

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: ALIMENTAÇÃO, NUTRIÇÃO E SAÚDE**

VITTORIA ZAMBON AZEVEDO

**AVALIAÇÃO DO PADRÃO ALIMENTAR, DO CONSUMO DE FRUTOSE E DO  
ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA  
GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA)**

Porto Alegre

2019

VITTORIA ZAMBON AZEVEDO

**AVALIAÇÃO DO PADRÃO ALIMENTAR, DO CONSUMO DE FRUTOSE E DO ESTADO  
NUTRICIONAL DE PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO  
ALCOÓLICA (DHGNA)**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação: Alimentação, Nutrição e Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Alimentação, Nutrição e Saúde.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Valesca Dall’Alba

Porto Alegre

2019

VITTORIA ZAMBON AZEVEDO

**AVALIAÇÃO DO PADRÃO ALIMENTAR, DO CONSUMO DE FRUTOSE E DO ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA)**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação: Alimentação, Nutrição e Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Alimentação, Nutrição e Saúde.

**Porto Alegre, 14 de agosto de 2019.**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado “**AVALIAÇÃO DO PADRÃO ALIMENTAR, DO CONSUMO DE FRUTOSE E DO ESTADO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA)**”, elaborada por VITTORIA ZAMBON AZEVEDO, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Alimentação, Nutrição e Saúde.

Comissão Examinadora:

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Mário Reis Álvares-da-Silva (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

\_\_\_\_\_  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Thais Steenburg (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

\_\_\_\_\_  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Roberta Aguiar Sarmiento (Hospital de Clínicas de Porto Alegre)

\_\_\_\_\_  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Valesca Dall’Alba – Orientadora

## CIP - Catalogação na Publicação

Zambon Azevedo, Vittoria  
Avaliação do Padrão Alimentar, do Consumo de  
Frutose e do Estado Nutricional de Pacientes com  
Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) /  
Vittoria Zambon Azevedo. -- 2019.  
112 f.  
Orientador: Valesca Dall'Alba.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, Porto  
Alegre, BR-RS, 2019.

1. doença hepática gordurosa não alcoólica. 2.  
ingestão dietética de frutose. 3. alimentos  
ultraprocessados. 4. perfil metabólico. 5. padrão  
alimentar. I. Dall'Alba, Valesca, orient. II. Título.

Aos que amo.

## AGRADECIMENTOS

Reservo, aqui, um espaço de agradecimento às pessoas que de alguma forma estiveram envolvidas no processo de construção deste trabalho. Gostaria de agradecer inicialmente à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) pela excelência de ensino, e a todos os seus colaboradores, que creem na importância da universidade pública, reconhecendo seu impacto acadêmico, científico e social.

Cabe também o agradecimento ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) por possibilitar o desenvolvimento deste projeto, acreditando no valor da pesquisa. Primeiramente, agradeço aos pacientes que participaram voluntariamente tornando possível sua realização; ao fomento de pesquisa científica, através da concessão de bolsas de pesquisa, em especial ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA), ao serviço de estatística do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro que possibilitou a conclusão desta dissertação.

Aos Programas de Pós-Graduação em Nutrição, Alimentação e Saúde (PPGANS) e Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia (PPGASTRO) da UFRGS pelo constante aprendizado dispensado nesta jornada, aos queridos mestres que dedicam seu tempo com carinho, a nos educar e nos instigar o pensar científico com criticidade aliado ao bem-estar humano, qualificando e preparando-nos para os atuais desafios como pesquisadores. Ao grupo de pesquisa em Nutrição, Hepatologia e Gastroenterologia pelos inúmeros momentos compartilhados.

Faço um agradecimento em especial à minha amada orientadora, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Valesca Dall'Alba, presente desde o princípio da minha vida acadêmica na graduação, a qual incessantemente confiou na minha capacidade como pesquisadora. Obrigada pela atenção que sempre dedicaste a mim, principalmente, pela amizade, pelos conselhos e pelas vibrações ao veres minhas conquistas.

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vivian Cristine Luft, agradeço as contribuições ao decorrer deste projeto, essenciais para o seu aprimoramento científico e metodológico. Às Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Dvora Joveleviths e Flávia Moraes Silva pelas considerações no Exame Geral de Qualificação.

Agradeço à banca examinadora, Prof Dr Mário Reis Álvares-da-Silva, Profª Drª Roberta Aguiar Sarmiento e Profª Drª Thais Steenburg pela disponibilidade e por aceitar contribuir com leitura atenta e crítica este trabalho. Obrigada por compartilharem seus conhecimentos e impressões.

Reservo para o fim as pessoas que mais amo e as quais me fortaleceram em todos os momentos, minha família. Aos meus pais, Paulo Ricardo e Jussara, que me propiciaram a alegria de mais esta conquista, por todo o amor e compreensão, pelos valores morais que me passaram ao longo da minha jornada. À minha linda irmã Paola que sempre esteve presente, auxiliando e confortando-me com seu amor e zelo nas horas mais difíceis. Ao meu noivo Guilherme, meu companheiro amado, que apesar da extensa barreira geográfica que nos distancia, não houve falta de carinho e apoio, demonstrando que tudo superamos quando se sonha e ama de maneira incondicional. Sem vocês, minhas conquistas não seriam tão maravilhosas, nem mesmo possíveis de serem concretizadas.

Por fim, agradeço a Deus por todas as oportunidades excepcionais que recebo e que já pude vivenciar, por todas as pessoas que foram colocadas em meu caminho, e por todas as graças que alcancei, sua luz me deu força e me trouxe alento nas dificuldades.

*“La destinée des nations dépend de la manière dont elles se nourrissent.”*

Jean Anthelme Brillat-Savarin

## RESUMO

**Introdução:** A Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica (DHGNA) é atribuída a múltiplos fatores, configurando-se como a manifestação hepática da Síndrome Metabólica (SM). A epidemia da DHGNA tem sido associada às alterações do estilo de vida, com adoção de padrões alimentares ocidentais, baseados em produtos processados e ricos em açúcares adicionados, fontes de frutose. A frutose pode ser obtida a partir de fontes alimentares naturais, quando intrínseca aos alimentos, ou livre, obtida por processamentos industriais. **Objetivos:** Avaliar o consumo alimentar de frutose total, *in natura* e livre de pacientes com DHGNA e associá-lo ao grau de fibrose, ao perfil metabólico e ao risco cardiovascular. **Metodologia:** Estudo transversal com pacientes ambulatoriais diagnosticados previamente com DHGNA, atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Os pacientes foram classificados segundo seu risco de progressão para a DHGNA e passaram por avaliação clínica, dietética, antropométrica e funcional. Os alimentos e bebidas informados nos Registros Alimentares (RA's) de três dias foram classificados conforme o nível de processamento (*in natura*, ingredientes culinários, minimamente processados, processados e ultraprocessados) de acordo com o Sistema NOVA. **Resultados:** Foram avaliados 128 pacientes, dos quais 63 tinham esteatose, 44 esteatohepatite (EHNA) e 21 cirrose. A idade média foi  $54,0 \pm 11,9$  anos, 72,7% eram mulheres e IMC de  $32,6 \pm 5,4$  Kg/m<sup>2</sup>. A ingestão total de frutose (FT) foi de 21,6g, sendo 14,8g de frutose *in natura* (FN) e 6,8g de frutose livre (FL). O consumo de frutose total, *in natura* e livre não diferiu entre os pacientes com esteatose, EHNA e cirrose (p-valores 0,140; 0,101; 0,739, respectivamente). A ingestão de frutose de fontes distintas não justifica a fibrose hepática conforme NAFLD score, devido ao baixo poder de correlação encontrado ( $r^2 = 0,009$ ) para FT; ( $r^2 = 0,040$ ) para FN e ( $r^2 = 0,051$ ) para FL. Os pacientes apresentavam elevado risco cardiometabólico, devido à prevalência de 78,0% de risco intermediário a alto de fibrose hepática; 96,8% com alterada relação cintura-estatura (RCE), 79,7% com SM, 65,6% com FAM reduzida, 70,3% com obesidade sarcopênica. **Conclusões:** O padrão alimentar dos pacientes ambulatoriais com DHGNA no HCPA parece apresentar composição dietética distinta à maioria dos estudos, baseado majoritariamente em alimentos minimamente processados, com baixo consumo de frutose. Nenhuma associação foi encontrada entre a ingestão de frutose e o risco de fibrose hepática.

**Palavras-chave:** doença hepática gordurosa não alcoólica; ingestão dietética de frutose; alimentos ultraprocessados; perfil metabólico; avaliação nutricional; padrão alimentar.

## ABSTRACT

**Introduction:** Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is attributed to multiple factors, which is considered the liver manifestation of Metabolic Syndrome (MetS). NAFLD has been linked to lifestyle changes, with adoption of Western dietary patterns based on processed products, rich in added sugars, sources of fructose. The fructose origin can be from different sources, natural/ intrinsic to food, or added, obtained by industrial processing. **Objectives:** Evaluate whether the dietary intake of fructose from different food sources (added and natural) is or not associated with distinct cardiovascular risk, hepatic, and metabolic profiles, in patients with NAFLD. **Methodology:** Cross-sectional study with NAFLD outpatients who attended the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Patients were classified according to their risk for progression of NAFLD and underwent clinical, dietary, anthropometric and functional evaluation. The foods and beverages reported in the 3-day-diet-record were classified by their processing level (unprocessed, processed culinary ingredients, minimally processed, processed and ultra-processed) according to the NOVA classification. **Results:** 128 patients were evaluated, of which 63 had steatosis, 44 steatohepatitis (NASH) and 21 cirrhosis. The mean age was  $54.0 \pm 11.9$  years, 72.7% were women, and BMI  $32.6 \pm 5.4$  kg/m<sup>2</sup>. Total fructose (TF) intake was 21.6g, natural fructose (NF) 14.8g and added fructose (AF) 6.8g. Total, natural and added fructose intakes not differ in patients with steatosis, steatohepatitis and cirrhosis (p-values 0.140; 0.101; 0.739, respectively). Fructose intake from different sources does not justify hepatic fibrosis according NAFLD score, in view of the low correlation power found ( $r^2 = 0.009$ ) for TF; ( $r^2 = 0.040$ ) for NF and ( $r^2 = 0.051$ ) for AF. Patients presented elevated cardiometabolic risk due to the prevalence of 78.0% intermediate/ high risk of hepatic fibrosis; 96.8% over waist-height ratio (WHtR), 79.7% of metabolic syndrome (MetS), 65.6% low hand grip strength and 70.3% had sarcopenic obesity. **Conclusions:** Dietary pattern of NAFLD outpatients from HCPA showed a distinct dietary composition, based mostly on minimally processed foods with low fructose intake. No association was found between fructose intake and risk of hepatic fibrosis.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease; dietary fructose intake; ultra-processed foods; metabolic profile; nutritional assessment; eating patterns.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                   |  |
|-------------------|--|
| AASLD             | Associação Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas                            |
| ALT               | Alanina Aminotransferase   |
| Anti-HCV          | Antivírus da Hepatite C  |
| ARFI              | Força de Impulso por Radiação Acústica/ <i>Acoustic Radiation Force Impulse</i>    |
| AST               | Aspartato Aminotransferase   |
| CC / WC           | Circunferência da Cintura / <i>Waist Circumference</i>                             |
| CEP               | Comitê de Ética e Pesquisa   |
| CHC               | Carcinoma Hepatocelular  |
| CPC               | Centro de Pesquisas Clínicas   |
| CT                | Colesterol Total   |
| DCV               | Doenças Cardiovasculares   |
| DHA               | Doença Hepática Alcoólica  |
| DHGNA / NAFLD     | Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica / <i>Non-alcoholic fatty liver disease</i> |
| DM                | Diabetes Mellitus  |
| DNL               | Lipogênese “de novo”   |
| DRC               | Doença Renal Crônica   |
| DRI's             | Ingestão Dietética de Referência/ <i>Dietary Reference Intakes</i>                 |
| EHA / ASH         | Esteatohepatite Alcoólica / <i>Alcoholic steatohepatitis</i>                       |
| EHNA / NASH       | Esteatohepatite Não Alcoólica / <i>Non-alcoholic steatohepatitis</i>               |
| EHT               | Elastografia Hepática Transitória  |
| ELSA              | Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto   |
| EROS              | Espécies Reativas de Oxigênio  |
| EUA               | Estados Unidos da América  |
| FA                | Fosfatase Alcalina   |
| FAM               | Força do Aperto de Mão   |
| FIPE              | Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos  |
| GET / TEE         | Gasto Energético Total / <i>Total Energy Expenditure</i>                           |
| GGT               | Gama Glutamil Transferase  |
| GLUT              | Transportador de Glicose   |
| HAS               | Hipertensão Arterial Sistêmica   |
| HbA <sub>1c</sub> | Hemoglobina Glicada  |

|                    |   |
|--------------------|---|
| HBsAg              | Antígeno de superfície do vírus da hepatite B                     |
| HCPA               | Hospital de Clínicas de Porto Alegre                              |
| HDL                | Lipoproteína de Alta Densidade                                    |
| HFCS               | Xarope de Milho Rico em Frutose / <i>High Fructose Corn Syrup</i> |
| HIV                | Vírus da Imunodeficiência Humana                                  |
| IDF                | Federação Internacional de Diabetes                               |
| IL-6               | Interleucina-6  |
| IMC / <i>BMI</i>   | Índice de Massa Corporal / <i>Body Mass Index</i>                 |
| LDL                | Lipoproteína de Baixa Densidade                                   |
| MEC                | Matriz Extracelular   |
| MEV                | Mudança de Estilo de Vida   |
| MRE                | Elastografia por Ressonância Magnética                            |
| MUFA               | Ácidos Graxos Monoinsaturados                                     |
| <i>NAFLD score</i> | Grau de Fibrose em Pacientes com DHGNA                            |
| <i>NHANES III</i>  | <i>National Health and Nutrition Examination Survey III</i>       |
| <i>OAFLD</i>       | <i>Obesity Associated Fatty Liver Disease</i>                     |
| OMS                | Organização Mundial da Saúde                                      |
| ONU                | Organização das Nações Unidas                                     |
| PUFA               | Ácidos Graxos Poliinsaturados                                     |
| QFA                | Questionário de Frequência Alimentar                              |
| QV                 | Qualidade de Vida   |
| RI                 | Resistência à Insulina  |
| RMN                | Ressonância Magnética   |
| SM / <i>MetS</i>   | Síndrome Metabólica / <i>Metabolic Syndrome</i>                   |
| SUS                | Sistema Único de Saúde  |
| TC                 | Tomografia Computadorizada  |
| TCLE               | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido                        |
| TG                 | Triglicerídeos  |
| TMB / <i>BEE</i>   | Taxa de Metabolismo Basal / <i>Baseline Energy Expenditure</i>    |
| TNF- $\alpha$      | Fator de Necrose Tumoral-alfa                                     |
| US                 | Ultrassonografia  |
| VET                | Valor Energético Total  |

## LISTA DE FIGURAS

|            |  |    |
|------------|--|----|
| Figura 1 - | Espectro da DHGNA: do fígado saudável ao hepatocarcinoma celular.....  | 19 |
| Figura 2 - | Hipótese de “múltiplas causas” para o desenvolvimento da DHGNA.....  | 24 |
| Figura 3 - | Fisiopatologia da DHGNA: ciclo da Lipogênese “de novo”.....  | 39 |
| Figura 4 - | Associação do consumo de açúcar adicionado com as taxas de DHGNA e obesidade a partir dos dados do <i>NHANES</i> ..... | 43 |

## LISTA DE TABELAS

|            |  |    |
|------------|--|----|
| Tabela 1 - | Critérios diagnósticos para Síndrome Metabólica (SM) de acordo com cada método.....  | 23 |
| Tabela 2 - | Estratificação do risco de progressão da Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica.....  | 29 |
| Tabela 3 - | Caracterização dos grupos alimentares de acordo com os preceitos do Guia Alimentar e do Sistema NOVA adaptada para o estudo..... | 49 |
| Tabela 4 - | Classificação da origem de frutose de acordo com os grupos alimentares do Sistema NOVA.....                                      | 52 |

## SUMÁRIO

|              |  |           |
|--------------|--|-----------|
| <b>1</b>     | <b>INTRODUÇÃO.....</b>   | <b>17</b> |
| <b>2</b>     | <b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>  | <b>18</b> |
| 2.1          | DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA.....   | 18        |
| <b>2.1.1</b> | <b>Definição.....</b>  | <b>18</b> |
| <b>2.1.2</b> | <b>Epidemiologia e Prevalência.....</b>  | <b>20</b> |
| <b>2.1.3</b> | <b>Fatores de Risco.....</b>   | <b>22</b> |
| <b>2.1.4</b> | <b>Fisiopatogênese.....</b>  | <b>23</b> |
| <b>2.1.5</b> | <b>Métodos Diagnósticos.....</b>   | <b>25</b> |
| <b>2.1.6</b> | <b>Tratamento.....</b>   | <b>29</b> |
| 2.2          | PERFIL ANTROPOMÉTRICO E METABÓLICO DE PACIENTES<br>COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA.....  | 31        |
| 2.3          | PERFIL DIETÉTICO DE PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA<br>GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA.....                    | 33        |
| 2.4          | FRUTOSE.....   | 35        |
| <b>2.4.1</b> | <b>Origem, Definição e Fontes Alimentares.....</b>   | <b>35</b> |
| 2.5          | METABOLISMO HEPÁTICO DA FRUTOSE E A OCORRÊNCIA DA<br>LIPOGÊNESE “DE NOVO”.....                       | 38        |
| 2.6          | RELAÇÃO ENTRE FRUTOSE E DOENÇA HEPÁTICA<br>GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA.....                              | 40        |
| 2.7          | ALTERAÇÕES NO PADRÃO ALIMENTAR E O AUMENTO DA<br>OCORRÊNCIA DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS.. | 44        |
| <b>2.7.1</b> | <b>Tendências de Consumo Alimentar no Século XXI.....</b>  | <b>44</b> |
| <b>2.7.2</b> | <b>Novo Sistema Alimentar: grupos alimentares.....</b>   | <b>47</b> |
| <b>3</b>     | <b>JUSTIFICATIVA.....</b>  | <b>53</b> |
| <b>4</b>     | <b>QUESTÃO DE PESQUISA.....</b>  | <b>53</b> |
| <b>5</b>     | <b>HIPÓTESE.....</b>   | <b>53</b> |
| <b>6</b>     | <b>OBJETIVOS.....</b>  | <b>54</b> |
| 6.1          | OBJETIVO GERAL.....  | 54        |
| 6.2          | OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....   | 54        |
| <b>7</b>     | <b>ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS.....</b>  | <b>55</b> |
| <b>8</b>     | <b>CONCLUSÕES.....</b>   | <b>79</b> |
| <b>9</b>     | <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....</b>  | <b>81</b> |
|              | REFERÊNCIAS.....   | 82        |
|              | APÊNDICE A – Termo de Compromisso para Utilização de Dados.....                                      | 99        |
|              | APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....   | 100       |

|   |     |
|---|-----|
| ANEXO I – Ficha de Avaliação Clínica.....   | 102 |
| ANEXO II – Questionário AUDIT.....  | 104 |
| ANEXO III – Registro Alimentar.....   | 106 |
| ANEXO IV – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre..... | 111 |
| ANEXO V – Parecer consubstanciado do CEP: Plataforma Brasil.....  | 112 |

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica (DHGNA) é definida pelo acúmulo de gordura no fígado > 5% quando da ausência de causas secundárias, a qual compreende amplo espectro histológico conforme progressão: esteatose simples, esteatohepatite não alcoólica (EHNA), cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). Ela é atribuída a múltiplos fatores, os quais a configuram como a manifestação hepática da Síndrome Metabólica (SM). Uma vez que ainda não há evidências de terapias medicamentosas eficientes para erradicá-la, salienta-se a importância das mudanças comportamentais, fatores decisivos na sua promoção.

Consoante o aumento expressivo de obesidade no mundo e as mudanças no estilo de vida (MEV), estima-se que a DHGNA será a doença hepática mais prevalente na próxima década, tornando-se um grave problema de saúde pública. A adoção de um padrão dietético ocidental, caracterizado por baixa qualidade nutricional, fonte de produtos processados enriquecidos com frutose, gorduras saturadas e trans incrementa o risco de pior prognóstico para a doença. A epidemia da DHGNA tem sido atribuída ao consumo de frutose visto ser um substrato e indutor da lipogênese “de novo” (DNL).

Não obstante, avaliar a ingestão de frutose em uma população não é simples, posto que sua quantificação é dada comumente a partir de “dados *per capita*” e de “relatórios individuais de consumo de alimentos”, os quais analisam apenas a frutose adicionada a partir de produtos processados adicionados à dieta. Por conseguinte, analisar o real consumo alimentar em conjunto ao estado nutricional dos pacientes atendidos no ambulatório de DHGNA do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), permitirá avaliar a ingestão de frutose total da dieta, identificando a fonte alimentar da qual é oriunda, ou seja, se *in natura* ou livre. Tal investigação poderá auxiliar no melhor manejo dietoterápico, ao identificar possíveis fatores desencadeadores da progressão e descompensação clínica e metabólica na DHGNA.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

#### 2.1.1 Definição

A esteatose hepática caracteriza-se pelo acúmulo de triglicerídeos sob a forma de gotículas lipídicas no fígado. Esta condição, quando associada à ausência ou à ingestão de quantidades não significativas de consumo de álcool, é denominada Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica (DHGNA) (CHALASANI et al., 2012), sendo considerada uma das anormalidades hepáticas mais comuns e crescentes em todo o mundo (NHANES, 2010; SUK; KIM, 2019). Os indivíduos com esteatose devem ser rastreados para causas secundárias da DHGNA, incluindo uma avaliação cuidadosa da ingestão de álcool, devido à sua interação com os demais fatores metabólicos hepáticos (EASL-EASD-EASO, 2016).

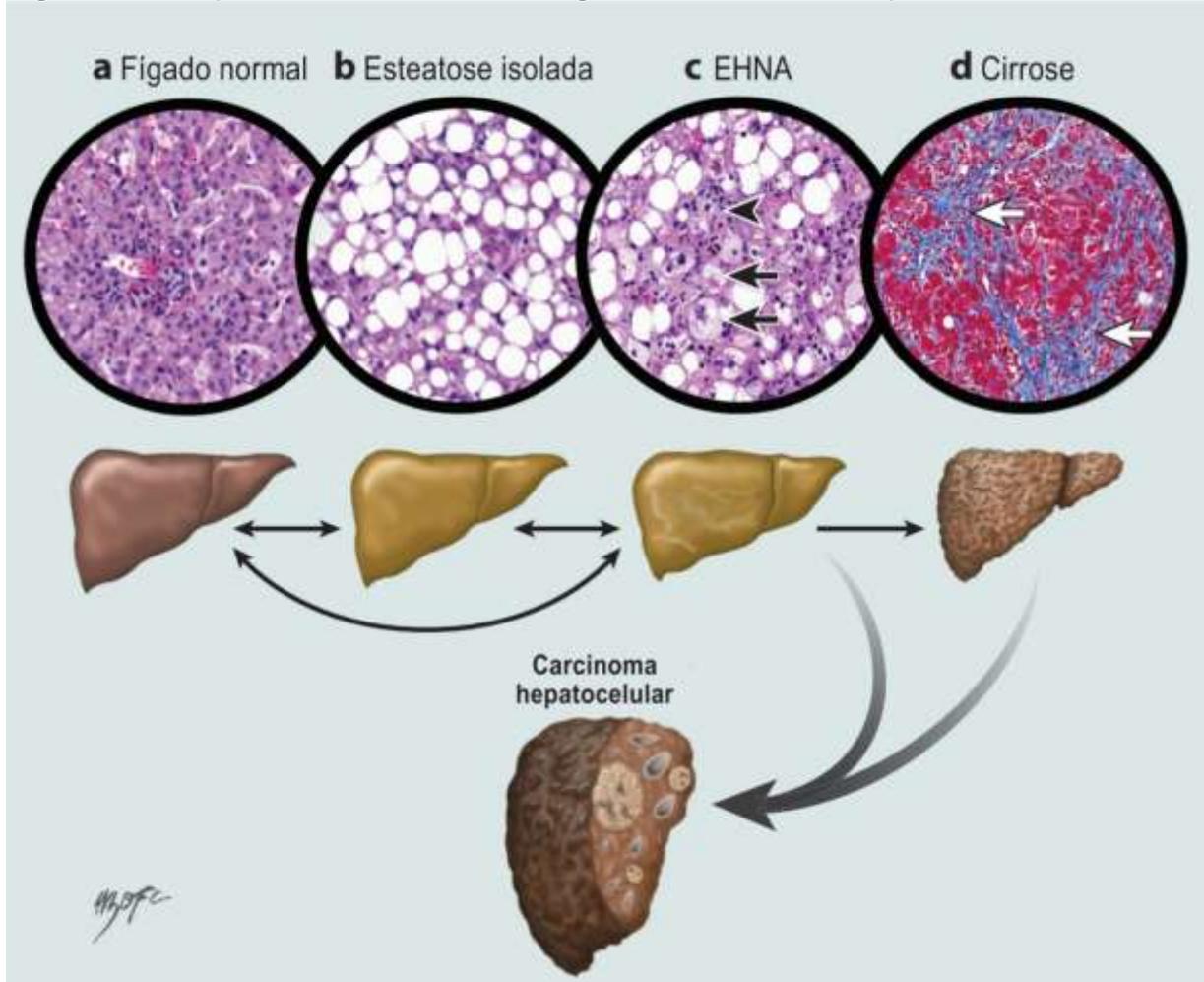
Para fins de diagnóstico, o ponto de corte da ingestão de álcool deve ser inferior a 30g de álcool/dia (21 doses/semana) para homens e inferior a 20g de álcool/dia (14 doses/semana) para mulheres, em um período de dois anos antes da histologia basal do fígado. A quantificação do consumo de bebidas alcoólicas é essencial, posto não haver um diagnóstico específico que distinga a esteatohepatite não alcoólica (EHNA) da esteatohepatite alcoólica (EHA) (RATZIU et al., 2010; CHALASANI et al., 2012; WGO, 2014).

A DHGNA chamou a atenção de profissionais da saúde no final da década de 1980 quando coincidiu com uma epidemia de obesidade nos Estados Unidos da América (EUA). Ludwig et al. (1980) descreveram de forma inédita na década de 80 a EHNA como sendo uma síndrome evidenciada em mulheres obesas e diabéticas que negavam o uso de álcool, porém que apresentavam alterações no fígado semelhantes àquelas provocadas pela hepatite alcoólica, como aumento do volume do fígado, alterações em exames laboratoriais, além de biópsias com macrovesículas de gordura nos hepatócitos, necrose (morte celular) focal, inflamação e lesões chamadas de corpúsculos de Mallory.

A DHGNA refere-se a um amplo espectro de lesões hepáticas, assintomática nos primeiros estádios, podendo ser histologicamente classificada em esteatose

simples e EHNA, sendo a primeira definida pela presença de depósitos de gordura sem dano hepatocelular e, a segunda, pela presença de esteatose hepática associada à lesão e à inflamação dos hepatócitos, com risco de desenvolvimento de fibrose avançada, de cirrose (compensada e/ou avançada) e de carcinoma hepatocelular (CHC) (ARAB et al., 2018; SUK; KIM, 2019), ilustrado na Figura 1.

Figura 1 – Espectro da DHGNA: do fígado saudável ao hepatocarcinoma celular



Fonte: Arab et al. (2018), adaptada pela autora (2019).

Legenda: fígado saudável (a), esteatose hepática (b), esteatohepatite (EHNA) indicando pelas setas pretas (c) inflamação e balonização, cirrose indicando pelas setas brancas (d) deposição de fibras de colágeno, carcinoma hepatocelular (CHC). Os estágios da doença podem progredir ou regredir de acordo com o ilustrado pelas setas.

A EHNA é caracterizada como uma doença hepática crônica, diferentemente da doença hepática viral e da doença hepática alcoólica (DHA), sendo considerada a manifestação hepática da Síndrome Metabólica (SM). O seu mecanismo exato ainda é mal compreendido, embora já haja correlação com a resistência à insulina

(RI), o estresse oxidativo e a teoria das “múltiplas causas” (RYANG KIM; IH KIM, 2016), que será detalhada no subcapítulo 2.1.4 deste trabalho.

A fibrose hepática é uma resposta reversível de cicatrização de feridas causadas pelo acúmulo de matriz extracelular (MEC) após a lesão hepática. Se o insulto é agudo ou autolimitado, tais mudanças são transitórias e a estrutura tecidual é restaurada para sua composição normal. No entanto, se a lesão for sustentada, com inflamação crônica e acúmulo de MEC persistentes, ocorrerá a substituição progressiva do parênquima hepático por tecido cicatricial, resultando em cirrose (HERNANDEZ-GEA; FRIEDMAN, 2011). A cirrose tem potencial carcinogênico devido à hiperplasia e à displasia epiteliais, as quais provocam tumores que causam o CHC (KIKUCHI; OLIVEIRA; CARRILHO, 2014), podendo haver indicação para transplante hepático (HASHIMOTO et al., 2009).

Inúmeros estudos (ANSTEE; TARGHER; DAY, 2013; PAIS et al., 2016; BELLENTANI, 2017; LUCAS et al., 2018; YOUNOSSI et al., 2019; JIE LI et al., 2019) apontam a cirrose e o CHC como a segunda causa mais frequente de indicação para transplante hepático nos EUA, atrás apenas da hepatite C crônica (HCV), sendo projetada como a principal etiologia para a próxima década. Portanto, a DHGNA demonstra-se associada ao aumento dos casos de cirrose, de CHC e de mortalidade.

### **2.1.2 Epidemiologia e Prevalência**

A DHGNA tem se apresentado como uma das patologias mais prevalentes nos países ocidentais e orientais, desenvolvidos ou em desenvolvimento, (HASHIMOTO; TOKUSHIGE, 2011; CHALASANI et al, 2012; CONLON et al., 2013; FEROLLA et al., 2015; AZZAM; MALNICK, 2015; LUCAS et al., 2018; JIE LI et al., 2019) levando a acreditar que nas próximas décadas será um dos maiores problemas globais de saúde pública (JIN et al., 2015), devido ao aumento das taxas de obesidade e de diabetes (ALBHAI; SANYAL, 2018).

A prevalência de obesidade nos EUA praticamente dobrou nas últimas três décadas e continua em ascensão, sendo o fator de risco mais comum para a DHGNA, doença quatro vezes mais prevalente em pacientes obesos. Posto tal

condição, não é surpreendente que 80% a 90% dos pacientes avaliados em centros bariátricos apresentem a DHGNA (GLASS et al., 2019). Assim sendo, recentemente SOFTIC e KAHN (2019) propuseram a alteração do nome DHGNA para Obesidade Associada à Doença Hepática Gordurosa (OAFLD).

Presume-se que a DHGNA afeta em torno de 20% a 33% da população mundial, 13,5% na África, 31,8% no Oriente Médio, 30,4% na América do Sul, 24,1% na América do Norte, 23,7% na Europa e 27,4% na Ásia (YOUNOSSI et al., 2019), paralelamente à disseminação dos fatores de risco para o seu desenvolvimento (BELLENTANI, 2017; SUK; KIM, 2019). Ademais, Estes et al. (2018) estimam que até o ano de 2030 haja um acréscimo de 21% e de 63,4% na prevalência de casos com esteatose e EHNA, respectivamente. Ao que se concerne à incidência dos demais estadiamentos da doença, ocorrerá um aumento de 168% nos casos de cirrose descompensada, de 137% para CHC e de 178% para mortes conexas à DHGNA.

Recente estudo de revisão indica que a prevalência da DHGNA na Ásia tem aumentado, encontrando-se atualmente em 29,62%, sendo associada a desfechos desfavoráveis, tais como CHC e morte (JIE LI et al., 2019). Entretanto, o perfil desta população difere da maioria acometida pela DHGNA, visto parte dos indivíduos apresentarem IMC inferior a 25 Kg/m<sup>2</sup>, sendo considerados como *lean NASH* (magros com EHNA).

No Brasil há poucos estudos relacionados à prevalência geral de DHGNA na população. Lopez-Velázquez et al. (2014) compilaram dados publicados, entre o período de 2000 a 2013, referentes à prevalência da DHGNA nas Américas, e a partir de uma análise multicêntrica brasileira com 1280 pacientes foram diagnosticados via biópsia hepática 42%, 58% e 27% da amostra com esteatose, esteatohepatite e fibrose, respectivamente. Outro estudo, feito na região do Nordeste brasileiro avaliou 244 indivíduos diagnosticando 42,2% com DHGNA (VILAR et al., 2015).

Estudo de revisão sobre DHGNA com população obesa grau III revelou que a prevalência de fibrose hepática varia de 6% a 74%, e a de EHNA entre 26% a 55% (CAZZO; PAREJA; CHAIM, 2017). Dados do Estudo Longitudinal Brasileiro de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil, 2019) apresentaram prevalência de DHGNA, via

ultrassonografia, leve em 36,5%, moderada em 11,7% e grave em 2,0%, diagnosticando 19,4% de casos *lean NASH* (HARADA et al., 2019). Entretanto, devido à natureza clínica da DHGNA, das distintas características das populações, das metodologias e dos critérios diagnósticos dos estudos, há disponibilidade limitada de dados epidemiológicos que estimem sua real incidência (LUCAS et al., 2018; ALBHAISI; SANYAL, 2018).

A DHGNA foi historicamente considerada uma doença do mundo industrializado, decorrente, principalmente, da ocidentalização da dieta e do sedentarismo, devido às MEV e no comportamento humano, corroborando para o incremento da obesidade, diabetes e SM, fatores diretamente associados à doença. A sobrecarga dietética aliada ao descuido clínico por parte dos pacientes corrobora para a progressão da doença, por causar desequilíbrio do metabolismo hepático e endócrino, ao ocasionar reação inflamatória e, conseqüentemente, maior acúmulo de gordura no fígado e nos demais depósitos extra-hepáticos (COTRIM et al., 2011; JIE LI et al., 2019).

### **2.1.3 Fatores de Risco**

A DHGNA pode afetar sujeitos de qualquer idade, todavia, é 40% mais frequente em adultos com idade superior a 60 anos, com tendência a aumentar de acordo com o avanço da idade, demonstrando-se um fator de risco independente para os estadiamentos da doença (THAN; NEWSOME, 2015). Segundo Pan e Fallon (2014), o gênero mais frequentemente associado à DHGNA é o masculino, entretanto, tais achados ainda são incertos.

Os fatores preditivos para a DHGNA são inúmeros, visto ser associada a diversas comorbidades metabólicas, contudo o estilo de vida tem grande influência. Globalmente, quase 2 bilhões de adultos apresentam excesso de peso, dos quais 672 milhões são obesos (FAO; WHO, 2018a), o que apoia um acréscimo da população em risco de desenvolver a DHGNA (ZHU et al., 2016). A adoção de hábitos alimentares inadequados – dietas hipercalóricas ricas em gorduras saturadas, carboidratos refinados, bebidas adoçadas, elevada ingestão de frutose, aliados à inatividade física e à presença de SM ou dos seus componentes (conforme

apresentados na Tabela 1) são os principais elementos desencadeadores da DHGNA (FAN et al., 2007; CHALASANI et al., 2012; EASL-EASD-EASO, 2016; SOFTIC; KAHN, 2019; YOUNOSSI et al., 2019).

Os indivíduos com DHGNA apresentam maior risco de doença hepática progressiva, além de alta frequência de comorbidades metabólicas (BELLENTANI, 2017; YOUNOSSI et al., 2018; YOUNOSSI et al., 2019). Armstrong et al. (2014) elucidam que tais condições preditivas à DHGNA possam torná-la um novo fator de risco para doenças extra-hepáticas, como doença renal crônica (DRC), câncer colorretal, endocrinopatias, osteoporose e doença cardiovascular (DCV), sendo esta a causa mais comum de mortalidade entre os pacientes com DHGNA (SOFTIC; KAHN, 2019).

Tabela 1 – Critérios diagnósticos para Síndrome Metabólica (SM) de acordo com cada método

|   | CONSENSO                       | IDF                            | OMS                          |
|---|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| <b>Requisitos obrigatórios</b>  | Nenhum                         | CC aumentada                   | Glicemia jejum alterada      |
| <b>Obesidade/<br/>Circunferência da Cintura<br/>– CC (cm)</b>         | ≥ 92 homens<br>≥ 86 mulheres   | ≥ 94 homens<br>≥ 80 mulheres   | IMC ≥ 30 Kg/m <sup>2</sup>   |
| <b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>   | ≥ 150 *                        | ≥ 150 *                        | ≥ 150                        |
| <b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>   | < 40 homens<br>< 50 mulheres * | < 40 homens<br>< 50 mulheres * | < 35 homens<br>< 39 mulheres |
| <b>Pressão Arterial Sistólica/<br/>Diastólica elevadas<br/>(mmHg)</b> | ≥ 130/85 *                     | ≥ 130/85 *                     | ≥ 140/90 *                   |
| <b>Hiperglicemia (mg/dL)</b>  | ≥ 100, DM 2 ou RI *            | ≥ 100, DM 2 ou RI *            | ≥ 100, DM 2 ou RI            |

Fonte: Elaborado pela autora (2019), adaptado de Huang (2009).

Legenda: CONSENSO (ALBERTI et al., 2009); Federação Internacional de Diabetes – IDF (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005); Organização Mundial da Saúde – OMS (ALBERTI; ZIMMET, 1998); \*tratamento medicamentoso; Lipoproteína de alta densidade (HDL); Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2); Resistência à Insulina (RI).

#### 2.1.4 Fisiopatogênese

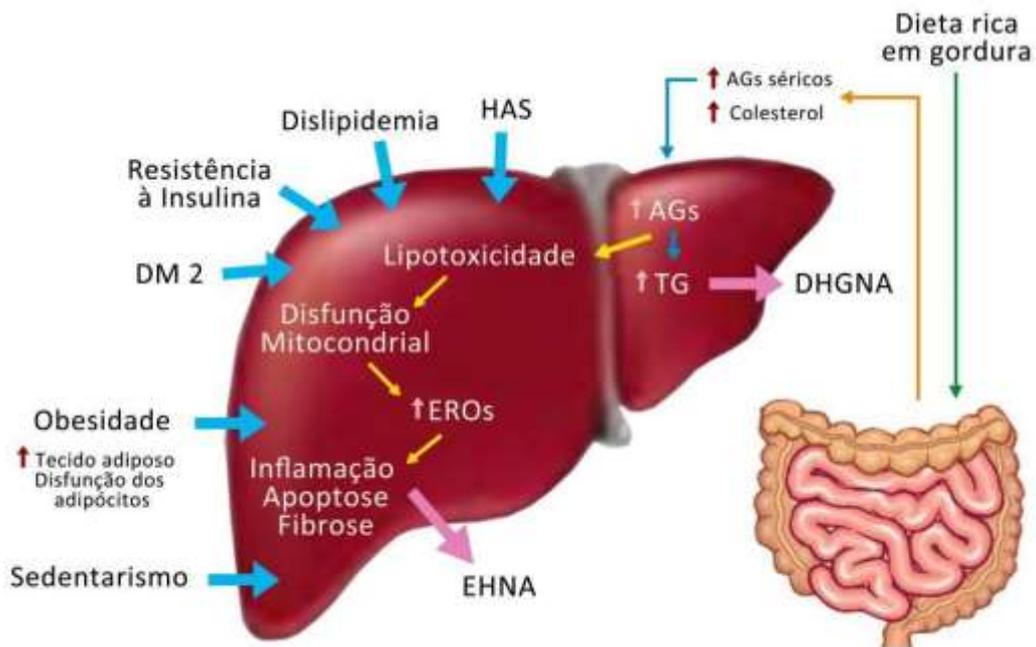
A DHGNA pode ser definida de acordo com as patologias subjacentes, como sendo de origem primária ou secundária. Etiologicamente, a primária é associada aos fatores obesidade, DM2, HAS, dislipidemia, RI e SM; já a secundária a

infindáveis condições, dentre elas, cirurgias abdominais prévias, doenças metabólicas, nutrição parenteral total e medicamentos hepatotóxicos, aliadas à ausência de consumo ou ingestão irrisória de bebidas alcoólicas (PACHOS; PALETAS, 2009).

Embora a patogênese da doença não esteja totalmente esclarecida, sua progressão é julgada como complexa e multifatorial, acometendo indivíduos geneticamente predispostos (LUCAS et al., 2018). De acordo com Arab et al. (2018), há uma interação complexa entre fatores ambientais (como a ingestão dietética), obesidade, alterações na microbiota, variantes genéticas os quais perturbam a homeostase dos lipídios, provocando o acúmulo exacerbado de triglicerídeos e demais espécies lipídicas nos hepatócitos, induzindo à DHGNA.

Nesta conjuntura, Day e James (1998) propuseram a hipótese de "múltiplas causas" ao considerar que diversos insultos agem em concomitância nos indivíduos geneticamente predispostos e, portanto, suscitam a DHGNA, conforme apresentado na Figura 2. Algumas dessas injúrias são: RI, hormônios secretados pelo tecido adiposo, fatores nutricionais, genéticos, ambientais, sedentarismo, obesidade e disbiose da microbiota intestinal.

Figura 2 – Hipótese de “múltiplas causas” para o desenvolvimento da DHGNA



Fonte: elaborada pela autora (2017), adaptada de Rinella; Sanyal (2016).

A RI é o mecanismo central que leva à lipotoxicidade, por incitar a ativação da lipogênese e a inibição parcial da lipólise no tecido adiposo provocando um maior fluxo de ácidos graxos para o fígado que se acumulam sob a forma de triglicerídeos (TG), modificando sua produção. A alteração da microbiota intestinal, decorrente da desordem do metabolismo hepático, leva à produção de metabólitos tóxicos, que aumentam a permeabilidade intestinal, ao ativar a secreção de moléculas inflamatórias, como as adipocinas e as citocinas interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) (BUZZETTI; PINZANI; TSOCHATZIS, 2016; ULLAH et al., 2019).

A toxicidade de origem lipídica oriunda da elevação dos níveis de ácidos graxos livres, de colesterol e demais metabólitos lipídicos, acarretam disfunção mitocondrial devido à produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) (BUZZETTI; PINZANI; TSOCHATZIS, 2016). O estresse acarreta autofagia, lesão e morte dos hepatócitos, desencadeando um quadro inflamatório, com ativação das células estreladas hepáticas e fibrogênese progressiva, impulsionando a progressão da DHGNA (ARAB et al., 2018).

A dieta é o principal fator contribuinte que afeta a patogênese da DHGNA, posto que diferentes componentes dietéticos corroboram para sua progressão e desenvolvimento (ULLAH et al., 2019), bem como quando adoção de intervenções dietéticas adequadas podem melhorar a histologia hepática (FEROLLA et al., 2015). Tanto a DHGNA, como a SM parecem ter mecanismos fisiopatológicos comuns, considerando-se como fator chave a RI (PACHOS; PALETAS, 2009). Atualmente, esta é a hipótese utilizada para explicar a progressão da DHGNA, pela interação dos insultos hepáticos em paralelo ao intestino e ao tecido adiposo (LUCAS et al., 2018).

### **2.1.5 Métodos Diagnósticos**

A presença de obesidade, RI, DM2, SM e elevação crônica de enzimas hepáticas são fatores associados à DHGNA, os quais podem auxiliar no diagnóstico (SANYAL et al., 2011; LABRECQUE et al, 2014). Contudo, podem ser fatores de confusão quando analisados de forma isolada, ou interpretados de forma errônea.

Os pacientes com DHGNA são geralmente assintomáticos e, considerar apenas os níveis das transaminases para diagnosticar a doença não é adequado, uma vez que 50% a 80% dos pacientes apresentam níveis normais, subestimando sua real prevalência (HASHIMOTO; TOKUSHIGE, 2011; YOUNOSSI et al., 2018). Todos os indivíduos com esteatose devem ser rastreados quanto às características da SM, independente das enzimas hepáticas, posto que a DHGNA é a principal razão para enzimas hepáticas persistentemente anormais (EASL-EASD-EASO, 2016).

Os exames laboratoriais rotineiramente solicitados para auxiliar no diagnóstico são: níveis séricos das enzimas hepáticas – alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) –, ferritina, gama glutamil transferase (GGT), bilirrubina total e frações, perfil lipídico – colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos (TG) –, glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA<sub>1C</sub>), insulina, albumina e hemograma completo. Demais exames requeridos são os de sorologia para excluir possíveis casos de hepatites virais, sendo eles: antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) e anticorpo do vírus da hepatite C (anti-HCV) (WGO, 2014).

A identificação da presença, assim como da gravidade de fibrose hepática em pacientes com DHGNA, é de suma relevância para orientar a conduta adequada a ser seguida pela população afetada (ANGULO et al., 2007). A DHGNA é uma doença sem um único marcador diagnóstico específico e, portanto, múltiplos indicadores são necessários para medir a eficácia terapêutica (RATZIU, 2018). Portanto, seu diagnóstico é dado a partir da ausência de causas secundárias para o acúmulo de gordura hepática – consumo excessivo de álcool, uso de medicação esteatogênica ou doenças hereditárias, aliado à análise histológica ou exames de imagens (CHALASANI et al, 2012).

A biópsia hepática é imprescindível para o diagnóstico de EHNA, sendo considerado o teste diagnóstico padrão-ouro, justamente por ser o único marcador que diferencia a progressão da DHGNA para EHNA de maneira confiável ao apresentar esteatose, balonização dos hepatócitos e inflamação lobular (EASL-EASD-EASO, 2016; ARAÚJO et al, 2018; ALBHAISI; SANYAL, 2018). Ela classifica os graus de fibrose em leve (F0 – F1), significativa ( $\geq$ F2), avançada ( $\geq$ F3, ponte) e

cirrose (F4) (PERDOMO; FRÜHBECK; ESCALADA, 2019). É considerada um procedimento de custo elevado, invasivo, associada a complicações e à propensão de erros de amostragem, devendo ser realizada em quem poderá beneficiar-se pelo tempo máximo de diagnóstico, ao receber orientação terapêutica e perspectivas de prognóstico (CHALASANI et al., 2012).

Outro método diagnóstico, a elastografia hepática transitória (EHT), foi proposta para avaliar a elasticidade tissular em pacientes com doenças hepáticas crônicas, assim como, estimar o grau de fibrose, visto ser um método não invasivo e indolor. O FibroScan<sup>®</sup> foi o primeiro dispositivo desenvolvido para medir a elasticidade hepática e a quantidade de gordura acumulada no fígado como alternativa à biópsia, fornecendo o grau de fibrose do paciente (BRASIL, 2015; CHOW et al., 2018). Outra alternativa é a elastografia hepática via ecografia (*Acoustic Radiation Force Impulse – ARFI*) que quantifica as propriedades mecânicas do tecido hepático, sem compressão manual pelo operador, porém em uma região menor do que a avaliada pelo FibroScan<sup>®</sup> (BRASIL, 2015).

Segundo Hsu et al. (2019), o novo método diagnóstico de Elastografia por Ressonância Magnética (MRE) apresenta precisão diagnóstica superior à EHT por FibroScan<sup>®</sup> e por *ARFI* para a detecção do estadiamento de fibrose, visto abranger todo o órgão, quantificando melhor a fibrose, a gordura e o ferro intra-hepáticos. Em contrapartida, é considerado o método de maior custo e de difícil acessibilidade. É importante destacar que o estadiamento de danos hepáticos por biópsia hepática ou por métodos não invasivos, como a EHT, devem ser realizados entre um período de três a cinco anos (MILIĆ; LULIĆ; ŠTIMAC, 2014).

Dentre os métodos diagnósticos não invasivos, além da EHT, existem a tomografia computadorizada (TC), a ultrassonografia (US) e a ressonância magnética (RMN) (ALBHAISSI; SANYAL, 2018). Com a incorporação da tecnologia na prática clínica, foram desenvolvidos testes *online* de fibrose através de resultados de exames sanguíneos, os quais possibilitam prever o estadiamento da doença, auxiliando no tratamento dos pacientes com doença hepática, visto que a melhora da fibrose está associada à melhora destes índices (CHALASANI et al., 2018; ADAMS, 2019). Os biomarcadores de fibrose devem ser calculados para cada paciente com DHGNA, a fim de descartar a hipótese de fibrose significativa; caso ela

não possa ser confirmada, os pacientes devem ser encaminhados para realizar EHT, havendo fibrose significativa confirmada, o diagnóstico final deve ser feito por biópsia hepática (EASL-EASD-EASO, 2016).

Em relação aos dois primeiros métodos utilizados para detectar a DHGNA, tanto a TC como a US não têm sensibilidade necessária para estabelecer o estadiamento de fibrose (HASHIMOTO; TOKUSHIGE, 2011; RYANG KIM; IH KIM, 2016; JIE LI et al., 2019). Embora a US seja o exame mais utilizado para rastreamento do fígado gorduroso (WGO, 2014), considerado o procedimento diagnóstico preferencial de primeira linha para geração de imagens (EASL-EASD-EASO, 2016).

A ressonância magnética (RMN), técnica de análise de imagens com maior acurácia, realiza uma estimativa quantitativa de gordura inferior a 0,5%, diferenciando a esteatose moderada da grave, bem como da leve; além de não expor o paciente à radiação como na TC. Entretanto, tem limitações em parte devido ao seu custo relativamente alto, à experiência do operador, à capacidade de interpretação dos resultados; à cooperação do paciente e ao tempo prolongado para realização (ALSHAALAN et al., 2015; NASCIMENTO et al., 2015).

A respeito dos biomarcadores de fibrose, alguns deles são: BARD, *NAFLD fibrosis score*, FibroMeterNAFLD, Aspartato aminotransferase para índice de razão plaquetária (APRI score), FIB-4, FibroTest, Hepascore, FibroMeterV2G (BOURSIER et al., 2016; EASL-EASD-EASO, 2016; CHALASANI et al., 2018), além da ferramenta utilizada para estratificação do risco de progressão da DHGNA de acordo com os fatores de risco apresentados pelo indivíduo (Tabela 2). O desenvolvimento de marcadores não invasivos precisos é indispensável, capazes de perceber as mudanças induzidas por medicamentos, bem como fornecer o prognóstico da doença subjacente. Desta maneira, poderão ser utilizados de maneira acessível na rotina de atendimentos e com maior acurácia (ADAMS, 2019).

Tabela 2 – Estratificação do risco de progressão da Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica

| <b>Estratificação do Risco de Progressão da DHGNA</b> |   |  |
|---|---|--|
| <b>BAIXO RISCO</b>                                    | <b>RISCO INTERMEDIÁRIO</b>                | <b>ALTO RISCO</b>                                |
| IMC < 29,9 Kg/m <sup>2</sup>                          | IMC > 29,9 Kg/m <sup>2</sup>              |  |
| Idade < 40 anos                                       | Idade > 40 anos                           | Nível AST sérico > Nível AST limítrofe (40 UI/L) |
| Ausência de DM2 ou SM                                 | Presença de fatores da SM                 | Plaquetas < 150.000/mm <sup>3</sup>              |
| <u>Estimação não invasiva de fibrose:</u>             | <u>Estimação não invasiva de fibrose:</u> | <u>Estimação não invasiva de fibrose:</u>        |
| - Fibrose-4-index < 1,45                              | - Fibrose-4-index: 1,45 a 3,25            | - Fibrose-4-index > 3,25                         |
| - APRI < 0,5  | - APRI: 0,5 a 1,5                         | - APRI >1,5                                      |
| - NAFLD score < -1,455                                | - NAFLD score: -1,455 a 0,675             | - NAFLD score > 0,675                            |
| - Fibroscan <sup>®</sup> < 5 KPa                      | - Fibroscan <sup>®</sup> : 6 a 11 KPa     | - Fibroscan <sup>®</sup> > 11 KPa                |

Fonte: Elaborada pela autora (2018), adaptada de Rinella; Sanyal (2016).

Legenda: Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2); Síndrome Metabólica (SM); fatores da SM (circunferência da cintura aumentada, triglicerídeos elevados, colesterol HDL reduzido, pressão arterial elevada, glicemia de jejum alterada).

## 2.1.6 Tratamento

A relação da DHGNA com as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT's) é comprovada, tornando-se uma relevante questão de saúde pública (MAJUMDAR et al., 2016). Estima-se que o custo projetado para o atendimento destes pacientes tenha um incremento de 18% entre os anos 2000 a 2035, sendo a qualidade de vida relacionada à saúde destes pacientes descrita como decrescente (ALBHAISI; SANYAL, 2018).

De acordo com as orientações da Associação Americana para o Estudo de Doenças Hepáticas – AASLD (2018), a perda de 5% a 10% do peso corporal inicial foi associada à estabilização da fibrose e melhora nas características da EHNA, incluindo inflamação portal e fibrose. Rinella e Sanyal (2016) salientam que a manutenção do peso ao decorrer do tempo, associado à prática de atividade física de acordo com o condicionamento de cada indivíduo são os pilares essenciais para tratar todos os pacientes com DHGNA, independentemente do grau de fibrose encontrado.

O mesmo é apresentado por Chalasani et al. (2018b) quanto à perda de peso, sendo alcançada por dieta hipocalórica associada à prática de atividade física

moderada (>150 min/sem), como fatores indispensáveis na redução da esteatose hepática. Em conjunto a essas orientações, salienta-se a identificação de barreiras psicológicas e físicas para facilitar na MEV, tal qual manter uma rotina de sono adequada e suficiente para o descanso fisiológico (EASL-EASD-EASO, 2016; GLASS et al., 2019).

Em relação às orientações dietéticas, recomenda-se restrição energética de 500 a 1000 quilocalorias (Kcal) diárias, evitando-se componentes promotores da DHGNA (alimentos processados e bebidas com alto teor de açúcar) e incentivando-se uma ingestão regular de café, sem açúcar adicionado, por ter demonstrado reduzir significativamente o risco de fibrose hepática. Quanto ao teor das proteínas 25% do valor energético total (VET), com consumo moderado de carne vermelha, priorizando as de origem vegetal; quanto aos carboidratos entre 40% a 45% do VET, evitando os simples, bem como os ricos em frutose, optando-se por uma melhor qualidade dietética (WIJARNPREECHA; THONGPRAYOON; UNGPRASERT, 2017; ULLAH et al., 2019; PERDOMO; FRÜHBECK; ESCALADA, 2019).

É orientada a substituição das calorias oriundas dos lipídios totais por ácidos graxos poli (PUFA) e monoinsaturados (MUFA) através de azeite extra virgem, nozes, abacate, azeitona, peixes (salmão, atum, cavala, sardinha), refutando suplementos e vitaminas não prescritas, evitando gorduras trans, frituras e *fast foods*, além de uma restrição de 7% a 10% de gorduras saturadas. Por conseguinte, o importante é sustentar a mudança dos hábitos alimentares, baseados nos pilares da dieta mediterrânea, caracterizada pela baixa ingestão de carboidratos simples e maior consumo de ácidos graxos monoinsaturados e ômega-3 (KARGULEWICZ; STANKOWIAK-KULPA; GRZYMISLAWSKI, 2014; RINELLA; SANYAL, 2016; ROMERO-GÓMEZ; ZELBER-SAGI; TRENELL, 2017; GEORGE et al., 2018).

Patel et al. (2018) salientam que, embora a DHGNA possa melhorar com a perda de peso, poucos pacientes recebem intervenções específicas para melhora da obesidade. Portanto, há necessidade de soluções inovadoras que provoquem MEV destes indivíduos, como a inserção de equipes multidisciplinares com participação ativa de nutricionistas e de treinadores físicos em grupos de apoio, visando uma melhora não apenas hepática, mas que impacte na redução dos fatores de risco

cardiometabólico relacionados à DHGNA (PERDOMO; FRÜHBECK; ESCALADA, 2019).

Consoante Ratziu (2018) e a Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency*), não há uma terapia medicamentosa recomendada para EHNA, mas há medicamentos que controlam ou retardam a progressão da doença, tais como a pioglitazona, a vitamina E e as estatinas. Entretanto, não erradicam a origem da doença, sendo um desafio o desenvolvimento de novos fármacos. Por conseguinte, é inevitável mudanças no comportamento humano, posto que as intervenções dietéticas e de exercícios permanecem como terapia de primeira linha para a DHGNA, a fim de reduzir a mortalidade e a morbidade relacionada à doença e melhorar a qualidade de vida.

## 2.2 PERFIL ANTROPOMÉTRICO E METABÓLICO DE PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

A obesidade é o fator de risco mais prevalente na DHGNA, presente em 70% a 90% dos pacientes obesos, em contraponto, até 20% dos norte americanos eutróficos ou com sobrepeso ( $IMC < 30 \text{ Kg/m}^2$ ) também têm a doença (EASL-EASD-EASO, 2016; LUCAS et al., 2018). Dentre os pacientes que apresentam IMC adequado e DHGNA – *lean NASH*, cabe salientar que frequentemente são subdiagnosticados. Portanto, além da aferição do IMC de cada paciente, é indispensável reconhecer que, na DHGNA, a análise da distribuição e do tipo de deposição de gordura é fundamental, visto que indivíduos com gordura predominantemente visceral são mais propensos à DHGNA (GLASS et al., 2019).

A gordura visceral refere-se ao acúmulo de gordura na cavidade abdominal e é um dos pilares da DHGNA. Tal gordura, comparada à subcutânea, é metabolicamente ativa, fornecendo de maneira abundante ácidos graxos livres ao fígado, além de secretar mediadores pró-inflamatórios no contexto da RI. As reservas de gordura visceral podem predizer o aumento do conteúdo de esteatose, de inflamação e de fibrose (EASL-EASD-EASO, 2016; GLASS et al., 2019).

Segundo Almeida et al. (2018), os indicadores clínicos de adiposidade visceral como circunferência da cintura (CC) e relação cintura-estatura (RCE) e

produto de acumulação lipídica (LAP) são bons métodos de predição para a DHGNA. O parâmetro de obesidade abdominal central é indicado pela CC (GLASS et al., 2019), já a RCE pode avaliar distúrbios metabólicos, sendo vantajoso utilizá-la devido a sua capacidade de neutralizar as diferenças entre as alturas, individualizando a interpretação da distribuição de gordura nas diferentes idades.

A obesidade reflete um estado pró-inflamatório generalizado com alto risco de comorbidades metabólicas, como a DHGNA, que é fortemente influenciada pela distribuição do tecido adiposo (KIKUCHI; OLIVEIRA; CARRILHO, 2014). Com o aumento da prevalência de excesso de peso/ obesidade e de cirrose relacionada à EHNA, deve-se atentar para a obesidade em pacientes cirróticos, já que o IMC elevado não descarta a desnutrição. A combinação entre a perda de músculo esquelético e a preservação ou o ganho de massa corporal gorda é denominada obesidade sarcopênica, a qual é frequentemente observada nestes pacientes (EASL, 2019).

Conseqüentemente, a relação entre a depleção de massa, de força e de função muscular associada ao envelhecimento é muitas vezes independente do IMC, visto que, por exemplo, pode haver infiltração de gordura no músculo, diminuindo a qualidade muscular e sua funcionalidade (CRUZ-JENTOFT et al., 2010). Entretanto, devido à coexistência da obesidade, a sarcopenia pode ser negligenciada, sendo considerada como uma complicação crucial na doença hepática (EASL, 2019).

A capacidade funcional aferida por dinamômetro mensura a força do aperto de mão (FAM), sendo um dos testes de funcionalidade. É caracterizado como não invasivo, simples, rápido e objetivo, o qual auxilia indiretamente na detecção precoce do comprometimento ou da perda e função muscular em indivíduos que apresentam medidas antropométricas normais (SCHLUSSEL, 2008). A redução da força muscular é, por sua vez, associada a menor funcionalidade física e com impacto negativo na recuperação da saúde após uma doença ou cirurgia, o que explica em parte o alto poder preditivo dos testes de função muscular (NORMAN et al., 2011).

A DHGNA é a doença hepática mais comum em pacientes com obesidade, DM2 e SM (EASL-EASD-EASO, 2016). Conforme Glass et al. (2019), estudos populacionais indicam que 50% dos pacientes com SM apresentam DHGNA, a qual

o conteúdo de gordura hepática correlaciona-se diretamente com o número de fatores da SM presentes no indivíduo, sendo um importante preditor de EHNA (ZHU; ZHOU; FAN, 2016).

A presença de DM2 associa-se estreitamente com a gravidade da DHGNA, aumentando os casos de EHNA, cirrose e CHC, independentemente das enzimas hepática. Dentre os pacientes com DM2, a prevalência de DHGNA é aproximadamente 70% a 75%; já em relação aos pacientes com DHGNA, cerca de 23% deles têm DM2 (EASL-EASD-EASO, 2016; GLASS et al., 2019).

Na maioria dos estudos, os marcadores bioquímicos de aterosclerose (HDL baixo, LDL e triglicerídeos elevados, proteína C reativa altamente sensível, níveis aumentados de fatores pró-coagulantes e pró-trombóticos) são mais comuns em indivíduos com DHGNA quando comparados aos sem esteatose (EASL-EASD-EASO, 2016). Os distúrbios nas lipoproteínas ricas em triglicerídeos além de serem o principal determinante da dislipidemia, podem ser o fator chave de maior risco para DCV na DHGNA (AMOR; PEREA, 2019).

A prevalência de DRC é significativamente aumentada em pacientes com DHGNA, apresentando uma prevalência em torno de 20% a 55%, em comparação a 5% a 30% entre pacientes sem a doença. Informações sobre o mecanismo exato da patologia renal no cenário da DHGNA ainda não foram apresentadas. Entretanto, acredita-se que a aterogênese acelerada pela DHGNA provavelmente contribui para o dano renal; bem como o aumento da ativação do sistema angiotensina-aldosterona por acarretar o aumento da fibrogênese hepática (GLASS et al., 2019).

### 2.3 PERFIL DIETÉTICO DE PACIENTES COM DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

O padrão dietético contemporâneo, considerando as dietas ditas como não saudáveis chamadas de “Dieta Ocidental”, é conhecido por ser rico em gorduras saturadas, colesterol, ácidos graxos trans, frutose e deficitário em PUFA, fibras, antioxidantes (vitaminas C e E). Tal modelo de consumo tem demonstrado associação com o desenvolvimento da DHGNA, uma vez que os pacientes com a doença apresentam semelhante padrão alimentar (FEROLLA et al., 2015).

Os indivíduos acometidos com a DHGNA frequentemente possuem padrões de consumo alimentar inadequados, os quais são associados à obesidade, visto predispor ao aumento do consumo de calorias diárias. De modo a exemplificá-los, são citados o hábito por refeições de grandes volumes à noite, não realizar o jejum, comer muito rapidamente, consumir alimentos de alta densidade energética, quantidades relativamente grandes de proteína e de glicose e; em contrapartida, consumir poucas fibras e minerais (YASUTAKE et al., 2014; WEHMEYER et al., 2016).

Os carboidratos de alto índice glicêmico têm relação estreita com obesidade, RI e aumento de TG plasmáticos e hepáticos. Desta forma, o índice glicêmico dietético parece estar associado ao grau de esteatose hepática, independentemente da ingestão total de energia ou de carboidratos (FEROLLA et al., 2015; AL-DAYYAT et al., 2018). De acordo com Abid et al. (2009), o grau de alterações hepáticas avaliadas por US correlacionou-se com o aumento no número de garrafas de refrigerante consumidas, indicando que o consumo de refrigerantes é um forte preditor de esteatose hepática.

A ingestão excessiva de lipídios, especialmente dos ácidos graxos saturados, resulta no consumo excessivo de energia e no acúmulo de gordura corporal, sendo um dos fatores de risco mais importantes para indução da esteatose hepática. O consumo exacerbado de determinados alimentos devem ser reduzidos ou evitados pelos pacientes com DHGNA, tais como: produtos lácteos, ovos, carnes com gordura aparente, manteiga, margarina, chocolate, salgadinhos, bolos (YASUTAKE et al., 2014; AL-DAYYAT et al., 2018).

Os alimentos ricos em MUFA's, como nozes, azeite e abacates, e em PUFA's, presentes em peixes de água salgada, vegetais de folhas verdes e sementes de linhaça, ambos considerados gorduras benéficas para a DHGNA, apresentam baixo consumo por parte destes pacientes, independentemente do consumo excessivo de lipídios. Entretanto, têm alta ingestão de ômega-6, os quais deveriam ser evitados devido à sua interação com marcadores inflamatórios.

Referindo-se aos ácidos graxos trans, produzidos em alimentos naturais como resultado do metabolismo bacteriano (produtos lácteos) e da hidrogenação (margarinas), estes provocam alterações na regulação do metabolismo humano

podendo contribuir na patogênese da DHGNA. Desta forma, as recomendações dietéticas sugerem que produtos com nível de processamento elevado, enriquecidos com ácidos graxos trans, devem ser evitados (ULLAH et al., 2019).

O consumo proteico adequado é primordial para a regeneração dos hepatócitos, dispendo de efeitos benéficos para melhora da DHGNA. Em oposição, a alta ingestão de proteínas pode causar inúmeras complicações, como hipertensão capilar intrarrenal, esclerose glomerular, disfunção renal em indivíduos suscetíveis (YASUTAKE et al., 2014).

A ingestão das vitaminas D e E têm sido relatadas como escassas em pacientes com DHGNA e EHNA em comparação a indivíduos saudáveis e de peso adequado. Uma das razões pode ser pelo reduzido consumo de vegetais, intimamente relacionado à deficiência vitamínica, podendo resultar em RI, SM e, conseqüentemente, progressão da DHGNA (YASUTAKE et al., 2014; ULLAH et al., 2019).

## 2.4 FRUTOSE

### 2.4.1 Origem, Definição e Fontes Alimentares

O ser humano nem sempre foi o grande consumidor de açúcar que é hoje. Durante o período Paleolítico obtinha sua comida através da caça e da coleta, dispendo de uma dieta composta principalmente por carne. Portanto, era rica em proteínas, moderada em gordura e pobre em carboidratos; sendo as frutas a principal fonte de glicídios. Especula-se que a atração natural do homem pelo sabor doce é decorrente desde este período, posto a escassez do açúcar natural presente nos alimentos (TAPPY; LÊ, 2010).

A partir do século XVIII, com o desenvolvimento do comércio intercontinental, houve a disseminação da cana-de-açúcar e, posteriormente da beterraba, devido à inovação tecnológica para extrair e refinar tais açúcares, tornando o açúcar um produto de uso popular, intimamente relacionado às bebidas açucaradas ao longo dos anos. No século XIX na Inglaterra, houve um incremento de 1500% no seu

consumo e, na virada do século XX, estabelecendo-se como um dos principais constituintes da dieta humana (TAPPY; LÊ, 2010; TAPPY; LÊ, 2015).

Os açúcares simples incluem monossacarídeos e dissacarídeos. Os monossacarídeos alimentares mais comuns são frutose, glicose e galactose. Já o dissacarídeo mais usual é a sacarose, composto por uma molécula de glicose ligada a uma de frutose (BARREIROS; BOSSOLAN; TRINDADE, 2005; SPRUSS, 2009; RIPPE et al., 2017; JENSEN et al., 2018).

A frutose pode ser obtida a partir de fontes alimentares naturais, considerada como intrínseca aos alimentos, ou então na sua forma livre obtida por processamentos industriais, conforme apresentado abaixo:

1. Frutose *in natura* = frutas, mel e alguns vegetais, destacando-se que esta fonte de frutose tem absorção lenta devido à presença de fibras alimentares, além dos demais benefícios relacionados à presença de antioxidantes;

2. Frutose livre = açúcares de adição (açúcares simples/de mesa), o xarope de milho rico em frutose (*High Fructose Corn Syrup – HFCS*), adoçantes artificiais (BUSSEROLLES et al., 2002; FEROLLA et al., 2015; HORST; SERLIE, 2017; JEGATHEESAN; DE BANDT, 2017; JENSEN et al., 2018).

A sacarose permaneceu como o adoçante quase exclusivo a ser consumido até a década de 60, quando a indústria alimentícia desenvolveu novas tecnologias que permitiram extrair o amido do milho, hidrolisá-lo e convertê-lo em glicose e, parte desta glicose em frutose. Tal ação resultou na produção de adoçantes derivados do milho, entre eles o *HFCS*, o qual pode ser produzido com várias proporções de frutose para glicose (42% a 90%), sendo a mais comum chamada de *HFCS-55*, composta por uma fração de 55% para 45% respectivamente (TAPPY; LÊ, 2010).

A frutose na sua forma concentrada (*HFCS*) é o principal adoçante utilizado pela indústria de alimentos (HANOVER; WHITE, 1993), com incremento de 1000% entre os anos de 1970 a 1990 (BRAY; NIELSEN; POPKIN, 2004). Os principais motivos para o seu uso são devido ao baixo custo para produção, aumento dos atributos físicos e tecnológicos que conferem maior potencial de doçura, realce de sabor, umectação, cor e estabilidade osmótica que prolongam o tempo de prateleira dos produtos industrializados (LOWETTE et al., 2015; RIPPE et al., 2017).

De acordo com os relatórios do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA), o consumo de açúcar adicionado per capita chegou a 90g/dia em 1970, com consumo médio de 37g, correspondendo a 8% VET, oriundo predominantemente de bebidas adoçadas (PARK; YETLEY, 1993). Ao decorrer das décadas, *NHANES III* demonstrou um aumento acerca de 46% na ingestão diária média de frutose, ao encontrar consumo médio de 54,7g de açúcar adicionado (TAPPY; LÊ, 2010).

A Pesquisa Nacional de Alimentação no Brasil, realizada entre 2008 e 2009 com um total de 32.749 indivíduos, avaliou o consumo de açúcar de mesa e de adoçantes artificiais, encontrando que 85,7% da população adicionava açúcar para adoçar alimentos e bebidas, 7,6% usavam adoçantes e 5,1% ambos. Em relação ao total de energia oriundo dos açúcares livres, 61% consumiam mais do que 10% do VET, extrapolando o limite superior de açúcares adicionados de 10% do VET recomendado pela Organização Mundial da Saúde (MONTEIRO et al., 2018).

O consumo de frutose cresceu acentuadamente nas últimas centenas de anos, majoritariamente devido ao incremento na ingestão de açúcares adicionados como sacarose e *HFCS* (MADERO et al., 2011; FEROLLA et al., 2015; RIPPE et al., 2017; ULLAH et al., 2019). Atualmente, o consumo de açúcares adicionados se aproxima em média a 15% do VET nas dietas ocidentais, podendo ser um dos principais fatores desencadeadores da obesidade e das DCNT's (TAPPY; LÊ, 2015; JENSEN et al., 2018).

Conforme o Novo Guia Alimentar para a População Brasileira (2014), o açúcar de adição tem cinco a dez vezes mais calorias a cada grama de alimento quando comparado à quantidade de açúcares naturais presentes na grande maioria das frutas. Dietas ricas em frutose têm demonstrado alterações no metabolismo hepático, como aumento dos níveis sanguíneos de triglicerídeos e de glicose, além de estarem associadas ao ganho de peso quando em conjunto à ingestão de alta densidade energética (TAPPY; LÊ, 2015). Portanto, a relação de causa e efeito entre a ingestão de frutose e a DHGNA deve ser abordada de maneira minuciosa.

## 2.5 METABOLISMO HEPÁTICO DA FRUTOSE E A OCORRÊNCIA DA LIPOGÊNESE “DE NOVO”

A frutose ingerida é preferencialmente metabolizada pelo fígado, cerca de 90%, a partir do metabolismo de primeira passagem hepática, tornando-se um órgão particularmente vulnerável à ingestão excessiva de frutose, que é um açúcar considerado excepcionalmente lipogênico (ULLAH et al., 2019). A frutose é um intermediário no metabolismo da glicose, porém difere-se devido aos tipos de transportadores específicos para a entrada na célula.

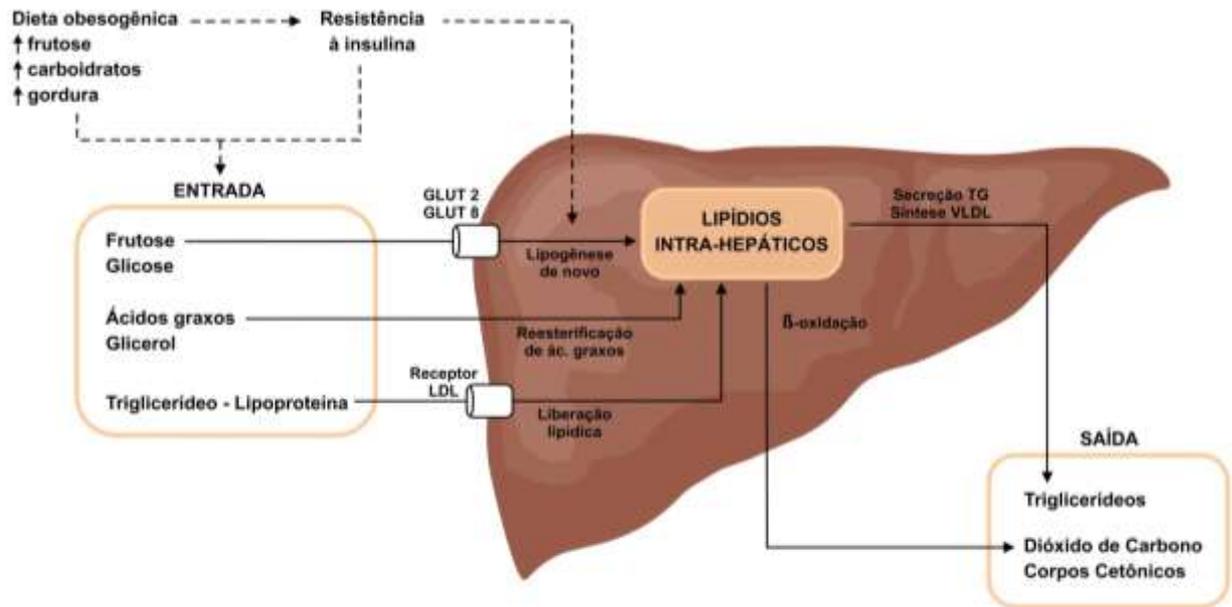
A glicose é transportada pelos transportadores de glicose de diferentes tipos, sendo o tipo 2 (GLUT-2) o transportador primário de glicose e frutose, o GLUT-4 um sistema de transporte dependente de insulina e o GLUT-8 um mediador no transporte de frutose nos hepatócitos e metabolismo hepático da frutose (HORST; SERLIE, 2017). A molécula de frutose tem maior afinidade pelo GLUT-5, posto secreção limitada de insulina, liberando-se na circulação portal (TAPPY; LÊ, 2010). Entretanto, a frutose ingerida é transportada da veia porta para os hepatócitos via GLUT-2 e GLUT-8 pelo metabolismo de primeira passagem, o qual produz rapidamente precursores da gliconeogênese e da lipogênese.

A lipogênese “de novo” (DNL) é o processo pelo qual os hepatócitos convertem excesso de carboidratos, especialmente frutose, em ácidos graxos. O acúmulo de gordura hepática pode ser atribuído em parte às dietas obesogênicas (ricas em frutose, glicose, carboidratos e gorduras) as quais corroboram para a RI, levando a entrada de lipídios pela estimulação da DNL, reesterificação de ácidos graxos e *clearance* (liberação) de lipídios pelo receptor de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) dos triglicerídeos remanescentes, induzindo o estresse oxidativo mitocondrial, provocando acúmulo intra-hepático de lipídios (BASARANOGLU; BASARANOGLU; BUGIANESI, 2015; HORST; SERLIE, 2017; GEORGE et al., 2018).

Ao que se concerne à saída destes lipídios, ela é dada pelas vias de beta-oxidação e de secreção dos triglicerídeos pela síntese das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), formando triglicerídeos, corpos cetônicos e dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). Na DHGNA a secreção de VLDL está aumentada, já na sua progressão, a EHNA, ocorre diminuição na síntese de VLDL por encontrar-se em

abundância no fígado, reduzindo a quantidade de lipídios eliminados no fígado e, conseqüentemente, aumentando o acúmulo intra-hepático, conforme apresentado na Figura 4. Desta forma, a via da DNL é caracterizada por estar aumentada até três vezes nos pacientes com DHGNA (HORST; SERLIE, 2017; GEORGE et al., 2018).

Figura 3 – Fisiopatologia da DHGNA: ciclo da Lipogênese “de novo”



Fonte: elaborada pela autora (2019), adaptada de HORST; SERLIE (2017).

Legenda: A entrada de lipídios na célula consiste-se na Lipogênese “de novo” (DNL) a partir de precursores (principalmente carboidratos); reesterificação de ácidos graxos derivados da lipólise (ácidos graxos) e do glicerol; endocitose mediada pelo receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDL) dos triglicerídeos remanescentes. Já sua saída é dada pela  $\beta$ -oxidação; secreção de triglicerídeos em partículas de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL).

Em resumo, sugere-se que a exposição repetida aliada ao consumo excessivo de açúcares é um importante estímulo hepático para a DNL, bem como bloqueia a oxidação de ácidos graxos no fígado. Desta forma, os mecanismos preditores do desenvolvimento da DHGNA são mais favorecidos, contribuindo mais diretamente para a DH do que a gordura na dieta (HORST; SERLIE, 2017; CHEN et al., 2017; JEGATHEESAN; DE BANDT, 2017; AL-DAYYAT et al., 2018; JENSEN et al., 2018).

## 2.6 RELAÇÃO ENTRE FRUTOSE E DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

O estilo de vida atual aliado às necessidades imediatas de consumo e de prazeres é o gatilho para a busca de alimentos altamente processados, posto sua hiperpalatabilidade. Tais excessos rotineiros contribuem para o desenvolvimento de DCNT's bem como suas comorbidades (BRASIL, 2014a).

Há forte evidência de que pacientes obesos tenham elevado consumo de carboidratos simples, como a sacarose e a frutose, podendo ser associada com o desenvolvimento de DCNT's (ANGELOPOULOS et al., 2016). O metabolismo alterado da frutose pode aumentar a probabilidade de uma ingestão calórica excessiva, predispondo à obesidade e a doenças metabólicas associadas, incluindo DCV, hipertensão arterial, dislipidemia, RI, DM2, SM e DHGNA (YASUTAKE et al., 2014; RIPPE; ANGELOPOULOS, 2016).

Plínio o Velho, no século I d.C., foi o primeiro a descrever a forma de obtenção do *foie gras*, ao observar como Marcus Apicius, chef romano, alimentava os gansos. Apicius descobriu que era possível induzir artificialmente o fígado gordo ao alimentá-los com grandes quantidades de figos desidratados (27,2g/100g), vinho (7,6g/100g) e mel (58,1g/100g), sacrificando-os após para obter o *foie gras* (JENSEN et al., 2018). Por conseguinte, demonstrou-se uma associação entre a indução da esteatose hepática em decorrência do excesso de frutose.

Uma dieta com alto teor de carboidratos, principalmente frutose, não apenas pode promover a DHGNA, mas também está relacionada com a evolução para formas mais agressivas como a EHNA (HORST; SERLIE, 2017). Porém, até então não há consenso nos estudos sobre dose-resposta que determine os níveis a partir dos quais se pode associar a ingestão de frutose com seus efeitos metabólicos nocivos (FERREIRA, 2010; JENSEN et al., 2018).

Dados encontrados em diferentes estudos mostraram que o consumo de frutose na dieta de pacientes com DHGNA é superior a indivíduos saudáveis. Ouyang et al. (2008) avaliaram o consumo de frutose entre pacientes com (n=49) e sem DHGNA (n=24) através de uma estimativa conservadora do consumo diário por autorrelato do número de porções e frequência de ingestão de bebidas adoçadas.

Observou-se uma ingestão 2 a 3 vezes superior de calorias oriundas da frutose no grupo doente em relação ao controle (365 Kcal *versus* 170 Kcal). Neste mesmo trabalho, os pacientes com DHGNA apresentaram níveis mais elevados de colesterol plasmático e de ácido úrico, além de expressão aumentada de enzimas como a frutoquinase e o ácido graxo sintase.

Um estudo de caso controle avaliou o consumo dietético de pacientes com DHGNA através de Questionário de Frequência Alimentar (QFA), a fim de quantificar o consumo médio de frutose na população afetada, encontrando um consumo médio de 60g frutose/dia no grupo doente e 40g frutose/dia no grupo controle. Notou-se que os pacientes com DHGNA tiveram consumo energético, de carboidratos e de proteínas significativamente maior, bem como maiores IMC, percentuais de intolerância à glicose (20%), HAS (60%), hipertrigliceridemia (50%), hipercolesterolemia (80%), SM (65%) e AST quando comparadas ao grupo controle, não diferindo entre os grupos a ingestão de carboidratos complexos (VOLYNETS et al., 2012).

Volynets et al. (2013) investigaram se uma intervenção dietética de seis meses (n=10) reduziria o consumo de frutose em 50% quando comparada ao consumo inicial, bem como reduziria a gordura hepática de pacientes com DHGNA. Cada participante foi instruído a evitar e/ou reduzir o consumo de alimentos ricos em frutose (doces, limonadas, sucos naturais), preferindo os de menor teor (limonadas dietéticas, frutas com baixo teor de frutose), bem como recebeu um livro de receitas cuja sacarose foi substituída por adoçantes artificiais ou glicose. Tais intervenções causaram redução dos parâmetros de peso corporal, IMC, glicose plasmática, insulina; mas também alteraram o padrão dietético, visto não apenas diminuir o consumo de frutose, como modificar a composição dietética de forma geral – calorias iniciais (3064 Kcal/dia) *versus* finais (1948 Kcal/dia), lipídios, ácidos graxos saturados, proteínas e carboidratos.

Ullah et al. (2019) demonstraram que uma dieta normocalórica com 3g de frutose/Kg de peso corporal por dia em adultos aumentou a deposição de gordura hepática e os níveis séricos de TG, bem como reduziu a sensibilidade à insulina. Os autores concluíram que o consumo superior a uma lata de refrigerante (360mL) por dia, fonte de frutose do estudo, predispõe ao risco de desenvolvimento da SM.

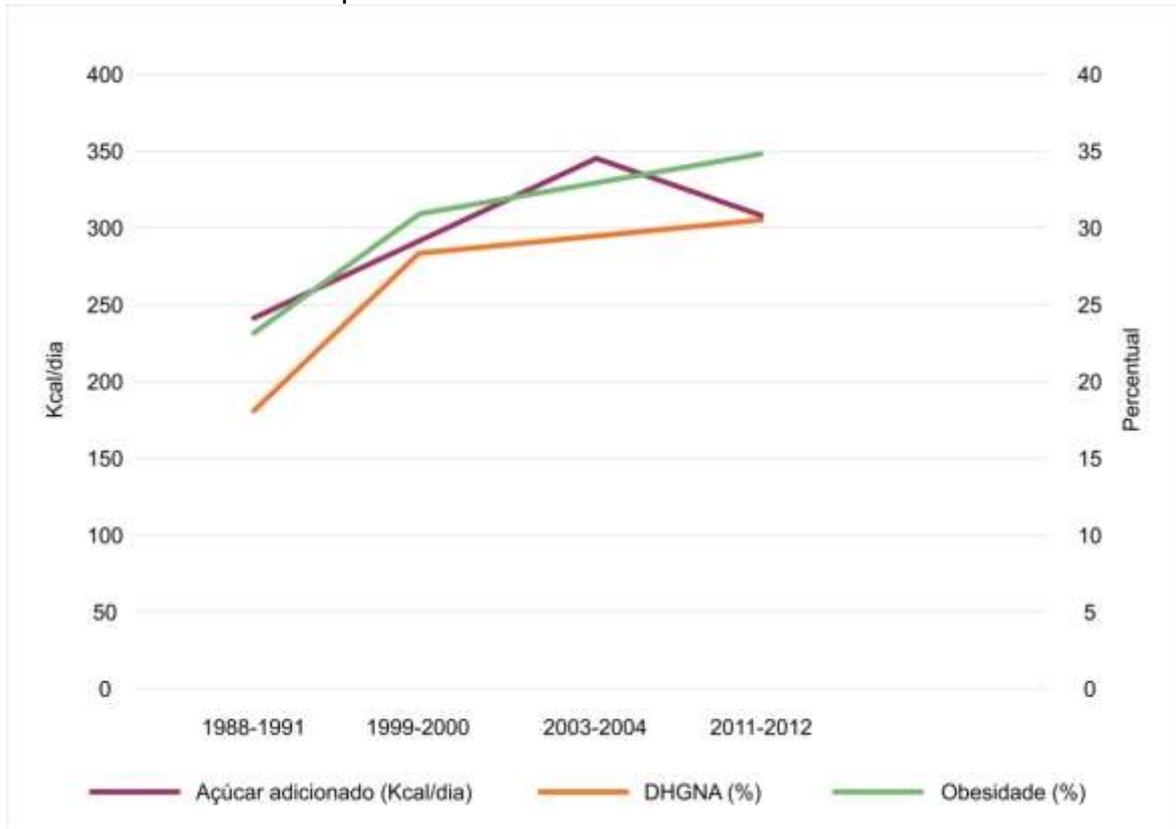
Os resultados encontrados em uma revisão sistemática demonstram que em ensaios isocalóricos, os quais apenas substituem a frutose por outros carboidratos, não apresentam resultados significativos para indução de DHGNA em participantes saudáveis. Em contraponto, nos ensaios hipercalóricos, ou seja, dieta suplementada com excesso de energia a partir de frutose com incremento superior a 20% do VET (104 a 220g/dia de frutose), provocam elevação de ALT e TG hepáticos quando comparadas ao consumo médio, sendo improvável que estes níveis de ingestão possam ser alcançados através de fontes alimentares, como frutas por exemplo. Por conseguinte, a alteração nos marcadores hepáticos pode ser efeito mais atribuível ao excesso de energia fornecido do que propriamente da frutose, posto causar um balanço energético positivo (CHIU et al., 2014).

Outro estudo considerou que o consumo moderado de frutose  $\leq 50$ g/dia ou aproximadamente 10% do VET não tem efeito deletério sobre o controle de lipídios. Ademais, nenhum efeito significativo do consumo de frutose foi demonstrado com doses  $\leq 100$  g/dia em adultos de acordo com o peso corporal do indivíduo (LIVESEY; TAYLOR, 2008).

Estudo de Coorte na Finlândia (n=2003) realizou a análise da frutose ingerida por QFA com 131 itens e encontrou uma relação inversa entre a ingestão de frutose e a DHGNA. Tal achado foi justificado pelas diferentes fontes alimentares analisadas; uma vez que menos de 10% desta população consumia refrigerantes, sendo a ingestão de frutas muito prevalente (KANERVA et al., 2014).

Jensen e colaboradores (2018) apresentam a associação entre o consumo de açúcar adicionado (linha roxa), as taxas de DHGNA (linha laranja) e de obesidade (linha verde) a partir do banco de dados da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (*National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES*) em quatro diferentes períodos, conforme apresentado na Figura 3. Como açúcar adicionado foi considerado o *HCFS*, a sacarose da beterraba refinada e a cana-de-açúcar. Desta forma, demonstra que há uma associação clara entre a ingestão de açúcares adicionados, quando representam aproximadamente 25% do VET (250 Kcal/dia), e aumento de obesidade e da DHGNA.

Figura 4 – Associação do consumo de açúcar adicionado com as taxas de DHGNA e obesidade a partir dos dados do NHANES



Fonte: Jensen, et al. (2018), adaptada pela autora (2019).

Legenda: Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA).

O consumo excessivo de *HFCS* nos refrigerantes e alimentos industrializados foi relacionado às anormalidades metabólicas, como SM, obesidade e maior risco de desenvolvimento da DHGNA (BASARANOGLU; BASARANOGLU; BUGIANESI, 2015; CRESCENZO et al., 2018). Entretanto, cabe salientar que a frutose quantificada na grande maioria dos estudos é adicionada na dieta humana, seja por refrigerantes e demais bebidas adoçadas, produtos industrializados ricos em frutose ou dissolvida em água ao longo do dia entre as principais refeições.

Desta forma, fornecem não apenas uma elevada ingestão de frutose, mas um considerável incremento energético, ao fornecer um aporte hipercalórico, contribuindo para uma evidência epidemiológica inconsistente (FEROLLA et al., 2015; JENSEN et al., 2018). Ao combinarmos a ingestão referida de alimentos com seu conteúdo de frutose, torna-se mais preciso o consumo de frutose a nível individual (PARK; YETLEY, 1993). Para tal, deve-se considerar a ingestão total, bem

como a origem de frutose (*in natura* ou livre), a fim de estimar o real consumo e avaliar seu impacto metabólico e nutricional (TAPPY; LÊ, 2010).

## 2.7 ALTERAÇÕES NO PADRÃO ALIMENTAR E O AUMENTO DA OCORRÊNCIA DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

### 2.7.1 Tendências de Consumo Alimentar no Século XXI

O padrão alimentar atual é reflexo sociocultural da sociedade na qual estamos inseridos, onde não se despende tempo suficiente para o preparo e o consumo dos alimentos, corroborando para a adesão de uma dieta com baixa qualidade nutricional, baseada majoritariamente em alimentos ultraprocessados. Assim, o vínculo com as comidas regionais e tradicionais foi perdendo-se devido à inserção dos ultraprocessados produzidos em grande escala industrial.

Inúmeros alimentos são considerados como patrimônio histórico, cultural e imaterial, representando a identidade de determinada população, como por exemplo, o acarajé na Bahia. Tais padrões tendem a assegurar boas práticas alimentares, por valorizarem os alimentos locais, o ecossistema de produção ao respeitar a época de plantio e de colheita, propiciando um alimento mais seguro aos consumidores. Em contrapartida, a introdução de produtos alimentares padronizados, torna grande parte dos alimentos hoje comercializados nas cadeias de supermercados como artificiais, sentenciando a perda de identidade cultural e alimentar.

O desenvolvimento de gorduras, sal e açúcares industrializados substituiu em grande parcela a quantidade de alimento antes presente no produto final, aumentando os constituintes industrializados, reduzindo o custo total na cadeia produtiva. A influência socioeconômica dos EUA com os *fast foods*, evento denominado como “*Mc’Donalização*” e/ou “*Coca-colonização*” difundiu-os como os pioneiros na introdução dos ultraprocessados na dieta humana, posto oferecerem um menu limitado, de grande volume, de baixo custo, de elevada densidade energética e frequentemente pobres em proteínas, vitaminas e minerais, provocando problemas de saúde, como obesidade e outras DCNT’s relacionadas à dieta (BARALDI, 2018; FAO; WHO, 2018b).

As alterações no padrão alimentar dos últimos 50 anos também possibilitou múltiplos avanços nas cadeias de fornecimento dos alimentos, tornando-as mais eficientes e, conseqüentemente, gerando melhorias na segurança alimentar e nutricional. Por outro lado, os avanços tecnológicos da indústria de alimentos tornaram os produtos processados facilmente acessíveis, muitas vezes com menor custo quando comparados a alimentos mais nutritivos, os quais podem ser adquiridos por qualquer classe social, demonstrando um acréscimo exponencial pela população em maior vulnerabilidade socioeconômica devido às tendências de mercado (FAO; WHO, 2018a).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2018), uma dieta saudável é aquela que atende às necessidades nutricionais dos indivíduos, fornecendo alimentos suficientes, seguros e diversificados para manter uma vida ativa e reduzir os riscos de doenças. Ela baseia-se em frutas, verduras, legumes (lentilhas, feijão), nozes e grãos integrais (milho não processado, aveia, trigo, arroz integral), com reduzido teor de gorduras (especialmente as saturadas), açúcares livres e sal.

A desnutrição em todas as suas formas (ou seja, desnutrição, deficiência de micronutrientes, excesso de peso e obesidade) continua sendo os maiores desafios enfrentados nesta geração, sendo as dietas não saudáveis os principais fatores de risco para a carga global das doenças. Atualmente, em diferentes partes do mundo, há pessoas que não têm quantidade de alimento suficiente para uma vida digna e, em outras, pessoas com oferta excessiva de alimentos, porém expostos a produtos de qualidade nutricional extremamente baixa. Desta forma, o desafio dos sistemas alimentares é conduzir os consumidores a melhorarem sua dieta, a partir de alimentos saudáveis, mais prontamente disponíveis e acessíveis, atuando, principalmente, na prevenção da obesidade e demais DCNT's (FAO; WHO, 2018a).

As implementações das ações governamentais que visam alcançar as metas globais de prevenção e de controle das DCNT's incluem a redução do consumo de sal, através da reformulação de produtos alimentícios e o estabelecimento de níveis alvo para a quantidade de sal em alimentos e refeições, bem como a eliminação das gorduras trans industriais, além da redução do consumo de açúcares através da tributação nas bebidas açucaradas. A restrição gradual destes aditivos nos alimentos e bebidas é incentivada pelas legislações governamentais, visando à

reformulação dos produtos ofertados ao fornecer opções alimentares de melhor qualidade nutricional aos consumidores (FAO; WHO, 2018b).

Há tendências alarmantes nas Américas, indicando a rápida substituição de refeições baseadas em alimentos *in natura* ou minimamente processados por produtos ultraprocessados. A contribuição relativa de produtos ultraprocessados para o suprimento total de energia nas famílias aumentou 13% no Brasil. Na América Latina, dados de vendas de alimentos mostraram que entre os anos 2000 e 2013, as vendas de bebidas açucaradas cresceram cerca de 33%, enquanto as de petiscos ultraprocessados 56%, sendo significativamente relacionadas ao aumento simultâneo do IMC da população (SCRINIS; MONTEIRO, 2018). Nas últimas décadas, inúmeras organizações internacionais empenharam-se na promoção de dietas saudáveis, visando inverter este quadro, ao limitar a ingestão dos ultraprocessados e promover a de alimentos *in natura* ou minimamente processados (PAHO; WHO, 2016).

A nova legislação de rotulagem dos alimentos, conhecida como “Semáforo Nutricional”, visa a autonomia das escolhas alimentares, a capacitação e conscientização por parte dos consumidores e a regulamentação da comercialização de produtos potencialmente danosos à saúde, questão em pauta como medida eficaz para combate à obesidade (IDEC, 2019). A implementação desta lei no Chile já apresentou resultados surpreendentes, visto que 68% da população mudaram seus hábitos de compra de alimentos (FAO; WHO, 2018a).

Por conseguinte, a inserção de políticas públicas para alterar o padrão de consumo alimentar atual ao explorar instrumentos regulatórios e voluntários, como políticas de *marketing*, publicidade e rotulagem nutricional, incentivos ou desincentivos econômicos, de acordo com as normas do *Codex Alimentarius* e da Organização Mundial do Comércio são fatores promotores de dietas saudáveis, os quais consolidam a Década de Ação sobre Nutrição (2016-2025) das Organizações das Nações Unidas (ONU). O favorecimento das mudanças no ambiente alimentar conforme o contexto individual visa atribuir superior qualidade dietética ao implementar educação nutricional, acesso a informações claras nos rótulos dos alimentos sobre as quantidades de aditivos neles encontrados (FAO; WHO, 2018a; FAO; WHO, 2018b; MAHADY; GEORGE, 2018; MONTEIRO et al., 2018).

### 2.7.2 Novo Sistema Alimentar: grupos alimentares

A Década da Nutrição traz à tona a discussão do papel dos alimentos na contribuição da saúde e do bem-estar (MONTEIRO et al., 2018), salientando a relevância da análise qualitativa da ingestão dietética. O Novo Guia Alimentar para a População Brasileira elaborado pelo Ministério da Saúde (2014) aborda os princípios e as recomendações básicas para melhorar os padrões de alimentação e nutrição, sendo considerado um instrumento de fomento à saúde.

A classificação de grupos alimentares pelo sistema NOVA foi apresentada de forma inédita por Monteiro em 2009, na qual o Novo Guia Alimentar para a População Brasileira baseou-se para consolidar suas principais recomendações. O Sistema NOVA aloca todos os itens alimentares em quatro grupos claramente distintos de acordo com o nível de processamento industrial sofrido, ou seja, os métodos e as técnicas utilizados pela indústria de alimentos antes de serem adquiridos pelos consumidores, com intuito de compreender as modificações sofridas no sistema alimentar e nos hábitos de consumo. Assim sendo, o NOVA é reconhecido como um instrumento válido para investigação em nutrição e saúde pública (MONTEIRO, 2016).

O tipo de processamento a que são submetidos os alimentos antes de sua aquisição, preparo e consumo foi o norteador das categorias criadas para classificá-los, sendo descritas em conjunto com os alimentos de cada grupo na Tabela 3. Os alimentos do grupo um (1) têm recomendação de consumo regular, visto que, quando compõem a base da dieta, geralmente atendem aos valores de ingestão dietética de referência (DRI's) pela sua diversidade nutricional.

1. Alimentos *in natura* são aqueles obtidos diretamente de plantas ou de animais e adquiridos para consumo sem que tenham sofrido qualquer alteração após deixarem a natureza;

2. Ingredientes culinários processados são produtos extraídos de alimentos *in natura* ou diretamente da natureza usados para temperar, cozinhar e criar preparações culinárias saborosas sendo, na prática, raramente consumidos sozinhos;

3. Alimentos minimamente processados são alimentos *in natura* que, antes de sua aquisição, foram submetidos a alterações mínimas;

4. Alimentos processados são produtos fabricados essencialmente com a adição de sal ou açúcar (ou outra substância de uso culinário como óleo ou vinagre) a um alimento *in natura* ou minimamente processado, constando dois a três ingredientes na sua maioria. Devem ser consumidos em pequenas quantidades, como ingredientes para preparações culinárias ou como parte de refeições baseadas nos alimentos do grupo um (1), posto alterarem a composição nutricional dos alimentos dos quais derivam;

5. Alimentos ultraprocessados são produtos cuja fabricação envolve diversas etapas, técnicas de processamento e ingredientes, muitos deles de uso exclusivamente industrial, sendo também denominados como formulações industriais, os quais utilizam substâncias de muito baixo custo. O consumo deve ser evitado devido à baixa qualidade nutricional, entretanto, a formulação e a apresentação tendem a estimular sua ingestão em excesso, substituindo ou reduzindo a proporção dos alimentos do grupo um (1) na sua composição. Uma forma prática de distinguir alimentos dos grupos três (3) e quatro (4) é consultar a lista de ingredientes, se constar um número elevado (geralmente cinco ou mais) e, sobretudo, tiverem nomes pouco familiares, não usados em preparações culinárias indicam que o produto pertence à categoria dos ultraprocessados. Algumas das substâncias encontradas são: gordura vegetal hidrogenada, óleos interesterificados, soro de leite, caseína, lactose, isolados proteicos, maltodextrina, xarope de frutose, açúcar invertido, corantes, estabilizantes e realçadores de sabor e de aroma, edulcorantes artificiais, agentes de firmeza e de massa, emulsificantes, umectantes, antioxidantes e vários outros tipos de aditivos. (BRASIL, 2014b; MONTEIRO et al., 2016; OPAS; OMS, 2018; MONTEIRO et al., 2019).

Tabela 3 – Caracterização dos grupos alimentares de acordo com os preceitos do Guia Alimentar e do Sistema NOVA adaptada para o estudo

|  | <b>TIPOS DE PROCESSAMENTO</b>  | <b>PROPÓSITOS DO PROCESSAMENTO</b>  | <b>ALIMENTOS/ PRODUTOS</b>   |
|--|--|---|--|
| <b>GRUPO 1</b><br><b>Alimentos <i>in natura</i></b>          | Limpeza externa;<br>Remoção de partes não comestíveis;<br>Refrigeração.  | Preservar propriedades originais;<br>Evitar a propagação de microorganismos.  | Frutas, legumes, verduras, batata, mandioca e outras raízes e tubérculos.  |
| <b>GRUPO 2</b><br><b>Ingredientes culinários processados</b> | Extração por meio de prensagem, moagem, pulverização, secagem, refino.   | Preservar propriedades originais;<br>Diversificar e tornar mais saborosa a alimentação;<br>Evitar a propagação de microorganismos.        | Óleos vegetais, gorduras (manteiga, banha de porco), caldo de cana, melado, sal, vinagre, cacau em pó, creme de leite, nata, amido de milho e outras substâncias extraídas diretamente de alimentos ou da natureza.  |
| <b>GRUPO 3</b><br><b>Minimamente processados</b>             | Remoção de partes não comestíveis ou indesejadas;<br>Secagem; Desidratação;<br>Trituração; Moagem;<br>Fracionamento;<br>Torrefação;<br>Pasteurização;<br>Refrigeração;<br>Congelamento;<br>Fermentação não alcoólica; Secagem;<br>Embalagem. | Preservar propriedades originais;<br>Aumentar validade de estocagem;<br>Facilitar o preparo;<br>Auxiliar na digestão;<br>Alterar o sabor. | Grãos secos (arroz, feijão, lentilha, grão de bico, milho, trigo e demais cereais e leguminosas), cogumelos frescos ou secos, frutas secas, sucos de frutas naturais ou pasteurizados sem adição de açúcares, oleaginosas, cravo, canela e outras especiarias, farinhas (trigo, milho, mandioca), macarrão ou massas frescas/secas (farinha e água), carnes resfriadas ou congeladas (gado, porco, aves, pescado), frutos do mar, leites (pasteurizado, UHT, em pó), ovos, café, chimarrão, chá e iogurte natural. |
| <b>GRUPO 4</b><br><b>Alimentos processados</b>               | Métodos de preservação e cocção (secagem, fermentação, acondicionamento dos alimentos em latas ou  | Aumentar o prazo de validade;<br>Auxiliar no ganho de tempo para as preparações; Modificar o  | Legumes em conserva (pepino, ervilha, milho, palmito, azeitona, cebola), extrato de  |

|   |  |   |  |
|---|--|---|--|
|   | vidros, salga, salmoura, cura e defumação); Fermentação alcoólica.   | sabor, tornando mais agradável ao paladar; Preservar propriedades originais; Evitar a propagação de microorganismos;  | tomate, compotas de frutas/frutas em calda e cristalizadas, geleias, oleaginosas adicionadas de sal ou açúcar, carne desidratadas, toucinho (bacon), presunto, peito de peru, peixes conservados em sal ou óleo, queijos, pão francês e caseiro, (farinha de trigo, leveduras, água e sal), purê de batata, batata frita, polenta frita, rosca de polvilho, broa de milho, bolos e biscoitos caseiros, cueca virada, bebidas alcoólicas fabricadas pela fermentação de alimentos do grupo 1 (vinho, cerveja, chopp e cidra). |
| <b>GRUPO 5<br/>Alimentos<br/>ultraprocessados</b> | Envolve inúmeras etapas e técnicas industriais, como: Extrusão; Moldagem; Pré-processamento por fritura; liofilização; os quais não são possíveis de serem reproduzidos em casa. | Auxiliar no ganho de tempo para as preparações; Elaborar produtos (semi)prontos para consumo; Substituir alimentos e preparações; Elaborar produtos hiperpalatáveis; Simular atributos sensoriais de alimentos dos demais grupos; Ocultar atributos sensoriais indesejáveis; Presença de substâncias exclusivas ao grupo (aditivos, conservantes, emulsificantes, etc); Embalagens sofisticadas e atrativas, com publicidade ostensiva. | Biscoitos, sorvete, leite condensado, chocolates, balas, açúcares de adição, mel, pipoca de microondas, cereais matinais açucarados, barras de cereal, produtos desidratados (como misturas para bolo, sopas, macarrão "instantâneo"), maionese, molhos e temperos prontos, salgadinhos "de pacote", batata palha, refrigerantes, refrescos, bebidas adoçadas com açúcar ou adoçantes artificiais, achocolatados, bebidas energéticas, iogurtes e bebidas  |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  |  | láticas adoçadas e aromatizadas, margarina, requeijão, produtos congelados prontos (tortas, pizzas, hambúrgueres, <i>nuggets</i> , lasanhas), salsichas e outros produtos de carne reconstituída (salsichão, linguiça, mortadela), pães (de fôrma, doces), massas folhadas e produtos panificados adicionados das substâncias descritas acima, fórmulas e suplementos alimentares, bebidas alcoólicas fabricadas pela fermentação de alimentos do grupo 1 aliada à destilação (cachaça, uísque, vodca, rum). |
|--|--|--|--|

Fonte: elaborada pela autora (2019), adaptada de Brasil (2014b); Monteiro et al. (2016).

As classificações dos grupos alimentares sugeridas pelo Novo Guia Alimentar para a População Brasileira, tais como pelo Sistema NOVA têm como fundamento esclarecer a relação causal entre a oferta e o consumo excessivos de produtos industrializados, em detrimento de alimentos naturalmente encontrados na natureza, provocando ganho de peso e mais casos de DCNT's. Os princípios são priorizar o consumo de alimentos *in natura*, minimamente processados e preparações culinárias à base deles, notoriamente a pedra fundamental de uma dieta adequada e saudável. Posto isso, mensurar o efeito coletivo dos padrões alimentares, e não a quantificação de forma isolada de frutose, permite avaliar possíveis implicações na saúde humana decorrentes da quantidade e da composição dos alimentos fonte ingeridos.

Cabe salientar alguns ajustes por parte da autora quanto à determinação classificatória de alguns componentes alimentares, visando uma melhor adaptação à problemática de pesquisa (Tabela 4). Tanto o mel, como os açúcares de adição

ambos pertencentes ao grupo 2 (BRASIL, 2014b; MONTEIRO et al., 2016) foram classificados no grupo 1 e 5, respectivamente, a fim de enquadrarem-se melhor na análise quanto à origem da frutose alimentar, se *in natura* ou livre/ industrializada.

Tabela 4 – Classificação da origem de frutose de acordo com os grupos alimentares do Sistema NOVA

| <b>ORIGEM DA FRUTOSE</b> | <b>GRUPOS ALIMENTARES</b>   |
|--------------------------|---|
| <b><i>In natura</i></b>  | 1 ( <i>in natura</i> ), 2 (ingredientes culinários) e 3 (minimamente processados) |
| <b>Livre</b>             | 4 (processados) e 5 (ultraprocessados)  |

Fonte: elaborada pela autora (2019).

### **3 JUSTIFICATIVA**

Mudanças no estilo de vida, especialmente a adoção do padrão de dieta ocidental, fonte de gorduras e de carboidratos simples como a frutose, têm sido fortemente associadas ao aumento da prevalência de DHGNA, como também ao risco de progressão para as formas mais agressivas como a EHNA (VOLYNETS et al., 2012).

Tal associação entre o consumo de frutose e a DHGNA é descrita na literatura com resultados controversos, e parece ser dependente da fonte e da quantidade ingerida, entretanto foram pouco exploradas. Nesse sentido, avaliar o consumo de frutose de forma quantitativa, mas também identificar as fontes dietéticas deste açúcar poderá nortear de forma mais adequada a conduta dietoterápica para pacientes com DHGNA, assim como na indicação de medidas preventivas.

### **4 QUESTÃO DE PESQUISA**

O consumo de diferentes fontes alimentares de frutose está associado de forma distinta aos perfis metabólico, antropométrico e hepático em pacientes com DHGNA?

### **5 HIPÓTESE**

Pacientes que consomem alimentos e bebidas fonte de frutose livre (processados e ultraprocessados) apresentam pior perfil metabólico, antropométrico e hepático quando comparados a pacientes que consomem a mesma quantidade de frutose oriunda de outras fontes (*in natura*, ingredientes culinários e minimamente processados).

## 6 OBJETIVOS

### 6.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o consumo alimentar (quanti e qualitativo) de frutose de pacientes com DHGNA e sua possível associação com parâmetros metabólicos e nutricionais, risco cardiovascular e gravidade da doença.

### 6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a possível associação entre o consumo de diferentes fontes de frutose de pacientes portadores de DHGNA e:

- Escores de risco de progressão da Doença Hepática;
- Parâmetros clínicos, antropométricos, bioquímicos e funcionais;
- Ingestão de fibras (totais, solúveis e insolúveis);
- Risco cardiovascular.

## 7 ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

**Título:** Fructose intake is not associated to the risk of hepatic fibrosis in patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

**Em processo de submissão:** European Journal of Clinical Nutrition.

### **ABSTRACT:**

**Background/Objectives:** NAFLD has been linked to fructose intake. The aim of this study was to evaluate whether the dietary intake of fructose from different food sources (added/industrial processing and natural/ intrinsic to food) is or not associated with NAFLD and risk of hepatic fibrosis.

**Subjects/Methods:** Cross-sectional study with 128 patients with NAFLD underwent clinical, functional, laboratory, nutritional and dietary intake by 3-day-diet-record evaluation. The proportions (in grams/ milliliters) of foods and beverages in the diet for each subject was computed from the database NUTTAB and classified by their processing level according to the NOVA classification to identify the source of fructose.

**Results:** The mean age was  $54.0 \pm 11.9$  years; 72.7% were women, and BMI  $32.6 \pm 5.4$  Kg/m<sup>2</sup>. Total fructose (TF) intake was 21.6g, natural fructose (NF) 14.8g and added fructose (AF) 6.8g. TF, NF, and AF intakes not differ in patients with steatosis, steatohepatitis and cirrhosis (p-values 0.140; 0.101; 0.739, respectively), and not justify hepatic fibrosis according NAFLD score, in view of the low correlation power found ( $r^2$  0.009; 0.040; 0.051) respectively for TF, NF and AF. Patients presented elevated cardiometabolic risk due to the prevalence of 78.0% intermediate/ high risk of hepatic fibrosis; 96.8% over waist-to-height ratio (WHtR), 79.7% of metabolic syndrome (MetS), 65.6% low hand grip strength and 70.3% had sarcopenic obesity.

**Conclusions:** Patients had low fructose intake compared to the amounts presented in other countries and studies. No association was found between fructose intake and NAFLD or risk of hepatic fibrosis.

## INTRODUCTION

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is one of the most prevalent pathologies globally [1], affecting around 20.0-33.0% of the world's population [2]. The 'Western Diet' characterized by high consumption of saturated and trans fats, refined carbohydrates and sweetened fructose drinks [3] simultaneously with physical inactivity and the presence of metabolic syndrome (MetS) or its components are the primary triggers of NAFLD [4]. Fructose may be of natural origin (NF) when intrinsic to food (e.g., fruits, vegetables, honey) or added (AF) through industrial processing (e.g., added sugars, sucrose, high-fructose corn syrup – HFCS, artificial sweeteners) [5].

At present, there is no drug therapy for NAFLD [6], so behavioral changes such as improved dietary patterns and physical activity are indicated as first-line treatment [7]. The Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) demonstrated an increase of about 46.0% in the average daily fructose intake upon finding an average intake of 54.7g of added sugar [8]. The National Dietary Survey in Brazil (n=32.749) found that 61.0% had consumption above the World Health Organization (WHO) recommendation of up to 10% of total energy intake from sugars [9]. The excessive consumption of HFCS by soft drinks and processed foods has been related to metabolic abnormalities such as MetS, obesity and increased risk of developing NAFLD in humans [10], as well as the evolution to more aggressive forms such as steatohepatitis (NASH) and cirrhosis [5].

However, the intake of total fructose (TF) by caloric increase to the usual diet, mainly from added fructose, ends up providing a hypercaloric intake. Thus, it is an inconsistent epidemiological evidence [3,11], because it is not evident yet in the literature whether the harmful metabolic effects of NAFLD are due to excess fructose or calories. As well as, there are no local data to quantify the usual dietary intake of fructose. Therefore, it is necessary to evaluate the reported intake of foods with their fructose content, besides their origin (natural or added), in order to estimate the actual consumption and evaluate their metabolic and nutritional impact.

## SUBJECTS AND METHODS

## **Population**

This cross-sectional study recruited outpatients with NAFLD who attended the Gastroenterology, Nutrition, and Internal Medicine Divisions of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil, from November 2016 to October 2018. The subjects had not received any dietary counseling by a nutritionist. Patients with hepatic fat accumulation due to secondary causes, decompensated cirrhosis, positive serology for viral hepatitis (B and C), inflammatory bowel diseases (IBD), and frequent alcohol intake were excluded (n=10). It aimed to evaluate the fructose intake in patients with NAFLD and associate with metabolic parameters, nutritional, cardiovascular risk, and severity of the hepatic disease.

## **Ethics**

The study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and approved by the Research Ethics Committee at HCPA (number 16-0386). The funding source was the Research and Event Incentive Fund (FIPE). All participants were voluntary aged 18 and older and provided a free and informed consent form or medical record information authorized by the hospital.

## **Anthropometric assessment**

The anthropometric measures consisted of evaluating body mass index (BMI) and waist circumference (WC), measured at the midpoint between the last rib and the iliac crest by non-stretch fiberglass tape measure [12]. Individuals were classified as elevated WC if  $\geq 92$  males and  $\geq 86$  females, according to recommended cutoff points for the Brazilian population [13]. Patients were weighed in light clothing and unshod using a Filizola® balance with 150 Kg capacity. The BMI was classified according to points suggested for adults [12] and elderly [14], categories of overweight and obesity were grouped, as they presented higher values than those considered healthy according to age.

## **Functional assessment**

Functional assessment was measured grip strength of the non-dominant hand, using a JAMAR® mechanical dynamometer and recorded the result in kilogram-force (kgf). Patients were requested to grip the dynamometer with their non-dominant hand using maximum strength for 3 seconds, repeating this procedure three times at 1-minute intervals, and the maximum score recorded was used for analysis. The cutoff was classified as inadequate when percentiles < 10 and adequate if  $\geq 50$  according to gender and age [15]. Classification of sarcopenic obesity was applied the hand grip strength/BMI ratio and cutoff points were <1.001 for men and <0.56 for women [16].

### **Laboratory measurements**

Blood samples were obtained after a 12-h fast. Following tests were performed: aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transferase (GGT), ferritin, bilirubin, tests for hepatitis C and B antiviral antibody, albumin, insulin, serum glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), triglycerides, total cholesterol, cholesterol HDL and cholesterol LDL calculated [17], not used for patients with serum triglyceride levels greater than 400 mg/dL. Homeostasis model assessment (HOMA) was used to estimate insulin resistance (IR), defined as IR if  $> 2.5$  [18] and triglyceride-glycemia index (TyG) with cutoff point  $\geq 4.68$  [19].

### **Cardiovascular risk assessment**

Cardiovascular risk was assessed by Castelli's risk index I and II, considered as high risk when  $> 4.4$  and  $> 2.9$ , respectively [20]. The lipid accumulation product (LAP) was measured according to gender [21]. Abnormal waist-to-height (WHtR) ratio was defined as  $\geq 0.52$  in males and  $\geq 0.53$  in females) [22]. Patients were diagnosed with MetS according to the Consensus definition [23] and dyslipidemia [24].

### **Alcohol assessment**

The frequent alcohol intake assessed by 'Alcohol Use Disorder Identification Test – AUDIT' questionnaire and stratified according to the gender, considered significant when intake > 21 or > 14 units/week for men and women, respectively [25].

### **Fibrosis assessment**

Patients were classified according to their risk of NAFLD progression among categories low, intermediate and high risk [26], denominated in this study as clinical diagnostic. The diagnosis was observed by ultrasound (US), computed tomography (CT), magnetic resonance (MRI), transient hepatic elastography (THE) by Fibroscan® or hepatic biopsy. All cases of NASH were diagnosed by biopsy. Different non-invasive methods were used to estimate the hepatic fibrosis level: NAFLD fibrosis score [27], APRI score [28] and FIBROSIS-4-index [29], due to the absence of a single one with greater accuracy [7].

### **Diet assessment**

All patients completed 3-day-diet-record (two non-consecutive weekdays and one weekend day) for analysis dietary data before any dietary intervention or nutritional monitoring. Data intake from nutrients was expressed in crude amounts adjusted to total energy, unless otherwise stated [30]. The data relating to food consumption were obtained throughout the study during different seasons. Records were analyzed using the database Nutrient Tables for use in Australia (NUTTAB 2010) provided by Food Standards Australia New Zealand – FSANZ [31]. Besides, each of the 3969 foods found in the 3-day-diet-record was classified by NOVA level of food processing depending on their nature, extent, and purpose of processing [32]. This study classified as *in nature* (group 1), processed culinary ingredients (group 2), minimally processed (group 3), processed (group 4), and ultra-processed (group 5). The evaluation of dietary intake was focused in the fructose origin, classified as natural/ unprocessed (*in nature*) or industrialized/ processed (added), respectively, by the sum of the groups 1 to 3 and 4 to 5. However, not all foods had the amount of fructose and, in these cases, the value of zero was assigned. Also was analyzed the

dietary fibers (total, soluble and insoluble) [33] to identify possible associations with the origin of total fructose.

Adjustment of error of reporting and variability of food standards was performed for all patients, since delivering the 3-day-diet-record, the correct filling, portion sizes, and some details of the items consumed. The underreported of consumption was identified when the calories (kcal) found in the mean intake calculation were lower than the Basal Metabolism Rate (BMR) [34]. Evaluation of BMR for eutrophic individuals as well as for overweight or obesity was based on the Baseline Energy Expenditure (BEE) [35].

### **Statistical analysis**

Student's t-test, ANOVA adjusted for Bonferroni method, Pearson's  $X^2$  and Kruskal-Wallis test were used as appropriate. Association between fructose origins was estimated by Spearman's correlations coefficients and for the staging of NAFLD was assessed using multiple linear regression. The frequency in the diet of different groups processing foods, also their energy proportion (% kcal/day) was computed for each participant. Nutrient intakes were adjusted for total energy intake. Results are expressed as means and standard deviations, or medians ( $P^{25}$ – $P^{75}$ ). P-values < 0.05 were considered as statistically significant. Statistical analysis was performed using SPSS® 22.0 software (SPSS, Chicago, IL, USA).

## **RESULTS**

An active search of patients by electronic medical records was performed at the outpatients of the Gastroenterology, Nutrition, and Internal Medicine. **Figure 1** shows the flow diagram of recruitment of NAFLD patients.

A total of 128 patients were studied of which 63 with steatosis, 44 with NASH and 21 with cirrhosis, mainly white ethnicity (93.8%), aged  $54 \pm 11.9$  years and primary school education level incomplete (36.7%). The majority of the patients had BMI overweight and obesity (90.6%), being the abdominal obesity (94.1%) the most prevalent diagnostic criteria for MetS. US was the most used tool (93.0%), followed

by biopsy (58.6%), THE (39.1%), CT (29.7%) and MRI (6.3%). **Table 1** shows the characteristics of the patients according to the staging of NAFLD. The most frequently consumed foods by the subjects according to the level of processing and the amount of fructose are described in **Table 2**, which have their basis of consumption in minimally processed foods. **Table 3** displays the daily intake of nutrients of NAFLD patients by disease staging.

The intake of TF, NF, and AF were similar among the different NAFLD staging (**Figure 2**). The ratio of NF and AF was 3.8 for steatosis, 3.6 for NASH, and 6.8 for cirrhosis. The average intake of fructose was 21.5g, equivalent to 4.0% of the total dietary energy, with fructose intake of natural origin higher than that added, 14.7g and 6.8g respectively. Regressions between the fructose source and hepatic fibrosis by NAFLD score were presented in **Figure 3**. Significant positive correlation was found amid NF intake and disease staging, indicating that the higher their consumption, higher the fibrosis scores according to FIB-4 ( $r=0.275$ ;  $p\text{-value}=0.002$ ) and clinical diagnosis ( $r=0.253$ ;  $p\text{-value}=0.004$ ), however with low correlation power; for the APRI score no significant correlation was found ( $r=0.133$ ;  $p\text{-value}=0.138$ ). Such findings indicate that fructose is not associated with disease severity in this population. Patients diagnosed with NAFLD for two years or more had a higher intake of NF ( $p\text{-value} = 0.013$ ) and TF ( $p\text{-value}=0.019$ ); in contrast to those diagnosed in a period of fewer than two years, that presented higher AF intake ( $p\text{-value}=0.031$ ).

## DISCUSSION

The present study demonstrated that the patients have numerous risk factors associated with NAFLD, including high body weight, visceral fat accumulation, sedentary lifestyle, low muscle strength and function, MetS, high cardiometabolic risk, corroborating changes in glycemic, lipid and hepatic profiles. The dietary consumption was based on fruits, vegetables, grains, and oils, which provided higher energy intake in the patients' diet, from unprocessed or minimally processed products. In contrast, high consumption of added sugars was found, with a moderate intake of soft drinks. Evaluations of eating pattern these patients showed that the source of fructose intake is mostly of natural origin, not associated with distinct

metabolic, nutritional and hepatic profiles. Fructose intake was similar between NAFLD staging and was lesser amounts than those reported in the scientific literature.

The risk factors of NAFLD are described as several injuries that act concomitantly inducing the disease [1]. Obesity and sarcopenia are frequently found in NAFLD patients and has been associated as more severe liver fibrosis due to fat infiltration into the muscles [36, 37]. The present study found this association, as evaluated a population with moderate to high risk of fibrosis.

Nutrition plays a key role in the pathogenesis and progression of NAFLD, once patients seem to have a different eating pattern [3], often described by hypercaloric diets high in saturated fat, refined carbohydrates, sweetened beverages, high fructose intake [4]. However, the foods record in this study reflected an eating pattern based on protein, cereals, vegetables, and fruits, characterized by unprocessed or minimally processed products and low consumption of ultra-processed foods. Thus, patients had adequate fibers intake but presented a hyperlipidemic diet, rich in saturated fatty acids, and proteins [35]. In this regard, researchers found a positive association between red meat consumption and NAFLD [38, 39], indicating that the preparation method of meat has a strong influence [40]. Such findings may be linked to the frequent consumption of barbecue, a significant source of animal protein of our patients.

Interestingly, we found significant differences in the vitamin E intake in cirrhotics and higher levels of omega-3 in NASH patients, indicated to control or slow disease progression [6, 26], that can be assigned to medical intervention. As also a significant consumption of coffee in NASH patients, whereas regular coffee intake has demonstrated significantly decreased risk of liver fibrosis among patients with NAFLD [41]. Maté intake was evaluated thinking of some association as the effect found by coffee; which steatosis patients had a significant intake, so future studies are suggested to evaluate the possible protective role of fibrosis.

An important point to consider as for eating pattern is the elevated consumption of added sugar 16.0% of total dietary energy, exceeding the recommended daily intake 10.0% or 50.0g/day of WHO [32]; nonetheless only 4.0% of total dietary energy due to fructose intake, as opposed to the data from different

studies that showed that dietary fructose intake by NAFLD patients is higher than in healthy individuals. A case-control study with NAFLD patients observed a caloric intake from fructose two to three times higher by the cases (365 Kcal) compared as control (170 Kcal) [42]. A normocaloric diet with 3.0g/kg/day of fructose, equivalent to a soft drink (360mL), induced increase hepatic fat deposition and predisposition to the development of MetS, a major factor of NAFLD [43]. Another case-control study with NAFLD patients found an average fructose consumption of 60.0g/day in the case versus 40.0g/day in control, in concomitant a higher energy, carbohydrate and protein intake by the NAFLD group [44]. A systematic review elucidates that in isocaloric trials, the replace fructose by other carbohydrates, not presented significant results for NAFLD induction in healthy participants; in comparison with a hypercaloric diet from fructose sources (104.0–200.0g/day), liver enzymes were elevated [45].

This positive associations of fructose intake in NAFLD patients, contrary to the results from the present study, could have been related to additional calorie intake to the usual diet, which losing the individual eating pattern, generating lower accuracy of fructose in the disease. This limitation was probably overcome in this study by assessing patients' standard diets, and obtaining accurate information from the different sources of fructose ingested. Brazilian longitudinal study [46] found daily intake of unprocessed fruit juices and sweetened soft drinks sources of added fructose of 35.0g/day for men and 32.0g/day for women. These findings of the amount of fructose ingested by the Brazilian population were superior to the consumption of our patients, and a possible explanation is that their population was healthy and younger ( $50 \pm 8.4$  years) than our patients.

Further studies also found no association between fructose intake and NAFLD, in describing that natural source fructose does not induce the liver disease. One of them evaluated 64 healthy subjects for whether consumption of low-fat milk sweetened with HFCS or sucrose would cause steatosis, and not detected significant liver alterations when a norm caloric diet [47]. Also, a cohort of patients with chronic hepatitis C, the daily intake of industrial, not fruit fructose was a risk factor for metabolic alterations, and the severity of liver fibrosis [48]. Another study showed that total carbohydrate intake was inversely related to the prevalence of NAFLD, when soft drink consumption is less than one can/day, and presented with the

primary source of fructose the fruits [49]. Furthermore, cohort study in Finland, reported an inverse relationship between fructose intake and NAFLD, with low soda consumption and high fruit intake [50]. The same was found in this study, corroborating the hypothesis that fructose from distinct food sources may have different metabolic effects.

Dietetics factors other than fructose are suggested to trigger the disease as a possible energy-mediated effect rather than a specific nutrient. In fact, in the present study, patients consumed fewer amounts of fructose than described in the literature in other countries, which can be attributed to the assistance in the specialized outpatient and the time of illness diagnosed. Another limitation point was not knowing the previous patients eating habits, which could have contributed with the NAFLD development. In addition, we cannot affirm whether the fibrosis hepatic is not a specific cause of fructose ingestion. Some patients were diagnosed by US, which may have underestimated NASH cases; however, liver biopsy is an invasive method requested only patients with well-defined risk criteria, being unusual in earlier stage of NAFLD.

As far as we know, this would be the first work that evaluated the fructose intake from different sources in the usual diet, without bias of energy overload provided by the nutrient. Considering the predominant consumption of unprocessed fructose in this study, this finding may contribute to the demystification of the nutrient when analyzed in its entirety.

Different populations show food culture and peculiarities of eating patterns, which may be associated with protection or risk of NAFLD development. Thus, knowing such patterns could be contributed to more accurate dietary guidelines for this population, focusing not only on nutrient restriction but especially in quality of food consumed. In summary, it was demonstrated that fructose intake was similar in the different staging of the liver disease, without association to risk of hepatic fibrosis.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

FMS and VCL for provided feedback on the analyses data.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

VZA was responsible for screening the eligible patients, analyzed and interpreted the data, and wrote the manuscript.

VDA was responsible for conducted the research and revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## FUNDING

This study received financial support from FIPE of HCPA, number 16-0386.

## REFERENCES

1. Lucas C, Lucas G, Lucas N, Krzowska-Firych J, Tomasiewicz K. A systematic review of the present and future of non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical and Experimental Hepatology*. 2018; e-pub ahead of print 10 September 2018; doi: 10.5114/ceh.2018.78120
2. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019; e-pub ahead of print January 2019; doi: 10.1097/TP.0000000000002484
3. Ferolla SM, Silva LC, Ferrari Mde L, da Cunha AS, Martins F dos S, Couto CA et al. Dietary approach in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Hepatology*. 2015; e-pub ahead of print 28 October 2015; doi: 10.4254/wjh.v7.i24.2522
4. Softic S, Kahn, CR. Fatty liver disease: is it nonalcoholic fatty liver disease or obesity-associated fatty liver disease? *European Journal of Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019; e-pub ahead of print January 2019; doi: 10.1097/MEG.0000000000001279

5. Ter Horst KW, Serlie MJ. Fructose Consumption, Lipogenesis, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 2017; e-pub ahead of print 6 September 2017; doi: 10.3390/nu9090981
6. Ratziu, V. A critical review of endpoints for non-cirrhotic NASH therapeutic trials. *Journal of Hepatology*. 2018; e-pub ahead of print 6 December 2017; doi: 10.1016/j.jhep.2017.12.001
7. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obesity Facts*. 2016; e-pub ahead of print 7 April 2016; doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
8. Tappy L, Lê KA. Metabolic Effects of Fructose and the Worldwide Increase in Obesity. *Physiological Reviews*. 2010; e-pub ahead of print January 2010; doi: 10.1152/physrev.00019.2009
9. Silva Monteiro L, Kulik Hassan B, Melo Rodrigues PR, Massae Yokoo E, Sichieri R, Alves Pereira R. Use of Table Sugar and Artificial Sweeteners in Brazil: National Dietary Survey 2008–2009. *Nutrients*. 2018; e-pub ahead print 1 March 2018; doi: 10.3390/nu10030295
10. Basaranoglu M, Basaranoglu G, Bugianesi E. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: fructose as a weapon of mass destruction. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. 2015; e-pub ahead print April 2015; doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.05
11. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C et al. Fructose and Sugar: A Major Mediator of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Hepatology*. 2018; e-pub ahead print 2 February 2018; doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.019
12. FAO, WHO, UNU. Energy and Protein Requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. (Technical Report Series, Geneva, 1985).
13. Cardinal TR, Vigo A, Duncan BB, Matos SMA, da Fonseca MJM, Barreto SM et al. Optimal cut-off points for waist circumference in the definition of metabolic syndrome in Brazilian adults: baseline analyses of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2018; e-pub ahead print 15 June 2018; doi: 10.1186/s13098-018-0347-0

14. Lipschitz, D.A. Screening for nutritional status in the elderly. *Primary Care*. 1994; e-pub ahead print March 1994.
15. Schlussek MM, Anjos LA, Kac G. A dinamometria manual e seu uso na avaliação nutricional. *Revista de Nutrição*. 2008; doi: 10.1590/S1415-52732008000200009
16. Cawthon PM, Peters KW, Shardell MD, McLean RR, Dam TT, Kenny AM et al. Cutpoints for Low Appendicular Lean Mass That Identify Older Adults With Clinically Significant Weakness. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2014; e-pub ahead print May 2014; doi: 10.1093/gerona/glu023
17. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*. 1972; e-pub ahead print 13 March 1972.
18. Matthews 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; e-pub ahead print July 1985.
19. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernández-González SO et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010; e-pub ahead of print 19 May 2010; doi: 10.1210/jc.2010-0288
20. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA*. 1986; e-pub ahead of print 28 November 1986.
21. Kahn HS. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2005; e-pub ahead of print 08 September 2005; doi:10.1186/1471-2261-5-26
22. Pitanga FJG. Antropometria na avaliação da obesidade abdominal e risco coronariano. *Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano (RBCDH)*. 2011; e-pub ahead of print May/June 2011; doi: 10.5007/1980-0037.2011v13n3p238
23. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the

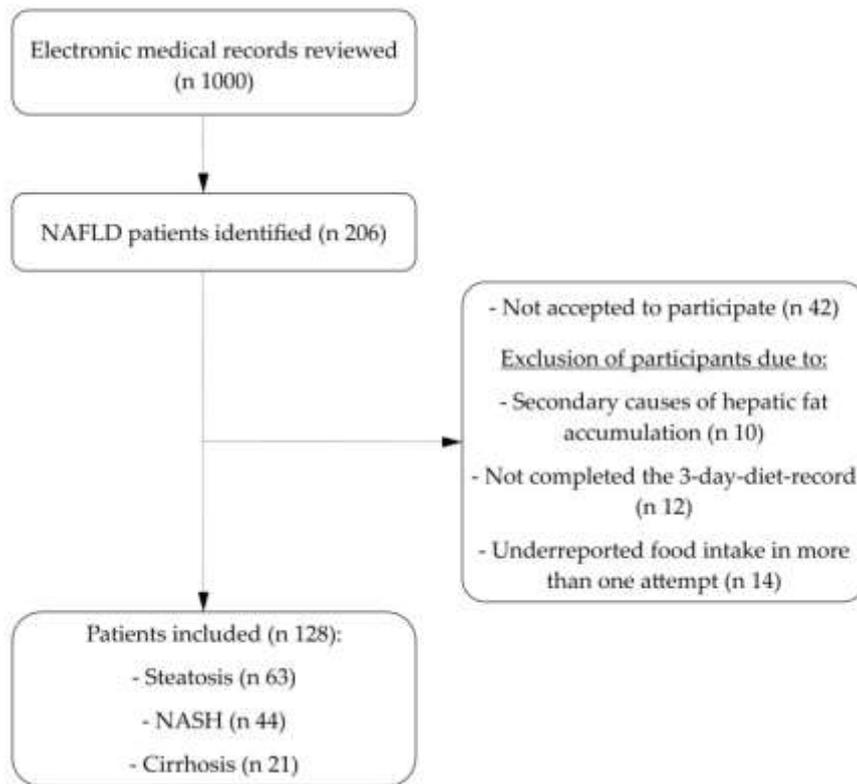
- International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; e-pub ahead of print 5 October 2009; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
24. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2017.
  25. Santos WS, Gouveia VV, Fernandes DP, Souza SSB, Grangeiro AS. Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT): explorando seus parâmetros psicométricos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2012; doi: 10.1590/S0047-20852012000300001
  26. Rinella ME, Sanyal AJ. Management of NAFLD: a stage-based approach. *Nature Reviews Gastroenterology And Hepatology*. 2016; e-pub ahead of print 24 February 2016; doi: 10.1038/nrgastro.2016.3
  27. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007; e-pub ahead of print April 2007; doi: 10.1002/hep.21496
  28. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011; e-pub ahead of print 11 February 2011; doi: 10.1002/hep.24105
  29. Kim BK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver International*. 2010; e-pub ahead of print 13 January 2010; doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02192.x
  30. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *American Journal of Epidemiology*. 1986; e-pub ahead of print 01 July 1986; doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114366
  31. NUTTAB. Food Standards Australia New Zealand (FSANZ). (Australian Food Composition Database, nutrient tables for use in Australia, Australian Government Health, Canberra, 2010).

32. Monteiro CA, Cannon G, Levy R, Moubarac JC, Jaime P, Martins AP et al. NOVA. A estrela brilha. *World Nutrition*. 2016; e-pub ahead of print January-March 2016.
33. Schakel S, Sievert YA, Buzzard IM. Dietary fiber values for common foods. In: Spiller GA (eds). *CRC Handbook of Dietary Fiber in Human Nutrition*. (CRC Press, Boca Raton, 2001).
34. Willet W. *Nutritional Epidemiology*. 3rd edn. (Oxford University Press, New York, 2013).
35. IOM. *Dietary Reference Intakes (DRI's) for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)*. (The National Academies Press, Washington, 2005).
36. Merli M, Lattanzi B, Aprile F. Sarcopenic obesity in fatty liver. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2019; e-pub ahead of print May 2019; doi: 10.1097/MCO.0000000000000558.
37. Nikolova M, Petrova M, Kamburov V, Boyanov M, Penkov A. Vitamin D and Related Deficiencies, Sarcopenia and Visceral Obesity in Obese People with NAFLD. *Gastroenterol Hepatol Open Access*. 2018; e-pub ahead of print January 2018; doi: 10.15406/ghoa.2018.09.00284
38. Rietman A, Sluik D, Feskens EJM, Kok FJ, Mensink M. Associations between dietary factors and markers of NAFLD in a general Dutch adult population. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2018; e-pub ahead of print 13 September 2017; doi: 10.1038/ejcn.2017.148
39. Etemadi A, Sinha R, Ward MH, Graubard BI, Inoue-Choi M, Dawsey SM et al. Mortality from different causes associated with meat, heme iron, nitrates, and nitrites in the NIH-AARP Diet and Health Study: Population based cohort study. *BMJ*. 2017; e-pub ahead of print 9 May 2017; doi: 10.1136/bmj.j1957
40. Zelber-Sagi S, Ivancovsky-Wajcman D, Fliss Isakov N, Webb M, Orenstein D, Shibolet O et al. High red and processed meat consumption is associated with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Journal of Hepatology*. 2018; e-pub ahead of print 20 March 2018; doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.015
41. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Ungprasert P. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis.

- European Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2017; e-pub ahead of print February 2017; doi: 10.1097/MEG.0000000000000776
42. 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. *Journal of Hepatology*. 2008; e-pub ahead of print 10 March 2008; doi: 10.1016/j.jhep.2008.02.011
  43. Ullah R, Rauf N, Nabi G, Ullah H, Shen Y, Zhou YD et al. Role of Nutrition in the Pathogenesis and Prevention of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Recent Updates. *International Journal of Biological Sciences*. 2019; e-pub ahead of print 1 January 2019; doi: 10.7150/ijbs.30121
  44. Volynets V, Küper MA, Strahl S, Maier IB, Spruss A, Wagnerberger S et al. Nutrition, intestinal permeability, and blood ethanol levels are altered in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Digestive Diseases and Sciences*. 2012; e-pub ahead of print 7 March 2012; doi: 10.1007/s10620-012-2112-9
  45. Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2014; e-pub ahead of print 26 February 2014; doi: 10.1038/ejcn.2014.8
  46. Siqueira JH, Mill JG, Velasquez-Melendez G, Moreira AD, Barreto SM, Benseñor IM et al. Sugar-Sweetened Soft Drinks and Fructose Consumption Are Associated with Hyperuricemia: Cross-Sectional Analysis from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Nutrients*. 2018; e-pub ahead of print 27 July 2018; doi: 10.3390/nu10080981
  47. Bravo S, Lowndes J, Sinnott S, Yu Z, Rippe J. Consumption of sucrose and high-fructose corn syrup does not increase liver fat or ectopic fat deposition in muscles. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*. 2013; e-pub ahead of print 12 February 2013; doi: 10.1139/apnm-2012-0322
  48. Petta S, Marchesini G, Caracausi L, Macaluso FS, Cammà C, Ciminnisi S. Industrial, not fruit fructose intake is associated with the severity of liver fibrosis in genotype 1 chronic hepatitis C patients. *Journal of Hepatology*. 2013; e-pub ahead of print 6 August 2013; doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.037
  49. Alferink LJ, Kieffe-de Jong JC, Erler NS, Veldt BJ, Schoufour JD, de Knegt RJ et al. Association of dietary macronutrient composition and non-alcoholic fatty liver

disease in an ageing population: The Rotterdam Study. *Gut*. 2019; e-pub ahead of print 31 July 2018; doi: 10.1136/gutjnl-2017-315940

50. Kanerva N, Sandboge S, Kaartinen NE, Männistö S, Eriksson JG. Higher fructose intake is inversely associated with risk of nonalcoholic fatty liver disease in older Finnish adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014; e-pub ahead of print 6 August 2014; doi: 10.3945/ajcn.114.086074



**Figure 1.** Exclusion flow diagram of the patients.

**Table 1.** Subjects characteristics according to NAFLD staging.

|   | <i>All subjects</i>   | <sup>a</sup> <i>Steatosis</i> | <sup>b</sup> <i>NASH</i> | <sup>c</sup> <i>Cirrhosis</i> | <i>p- value</i>     |
|---|-----------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------|
|   | 128                   | 63                            | 44                       | 21                            |                     |
| <b>Female gender (n/%)</b>                | 93 (72.7)             | 45 (48.4)                     | 31 (33.3)                | 17 (18.3)                     | 0.643               |
| <b>Time of illness diagnosed (months)</b> | 21.0 (9.0 – 37.8)     | 21.0 (6.0 – 38.0)             | 17.5 (8.3 – 30.8)        | 32.0 (15.0 – 46.0)            | 0.062               |
| <b>Physically inactive (n/%)</b>          | 84 (65.6)             | 39 (46.4)                     | 31 (36.9)                | 14 (16.7)                     | 0.653               |
| <b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>             | 32.6 ± 5.4            | 31.4 (30.0 – 35.9)            | 31.1 (28.6 – 35.8)       | 31.4 (29.4 – 34.7)            | 0.702               |
| <b>Waist circumference (cm)</b>           |                       |                               |                          |                               |                     |
| Male                                      | 107.2 ± 11.7          | 107.2 ± 11.6                  | 108.3 ± 12.6             | 103.8 ± 12.0                  | 0.801               |
| Female                                    | 104.6 ± 12.1          | 103.7 ± 12.9                  | 105.9 ± 11.8             | 104.8 ± 10.9                  | 0.756               |
| <b>Hand grip strength (Kgf)</b>           |                       |                               |                          |                               |                     |
| Male                                      | 26.8 ± 8.7            | 29.3 ± 10.2                   | 26.2 ± 6.9               | 20.3 ± 4.4                    | 0.176               |
| Female                                    | 11.8 ± 5.7            | 11.0 ± 4.4                    | 14.0 ± 6.7               | 8.6 ± 4.8                     | 0.009 <sup>bc</sup> |
| <b>Sarcopenic obesity (n/%)</b>           |                       |                               |                          |                               |                     |
| Male                                      | 22 (24.4)             | 8 (36.4)                      | 11 (50.0)                | 3 (13.6)                      | 0.286               |
| Female                                    | 68 (75.6)             | 34 (50.0)                     | 22 (32.4)                | 12 (17.6)                     | 0.013               |
| <b>Castelli risk index I</b>              | 4.1 ± 1.2             | 4.2 ± 1.2                     | 4.4 ± 1.1                | 3.5 ± 1.2                     | 0.024 <sup>bc</sup> |
| <b>Castelli risk index II</b>             | 2.3 ± 0.9             | 2.3 ± 0.9                     | 2.5 ± 0.7                | 1.9 ± 0.9                     | 0.049 <sup>bc</sup> |
| <b>LAP</b>                                | 363.2 (237.8 – 537.0) | 367.7 (262.1 – 603.8)         | 388.7 (268.9 – 585.5)    | 275.7 (195.2 – 464.5)         | 0.059               |
| <b>WHtR</b>                               | 0.66 ± 0.08           | 0.64 ± 0.08                   | 0.67 ± 0.08              | 0.66 ± 0.08                   | 0.455               |
| <b>MetS (n/%)</b>                         | 102 (79.7)            | 47 (46.1)                     | 37 (36.3)                | 18 (17.6)                     | 0.367               |
| <b>Dyslipidemia (n/%)</b>                 | 91 (71.1)             | 45 (49.4)                     | 33 (36.3)                | 13 (14.3)                     | 0.551               |
| <b>Hypertension (n/%)</b>                 | 90 (70.3)             | 42 (46.7)                     | 30 (33.3)                | 18 (20.0)                     | 0.237               |
| <b>Diabetes (n/%)</b>                     | 68 (53.1)             | 28 (41.2)                     | 26 (38.2)                | 14 (20.6)                     | 0.130               |
| <b>IFG (n/%)</b>                          | 19 (31.7)             | 10 (52.6)                     | 8 (42.1)                 | 1 (5.3)                       | 0.288               |
| <b>TyG</b>                                | 4.9 ± 0.3             | 4.8 (4.7 – 5.0)               | 4.8 (4.7 – 5.1)          | 4.6 (4.5 – 5.0)               | 0.047 <sup>bc</sup> |
| <b>HOMA-IR</b>                            | 3.3 (1.9 – 5.9)       | 2.7 (1.8 – 4.9)               | 4.3 (3.1 – 9.3)          | 4.8 (1.5 – 6.0)               | 0.088               |

|   |                       |                       |                       |                      |                           |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------|
| <b>Glycemia</b> (mmol/l)                | 6.8 ± 2.7             | 5.7 (5.1 – 6.5)       | 6.1 (5.2 – 7.1)       | 7.3 (4.9 – 9.4)      | 0.255                     |
| <b>HbA<sub>1c</sub></b> (%)             | 6.8 ± 1.6             | 6.0 (5.4 – 7.0)       | 6.4 (5.6 – 7.8)       | 6.9 (5.7 – 8.2)      | 0.464                     |
| <b>Total cholesterol</b> (mmol/l)       | 10.1 ± 2.2            | 10.4 ± 1.9            | 10.5 ± 2.5            | 8.4 ± 2.1            | ≤ 0.001 <sup>ac, bc</sup> |
| <b>HDL-cholesterol</b> (mmol/l)         |                       |                       |                       |                      |                           |
| Male                                    | 2.4 ± 0.6             | 2.3 (2.1 – 2.5)       | 2.4 (1.9 – 2.6)       | 2.6 (1.6 – 3.2)      | 0.897                     |
| Female                                  | 2.6 ± 0.7             | 2.6 (2.2 – 3.1)       | 2.5 (2.2 – 2.8)       | 2.5 (2.1 – 3.2)      | 0.457                     |
| <b>LDL-cholesterol</b> (mmol/l)         | 5.6 ± 1.9             | 5.7 ± 1.8             | 5.9 ± 1.8             | 4.5 ± 1.9            | 0.012 <sup>ac, bc</sup>   |
| <b>Triglycerides</b> (mmol/l)           | 9.9 (6.4 – 11.2)      | 8.5 (6.5 – 14.4)      | 7.9 (6.3 – 11.3)      | 5.7 (4.3 – 9.3)      | 0.010 <sup>ac, bc</sup>   |
| <b>AST</b> (U/l)                        | 32.0 (23.0 – 47.0)    | 26.0 (20.8 – 37.0)    | 41.5 (27.0 – 61.0)    | 40.0 (28.0 – 60.5)   | ≤ 0.001 <sup>ab, ac</sup> |
| <b>ALT</b> (U/l)                        | 37.0 (26.0 – 59.0)    | 31.5 (23.0 – 49.3)    | 53.0 (34.3 – 88.5)    | 39.0 (27.0 – 55.0)   | ≤ 0.001 <sup>ab</sup>     |
| <b>Total bilirubin</b> (mmol/l)         | 0.03 (0.02 – 0.03)    | 0.02 (0.02 – 0.03)    | 0.03 (0.02 – 0.03)    | 0.04 (0.03 – 0.05)   | 0.006 <sup>ac, bc</sup>   |
| <b>GGT</b> (U/l)                        | 58.0 (35.0 – 117.0)   | 41.5 (28.0 – 73.3)    | 73.0 (45.5 – 122.0)   | 94.0 (57.0 – 155.0)  | ≤ 0.001 <sup>ab, ac</sup> |
| <b>Alkaline phosphatase</b> (U/l)       | 84.8 ± 29.7           | 78.0 (64.0 – 100.3)   | 76.0 (60.5 – 95.5)    | 92.0 (66.0 – 112.5)  | 0.324                     |
| <b>Ferritin</b> (µg/l)                  | 296.2 (120.7 – 496.3) | 221.6 (118.9 – 426.8) | 409.1 (155.4 – 655.9) | 241.1 (80.3 – 406.9) | 0.083                     |
| <b>Platelets</b> (x10 <sup>3</sup> /µL) | 227.2 ± 68.8          | 248.6 ± 51.9          | 233.8 ± 75.5          | 150.1 ± 39.7         | ≤ 0.001 <sup>ac, bc</sup> |

**Legend:** BMI (body mass index); hand grip strength below the 10th percentile; LAP (lipid accumulation product); WHtR (waist-to-height ratio); MetS (metabolic syndrome); IFG (impaired fasting glycemia) estimated by non-diabetic patient; TyG (triglyceride-glycemia index) and HOMA-IR of patients without insulin medicament. Data were expressed as mean ± S.D., median (P<sup>25</sup>–P<sup>75</sup>), or n (%).

**Table 2.** Foods most frequently mentioned in the dietary records of NAFLD patients who contributed to the supply of fructose.

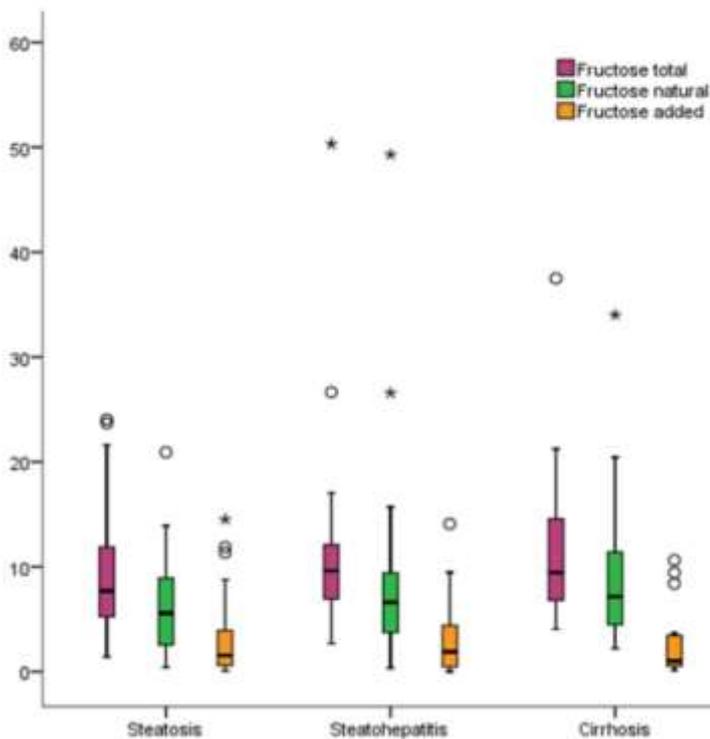
| <i>Foods</i>                          | <i>Absolute frequency intake</i> | <i>Fructose (g) for portion<br/>(100g or mL)</i> |
|---------------------------------------|----------------------------------|--|
| <b><i>In nature</i></b>               | <b>1058 (26,7)</b>               |  |
| Banana                                | 94 (73.4)                        | 6.2  |
| Orange/ Clementine                    | 62 (48.4)                        | 2.8  |
| Cabbage                               | 45 (35.2)                        | 1.5  |
| Apple                                 | 42 (32.8)                        | 7.7  |
| Honey                                 | 13 (10.2)                        | 58.1   |
| <b>Processed culinary ingredients</b> | <b>323 (8,1)</b>                 |  |
| Vegetable oils                        | 123 (96.1)                       | 0.0  |
| <b>Minimally processed</b>            | <b>1378 (34,7)</b>               |  |
| White rice                            | 98 (76.6)                        | 0.1  |
| Black bean                            | 92 (71.9)                        | 0.9  |
| Natural juices                        | 65 (50.8)                        | 3.4  |
| <b>Processed</b>                      | <b>410 (10,3)</b>                |  |
| French bread                          | 83 (64.8)                        | 0.7  |
| Tomato paste                          | 28 (21.9)                        | 7.9  |
| Fruit jam                             | 26 (20.3)                        | 19.2   |
| <b>Ultra-processed</b>                | <b>800 (20,2)</b>                |  |
| Sugars                                | 90 (70.3)                        | 1.0  |
| Soft drinks                           | 51 (39.8)                        | 3.0  |
| Puff pastry                           | 35 (27.3)                        | 2.6  |
| Ice cream                             | 12 (9.4)                         | 1.5  |
| Corn syrup                            | 8 (6.3)                          | 29.5   |

**Legend:** absolute frequency intake for cases presented in the dietary records after average of three days; sugars (refined, white, demerara, brown); ice creams (hazelnut, lemon, passion fruit, chocolate, fruits); natural juices (pineapple, acerola, lemon, passion fruit, grape). Data were expressed as n (%).

**Table 3.** Diet characteristics according to NAFLD staging.

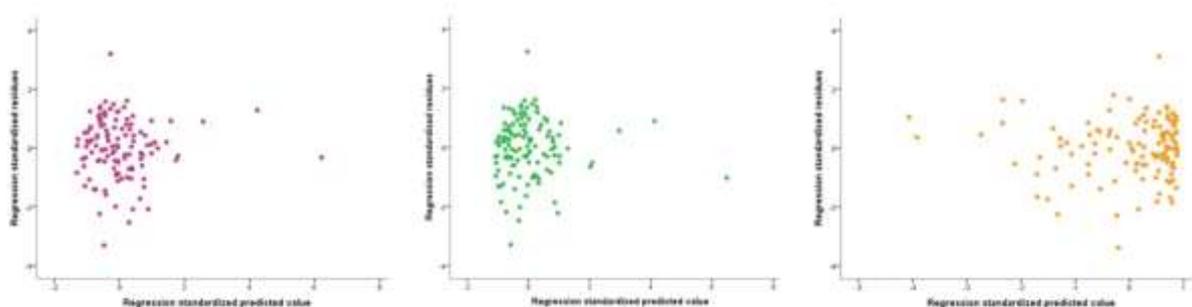
|                             | <i>All subjects</i>   | <sup>a</sup> <i>Steatosis</i> | <sup>b</sup> <i>NASH</i> | <sup>c</sup> <i>Cirrhosis</i> | <i>p-value</i>         |
|-----------------------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------|
| <b>Energy</b> (kcal/day)    | 2167.8 ± 764.9        | 2162.2 (1691.5 – 2818.0)      | 2109.6 (1508.8 – 2377.2) | 1872.4 (1638.9 – 2154.9)      | 0.184                  |
| <b>Unprocessed</b> (% kcal) | 63.5 ± 15.2           | 61.6 ± 15.0                   | 65.2 ± 15.6              | 65.9 ± 14.9                   | 0.365                  |
| <b>Carbohydrates</b> (%)    | 41.9 ± 8.1            | 41.6 ± 8.4                    | 42.8 ± 7.8               | 41.3 ± 8.0                    | 0.713                  |
| <b>Proteins</b> (g/kg)      | 1.2 ± 0.5             | 1.23 (0.92 – 1.63)            | 1.15 (0.96 – 1.50)       | 1.06 (0.92 – 1.28)            | 0.509                  |
| <b>Animal protein</b> (g)   | 193.5 (133.6 – 264.6) | 194.8 (138.3 – 286.7)         | 206.9 (155.9 – 260.0)    | 145.5 (112.5 – 209.8)         | 0.021 <sup>ac,bc</sup> |
| <b>Lipids</b> (%)           | 36.7 ± 8.2            | 37.1 ± 7.4                    | 35.4 ± 8.3               | 38.5 ± 9.9                    | 0.325                  |
| <b>Cholesterol</b> (mg)     | 127.1 (87.6 – 177.6)  | 129.2 (87.6 – 179.2)          | 136.9 (100.1 – 191.2)    | 106.2 (74.1 – 137.3)          | 0.067                  |
| <b>SFA</b> (%)              | 11.2 ± 3.2            | 11.3 ± 2.9                    | 11.1 ± 3.3               | 11.3 ± 3.9                    | 0.971                  |
| <b>MUFA</b> (%)             | 11.5 ± 3.2            | 11.5 (9.7 – 13.6)             | 11.3 (9.1 – 12.0)        | 12.1 (9.9 – 13.8)             | 0.193                  |
| <b>PUFA</b> (%)             | 10.2 ± 4.6            | 9.4 (7.6 – 12.3)              | 8.2 (5.8 – 12.5)         | 11.3 (7.9 – 15.8)             | 0.091                  |
| <b>Total sugars</b> (g)     | 45.8 ± 19.5           | 40.1 (30.9 – 49.5)            | 46.9 (36.1 – 61.3)       | 38.7 (34.1 – 50.5)            | 0.066                  |
| <b>Total fiber</b> (g/day)  | 12.2 ± 5.5            | 11.6 (8.6 – 14.4)             | 11.3 (8.8 – 13.5)        | 13.2 (9.0 – 16.3)             | 0.589                  |
| Soluble fiber (g/day)       | 2.9 ± 1.4             | 2.5 (1.9 – 3.6)               | 2.5 (2.1 – 3.4)          | 3.1 (2.3 – 3.9)               | 0.216                  |
| Insoluble fiber (g/day)     | 6.4 ± 3.1             | 5.9 (4.1 – 7.5)               | 5.9 (4.6 – 6.9)          | 6.9 (4.7 – 8.8)               | 0.222                  |
| <b>Maté intake</b> (ml)     | 158.3 (0.0 – 600.0)   | 214.3 (0.0 – 1000.0)          | 158.3 (0.0 – 525.0)      | 10.0 (0.0 – 328.6)            | 0.202                  |
| <b>Coffee intake</b> (ml)   | 133.3 (3.1 – 230.0)   | 110.0 (2.5 – 250.0)           | 200.0 (4.3 – 238.6)      | 112.0 (7.6 – 187.5)           | 0.280                  |
| <b>Sodium</b> (mg)          | 712.5 ± 250.2         | 696.9 (555.8 – 898.6)         | 649.1 (489.3 – 764.3)    | 686.9 (532.0 – 957.6)         | 0.233                  |
| <b>Calcium</b> (mg)         | 319.3 ± 106.4         | 300.2 (215.1 – 372.1)         | 304.1 (231.6 – 404.6)    | 367.7 (271.9 – 408.7)         | 0.316                  |
| <b>Vitamin C</b> (mg)       | 52.7 (22.7 – 99.4)    | 38.9 (18.8 – 90.9)            | 56.5 (23.6 – 99.6)       | 65.3 (40.5 – 139.8)           | 0.057                  |
| <b>Vitamin E</b> (mg)       | 4.8 ± 1.9             | 4.3 (3.3 – 6.4)               | 4.2 (2.9 – 5.4)          | 5.6 (3.9 – 6.7)               | 0.042 <sup>bc</sup>    |
| <b>Omega-3</b> (mg)         | 53.4 (31.5 – 87.6)    | 49.8 (33.4 – 77.5)            | 61.8 (33.7 – 120.4)      | 39.0 (25.2 – 75.3)            | 0.107                  |

**Legend:** unprocessed (groups 1 to 3); animal protein (beef, pork, chicken, eggs); SFA (saturated fatty acid); MUFA (monounsaturated fatty acid); PUFA (polyunsaturated fatty acid); maté (hot beverage with infusion of leaves culturally consumed in southern Brazil). Data were expressed as mean ± S.D., or median (P<sup>25</sup>–P<sup>75</sup>); nutrients adjusted for total energy intake.



**Figure 2.** Fructose intake according to NAFLD staging.

**Legend:** Boxplot chart presents similar total, natural and added fructose intake among in different stages of NAFLD. Patients with steatosis and NASH had a more added fructose intake 1.6 (0.6 – 4.2) and 1.9 (0.4 – 4.5), and a less of natural fructose intake 5.6 (2.4 – 9.0) and 6.6 (3.7 – 9.5) respectively, when compared to cirrhotics 1.0 (0.5 – 3.6) and 7.1 (4.4 – 12.6); however not significant statistical, p-value 0.739 for added fructose; p-value 0.101 for natural fructose. Data were expressed by Spearman's correlations coefficients, and fructose adjusted for total energy intake.



**Figure 3.** Regression model between origin of fructose and hepatic fibrosis by NAFLD score.

**Legend:** Scatter plot shows that total fructose intake from distinct sources (natural or added) does not justify liver fibrosis in this study, due to the low correlation power found in this model ( $r^2 = 0.009$ ); ( $r^2 = 0.040$ ) and ( $r^2 = 0.051$ ), respectively. Data were expressed by multiple linear regressions, and fructose adjusted for total energy intake.

## SUPPLEMENTARY INFORMATION

**Table 4.** Another diet characteristics according to NAFLD staging.

|                        | <i>All subjects</i>      | <sup>a</sup> <i>Steatosis</i> | <sup>b</sup> <i>NASH</i> | <sup>c</sup> <i>Cirrhosis</i> | <i>p-value</i>      |
|------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------|
| <b>Lactic Acid</b> (g) | 0.2 (0.1 – 0.5)          | 0.19 (0.07 – 0.36)            | 0.29 (0.18 – 0.48)       | 0.25 (0.18 – 0.56)            | 0.031 <sup>ab</sup> |
| <b>Malic Acid</b> (g)  | 0.5 (0.3 – 0.7)          | 0.47 (0.19 – 0.68)            | 0.49 (0.30 – 0.73)       | 0.71 (0.43 – 0.94)            | 0.034 <sup>ac</sup> |
| <b>Iron</b> (mg)       | 5.3 ± 1.5                | 5.0 (4.5 – 5.6)               | 5.4 (4.3 – 6.2)          | 4.9 (4.2 – 6.2)               | 0.941               |
| <b>Potassium</b> (mg)  | 1282.8 (1097.2 – 1531.0) | 1242.2 (1034.5 – 1437.1)      | 1298.3 (1140.7 – 1566.0) | 1467.7 (1239.3 – 1639.9)      | 0.054               |
| <b>Manganese</b> (mg)  | 1.8 ± 0.8                | 1.6 (1.3 – 2.1)               | 1.5 (1.2 – 1.9)          | 2.2 (1.5 – 2.5)               | 0.038 <sup>bc</sup> |
| <b>Zinc</b> (mg)       | 6.5 ± 2.0                | 5.9 (4.9 – 7.9)               | 6.3 (4.9 – 7.9)          | 6.1 (4.9 – 7.4)               | 0.698               |
| <b>Thiamine</b> (mg)   | 0.5 ± 0.2                | 0.5 (0.4 – 0.6)               | 0.5 (0.4 – 0.6)          | 0.5 (0.5 – 0.6)               | 0.410               |
| <b>Riboflavin</b> (mg) | 0.6 (0.5 – 0.7)          | 0.6 (0.5 – 0.7)               | 0.6 (0.5 – 0.8)          | 0.6 (0.5 – 0.9)               | 0.336               |
| <b>Niacin</b> (mg)     | 7.8 ± 2.7                | 7.1 (5.6 – 9.3)               | 7.5 (5.9 – 9.5)          | 8.1 (6.6 – 9.4)               | 0.468               |
| <b>Vitamin B5</b> (mg) | 1.4 ± 0.6                | 1.3 (0.9 – 1.6)               | 1.3 (1.0 – 1.8)          | 1.5 (1.3 – 1.9)               | 0.299               |
| <b>Pyridoxine</b> (mg) | 0.4 ± 0.2                | 0.4 (0.3 – 0.4)               | 0.4 (0.3 – 0.5)          | 0.4 (0.3 – 0.6)               | 0.221               |
| <b>Biotin</b> (ug)     | 8.9 (6.9 – 11.7)         | 8.8 (6.9 – 11.7)              | 8.3 (6.5 – 11.1)         | 10.2 (7.5 – 13.6)             | 0.192               |
| <b>Folic Acid</b> (ug) | 216.8 ± 100.4            | 202.2 (145.9 – 266.9)         | 189.2 (139.6 – 245.8)    | 198.9 (160.3 – 251.9)         | 0.557               |

**Legend:** data were expressed as mean ± S.D., or median (P<sup>25</sup>–P<sup>75</sup>); nutrients adjusted for total energy intake.

## 8 CONCLUSÕES

Sendo a dieta um elemento determinante na DHGNA, este estudo pôde caracterizar o padrão alimentar de pacientes ambulatoriais do HCPA acometidos pela doença. A dieta baseou-se, majoritariamente, em produtos minimamente processados, fontes essenciais de carboidratos. Ao que se refere aos componentes dos hidratos, o consumo de frutose, ao avaliar todas as fontes dietéticas consumidas, foi em média 21,5g, contribuindo para 21,6% dos açúcares totais, das quais as fontes consideradas *in natura* forneceram 14,8% e as adicionadas, descritas como livre 6,8%.

A constituição dietética aqui apresentada expôs que os sujeitos da pesquisa ingerem predominantemente frutose de origem não processada, *in natura*, além de apresentarem baixo consumo do nutriente quando comparados a outras localidades do mundo. Tais achados podem ter contribuído para a ausência de associações entre a ingestão de frutose e alterações metabólicas e hepáticas, independentemente do estadiamento da doença. Por conseguinte, este estudo poderá contribuir para a desmistificação do nutriente quando analisado na sua integralidade e, não apenas em uma de suas formas, como até então abordado pela literatura, posto a ingestão da frutose *in natura* estar associada a vitaminas antioxidantes, minerais e fibras alimentares.

Além disso, até onde sabemos, este seria o primeiro trabalho a avaliar a ingestão de frutose de diferentes fontes na dieta habitual, sem viés de sobrecarga de energia fornecida pelo nutriente. Sugere-se que outros fatores dietéticos, além da frutose, desencadeiem a doença como um possível efeito mediado pela energia, em vez de um nutriente específico. Assim sendo, a frutose oriunda de fontes alimentares não industrializadas, pode ser considerada benéfica, quando consumida em quantidades adequadas, ao considerarmos a recomendação de ingestão máxima de açúcares preconizada pela OMS.

A diminuição na frequência do consumo de doces, bebidas adoçadas, frituras, *fast foods*, comer fora de casa, em conjunto à reformulação pela indústria alimentícia dos produtos ricos em açúcar certamente contribuirão para a redução da ingestão total de açúcar e de energia. Portanto, a educação nutricional deve constituir um dos pilares para a modificação do estilo de vida, ao estimular-se o comer consciente e

alterações na composição dietética, como redução de gorduras e de carboidratos simples, aliada à superior qualidade nutricional dos alimentos, o que poderá auxiliar na melhora da DHGNA, visto o fornecimento de demais componentes imprescindíveis para uma alimentação saudável.

Os distintos padrões dietéticos dos indivíduos devem ser levados em consideração nas recomendações nutricionais, de acordo com seus hábitos e costumes regionais, ao respeitar e identificar sua cultura alimentar. Desta maneira, os resultados obtidos neste estudo poderão auxiliar futuras pesquisas a encontrar demais fatores dietéticos possivelmente relacionados à DHGNA e seu estadiamento, bem como aos fatores de risco. Objetivando-se a melhora do perfil nutricional e metabólico dos indivíduos acometidos pela doença, evidencia-se que a intervenção nutricional aliada a elementos modificáveis são decisivos no manejo da DHGNA.

O estudo tem como limitações a pesquisa ser elaborada em um centro de referência de saúde pública especializado em doenças hepáticas, com pacientes acometidos pela DHGNA há um período de tempo razoável, aliado ao elevado risco cardiometabólico. Inferências que, provavelmente, levaram à modificação do padrão alimentar dos pacientes ao longo do tempo até participarem do presente estudo. Consequentemente, desconhece-se o consumo dietético prévio desses pacientes, o qual pode estar associado ao desenvolvimento da DHGNA; impossibilitando afirmarmos que a fibrose hepática não é causa específica de ingestão de frutose. Bem como, por avaliar indivíduos com a doença já instalada, as quantidades de frutose encontradas podem não representar o consumo habitual do nutriente pela população brasileira.

E, por fim, como o diagnóstico da DHGNA foi dado pela presença de esteatose através de ecografia, EHT e/ou biópsia pode haver viés de aferição nos pacientes com esteatose diagnosticados via US. Outra informação relevante seria a mensuração da prática de atividade física por estes indivíduos, a qual foi apenas referida por autorrelato, por ser um dado rotineiramente não avaliado nos atendimentos ambulatoriais devido ao tempo reduzido das consultas, e não foi empregada na metodologia deste projeto.

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Diante dos resultados encontrados neste trabalho, percebe-se a importância de desmistificar os paradigmas relacionados à alimentação, a fim de não generalizar os achados nutricionais para qualquer população, e sim, analisar e distinguir a cultura alimentar e as peculiaridades locais, as quais podem estar intimamente relacionadas a fatores protetores ou de risco para a DHGNA. Esmiuçar os alimentos encontrados no estudo e associá-los com possíveis desfechos da doença, poderá contribuir para futuros pilares do tratamento não medicamentoso da DHGNA.

O acompanhamento ambulatorial desses pacientes, de forma regular e contínua, torna viável a coleta prospectiva de informações clínicas e dietéticas. Por conseguinte, será possível avaliar melhoras no perfil cardiometabólico e hepático a partir da intervenção dietoterápica pelo serviço de Nutrição em Gastroenterologia do HCPA. Outro ponto a ser explorado é a avaliação do padrão alimentar dos sujeitos acometidos pela doença com peso adequado (*lean NASH*), a fim de identificar hábitos dietéticos semelhantes ou não os quais podem estar atrelados à DHGNA.

A comparação dos pacientes do estudo com demais populações, acometidas ou não pela DHGNA, é sugerida a fim de avaliar se a ingestão de frutose distingue-se quando analisada em sujeitos não oriundos de um centro de referência de saúde pública. Da mesma maneira que avaliar se o consumo de frutose de fontes distintas, em uma dieta isocalórica, induziria o mesmo efeito hepático predispondo à DHGNA. A avaliação do padrão alimentar de indivíduos com DHGNA, de diferentes localidades do mundo, corroboraria para encontrarmos possíveis associações alimentares com a doença. Portanto, são indispensáveis estudos futuros que aprofundem a relação entre frutose, padrões alimentares e DHGNA.

## REFERÊNCIAS

- ABID, A., et al. Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. **Journal of Hepatology**, v. 51 (1), p. 918 - 924, 2009.
- ADAMS, L.A., et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. **Gastroenterology**, v.129, p. 113 - 121, 2005.
- ADAMS, L.A. Mini-review: end-points for drug treatment in NASH. **Hepatology International**, p. 1 - 6, 2019.
- AHMED, M.H.; HUSAIN, N.E.O.; ALMOBARAK, A.O. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Diabetes and Cardiovascular Disease: What Is Important for Primary Care Physicians? **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v.4 (1), p. 45 - 52, 2015.
- AHN, H.R., et al. The association between liver enzymes and risk of type 2 diabetes: the Namwon study. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 6, p. 14, 2014.
- ALAM. S., et. al. Clinical, anthropometric, biochemical, and histological characteristics of nonobese nonalcoholic fatty liver disease patients of Bangladesh. **Indian Journal of Gastroenterology**, v. 33 (5), p. 452 - 457, 2014.
- ALBERTI, K.G.M.M.; ZIMMET, P. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabetic Medicine**, v. 15 (7), p. 539 - 553, 1998.
- ALBERTI, K.G.M.M.; ZIMMET, P.; SHAW, J.for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. **Lancet**, v. 366 (9491), p. 1059 - 1062, 2005.
- ALBERTI, K.G.M.M., et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120 (16), p. 1640 - 1645, 2009.

- ALBHAISI, S.; SANYAL, A., 2018. Recent advances in understanding and managing non-alcoholic fatty liver disease. **F1000 Research**, v. 7 (720), 2018.
- AL-DAYYAT, H.M., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and associated dietary and lifestyle risk factors. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 12 (4), p. 569 - 575, 2018.
- ALMEIDA, N.S., et al. Anthropometric indicators of visceral adiposity as predictors of non-alcoholic fatty liver disease: A review. **World Journal of Hepatology**, v. 10 (10), p. 695-701, 2018.
- ALSHAALAN, R., et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Noninvasive Methods of Diagnosing Hepatic Steatosis. **The Saudi Journal of Gastroenterology**, v. 21 (2), p. 64 – 70, 2015.
- AMOR, A.; PEREA, V. Dyslipidemia in nonalcoholic fatty liver disease. **Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity**, v. 26 (2), p. 103 - 108, 2019.
- ANGELOPOULOS, T., et al. Fructose containing sugars at normal levels of consumption do not effect adversely components of the metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease. **Nutrients**, v. 8 (4), p. 179, 2016.
- ANGULO, P., et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. **Hepatology**, v. 45 (4), p. 846 - 854, 2007.
- ANSTEE, Q.M.; TARGHER, G.; DAY, C.P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. **Nature Reviews Gastroenterology And Hepatology**, v. 10 (6), p. 330 - 344, 2013.
- ARAB, J.P., ARRESE, M., TRAUNER, M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Annual Review Pathology**, v. 13, p. 321 - 350, 2018.
- ARAÚJO, A.R., et al. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/ non-alcoholic steatohepatitis: Whats we need in the futur. **Liver International**, v. 38 (1), p. 47 - 51, 2018.

ARMSTRONG, M.J., et al. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 59 (3), p. 1174-1197, 2014.

AZZAM, H.; MALNICK, S. Non-alcoholic fatty liver disease - the heart of the matter. **World Journal of Hepatology**, v. 7 (10), p. 1369 - 1376, 2015.

BARALDI, L.G., et al. Consumption of ultra-processed foods and associated sociodemographic factors in the USA between 2007 and 2012: evidence from a nationally representative cross-sectional study. **BMJ Open**, v. 8 (3), e020574, 2018.

BARREIROS, R. C.; BOSSOLAN G.; TRINDADE, C. E. P. Frutose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e erros inatos associados. **Revista de Nutrição**, v. 18 (3), 2005.

BASARANOGLU, M.; BASARANOGLU, G.; BUGIANESI, E. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: fructose as a weapon of mass destruction. **Hepatobiliary Surgery and Nutrition**, v. 4 (2), p. 109 - 116, 2015.

BELLENTANI, S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. **Liver International**, v. 37 (1), p. 81 - 84, 2017.

BOURSIER, J., et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of Hepatology**, v. 65 (3), p. 570 - 578, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: obesidade**. Cadernos de Atenção Básica, v. 38 (20), 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Guia Alimentar para a População Brasileira**. Departamento de Atenção Básica, Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição, Brasília (DF), 2014b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Elastografia hepática ultrassônica no diagnóstico da fibrose hepática**. Relatório de Recomendação, v. 170, 2015.

BRAY, G.A.; NIELSEN, S.J.; POPKIN, B.M. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 79 (4), p. 537 - 543, 2004.

BRAY, G.A.; POPKIN, B.M. Dietary sugar and body weight: have we reached a crisis in the epidemic of obesity and diabetes? Health be damned! Pour on the sugar. **Diabetes Care**, v. 37 (4), p. 950 - 956, 2014.

BUSSEROLLES, J., et al. Substituting honey for refined carbohydrates protects rats from hypertriglyceridemic and prooxidative effects of fructose. **The Journal of Nutrition**, v. 132 (11), p. 3379 - 3382, 2002.

BUZZETTI, E.; PINZANI, M.; TSOCHATZIS, E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Metabolism Clinical and Experimental**, v. 65 (8), p. 1038 - 1048, 2016.

CARDINAL, T.R., et al. Optimal cut-off points for waist circumference in the definition of metabolic syndrome in Brazilian adults: baseline analyses of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 10 (49), 2018.

CASTELLI, W.P., et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Heart Study. **JAMA**, v. 256 (20), p. 2835 - 2838, 1986.

CAZZO, E.; PAREJA, J.C.; CHAIM, E.A. Nonalcoholic fatty liver disease and bariatric surgery: a comprehensive review. **São Paulo Medical Journal**, p. 1 - 19, 2017.

CHALASANI, N., et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American association for the study of liver diseases. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 55 (6), p. 2005 - 2023, 2012.

CHALASANI, N., et al. Relationship between three commonly used non-invasive fibrosis biomarkers and improvement in fibrosis stage in patients with non-alcoholic steatohepatitis. **Liver International**, v. 00, p. 1 - 9, 2018a.

CHALASANI, N., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD. **Hepatology**, v. 67 (1), p. 328 - 357, 2018b.

CHEN, Q., et al. Effects of Natural Products on Fructose-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). **Nutrients**, v. 9 (2), p. E96, 2017.

CHEN, S., et al. Metabolic Syndrome and Serum Liver Enzymes in the General Chinese Population. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 13 (2), p. 223, 2016.

CHIU, S., et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 68 (4), p. 416 - 423, 2014.

CHOW, J.C., et al. Repeating measurements by transient elastography in non-alcoholic fatty liver disease patients with high liver stiffness. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 34 (1), p. 241 - 248, 2018.

CONLON, B.A., et al. Nutritional management of insulin resistance in Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Nutrients**, v.5 (10), p. 4093 - 4114, 2013.

COTRIM, H.P., et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. **Annals of Hepatology**, v. 10 (1), p. 33 - 37, 2011.

CRESCENZO, R., et al. Early Effects of a Low Fat, Fructose-Rich Diet on Liver Metabolism, Insulin Signaling, and Oxidative Stress in Young and Adult Rats. **Frontiers in Physiology**, v. 9, p. 411, 2018.

CRUZ-JENTOFT, A.J., et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **Age and Ageing**, v. 39 (4), p. 412 - 423, 2010.

DAY, C.P.; JAMES, O.F.W. Hepatic steatosis: Innocent bystander or guilty party? **Hepatology**, v. 27 (6), p. 1463 - 1466, 1998.

ELLIOTT, S.S., et.al. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 76 (5), p. 911 - 922, 2002.

- ERLANSON, A.C. How palatable food disrupts appetite regulation. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 97 (2), p. 61 - 73, 2005.
- ESTES, C., et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. **Hepatology**, v. 67 (1), p. 123 - 133, 2018.
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. **Obesity Facts**, v. 9, p. 65 - 90, 2016.
- European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. **Journal of Hepatology**, v. 70 (1), p. 172 - 193, 2019.
- European Food Safety Authority (EFSA) Scientific Opinion on the Safety of Caffeine. **EFSA Journal**, v. 13 (5), 4102, 2015.
- European Medicines Agency. Reflection paper on regulatory requirements for the 15 development of medicinal products for chronic non16 infectious liver diseases (PBC, PSC, NASH). **Science Medicines Health**, London, p. 1 - 22, 2018.
- FAN, J.G., et al. What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia-Pacific? **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 22 (6), p. 794 - 800, 2007.
- FAN, J.G. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on accelerated metabolic complications. **Journal of Digestive Diseases**, v.9, p. 63 - 67, 2008.
- FARISH, E.; FLETCHER, C.D. A comparison of two micro-methods for the determination of HDL2 and HDL3 cholesterol. **International Journal of Clinical Chemistry**, v. 129 (2), p. 221-228, 1983.
- FEROLLA, S.M., et al. Dietary approach in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. **World Journal of Hepatology**, v. 7 (24), p. 2522 - 2534, 2015.

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Health Organization (WHO). The Nutrition Challenge and Food System Solutions. United Nations Decade of Action on Nutrition (2016-2025), 2018a.

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Health Organization (WHO). Strengthening Nutrition Action - A resource guide for countries based on the policy recommendations of the Second International Conference on Nutrition (ICN2), Rome, 2018b.

Food Standards Australia and New Zealand (FSANZ). Australian Food Composition Database, nutrient tables for use in Australia – NUTTAB 2010. Australian Government Health, Canberra.

FRIEDEWALD, W.T.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v.18 (6), p. 499 - 502, 1972.

GEORGE, E.S., et al. Practical Dietary Recommendations for the Prevention and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adults. **Advances in Nutrition**, v. 9 (1), p. 30 - 40, 2018.

GLASS, L.M., et al. Comorbidities and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Chicken, the Egg, or Both? **Federal Practitioner**, v. 36 (2), p. 64 - 71, 2019.

GUERRERO-ROMERO, F., et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95 (7), p. 3347 - 3351, 2010.

HANOVER, L. M.; WHITE, J. S. Manufacturing, composition, and applications of fructose. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 58 (5), p. 724 - 732, 1993.

HARADA, P.H., et al. Non-alcoholic fatty liver disease presence and severity are associated with aortic stiffness beyond abdominal obesity: The ELSA-Brasil. **Atherosclerosis**, v. 13 (284), p. 59 - 65, 2019.

HASHIMOTO, E., et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. **Journal of Gastroenterology**, v. 44 (19), p. 89 - 95, 2009.

- HASHIMOTO, E.; TOKUSHIGE, K. Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. **Journal of Gastroenterology**, v. 46 (1), p. 63 - 69, 2011.
- HERNANDEZ-GEA, V.; FRIEDMAN, S.L. Pathogenesis of liver fibrosis. **Annual Review of Pathology**, v. 6, p. 425 - 456, 2011.
- HORST, K.W.; SERLIE, M.J. Fructose Consumption, Lipogenesis, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. **Nutrients**, v. 9 (9), p. E981, 2017.
- HSU, C., et al. Magnetic resonance vs Transient Elastography Analysis of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and pooled analysis of individual participants. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 17 (4), p. 630 - 637. e8, 2019.
- HUANG, P.L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. **Disease Models & Mechanisms**, v. 2 (5-6), p. 231 - 237, 2009.
- Institute of Medicine – IOM. Dietary Reference Intakes (DRI's) for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). **Food and Nutrition Board**, Institute of Medicine, Washington (DC): The National Academies, 2005.
- Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor (IDEC). Chilenos mudam hábitos alimentares após inclusão de alertas nos rótulos, 2019.
- JEGATHEESAN, P.; DE BANDT, J.P. Fructose and NAFLD: The Multifaceted Aspects of Fructose Metabolism. **Nutrients**, v. 9 (3), p. 230, 2017.
- JENSEN, T., et al. Fructose and Sugar: A Major Mediator of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Journal of Hepatology**, v. 68 (5), p. 1063-1075, 2018.
- JIE LI, M.D., et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis. **Gastroenterology and Hepatology**, 2019.
- JIMBA, S., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. **Diabetic Medicine**, v. 22, p. 1141 -1145, 2005.

- KAHN, H.S. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 5 (26), 2005.
- KANERVA, N., et al. Higher fructose intake is inversely associated with risk of nonalcoholic fatty liver disease in older Finnish adults. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 100 (4), p. 1133 - 1138, 2014.
- KARGULEWICZ, A.; STANKOWIAK-KULPA, H.; GRZYMISŁAWSKI, M. Dietary recommendations for patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Przegląd Gastroenterologiczny**, v. 9 (1), p. 18-23.
- KEATING, S.E., et al. NAFLD in clinical practice: can simple blood and anthropometric markers be used to detect change in liver fat measured by <sup>1</sup>H-MRS? **Liver International**, p. 1 - 9, 2017.
- KIKUCHI, L.; OLIVEIRA, C.P.; CARRILHO, F.J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. **BioMed Research International**, p. 6, 2014.
- KIM, B.K., et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. **Liver International**, v. 30 (4), p. 546 - 553, 2010.
- KUNUTSOR, S.K.; SEDDOH, D. Alanine Aminotransferase and Risk of the Metabolic Syndrome: A Linear Dose-Response Relationship. **Plos One**, v. 9 (4): e96068, 2014.
- LAZEBNIK, L., et al. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic, symptoms, treatment. Guidelines were approved by the XV gastroenterological scientific society of Russia in 2015. **Experimental & Clinical Gastroenterology**, v. 7, p. 85 - 96, 2016.
- LIN, Z.H., et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. **Hepatology**, v. 53 (3), 2011.

LIPSCHITZ, D.A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care**, v. 21 (1), p. 55 - 67, 1994.

LIVESEY, G.; TAYLOR, R. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 88 (5), p. 1419 - 1437, 2008.

LOPEZ-VELÁZQUEZ, J.A., et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. **Annals of Hepatology**, v. 13 (2), 166 - 178, 2014.

LOWETTE, K., et al. Effects of High-Fructose Diets on Central Appetite Signaling and Cognitive Function. **Frontiers in Nutrition**, v. 2 (5), p. 1 - 5, 2015.

LUCAS, C., et al. A systematic review of the present and future of non-alcoholic fatty liver disease. **Clinical and Experimental Hepatology**, v. 4 (3), p. 165 - 174, 2018.

LUDWIG, J., et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 55 (7), p. 434 - 438, 1980.

LUO, S., et al. Differential effects of fructose versus glucose on brain and appetitive responses to food cues and decisions for food rewards. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 112 (20), p. 6509 - 6514, 2015.

MADERO, M., et al. The effect of two energy-restricted diets, a low-fructose diet versus a moderate natural fructose diet, on weight loss and metabolic syndrome parameters: a randomized controlled trial. **Metabolism Clinical and Experimental Journal**, v. 60 (11), p. 1551 - 1559, 2011.

MAHADY, S.E.; GEORGE, J. Predicting the future burden of NAFLD and NASH. **Journal of Hepatology**, v. 69 (4), p. 774 - 775, 2018.

MAJUMDAR, A., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in a rural community of Haryana, India. **Indian Journal of Public Health**, v. 60 (1), p. 26, 2016.

MATTHEWS, D.R., et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412 - 419, 1985.

MCGOWAN, M. W. et al. A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. **Clinical Chemistry**, v. 29 (3), p. 538 - 542, 1983.

MILIĆ, S.; LULIĆ, D.; ŠTIMAC, D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20 (28), p. 9330 - 9337, 2014.

MONTEIRO, C.A. Nutrition and health. The issue is not food, nor nutrients, so much as processing. **Public Health Nutrition**, v. 12 (5), p. 729 - 731, 2009.

MONTEIRO, C.A., et al. NOVA. A estrela brilha. [Classificação dos alimentos. Saúde Pública.] **World Nutrition**, v. 7 (1 - 3), p. 28 - 40, 2016.

MONTEIRO, C.A., et al. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. **Public Health Nutrition**, v. 21 (1), p. 5 - 17, 2018.

MONTEIRO, CA., et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. **Public Health Nutrition**, v. 22 (5), p. 936 - 941, 2019.

MONTEIRO, L.S., et al. Use of Table Sugar and Artificial Sweeteners in Brazil: National Dietary Survey 2008–2009. **Nutrients**, v. 10 (3), p. 295, 2018.

NASCIMENTO, J.H.R., et al. Acurácia do ultrassom, utilizando a técnica computadorizada, na avaliação da doença hepática gordurosa não alcoólica em adolescentes obesos e eutróficos, comparativamente com a ressonância magnética. **Radiologia Brasileira**, v. 48 (4), p. 225 - 232, 2015.

NATHAN, M.D., et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. **Diabetes Care**, v. 31 (8), p. 1 - 6, 2008.

National Health and Nutrition Examination Survey - NHANES III. Hepatic Steatosis Ultrasound Images Assessment, 2010.

NORMAN, K., et al. Hand grip strength: Outcome predictor and marker of nutritional status. **Clinical Nutrition**, v. 30 (2), p. 135 - 142, 2011.

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS); Organização Mundial da Saúde (OMS) Escritório Regional para as Américas. Alimentos e bebidas ultraprocessados na América Latina: tendências, efeito na obesidade e implicações para políticas públicas. Brasília, DF, 2018.

OUYANG, X., et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. **Journal of Hepatology**, v. 48 (6), p. 993 - 999, 2008.

PAIS, R., et al. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. **Journal of Hepatology**, v. 65 (6), p. 1245 - 1257, 2016.

Pan American Health Organization (PAHO). Nutrient Profile Model – World Health Organization (WHO) Regional Office for the Americas. Washington, DC. 2016.

PAN, J.J.; FALLON, M.B. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. **World Journal of Hepatology**, v. 6 (5), p. 274-283, 2014.

PARK, Y.K.; YETLEY, E.A. Intakes and food sources of fructose in the United States. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 58 (5), p. 737 - 747, 1993.

PASCHOS, P.; PALETAS, K. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. **Hippokratia**, v. 13 (1), p. 9 - 19, 2009.

PATEL, Y.A., et al. Risk factors for biopsy-proven advanced non-alcoholic fatty liver disease in the Veterans Health Administration. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 47 (2), p. 268 - 278, 2018.

PERDOMO, C.M.; FRÜHBECK, G.; ESCALADA, J. Impact of Nutritional Changes on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Nutrients**, v. 11 (3), e677, 2019.

PEVERILL, W.; POWELL, L.W.; SKOIEN, R. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15 (5), p. 8591 - 8638, 2014.

PINHEIRO, A.B.V., et al. Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras. Editora Atheneu, 4ª edição, 2002.

- PITANGA, F.J. Antropometria na avaliação da obesidade abdominal e risco coronariano. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano (RBCDH)**, v. 13 (3), p. 238 - 241, 2011.
- RACHAKONDA, V., et al. Differential impact of weight loss on nonalcoholic fatty liver resolution in a North American cohort with obesity. **Obesity Journal**, v. 00, p. 1 - 9, 2017.
- RATZIU, V., et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. **Journal of Hepatology**, v. 53 (2), p. 372 - 384, 2010.
- RATZIU, V. A critical review of endpoints for non-cirrhotic NASH therapeutic trials. **Journal of Hepatology**, v. 68 (2), p. 353 - 361, 2018.
- RINELLA, M.E.; SANYAL, A.J. Management of NAFLD: a stage-based approach. **Nature Reviews Gastroenterology And Hepatology**, v. 13, p. 196 - 205, 2016.
- RIPPE, J.; ANGELOPOULOS, T. Sugars, obesity, and cardiovascular disease: Results from recent randomized control trials. **European Journal of Nutrition**, v. 55 (2), p. 45 - 53, 2016.
- RIPPE, J.M., et al. What is the appropriate upper limit for added sugars consumption? **Nutrition Reviews**, v. 75 (1), p. 18 - 36, 2017.
- ROMERO-GÓMEZ, M.; ZELBER-SAGI, S.; TRENELL, M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. **Journal of Hepatology**, v. 67 (4), p. 829 - 846, 2017.
- RYANG KIM, S.; IH KIM, K. An Overview of NAFLD/NASH in Japan. **Yakugaku Zasshi**, v. 136 (4), p. 565 - 572, 2016.
- SANTOS, W.S., et al. Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT): explorando seus parâmetros psicométricos. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 61 (3), p. 117-123, 2012.
- SANYAL, A.J., et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology**, v. 54 (1), p. 344 - 353, 2011.

SCHAKEL, S.; SIEVERT, Y.A.; BUZZARD, I.M. Dietary fiber values for common foods. In: Spiller GA (ed): **CRC Handbook of Dietary Fiber in Human Nutrition**. Boca Raton, FL: CRC Press, p. 615 - 648, 2001.

SCHATTENBERG, J.M.; BERGHEIM, I. Nutritional Intake and the Risk for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). **Nutrients**, v. 11 (3), e588, 2019.

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

SCHLUSSEL, M.M; ANJOS L.A; KAC, G. A dinamometria manual e seu uso na avaliação nutricional. **Revista de Nutrição**, v. 21, p. 223 - 235, 2008.

SCHNABEL, L., et al. Association Between Ultra-Processed Food Consumption and Functional Gastrointestinal Disorders: Results From the French NutriNet-Santé Cohort. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 113 (8), p. 1217 - 1228, 2018.

SCRINIS, G.; MONTEIRO, C.A., et al. Ultra-processed foods and the limits of product reformulation. **Public Health Nutrition**, v. 21 (1), p. 247 - 252, 2018.

SHAO, Y.L.; FAN, J.G. Prevalence and harm of nonalcoholic fatty liver disease. **Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi (Chinese Journal of Hepatology)**, v. 27 (1), p. 10 - 13, 2019.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107 (3), 2016.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109 (2), 2017.

SOFTIC, S.; KAHN, C. Fatty liver disease: is it nonalcoholic fatty liver disease or obesity-associated fatty liver disease? **European Journal of Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 31 (1), p. 143, 2019.

SPRUSS, A.; BERGHEIM, I. Dietary fructose and intestinal barrier: potential risk factor in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 20 (9), 657 - 662, 2009.

STERN, S.E., et al. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. **Diabetes**, v. 54 (2), p. 333 - 339, 2005.

SUBRAMANIAN, V., et al. Regional anthropometric measures associated with the severity of liver injury in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 37, p. 455 - 463, 2013.

SUK, K.T.; KIM, D.J. Gut microbiota: novel therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. **Expert Review of Gastroenterology and Hepatology**, v. 13 (3), p.193 - 204, 2019.

TAPPY, L.; LÊ, K.A. Metabolic Effects of Fructose and the Worldwide Increase in Obesity. **Physiological Reviews**, v. 90 (1), p. 23 - 46, 2010.

TAPPY, L., et al. Fructose and metabolic diseases: New findings, new questions. **Nutrition**, v. 26 (11-12), p. 1044 - 1049, 2010.

TAPPY, L.; LÊ, K.A. Health Effects of Fructose and Fructose-Containing Caloric Sweeteners: Where Do We Stand 10 Years After the Initial Whistle Blowings? **Current Diabetes Reports**, v. 15 (8), p. 54, 2015.

TAPPY, L., et al. French Recommendations for Sugar Intake in Adults: A Novel Approach Chosen by ANSES. **Nutrients**, v. 10 (8), e-989, p. 1 - 16, 2018.

THAN, N.N.; NEWSOME, P.N. A concise review of nonalcoholic fatty liver disease. **Atherosclerosis**, v. 239 (1), p. 192 - 202, 2015.

THUY, S., et al. Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake. **The Journal of Nutrition**, v. 138 (8), p. 1452 - 1455, 2008.

TREEPRASERTSUK, S., et al. NAFLD fibrosis score: A prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19 (8), p. 1219 - 1229, 2013.

ULLAH, R., et al. Role of Nutrition in the Pathogenesis and Prevention of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Recent Updates. **International Journal of Biological Sciences**, v. 15 (2), p. 265 - 276, 2019.

VILAR, C.P., et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Coronary Disease from a Brazil Northeast Area. **Archives of Gastroenterology**, v. 52 (2), p. 116, 2015.

VOLYNETS, V., et al. Nutrition, intestinal permeability, and blood ethanol levels are altered in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Digestive Diseases and Sciences**, v. 57 (7), p. 1932 - 1941, 2012.

VOLYNETS, V., et al. A moderate weight reduction through dietary intervention decreases hepatic fat content in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a pilot study. **European Journal of Nutrition**, v. 52 (2), p. 527 - 535, 2013.

WEHMEYER, M.H., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with excessive calorie intake rather than a distinctive dietary pattern. **Medicine**, v. 95 (23): e3887, 2016.

WGO: World Gastroenterology Organization Global Guideline. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 48 (6), p. 467 - 473, 2014.

WHO: World Health Organization. Energy and Protein Requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Technical Report Series, v. 724, p. 206, 1985.

WHO: World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Technical Report series, v. 894, 1997.

WIJARNPREECHA, K.; THONGPRAYOON, C.; UNGPRASERT, P. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 29 (2): e8 - e12, 2017.

WILLETT, W. **Nutritional Epidemiology**, 3<sup>a</sup> edição. Oxford University Press, New York, 2013.

YASUTAKE, K., et al. Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20 (7), p. 1756 - 1767, 2014.

YOUNOSSI, Z., et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 15, p. 11 - 20, 2018.

YOUNOSSI, Z., et al. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. **Transplantation**, v. 103 (1), p. 22 - 27, 2019.

ZELBER-SAGI, S., et al. High red and processed meat consumption is associated with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. **Journal of Hepatology**, v.68 (6), p. 1239 - 1246, 2018.

ZHU, C.; ZHOU, D.; FAN, J. Advances in diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. **Chinese Journal of Hepatology**, v. 24 (2), p. 81 - 84, 2016.

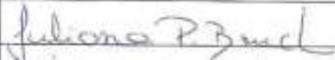
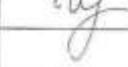
ZHU, J.Z., et al. Clinical guidelines of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22 (36), p. 8226 - 8233, 2016.

## APÊNDICE A – Termo de Compromisso para a Utilização de Dados

### TERMO DE COMPROMISSO PARA A UTILIZAÇÃO DE DADOS

Nós, Vivian Pierobom Stein, Vittoria Zambon Azevedo, Cassia Medino Soares, Valesca Dall Alba e Juliana Paula Bruch, abaixo assinados, pesquisadores envolvidos no projeto de título: “Avaliação do consumo de frutose em pacientes com Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica”, nos comprometemos em manter a confidencialidade sobre os dados coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, bem como a privacidade de seus conteúdos.

As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

| Nome dos Pesquisadores  | Assinatura   |
|-------------------------|--|
| JULIANA PAULA BRUCH     |    |
| VITTORIA ZAMBON AZEVEDO |    |
| VALESKA DALL'ALBA       |   |
| CASSIA MEDINO SOARES    |   |
| VIVIAN PIEROBOM STEIN   |  |

Porto Alegre, 06 de outubro de 2016

## APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto GPPG HCPA: 16-0386

CAAE: 58115416.6.0000.5327

**Título do Projeto: Avaliação do consumo de frutose em pacientes com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica**

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa cujo objetivo é caracterizar o consumo quali e quantitativo de frutose em pacientes com DHGNA. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes: aferição da pressão arterial e avaliação nutricional, onde iremos avaliar seu peso, altura e circunferência da cintura. Para realizar a avaliação nutricional você permanecerá vestido com roupas leves. Além disso, você será orientado (a) a preencher um registro de três dias sobre sua alimentação, onde você irá anotar em um formulário tudo o que for consumido (comidas e bebidas) naqueles dias. Será realizada uma coleta de sangue, correspondente a 20 ml. Pedimos, ainda, sua permissão para a utilização dos resultados dos seus exames de rotina, através da revisão de seu prontuário.

Poderá ocorrer um pequeno desconforto durante a coleta de sangue como dor ou mancha roxa no local.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa são: contribuição para o melhor entendimento sobre o a quantidade e qualidade do consumo de frutose dos pacientes com DHGNA. A associação de fatores dietéticos, bioquímicos, funcionais e antropométricos com a presença da doença poderá nortear as orientações nutricionais tanto na prevenção quanto para que possa ser efetiva no controle e até mesmo na possível regressão da doença.

Sua participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Valesca Dall'Alba, pelo telefone 3359-8307, com os demais pesquisadores Juliana Paula Bruch, Vivian Pierobom Stein ou Vittoria Zambon Azevedo, pelo telefone 3359-8307 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2º andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

\_\_\_\_\_  
Nome do participante da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador que aplicou o Termo

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Local e Data: \_\_\_\_\_

## ANEXO I – Ficha de Avaliação Clínica

Identificação: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_  
 Data da avaliação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Encaminhamento: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Gênero: ( ) M ( ) F Estado civil: \_\_\_\_\_  
 Etnia: ( ) branco ( ) negro ( ) pardo ( ) oriental ( ) índio ( ) outra  
 Profissão: \_\_\_\_\_  
 Escolaridade: ( ) analfabeto ( ) alfabetizado ( ) 1º grau incompleto ( ) 1º grau completo ( ) 2º grau incompleto ( ) 2º grau completo ( ) 3º grau ou mais ( ) superior incompleto ( ) ignorado

Diagnósticos clínicos:

---



---



---

Medicações em uso:

---



---



---



---

Tabagismo ativo: ( ) SIM ( ) NÃO ( ) EX TABAGISTA  
 Prática de atividade física: ( ) SIM ( ) NÃO  
 Função Intestinal (Escala de Bristol): \_\_\_\_\_  
 Hidratação (L/dia): \_\_\_\_\_  
 Já recebeu orientação de dieta? ( ) NÃO ( ) SIM, há \_\_\_ meses/ anos.  
 Quem cozinha em casa? \_\_\_\_\_  
 Onde realiza as refeições? \_\_\_\_\_  
 Consumo de álcool – AUDIT: \_\_\_\_\_

Pressão arterial 1(PAS/PAD): \_\_\_\_\_  
 Pressão arterial 2 (PAS/PAD): \_\_\_\_\_

**Avaliação Antropométrica:**

Peso usual (Kg): \_\_\_\_\_  
 Ganho/ Perda de peso recente (involuntário/ voluntário): \_\_\_\_\_  
 Peso atual (Kg): \_\_\_\_\_ Altura (m): \_\_\_\_\_  
 Circunferência da Cintura (cm): \_\_\_\_\_ IMC (Kg/m): \_\_\_\_\_

**Força do Aperto de Mão (não dominante):**

( ) DIREITA  
 ( ) ESQUERDA

| Medida 1 | Medida 2 | Medida 3 |
|----------|----------|----------|
|          |          |          |

**Exames bioquímicos:**

|                                   |                                 |                                 |                       |                       |
|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Glicose                           | HbC1A                           | Insulina                        | HOMA-IR               | Albumina              |
| Colestetol Total                  | Colesterol HDL                  | Colesterol LDL                  | Triglicéride<br>s     | Ferritina             |
| Aspartato<br>Aminotransferas<br>e | Alanina<br>Aminotransferas<br>e | Gama<br>Glutamiltransferas<br>e | Fosfatase<br>Alcalina | Bilirrubina<br>direta |
| Bilirrubina<br>indireta           | Bilirrubina total               | Plaquetas                       | Hematócrin<br>o       | Hemoglobina           |
| Eritrócitos                       | Leucócitos                      |                                 |                       |                       |

**Avaliação preditora de Fibrose:****US abdominal:**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_

**RM de abdômen:**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_

**TC de abdômen:**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_

**EHT pelo Fibroscan®:**Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ IQR: \_\_\_\_\_ KpA: \_\_\_\_\_ CAP:  
\_\_\_\_\_**Biópsia:**

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Resultado: \_\_\_\_\_

**Avaliação do Consumo Alimentar:**

Data da ERA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Subregistro alimentar: ( ) SIM ( ) NÃO

## ANEXO II – Questionário AUDIT

**1. Com que frequência consome bebidas que contêm álcool?** *[Escreva o número que melhor corresponde à sua situação.]*

0 = nunca

1 = uma vez por mês ou menos

2 = duas a quatro vezes por mês

3 = duas a três vezes por semana

4 = quatro ou mais vezes por semana

**2. Quando bebe, quantas bebidas contendo álcool consome num dia normal?**

0 = uma ou duas

1 = três ou quatro

2 = cinco ou seis

3 = de sete a nove

4 = dez ou mais

**3. Com que frequência consome seis bebidas ou mais numa única ocasião?**

0 = nunca

1 = menos de uma vez por mês

2 = pelo menos uma vez por mês

3 = pelo menos uma vez por semana

4 = diariamente ou quase diariamente

**4. Nos últimos 12 meses, com que frequência se apercebeu de que não conseguia parar de beber depois de começar?**

0 = nunca

1 = menos de uma vez por mês

2 = pelo menos uma vez por mês

3 = pelo menos uma vez por semana

4 = diariamente ou quase diariamente

**5. Nos últimos 12 meses, com que frequência não conseguiu cumprir as tarefas que habitualmente lhe exigem por ter bebido?**

0 = nunca

1 = menos de uma vez por mês

2 = pelo menos uma vez por mês

3 = pelo menos uma vez por semana

4 = diariamente ou quase diariamente

**6. Nos últimos 12 meses, com que frequência precisou de beber logo de manhã para “curar” uma ressaca?**

0 = nunca

1 = menos de uma vez por mês

2 = pelo menos uma vez por mês

3 = pelo menos uma vez por semana

4 = diariamente ou quase diariamente

**7. Nos últimos 12 meses, com que frequência teve sentimentos de culpa ou de remorsos por ter bebido?**

0 = nunca

1 = menos de uma vez por mês

2 = pelo menos uma vez por mês

3 = pelo menos uma vez por semana

4 = diariamente ou quase diariamente

**8. Nos últimos 12 meses, com que frequência não se lembrou do que aconteceu na noite anterior por causa de ter bebido?**

0 = nunca

1 = menos de uma vez por mês

2 = pelo menos uma vez por mês

3 = pelo menos uma vez por semana

4 = diariamente ou quase diariamente

**9. Já alguma vez ficou ferido ou ficou alguém ferido por você ter bebido?**

0 = não

1 = sim, mas não nos últimos 12 meses

2 = sim, aconteceu nos últimos 12 meses

**10. Já alguma vez um familiar, amigo, médico ou profissional de saúde, manifestou preocupação pelo seu consumo de álcool ou sugeriu que deixasse de beber?**

0 = não

1 = sim, mas não nos últimos 12 meses

2 = sim, aconteceu nos últimos 12 meses

## ANEXO III – Registro Alimentar

Nome:

---

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Peso atual: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_

O objetivo da realização deste recordatório ou inquérito alimentar é conhecer suas preferências e hábitos alimentares; saber como é sua rotina diária, para posteriormente, fornecer orientações adequadas ao seu estilo de vida! Por estes motivos, é muito importante que o inquérito alimentar seja preenchido o mais detalhadamente possível, incluindo todos os alimentos sólidos e líquidos ingeridos em dois dias da semana intercalados e ainda um dia referente ao final da semana.

- Os líquidos devem ser medidos com xícara ou copo, registrando-se grande, médio ou pequeno, ou, se possível, medir com copo graduado (ml).

- Para os alimentos sólidos, utilizar colher de sopa, sobremesa ou chá, ou ainda,

concha.

- As frutas devem ser informadas em unidades (pequena, média ou grande) e da

mesma maneira as bolachas.

- Descrever o tipo de preparação (assado, grelhado, frito, cozido, à vapor, etc.;).

## REGISTRO ALIMENTAR

**Exemplo:** Registrar todos os alimentos ingeridos durante o dia, em cada refeição e nos intervalos. Especificar as quantias em medidas caseiras.

Dia da semana: exemplo    Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

| <b>Horário</b> | <b>Alimento</b>                      | <b>Quantidade consumida</b> |
|----------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| 08:00          | Leite semidesnatado                  | Meia xícara (75mL)          |
|                | Café sem açúcar                      | Meia xícara (75mL)          |
|                | Pão de centeio                       | 2 fatias grandes            |
|                | Queijo prato                         | 1 fatia                     |
|                | Margarina                            | 2 pontas de faca            |
|                | Mamão                                | 1 fatia pequena             |
| 10:30          | Banana prata                         | 1 unidade pequena           |
| 12:00          | Arroz branco                         | 4 colheres de sopa          |
|                | Feijão preto                         | 1 concha média cheia        |
|                | Frango                               | 1 sobrecoxa assada          |
|                | Cenoura ralada crua                  | 5 colheres de sopa          |
|                | Alface crespa                        | 5 folhas pequenas           |
|                | Suco de laranja                      | 1 copo (250mL)              |
| 16:00          | Leite desnatado                      | 1 xícara média              |
|                | Café solúvel                         | 1 colher de cafezinho       |
|                | Biscoito Cream Craker                | 4 unidades                  |
| 20:00          | Guisado com moranga e batata inglesa | 5 colheres de sopa          |
|                | Souflé de espinafre                  | 3 colheres de sopa          |
|                | Salada de repolho                    | 1 xícara                    |







ANEXO IV – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
GRUPO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

COMISSÃO CIENTÍFICA

A Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre analisou o projeto:

**Projeto:** 160386

**Data da Versão do Projeto:** 27/07/2016

**Pesquisadores:**

VALESCA DALL ALBA

VIVIAN PIEROBOM STEIN

CASSIA MEDINO SOARES

JULIANA PAULA BRUCH

VITTORIA ZAMBON AZEVEDO

**Título:** Avaliação do consumo de frutose e do estado nutricional em pacientes com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos, metodológicos, logísticos e financeiros para ser realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Esta aprovação está baseada nos pareceres dos respectivos Comitês de Ética e do Serviço de Gestão em Pesquisa.

- Os pesquisadores vinculados ao projeto não participaram de qualquer etapa do processo de avaliação de seus projetos.

- O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento e relatório final ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG)

Porto Alegre, 27 de outubro de 2016.

  
Prof. José Roberto Goldim  
Coordenador CEP/HCPA

## ANEXO V – Parecer consubstanciado do CEP: Plataforma Brasil

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE  
PORTO ALEGRE - HCPA /  
UFRGS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação do consumo de frutose e do estado nutricional em pacientes com Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

**Pesquisador:** Valesca Dall'Alba

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 58115416.6.0000.5327

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.790.857