e progressiva é amplamente recomendada, objetivando adesão no longo prazo.<sup>5,11,17</sup>

Nesse sentido, a perda de peso ponderal recomendada está entre 7% a 10%. Pode-se usar como estratégia dietas que geram um déficit calórico de 500 a 1.000kcal/dia e que levem a uma perda de peso de 0,5 a 1kg por semana e que são consideradas a forma mais adequada e segura.<sup>19</sup> Se a perda de peso for muito rápida, provoca efeitos colaterais diversos, como aumento da inflamação e fibrose hepática, por exemplo.<sup>20,21</sup>

O fator mais importante para a redução do percentual de gordura hepática parece de fato ser o controle da ingestão energética. Dietas hipercalóricas, independentemente da sua composição, provocam aumento do percentual de gordura hepática. Já nos modelos normocalóricos, há aumento do percentual de gordura hepática nas dietas *high fat/low carb* e redução do percentual de gordura hepática nas dietas *low fat/ high carb*. Por fim, nos modelos hipocalóricos, há redução significativa da gordura hepática, independentemente do tipo de distribuição de macronutrientes e modelos de dietas.<sup>22</sup>

O consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia afirma que a dieta de pacientes com DHGNA deve ter baixo teor de carboidratos e frutose (primariamente advinda de produtos industrializados), porém não muito restrita ao ponto de, por exemplo, alcançar a cetose.<sup>11</sup> Já, segundo as normas de orientação clínica da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL), Associação Europeia para o Estudo da Diabetes (EASD) e Associação Europeia para o Estudo da Obesidade (EASO), além da restrição energética e da redução no consumo de alimentos e bebidas processados e ricos em frutose adicionada, a composição de macronutrientes deve seguir a dieta mediterrânea.<sup>17</sup> Esta é caracterizada pela redução da ingestão de grãos refinados e açúcares, e aumento da ingestão de ácidos graxos monoinsaturados e ômega-3.<sup>23</sup>

O consumo elevado de grãos refinados e industrializados e especialmente de alimentos ricos em frutose vem sendo fortemente correlacionado com a DHGNA. Os açúcares, como frutose e glicose, são metabolizados no fígado e seu consumo em excesso contribui para o aumento de triglicerídeos e da lipogênese hepática. Além disso, contribuem para a exacerbação da lipogênese *de novo*, aumento de triglicerídeos na circulação e diminuição da sensibilidade à insulina.<sup>24,25</sup>

A frutose é um açúcar simples presente nas frutas e no mel, mas também é um componente importante de dois adoçantes, a sacarose (açúcar de mesa, dissacarídeo de frutose e glicose) e o xarope de milho com alto teor de frutose (HFCS, uma mistura de monossacarídeos de frutose e glicose), utilizado pela indústria alimentícia como substituto do açúcar.<sup>24,25</sup>

Alguns estudos demonstram que a frutose é diferente da glicose em relação ao seu potencial de aumentar os triglicerídeos plasmáticos e o acúmulo de gordura hepática. O fato da quantidade total de frutose convertida em triglicerídeos ser relativamente pequena (1% a 3% da frutose) levou alguns cientistas a contestarem a importância da frutose no estímulo à síntese e acúmulo de lipídios hepáticos.<sup>26,27</sup> A pesar disso, a maior parte da literatura ainda sustenta que a alta ingestão de frutose está relacionada com a maior propensão ao desenvolvimento de esteatose e cirrose hepática.<sup>28,29</sup>

Estudos que compararam indivíduos com DHGNA sem cirrose com controles pareados por idade, sexo e IMC, encontraram que indivíduos com DHGNA apresentaram um consumo duas a três vezes maior de

frutose a partir de bebidas açucaradas do que os controles.<sup>29</sup> Outros estudos ainda sugerem que o consumo de frutose (especialmente a proveniente de refrigerantes) estaria relacionada com a gravidade da fibrose hepática de maneira dose-dependente.<sup>30,31</sup> Por fim, embora as frutas também contenham frutose, a literatura esclarece que elas são menos propensas a induzir problemas metabólicos dessa ordem, devido ao menor conteúdo de frutose por fruta (em comparação com refrigerantes) e devido aos seus componentes flavonoides, epicatequinas, ascorbato e outros antioxidantes, os quais podem combater os efeitos da frutose.<sup>32-34</sup>

A composição lipídica da dieta também pode influenciar o acúmulo de lipídios intra-hepáticos, porém, tão importante quanto a quantidade consumida é o tipo de lipídio ingerido, já que diferentes tipos de ácidos graxos geram respostas metabólicas diversas e diferentes níveis de estresse oxidativo.<sup>35</sup> A DHGNA estaria relacionada ao alto consumo de ácidos graxos do tipo *trans* e saturados e menor quantidade de ácidos graxos polinsaturados.<sup>21</sup> De maneira geral, dietas com redução no consumo de gorduras saturada e *trans* e com quantidades apropriadas de lipídeos polinsaturados e monoinsaturados têm efeito protetor em relação à DHGNA.<sup>23,36-38</sup> O consumo de gordura na dieta mediterrânea é de cerca de 30-40% do valor energético total, e a proporção de ácidos graxos monoinsaturados é o dobro dos saturados.<sup>39</sup>

## RESULTADOS

Os estudos científicos mais relevantes na abordagem nutricional de pacientes com DHANG estão apresentados no Quadro 1, onde se podem encontrar também os principais resultados dos respectivos estudos como alterações no peso, percentual de gordura hepática, avaliação histológica, níveis de enzimas hepáticas e resistência à insulina.

**Quadro 1.** Comparação entre o tipo de intervenção nutricional realizado e os resultados alcançados.

Autor, ano	Tipo de estudo	População	Intervenção	Duração	Resultados				
					Peso	Gordura hepática	Histologia	Enzimas	RI*
Kirk et al., 2009 <sup>41</sup>	Experimental randomizado, controlado	22 adultos obesos	Déficit de 1000kcal/dia + HCD (65% CHO ou >180g/dia, 20% LIP e 15% PTN) ou déficit de 1000kcal/dia + LCD (10% CHO ou <50g/dia, 75% LIP e 15% PTN)	48 horas	Redução similar nos dois grupos: 2.0% ± 0.2%	Redução de ~10% com HCD e de ~30% com LCD		Sem alterações significativas	Redução de 23.8 ± 5.9 com HCD e de 40.3 ± 6.1 com LCD
				11 semanas ou perda de 7% do peso	Redução similar nos dois grupos: 7.5% ± 0.4%	Redução de ~42% com HCD e de ~38% com LCD		Sem alterações significativas	Redução de 27.1 ± 5.1 com HCD e de 44.0 ± 4.7 com LCD
Elias et al., 2010 <sup>48</sup>	Experimental não controlado	31 pacientes obesos com DHGNA	Déficit de 500-1000kcal/dia (15% PTN, 55% CHO e 30% LIP)	6 meses	Redução ≥5%	Redução		Melhora significativa dos níveis de GGT e ALT	Redução de 4.2 ± 2.9 à 2.4 ± 1.5
de Luis et al., 2008 <sup>52</sup>	Experimental não controlado	142 pacientes obesos não diabéticos	Hipocalórica (1520kcal/dia) com 52% CHO, 25% LIP e 23% PTN	3 meses	≥ 5%			Redução significativa dos níveis de GGT, ALT e AST	Redução de 3.1 ± 1.6 à 1.9 ± 1.7

Quadro 1. Comparação entre o tipo de intervenção nutricional realizado e os resultados alcançados. (Cont.)

Autor, ano	Tipo de estudo	População	Intervenção	Duração	Resultados				
					Peso	Gordura hepática	Histologia	Enzimas	RI*
Okita et al., 2001 <sup>53</sup>	Experimental não controlado	14 pacientes obesos com DHGNA	Hipocalórica (25kcal/kg) com 20,8% PTN, 25% LIP e 54,2% CHO	6 meses	Redução de 2.4 ± 0.9 kg	Redução		Redução significativa dos níveis de ALT e AST	
Thomas et al., 2006 <sup>49</sup>	Experimental não controlado	10 pacientes com DHGNA	Redução de 500kcal/dia (46% CHO, 35% LIP e 18% PTN)	6 meses	Redução de 4% (3,4kg)	Sem alterações significativas		Sem alterações significativas	Sem alterações significativas
de Luis et al., 2010 <sup>55</sup>	Experimental randomizado	162 pacientes obesos	Hipocalórica (1500kcal/dia) com LFD (53% CHO, 20% PTN e 27% LIP) ou LCD (38%CHO, 26%PTN e 36% LIP)	3 meses	~4kg independente do tipo da dieta			LFD reduziu os níveis de ALT, AST e GGT enquanto LCD reduziu os níveis de ALT e GGT	Redução de 12.1 ± 4.6 à 3.1 ± 1.8 com LFD e redução de 8.1 ± 9.1 à 4.2 ± 2.4 com LCD



**Quadro 1.** Comparação entre o tipo de intervenção nutricional realizado e os resultados alcançados. (Cont.)

Autor, ano	Tipo de estudo	População	Intervenção	Duração	Resultados				
					Peso	Gordura hepática	Histologia	Enzimas	RI*
Viljanen et al., 2009 <sup>42</sup>	Experimental não controlado	34 pacientes obesos	Hipocalórica (50% CHO, 7% LIP e 43% PTN)	6 semanas	Redução de 11,2 ± 2,9 kg	Redução de 60%			Redução de 40%
Jang et al., 2018 <sup>55</sup>	Experimental randomizado	106 pacientes com DHGNA	Intervenção educacional LCD ou Intervenção educacional LFD	8 semanas	Redução de ~2,9kg com LCD e redução de ~1,1kg com LFD	Redução maior com LCD		Redução maior dos níveis de ALT e AST com LCD	
Haufe et al., 2011 <sup>40</sup>	Experimental randomizado e controlado	170 pacientes com obesidade ou sobrepeso	Déficit de 30% das calorias normalmente consumidas com LCD (<90g CHO, 0,8g PTN/kg e ≥30% LIP) ou LFD (20% LIP, 0,8g PTN/kg e o restante de CHO)	6 meses	Redução entre 6 e 8kg independente do tipo da dieta	Redução de 47% com LCD e de 42% com LFD		Redução similar dos níveis de ALT e AST em ambos os grupos	Alterações não significativas
Browning et al., 2011 <sup>56</sup>	Experimental randomizado e controlado	18 pacientes com DHGNA	Hipocalórica 1200kcal/dia para mulheres e 1500kcal/dia para homens (16% PTN, 34% LIP e 50% CHO) ou VLCD <20g/dia (33% PTN, 59% LIP e 8% CHO)	2 semanas	Redução similar nos dois grupos ~4,3 ± 1,5 kg	Redução de 55 ± 14% com LCD e redução de 28 ± 23% com hipocalórica		Sem alterações significativas	

Quadro 1. Comparação entre o tipo de intervenção nutricional realizado e os resultados alcançados. (Cont.)

Autor, ano	Tipo de estudo	População	Intervenção	Duração	Resultados				
					Peso	Gordura hepática	Histologia	Enzimas	RI*
Benjaminov et al., 2007 <sup>57</sup>	Piloto	14 candidatos à cirurgia bariátrica	VLCD (<30g CHO/dia)	4 semanas	Redução de 14%	Redução	Melhora na esteatose, necrose, inflamação e fibrose	Sem alterações significativas	
Tendler et al., 2007 <sup>50</sup>	Experimental não controlado/ Piloto	5 pacientes obesos com DHGNA	LCKD (<20g CHO/dia)	6 meses	~12,8kg	Redução	Melhora na esteatose, no grau de inflamação e na fibrose	Sem alterações significativas	Redução de ~28,44
Ryan et al., 2013 <sup>58</sup>	Experimental randomizado <i>cross over</i>	20 pacientes com DHGNA não diabéticos	Dieta mediterrânea (rica em MUFA e PUFA com ~40% LIP, 40% CHO e 20% PTN) ou LFD (30% LIP, 50% CHO e 20% PTN)	6 semanas	Redução de 1,0 ± 0,5kg na dieta mediterrânea e de 2,4 ± 0,6kg na LFD	Redução de 39 ± 4% na dieta mediterrânea e redução de 7 ± 3% na LFD		Sem alterações significativas	Melhorou apenas com a dieta mediterrânea, de 4.7 ± 1.6 à 3.0 ± 1.4

DHGNA = doença hepática gordurosa não alcoólica; RI = resistência à insulina; CHO carboidratos; LIP = lipídios; PTN = proteínas; LCD = dieta low carb; VLCD = dieta very low carb; LCKD = dieta low carb à níveis cetogênicos; HCD = dieta high carb; LFD = dieta low fat; HFD = dieta high fat; MUFA = ácidos graxos monoinsaturados; PUFA = ácidos graxos polinsaturados.

\* A resistência à insulina foi avaliada através do HOMA-IR.

## DISCUSSÃO

A DHGNA é o acúmulo de gordura no fígado, que leva a uma disfunção celular importante, podendo resultar em quadros inflamatórios crônicos que conduzem à perda de função do órgão.<sup>2</sup> É muito comum, no entanto, que os pacientes, e até mesmo muitos profissionais da saúde, pensem que uma solução para o quadro de excesso de gordura acumulada no fígado seria a simples redução da ingesta de gorduras na dieta *per si*. Porém, conforme abordado ao longo deste trabalho, vimos que o desenvolvimento da DHGNA é complexo e multifatorial, e inclui predisposição genética, assim como presença ou não de comorbidades e doenças associadas.<sup>13,16</sup>

Abordagens primárias para o tratamento e prevenção da DHGNA devem, portanto, priorizar a perda de peso para a melhoria do quadro. Esta deve ser de maneira equilibrada, com o objetivo de reduzir cerca de 10% do peso inicial por meio de adequação da dieta e prática de exercício físico (pelo menos 150 minutos por semana).<sup>10,11,17</sup>

Apesar de existirem divergências em relação à distribuição dos macronutrientes e uma constante vilanização das gorduras e carboidratos, o uso da dieta hipocalórica é um consenso. Com esta abordagem, os estudos mostram que há redução consistente da gordura hepática.<sup>36,40-43</sup>

Alguns autores discutem que as dietas *low carb* têm maior efetividade no tratamento da DHGNA do que as dietas *low fat*.<sup>40</sup> A principal teoria por trás desta afirmação é que em indivíduos com DHGNA o processo de lipogênese *de novo*, via metabólica que converte o excesso de carboidratos em AGL no fígado, se encontra mais atuante do que em indivíduos saudáveis.<sup>44</sup> Sendo assim, o excesso de carboidratos na dieta pode ser potencialmente mais prejudicial que o excesso de gordura.

Quando comparadas as dietas *low carb* e *very low carb* com a dieta *low fat*, nota-se que as primeiras proporcionam maior perda de peso no curto prazo, diminuição da resistência à insulina, redução das gorduras abdominal e subcutânea, melhora no perfil lipídico e sensibilidade à insulina, porém, de maneira geral, ambas apresentam efeitos positivos nos estudos no curto prazo, contribuindo para a melhora no prognóstico na DHGNA.<sup>45,46</sup> Ainda comparando esses dois tipos de dieta, a *low fat* leva um tempo maior para ter seus efeitos benéficos demonstrados.<sup>41</sup>

O mecanismo responsável pelos efeitos benéficos precoces sobre o metabolismo hepático da dieta *low carb* não é conhecido, mas especula-se que seja relacionado à maior diminuição nas concentrações plasmáticas de insulina nesses indivíduos.<sup>41</sup>

É relevante ainda analisar que apesar de a dieta hipocalórica *low carb* levar a uma maior mudança no conteúdo de gordura do fígado e na função metabólica do que uma dieta hipocalórica *low fat* no período inicial, ambos os modelos apresentam diminuição no conteúdo de gordura hepática ao longo do tempo.<sup>41</sup>

Quando se trata da composição das gorduras na dieta, o tipo de lipídio utilizado na sua composição parece fazer a maior diferença. Estudos evidenciam que as dietas ricas em ácidos graxos polinsaturados, especialmente o ômega 3, e ácidos graxos monoinsaturados trazem efeitos benéficos e protetores em relação à DHGNA. De forma oposta, a dieta rica em ácidos graxos saturados contribui para a evolução da DHGNA, através da piora da resistência à insulina e do perfil lipídico e do aumento da gordura hepática.<sup>18,23,38</sup> Apesar disso, é improvável que o excesso de gordura, sem o excesso calórico, seja um fator predisponente ao desenvolvimento da DHGNA.<sup>38</sup>

Quanto à ingesta de proteínas no contexto da DHGNA, há poucos estudos que sugerem benefícios. Apesar disso, o consumo proteico pode reduzir os efeitos adversos provocados pelas dietas *high fat*, ajudando

na indução da saciedade, aumento da massa magra, aumento da taxa metabólica basal e aumento da sensibilidade à insulina.<sup>21,47</sup> Mesmo assim, não está clara a diferença dos tipos de proteína sobre a DHGNA e, tampouco, a quantidade necessária na distribuição de macronutrientes.

Outro fator importante no tratamento da DHGNA mas que, frequentemente, é negligenciado pela literatura, é em relação ao tempo de dieta. De maneira geral, os estudos com dietas restritivas são de curto prazo. O maior período de tempo encontrado nos estudos avaliados foi de seis meses. Vale ressaltar que a maioria dos trabalhos utilizou um protocolo hipocalórico com redução calórica moderada de 500-1000kcal/dia.<sup>41,48,49</sup> Um estudo utilizou um protocolo cetogênico,<sup>50</sup> e apenas um comparou protocolos de baixo carboidrato e baixo lipídeo,<sup>43</sup> em que ambas as dietas hipocalóricas diminuíram o peso corporal, a gordura corporal total, a gordura visceral e o conteúdo lipídico intra-hepático. No entanto, nenhum dos estudos avaliou os indivíduos após a finalização do protocolo, verificando se os efeitos perduram.

Independentemente do tipo de dieta utilizado, o foco é que a regressão da DHGNA deve ser iniciada pela perda de peso. É preciso ficar atento às dietas restritivas e cujos efeitos são estudados somente no curto prazo. A perda rápida de peso, apesar de reduzir a gordura hepática, piora a inflamação e a fibrose do órgão, melhorando um lado da doença e prejudicando outro.<sup>43</sup> Ademais, dietas de difícil aderência costumam acabar em compensação alimentar e superalimentação, as quais culminam na recuperação do peso anterior ou até aumento do mesmo, muitas vezes levando à piora do quadro, quando comparado ao estado anterior ao início da dieta.<sup>50</sup> Em indivíduos com DHGNA, um ganho de peso modesto, de 3 a 5kg, já leva ao aumento da gordura hepática,<sup>51</sup> sendo necessário atentar para a individualidade de cada um para utilizar a dietoterapia mais adequada.

## CONCLUSÃO

A DHGNA tem mecanismos de desenvolvimento complexos, multifatoriais e, na grande maioria das vezes, está associada à obesidade. Como medidas de tratamento, recomenda-se redução de cerca de 10% do peso inicial por meio de adequação da dieta e prática de exercício físico (pelo menos 150 minutos por semana).

No que concerne à adequação da dieta, entende-se que ela deve visar ao controle global do consumo energético. Dietas hipercalóricas, independentemente de sua composição, provocam aumento do percentual de gordura hepática. Nas dietas normocalóricas, há aumento do percentual de gordura hepática nas dietas *high fat/low carb* e redução do percentual de gordura hepática nas dietas *low fat/high carb*. Já nas dietas hipocalóricas, há redução significativa da gordura hepática, independentemente do tipo de distribuição de macronutrientes e modelos de dietas. A dieta mediterrânea tem sido descrita como uma boa opção terapêutica, uma vez que inclui redução da ingestão de carboidratos e aumento da ingestão de ácidos graxos monoinsaturados e ômega 3.

Destaca-se, ainda, que a perda de peso deve ser lenta e gradual, pois a perda abrupta pode gerar efeitos colaterais importantes, como a superalimentação posterior e recuperação rápida do quadro.

## REFERÊNCIAS

1. Zaenah ZA. The role of liver in metabolism: an updated review with physiological emphasis. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2018;7(11):2271-2276 DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20184211>
2. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Respostas Celulares ao Estresse e aos Estímulos Tóxicos: Adaptação, Lesão e Morte. In: Kumar, V; Abbas, AK; Fausto, N; Aster, JC. Robbins e Cotran, Bases Patológicas das Doenças. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.p.3-42.

3. Araújo AR, Rosso N, Bedogni G, Tiribelli C, Bellentani S. Global Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease/Non-Alcoholic Steatohepatitis: What We Need in the Future. 2018;1:47-51. DOI: 10.1111/liv.13643
4. 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. *Alimentary, Pharmacology and Therapeutics*. 2011;34:274-285. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x
5. Plauth M, Bernal SD, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schütz T, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clinical Nutrition*. 2019;38(2):485-521. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.022>
6. Reddy JK, Rao MS. Lipid Metabolism and Liver Inflammation. II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2006;852-858. DOI: 10.1152/ajpgi.00521.2005.
7. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism Clinical and Experimental*. 2016;65:1038-1048. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.
8. Satapathy SK, Kuwajima V, Nadelson J, Atiq O, Sanyal AJ. Drug-induced fatty liver disease: An overview of pathogenesis and management. *Annals of Hepatology*. 2015;6:789-806. DOI: 10.5604/16652681.1171749.
9. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *Journal of Hepatology*. 2015;62:47-64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
10. Gong Z, Tas E, Yakar S, Muzumdar R. Hepatic lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease in aging. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2017;455:115-130. DOI: 10.1016/j.mce.2016.12.022
11. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica: Consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia. 2015. [Acesso em: 02 de maio de 2020]. Disponível em: [http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/Consenso\\_DHGNA\\_da\\_SBH-2015.pdf](http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/Consenso_DHGNA_da_SBH-2015.pdf)
12. Brea A, Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):109-1117. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.09.085>
13. Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 2015;239:192-202. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.001
14. Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):4753-4761. DOI: 10.1210/jc.2006-0587
15. Kotronen L, Juurinen A, Hakkarainen H, Westermnbacka J, Cornér A, Berghlm R, et al. Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2008;31:165-169. DOI: 10.2337/dc07-1463
16. Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Digestive and Liver Disease*. 2015;47:997-1006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.08.004>
17. Normas de Orientação Clínica da EASL, EASD e EASO sobre a abordagem da doença hepática não alcoólica. *Journal of Hepatology*. 2016;64:1388-1402. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
18. Ordoñez R, Carbajo-Pescador S, Mauriz JL, González-Gallego J. Understanding Nutritional Interventions and Physical Exercise in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Current Molecular Medicine*. 2015;15:3-26. DOI: 10.2174/1566524015666150114110551
19. Bellentani S, Grave RD, Suppini A, Marchesini G. Fatty Liver Italian Network. Behavior Therapy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Need for a Multidisciplinary Approach. *Hepatology*. 2008;47(2):746-754. DOI: 10.1002/hep.22009
20. Andersen T, Gluud C, Franzmann M, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *Journal of Hepatology*. 1991;12:224-229. DOI: 10.1016/0168-8278(91)90942-5
21. Fan J, Cao H. Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013;28:81-87. DOI: 10.1111/jgh.12244
22. Yki-Järvinen H. Nutritional Modulation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2015;7:9127-9138. DOI: 10.3390/nu7115454
23. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *Journal of Hepatology*. 2017;67:829-846. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.016
24. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Sabuncu T, Sentürk H. Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(8):1166-1172. DOI: 10.3748/wjg.v19.i8.1166
25. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68(5):1063-1075. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.019

26. Maruhama Y, Macdonald I. Incorporation of orally administered glucose-U-14C and fructose-U-14C into the triglyceride of liver, plasma, and adipose tissue of rats. *Metabolism*. 1973;22:1205-1215. DOI: 10.1016/0026-0495(73)90208-4
27. Sun SZ, Empie MW. Fructose metabolism in humans - what isotopic tracer studies tell us. *Nutr Metab*. 2012;9:89. DOI: 10.1186/1743-7075-9-89
28. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;48:993-999. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.02.011
29. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51:1961-1971. DOI: 10.1002/hep.23535
30. Dekker MJ, Su Q, Baker C, Rutledge AC, Adeli K. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndro. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;299:685-694. DOI: 10.1152/ajpendo.00283.2010
31. Abdelmalek MF, Lazo M, Horska A, Bonekamp S, Lipkin EW, Balasubramanyam A, et al. Higher dietary fructose is associated with impaired hepatic adenosine triphosphate homeostasis in obese individuals with type 2 diabetes. *Hepatology*. 2012;56:952-960. DOI: 10.1002/hep.25741
32. Vasdev S, Gill V, Parai S, Longerich L, Gadag V. Dietary vitamin E and C supplementation prevents fructose induced hypertension in rats. *Mol Cell Biochem*. 2002;241:107-114. DOI: 10.1023/a:1020835229591
33. Nomura K, Yamanouchi T. The role of fructose-enriched diets in mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem*. 2012;23:203-208. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2011.09.006
34. Mosca A, Nobili V, De Vito R, Crudele A, Scorletti E, Villani A, et al. Serum uric acid concentrations and fructose consumption are independently associated with NASH in children and adolescents. *J Hepatol*. 2017;66:1031-1036. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.025
35. Sullivan S. Implications of diet on nonalcoholic fatty liver disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2010;26:160-164. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283358a58
36. Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, Minicis S, Yki-Järvinen H, Svegliati-Baroni G. From the metabolic syndrome to NAFLD or *vice versa*? *Digestive and Liver Disease*. 2010;42:320-330. DOI: 10.1016/j.dld.2010.01.016
37. Bjermo H, Iggman D, Kullberg J, Dahlman I, Johansson L, Persson L, et al. Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012;95:1003-1012. DOI: 10.3945/ajcn.111.030114
38. Marina A, Frankenberg ADV, Suvag S, Callahan HS, Kratz M, Richards TL, et al. Effects of Dietary Fat and Saturated Fat Content on Liver Fat and Markers of Oxidative Stress in Overweight/Obese Men and Women under Weight-Stable Conditions. *Nutrients*. 2014;6:4678-4690. DOI: 10.3390/nu6114678
39. Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver International*. 2017;37:936-949. DOI: 10.1111/liv.13435
40. Haufe S, Engeli S, Kast P, Böhnke J, Utz W, Haas V, et al. Randomized Comparison of Reduced Fat and Reduced Carbohydrate Hypocaloric Diets on Intrahepatic Fat in Overweight and Obese Humans Subjects. *Hepatology*. 2011;53(5):1504-1514. DOI: 10.1002/hep.24242
41. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan MS, Patterson BW, Klein S. Dietary Fat and Carbohydrates Differentially Alter Insulin Sensitivity During Caloric Restriction. *Gastroenterology*. 2009;136:1552-1560. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.048
42. Viljanen APM, Iozzo P, Borra R, Kankaanpää M, Karmi A, Lautamäki R, et al. Effect of Weight Loss on Liver Free Fatty Acid Uptake and Hepatic Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(1):50-55. DOI: 10.1210/jc.2008-1689
43. York LW, Puthalapattu S, Wu GY. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Low-Carbohydrate Diets. *Annual Review of Nutrition*. 2009;29:365-379. DOI: 10.1146/annurev-nutr-070208-114232
44. Ameer F, Scandiuzzi L, Hasnain S, Kalbacher H, Zaidi N. *De novo* lipogenesis in health and disease. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2014;63:895-902. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.04.003
45. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. A Low-Carbohydrate as Compared with a Low-Fat Diet in Severe Obesity. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348:2074-2081. DOI: 10.1056/NEJMoa022637
46. Yancy Jr WS, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A Low-Carbohydrate, Ketogenic Diet versus a Low-Fat Diet to Treat Obesity and Hyperlipidemia. *Annals of Internal Medicine*. 2004;140(10):769-779. DOI: 10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00006

47. rummen M, Tischmann L, Gatta-Cherifi B, Adam T, Westerterp-Plantenga M. Dietary Protein and Energy Balance in Relation to Obesity and Co-morbidities. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:1-13. DOI: 10.3389/fendo.2018.00443
48. Elias MC, Parise ER, Carvalho L, Szejnfeld D, Netto JP. Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition* 2010;26:1094-1099. DOI: 10.1016/j.nut.2009.09.001
49. Thomas EL, Brynes AE, Hamilton G, Patel N, Spong A, Goldin RD, et al. Effect of nutritional counselling in hepatic, muscle and adipose tissue fat content and distribution in non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(36):5813-5819. DOI: 10.3748/wjg.v12.i36.5813
50. Tendler D, Lin S, Yancy Jr WS, Mavropoulos J, Rockey DC, Westman EC. The Effect of a Low-Carbohydrate, Ketogenic Diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Pilot Study. *Digestive Diseases and Sciences*. 2007;52:589-593. DOI: 10.1007/s10620-006-9433-5
51. Brøns C, Jensen CB, Storgaard H, Hiscock NJ, White A, Appel JS, et al. Impact of short-term high-fat feeding on glucose and insulin metabolism in young healthy men. *The Journal of Physiology*. 2009;587(10):2387-2397. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.169078
52. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R, Gonzalez JM. Effect of a hypocaloric diet in transaminases in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients, relation with insulin resistance. *Diabetes research and Clinical Practice*. 2008;79:74-78. DOI: 10.1016/j.diabres.2007.07.015
53. Okita M, Hayashi M, Sasagawa T, Takagi K, Suzuki K, Kinoyama S, et al. Effect of a Moderately Energy-Restricted Diet on Obese Patients With Fatty Liver. *Nutrition*. 2001;17:542-547. DOI: 10.12691/jnh-6-1-2
54. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R. Effect of two different hypocaloric diets in transaminases and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients. *Nutrición Hospitalaria*. 2010;25(5):730-735. DOI:10.3305/nh.2010.25.5.4643.
55. Jang EC, Jun DW, Lee SM, Cho YK, Ahn SB. Comparison of efficacy of low-carbohydrate and low-fat diet education programs in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled study. *Hepatology Research*. 2018;48:E22-E29. DOI: 10.1111/hepr.12918
56. Browning JD, Baker JA, Rogers T, Davis J, Satapati S, Burgess S. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;93:1048-1052. DOI: 10.3945/ajcn.110.007674
57. Benjaminov O, Beglaibter N, Gindy L, Spivak H, Singer P, Wienberg M, et al. The effect of a low-carbohydrate diet on the nonalcoholic fatty liver in morbidly obese patients before bariatric surgery. *Surgical Endoscopy*. 2007;21:1423-1427. DOI: 10.1007/s00464-006-9182-8
58. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2013; 59:138-143. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.012

### Colaboradores

Vieira KA participou da compilação dos dados e escrita do trabalho; Rieger DK participou da análise e interpretação dos dados, da escrita e revisão do artigo; Daltoé FP participou da concepção e desenho do trabalho, e revisor da escrita do artigo.

Conflito de Interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

---

Recebido: 12 de julho de 2019

Aceito: 01 de maio de 2020