

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E HUMANAS**

ANA CAROLINA RIBEIRO OLIVEIRA E SILVA

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA: REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso

Santo André – SP

2019

ANA CAROLINA RIBEIRO OLIVEIRA E SILVA

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA: REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Química da Universidade Federal do ABC, junto a Disciplina NHT4046-15 Trabalho de Conclusão de Curso em Química, como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Química.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Augusto Christoffolete

Santo André – SP

2019

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do ABC
Elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFABC
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Ribeiro Oliveira e Silva, Ana Carolina
DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA :
REVISÃO / Ana Carolina Ribeiro Oliveira e Silva. — 2019.

45 fls.

Orientador: Marcelo Augusto Christoffolete

Trabalho de Conclusão de Curso — Universidade Federal do ABC,
Bacharelado em Química, Santo André, 2019.

1. Bioquímica. 2. Metabolismo. 3. Fígado. 4. Síndrome metabólica.
5. Obesidade. I. Christoffolete, Marcelo Augusto. II. Bacharelado
em Química, 2019. III. Título.

Ana Carolina Ribeiro Oliveira e Silva

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA: REVISÃO

Monografia apresentada ao curso de Bacharelado em Química do Centro de Ciências Naturais e Humanas da Universidade Federal do ABC, como requisito à conclusão de curso.

Aprovada em ____ de _____ de 2019

Prof.^a Dr.^a Amedea Barozzi Seabra

Examinador UFABC

Prof.^a. Dr.^a Monica Marques Telles

Examinador externo

Prof. Dr. Marcelo Augusto Christoffolete

Orientador

Santo André – SP

2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha família, por sempre me apoiar nos momentos mais difíceis.

Agradeço aos meus colegas e amigos que colaboram até este momento, desde um “*help*” nas disciplinas até por aturar meus momentos de “*bad*”, surtos e desespero.

Agradeço à Universidade Federal do ABC, graças à proposta interdisciplinar, tive a oportunidade de concluir o bacharelado em química de forma abrangente.

Agradeço especialmente ao corpo docente do Bacharelado em Química, que proporcionaram momentos de aprendizagem incríveis.

Agradeço ao Prof. Dr. Marcelo Augusto Chrisoffoleta por me receber em seu grupo de pesquisa de braços abertos, pela imensa paciência ao me guiar na elaboração deste trabalho, pelo carinho e principalmente por não ter desistido nos momentos em que falhei.

SUMÁRIO

Introdução.....	8
Justificativa.....	14
Objetivo.....	15
Metodologia.....	16
Resultados discutidos.....	17
Conclusão.....	34
Referências Bibliográficas.....	35
Anexos.....	45

RESUMO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é considerada manifestação da síndrome metabólica, sendo reversível e benigna. A doença manifesta-se nos hepatócitos que constituem o fígado, podendo evoluir para quadros clínicos inflamatórios que comprometem as funções hepáticas vitais. Considerada como um gravíssimo problema de saúde pública de grande crescimento, relaciona-se com outras doenças como obesidade e diabetes mellitus tipo 2. Trata-se de uma doença multifatorial e assintomática, o que agrava ainda mais sua periculosidade.

Frente a esta situação, é imprescindível que haja interesse em elucidar os mecanismos bioquímicos à cerca da doença, bem como encontrar formas de tratamentos que atendam os indivíduos afetados. Nesta revisão bibliográfica sobre a DHGNA, buscou-se literatura específica sobre doença consultando o banco de dados PUBMED, a fim de se verificar os progressos nos últimos dez anos relacionados ao mecanismo e formas de tratamento da doença.

Dentre os artigos encontrados, foram selecionados 20 artigos que melhor se enquadravam nos mecanismos de busca, 10 relacionados ao mecanismo e 10 às formas de tratamento da DHGNA. Posteriormente, destacamos cinco termos mais citados que indicavam os mecanismos bem como as formas e tratamento da doença.

Palavras-chave: bioquímica, fígado, metabolismo, DHGNA, síndrome metabólica, obesidade.

Introdução

O fígado pode ser postulado como o órgão das biotransformações em seres vivos (Ritter *et al.*, 2016), nele são expressas, por exemplo, enzimas reguladoras imprescindíveis para a estabilidade da vida (Silverthorn, 2017), possui papel central na homeostasia de glicose em longos períodos de jejum, participa do metabolismo de lipídeos e proteínas (Voet *et al.*, 2013; Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015), bem como realiza o processo de destoxificação de xenobióticos (Ritter *et al.*, 2016). Desequilíbrio nos hepatócitos constituintes do fígado, ocasionados devido a doenças, podem comprometer o desempenho funcional vital (Kitade *et al.*, 2017).

A doença hepática gordurosa não-alcóolica (DHGNA) pode ser melhor estipulada devido à concentração exacerbada de gordura no fígado, quando essa se dá não associado ao consumo de álcool (Angulo, 2002). Considerada como a manifestação hepática da síndrome metabólica (Marchesini *et al.*, 2003; Machado e Cortez-Pinto, 2006), associa-se a demais doenças como: obesidade, resistência à insulina e diabetes tipo 2, paralelamente está relacionada à ingestão de alimentos altamente calóricos e sedentarismo (Marchesini *et al.*, 1999; Loomba *et al.*, 2012; Haas *et al.*, 2016; Kitade *et al.*, 2017). Tal enfermidade denota uma crescente incidência (Satapathy e Sanyal, 2015), tornando-se um dos distúrbios hepáticos mais comuns no mundo (Kitade *et al.*, 2017). Um terço dos casos de DHGNA progridem para esteato-hepatite e cirrose, ambas decorrendo do quadro inflamatório da doença (Tarantino e Finelli, 2013; Dietrich e Hellerbrand, 2014), podendo ainda resultar em carcinoma hepatocelular (Ono e Saibara, 2006; Yatsuji *et al.*, 2009; Ahmed *et al.*, 2015; Kitade *et al.*, 2017). Apesar dos estudos apontarem dados alarmantes a respeito aos indivíduos afetados pela doença, os mecanismos intrínsecos permanecem pouco elucidados, bem como as formas de tratamento da DHGNA e suas comorbidades pouco desenvolvidas (Kitade *et al.*, 2017).

Neste trabalho, iremos enunciar os avanços na compreensão do desenvolvimento da doença, suas bases metabólicas e possíveis mecanismos, através de revisão da literatura.

A fim de facilitar a compreensão, faremos uma breve revisão sobre os aspectos cruciais do metabolismo celular, síntese e degradação de macronutrientes.

Metabolismo

Todas as formas de vida dependem da habilidade de converter nutrientes em espécies químicas que possam ser utilizadas como blocos de construção para macromoléculas, tais como proteínas, lipídeos, ácido desoxiribonucléico (DNA), ácidos ribonucleicos (RNA) e carboidratos (Nielsen, 2017). Muitas células também produzem os chamados metabólitos secundários que são secretados e têm importantes funções tais como defesa e comunicação (Nielsen, 2017). O conjunto destas reações químicas é chamado de metabolismo e a maioria das células realizam milhares de reações diferentes, sendo em sua maioria, realizadas por enzimas específicas (Nielsen, 2017). A energia livre gerada a partir da oxidação de macronutrientes, para ser utilizada nas reações bioquímicas celulares, deve estar sob a forma de Adenosina Trifosfato (ATP), o calor gerado nas reações não é aproveitado pelas células (Voet *et al.*, 2013; Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015).

Macronutrientes

Carboidratos, proteínas e lipídios são denominados macronutrientes e a partir do processo de degradação (catabolismo) destes, obtêm-se compostos menores que podem ser utilizados como fonte de energia (Voet *et al.*, 2013; Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015).

Os carboidratos estão presentes em abundância na crosta terrestre e, na dieta dos animais superiores, como seres humanos (Voet *et al.*, 2013; Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015). Com relação a sua estrutura e constituição química pode-se afirmar que são formados por ligações de natureza covalente entre carbonos, possuem fórmula geral $(CH_2O)_n$ e formam poliidroxialdeídos ou poliidroxicetonas, embora existam exceções à essa fórmula geral, pois existem espécies químicas que contém em sua cadeia principal, átomos de fosforo (P), nitrogênio (N) ou Enxofre (S) (Voet *et al.*, 2013; Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015). Atuam como constituintes da parede celular de plantas e bactérias, ou seja, tem importância estrutural. Em células de mamíferos, o produto de sua degradação, a glicose, é precursora do fornecimento de energia para o metabolismo celular, uma vez que é uma molécula com grande energia potencial. Alguns órgãos e tecidos utilizam exclusivamente os substratos provenientes da glicose como fonte de energia, como as hemácias. (Voet *et al.*, 2013; Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015).

Dentre o conjunto de estruturas que constituem o grupo dos carboidratos, destacam-se os monossacarídeos, dissacarídeos e polissacarídeos (Voet *et al.*, 2013; Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015). Em todos os casos, ocorre o fenômeno de isomerização, sendo a conformação D a única utilizada no processo de obtenção de energia (Voet *et al.*, 2013; Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015). No primeiro caso, os monossacarídeos, também conhecidos como aldoses ou cetoses, são estruturas simples que, apresentam apenas uma poliidroxiacetona ou poliidroxialdeído, o monossacarídeo mais comum é a glicose. Em água, a molécula da glicose sofre o fenômeno de ciclização, pois é a conformação mais estável, conferindo menor energia (Voet *et al.*, 2013; Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015).

O processo no qual transcorre a oxidação da glicose, é denominado de glicólise (Anexo 1), ocorre no citosol das células (Voet *et al.*, 2013; Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015), posteriormente, nas mitocôndrias ocorre o ciclo do ácido cítrico (anexo 2), também conhecido como ciclo de Krebs (Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015). Por fim nas cristas mitocondriais ocorre a fosforilação oxidativa, a última etapa da respiração celular (anexo3) (Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015). Na ausência de oxigênio (O) ocorre o processo de fermentação, para obtenção de energia (Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015).

As proteínas são estruturas poliméricas constituídos de pequenos “blocos”, denominados aminoácidos, unidos por meio de ligações peptídicas, que possuem caráter de ligação dupla, ocasionado pelo deslocamento da nuvem eletrônica do átomo de Nitrogênio (N) e Carbono (C), conferindo caráter planar e rigidez à ligação peptídica. Os indivíduos não são capazes de armazenar aminoácidos como fonte de energia (Voet *et al.*, 2013; Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015). As estruturas dos aminoácidos são constituídas de um carbono α que está ligado ao grupamento amina (NH₂), grupo carboxílico (COOH), Hidrogênio (H) e um grupo radicalar, sendo este último o fator que difere os aminoácidos em sua estrutura e propriedades físico-químicas (Voet *et al.*, 2013; Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015). Nos seres vivos, as proteínas são as biomoléculas mais presentes; detêm importância estrutural (citoesqueleto), constituem tecidos, são utilizadas para a formação de ácidos nucleicos, anticorpos e controlam quase todos processos celulares, com isso, são expressas em todas as células do organismo (Voet *et al.*, 2013; Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015). Os aminoácidos formam um “*pool*” que pode ser utilizado para síntese de proteínas, compostos nitrogenados não proteicos e os aminoácidos excedentes sofrem desaminação e seu esqueleto carbônico é oxidado. Para que as proteínas sejam utilizadas como fonte de

energia é necessário que sejam metabolizadas, ou seja, degradadas até aminoácidos (Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015). O processo de degradação compreende na remoção e excreção do grupamento amino (ciclo da uréia) e a oxidação do α -cetoácido que por sua vez, converte-se em intermediários metabólitos do metabolismo de lipídios e carboidratos, ou seja, piruvato, Acetil-Coa e intermediários do ciclo de Krebs (anexo 4) (Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015).

Já os lipídeos são derivados de ácidos graxos, que por sua vez, são compostos de um ácido carboxílico (extremidade polar) com cadeia hidrocarbonada (extremidade apolar) de tamanho variando de 4 à 36 carbonos, apesar de não terem estrutura polimérica, formam agregados (Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015). As ligações entre os carbonos podem ser simples ou duplas, conferindo cadeias saturadas ou insaturadas (Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015). Os lipídeos apesar de possuírem formas estruturais distintas, detêm a característica comum de insolubilidade em água (Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015). Devido ao caráter hidrofóbico, estão presentes nas membranas celulares, constituindo a bicamada lipídica das células de eucariontes (fosfolipídios), além disso são distribuídos pelo corpo através das lipoproteínas de transporte, vale ressaltar que também são utilizados para a síntese de hormônios endógenos, cofatores, emulsificantes, vitaminas essenciais e igualmente, são a principal forma de reserva energética, sendo armazenados na forma de triacilglicerídeos (TG) (Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015). Os lipídios dentre os macronutrientes são os que possuem maior densidade energética, ou seja, fornecem energia na forma de Adenosina Trifosfato (ATP), uma vez que são compostos mais reduzidos que os carboidratos; a remoção de elétrons provenientes de sua oxidação, passam pela cadeia respiratória levando à síntese de ATP (Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015). O

processo para obtenção de energia é conhecido como β -oxidação (anexo 5 e 6) (Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015).

Vale destacar que o os seres humanos também realizam vias metabólicas de caráter anabólico, ou seja, são capazes de produzir substratos de vias catabólicas a partir de reservas de energia. Os hepatócitos do fígado expressão enzimas que realizam o processo de armazenamento de glicogênio (glicogênese), lipogênese *de novo* e gliconeogênese (anexo 6), tornando-se um órgão essencial para a homeostase energética. (Voet *et al.*, 2013; Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015)

Os metabólitos secundários provenientes do excesso de carboidratos e proteínas ingeridos na dieta convergem para um destino comum; O armazenamento na forma de triglicerídeos (anidro) em adipócitos (Voet *et al.*, 2013; Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015). Portanto, caso haja excesso de nutrientes e pouco gasto calórico, o desbalanço energético pode ocasionar expansão do tecido adiposo, e com isso levar ao quadro de obesidade (Kitade *et al.*, 2017).

Todas as vias metabólicas apresentadas ocorrem de maneira finamente regulada, ou seja, qualquer desbalanço gerado por falta ou excesso de nutrientes compromete a maneira em que as reações bioquímicas ocorrem (Voet *et al.*, 2013; Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015). A DHGNA é uma das consequências hepáticas do desbalanço energético celular (Kitade *et al.*, 2017).

Justificativa

Perante os dados alarmantes com relação à alta incidência da doença hepática gordurosa não-alcoólica, buscou-se investigar os avanços da comunidade científica à cerca dos mecanismos bioquímicos, bem como as formas de tratamento da doença.

Objetivo

Revisar a literatura específica sobre DHGNA consultando o banco de dados PUBMED, a fim de se verificar o progresso na compreensão dos mecanismos que levam à doença, bem como os tratamentos vigentes.

Metodologia

Por meio de acesso ao site Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), buscamos artigos científicos de revisão publicados no período de 2009 até os dias atuais, utilizando as palavras chaves "NAFLD" and "development" and "mechanisms".

Dos artigos encontrados, selecionamos 10 artigos que melhor se enquadram na descrição dos mecanismos que levam ao desenvolvimento da doença e 10 artigos que abordam os tratamentos indicados para a doença, avaliando-se os resumos de todos os artigos.

Após esta seleção, os cinco parâmetros mais citados foram destacados em cada categoria, convergindo-se para o consenso da literatura.

Resultados discutidos

A busca pelos artigos como descrito nos métodos, encontrou 267 artigos de revisão que atendem aos critérios de busca na data de 14 de março de 2019. Observando esses dados, é possível constatar que a distribuição das publicações concentram-se nos últimos cinco anos, revelando um crescente interesse pelo tema, comprovando a relevância dessa pesquisa para os dias atuais (Figura 1).

É destacável que nos últimos anos houve um grande crescimento de publicações sobre o assunto, o que vai ao encontro da epidemia crescente de obesidade ao redor do mundo.

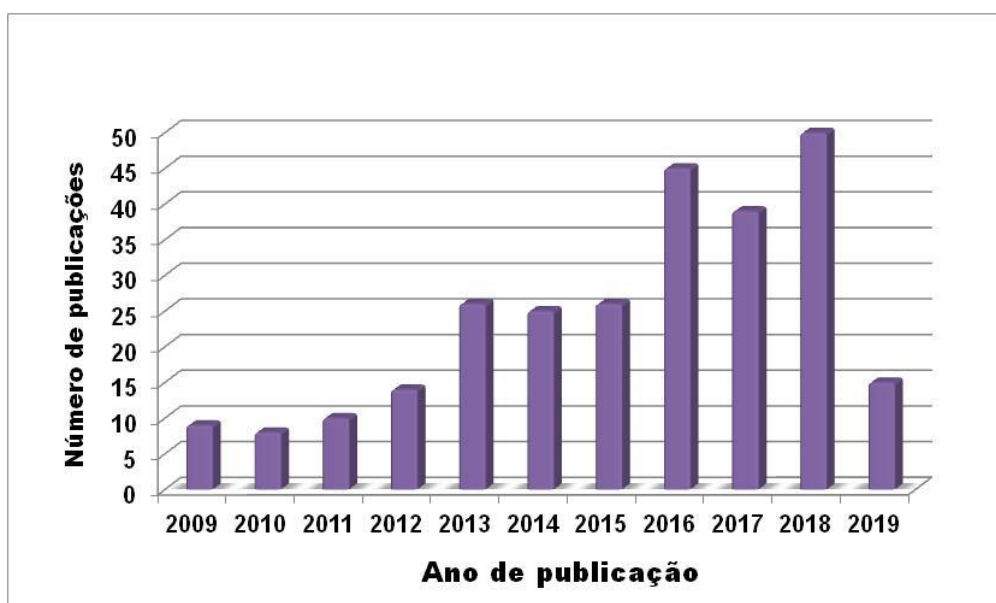


Figura 1. Número de publicações que atendem o critério de busca selecionado no período de 2009 a 2019.

Desta forma, após leitura minuciosa dos resumos destas publicações, destacamos 10 artigos que melhor se enquadram na descrição dos mecanismos que levam ao desenvolvimento da doença e 10 artigos que abordam os tratamentos indicados para a doença.

Após a seleção destes artigos, buscamos os cinco termos mais frequentes propostos como mecanismo de causa da DHGNA na literatura consultada. Na tabela 1, apresentamos: i) resistência à insulina/diabetes mellitus tipo 2, ii) adipocinas inflamatórias/obesidade, iii) dislipidemia/obesidade, iv) disbiose intestinal e v) estresse oxidativo como as principais causas apontadas para o desenvolvimento de DHGNA.

Tabela 1. Mecanismos propostos sobre a DHGNA mais frequentes na literatura consultada

Mecanismo/Causa	Alterações metabólicas	Referências
Resistência à insulina /Diabetes tipo II	Síndrome metabólica/Desequilíbrio no armazenamento e liberação de gordura no fígado causada pela supressão de insulina no tecido adiposo pela inibição da lipase hormônio sensível /superprodução de AGLs	(Byrne <i>et al.</i> , 2009; Wierzbicki e Oben, 2012; Lee <i>et al.</i> , 2014; Eslam e George, 2016; He <i>et al.</i> , 2016; Kitade <i>et al.</i> , 2017; Nagashimada e Ota, 2019)
Hiperlipidemia/obesidade e	AGLs aumentados devido à grande consumo de alimentos gordurosos	(Kitade <i>et al.</i> , 2017; Nagashimada e Ota, 2019)
Adipocinas inflamatórias/obesidade/	Devido a expansão do tecido adiposo, o mesmo passa a secretar adipocinas (citocinas) de caráter inflamatório, mobilizando resposta imunológico	(Wierzbicki e Oben, 2012; Kitade <i>et al.</i> , 2017; Nagashimada e Ota, 2019)
disbiose intestinal	Desbalanço da absorção de monossacarídeos/acelera a síntese de ácidos graxos/aumenta acúmulo de ácidos graxos em adipócitos	(He <i>et al.</i> , 2016; Nagashimada e Ota, 2019)
estresse oxidativo	Há quantidade exacerbada de elétrons na cadeia transportadora de elétrons devido à β -oxidação aumentada.	(Wierzbicki e Oben, 2012; Lee <i>et al.</i> , 2014; Eslam e George, 2016; Kitade <i>et al.</i> , 2017; Nagashimada e Ota, 2019)

Segundo os artigos consultados, a resistência à insulina (RI) é apontada como causa para a manifestação de DHGNA devido ao fato de que esta provoca hiperinsulinemia, levando juntamente ao aumento de glicose sanguínea, a resistência à insulina nos adipócitos, provocada pela supressão da inibição sobre a lipase hormônio sensível (enzima que catalisa a hidrólise de TG em ácidos graxos) e conseqüentemente ao desbalanço da razão entre aumento e diminuição da concentração de gordura nas células do fígado devido a migração de gordura que deveria estar nos adipócitos. A RI no fígado ocasiona a super produção de ácidos graxos livres (AGLs) hepáticos por fatores de transcrição ocasionados pelo aumento de insulina e glucose. O destino dos AGLs pode ser: armazenamento na forma de triglicerídeos ou serem oxidados pelo processo de β -oxidação (Bessone et al., 2019; Nagashimada e Ota, 2019).

O fígado desempenha papel importante no metabolismo lipídico, importando, fabricando, armazenando e exportando lipídios; desarranjos em qualquer um desses processos podem levar ao desenvolvimento da DHGNA (Musso *et al.*, 2009). O aumento da concentração de ácidos graxos livres no plasma sanguíneo está tipicamente associado a resistência à insulina, incluindo obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (Reaven e Chen, 1988; Frayne e Rutt, 1993). A RI trata-se de um mecanismo complexo que resulta em disfunção dos receptores de insulina presentes no tecido adiposo e muscular. Existem hipóteses que visam elucidar os mecanismos moleculares à cerca da resistência à insulina, uma delas é de que o aumento dos metabólitos de ácidos graxos intracelulares, como diacilglicerol, acil CoAs advindos de gorduras, ou ceramidas, ativa a cascata de serina / treonina quinase (possivelmente iniciada pela proteína quinase C), levando à fosforilação dos sítios serina / treonina nos substratos dos receptores de insulina. O processo de fosforilação resulta na alteração conformacional dos receptores de insulina e com isso, os mesmos tornam-se irresponsivos (Gavrilova *et al.*, 2000).

As formas fosforiladas de serina dessas proteínas não se associam ou ativam a fosfoinositídeo-3-quinase (PI3K), resultando na diminuição da ativação do transporte de glicose e outros eventos paralelos. Se esta hipótese for assertiva, pode ser esperado que qualquer perturbação que resulte em acúmulo de acil CoAs intracelulares ou outros metabólitos de ácidos graxos no músculo e no fígado, seja através do aumento da entrega ou do metabolismo reduzido, induza a resistência à insulina (Gavrilova *et al.*, 2000)

No quadro de diabetes *mellitus* tipo 2, ocorrem interferências no processo de oxidação de ácidos graxos (AGs) (Berlanga *et al.*, 2014). A oxidação de ácidos graxos ocorre dentro das mitocôndrias, peroxissomas e do retículo endoplasmático (RE) e induz a degradação de AGs ativados em acetil-CoA (Berlanga *et al.*, 2014). Os AGs são transformados pela enzima acil-CoA-sintetase em acil-CoA no citosol, o que é indispensável para permitir que os AGs atravessem as membranas e entrem nas organelas, a coenzima A funciona como uma espécie de transportador no processo. Ácidos graxos de cadeia curta e média atravessam a membrana mitocondrial sem transformação. No entanto, ácidos graxos de cadeia longa após sofrer a ação da enzima acil-CoA-sintetase são transportados através da membrana via carnitina palmitoiltransferase-1 (CPT1). Malonil-CoA, um intermediário inicial da *de novo* lipogênese, é um inibidor da CPT1. No estado alimentado, a oxidação de AGs é inibida e a *de novo* lipogênese estimulada, permitindo o armazenamento e a distribuição de lipídios (Berlanga *et al.*, 2014). Em geral, os AGs de cadeia curta, média e longa são oxidadas dentro da mitocôndria (β -oxidação), enquanto os AGs potencialmente tóxicos por serem altamente reativos de cadeia muito longa são oxidadas dentro dos peroxissomas. Na diabetes ou sobrecarga de AG, a oxidação de ácidos graxos de cadeia longa dependente do citocromo P450 (CYP4A) e ocorre no retículo endoplasmático

liso, induzindo a peroxidação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e lipídios. Durante o processo de β -oxidação, os elétrons são indiretamente doados para a cadeia transportadora de elétrons para conduzir a síntese de ATP. O Acetil-CoA pode ser produzida adicionalmente através do ciclo do ácido tricarboxílico (ciclo de Krebs), ou no caso da abundância do AG, ser convertido em corpos cetônicos (Berlanga *et al.*, 2014).

Os receptores ativadores proliferadores de peroxissomas (PPARs) são um grupo de receptores nucleares expressos no fígado e outros tecidos metabólicos, que regulam transcricionalmente processos metabólicos, incluindo a β -oxidação lipídica, secreção de insulina e sensibilidade à insulina no fígado, tecidos adiposos e músculos esqueléticos. Existem três PPAR (α , β / δ e γ) que têm diferentes distribuições corpóreas e sistemas celulares diferentes. O PPAR α e a sinalização de insulina estão novamente envolvidos na regulação da oxidação de AG e na formação de corpos cetônicos via regulação transcricional da 3-hidroxi-3-metilglutaril mitocondrial (HMG) -CoA sintase (Bachmann *et al.*, 2012)

Em relação às adipocinas inflamatórias, vale ressaltar que, em particular, as células do sistema imune, macrófagos hepáticos (células de Kupffer, exclusivas do fígado e derivados da medula óssea), são as principais células que secretam mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral (TNF) - α e interleucina (IL) -1 β , levando a resistência sistêmica à insulina e DHGNA (Odegaard e Chawla, 2008).

No caso em que ocorre supernutrição ou exercícios físicos insuficientes, ocorre hipertrofia no tecido adiposo, podendo ter como consequência o sobrepeso e obesidade. Os adipócitos hipertróficos secretam TNF- α , IL-1 β e IL-6. Estas adipocinas pró-inflamatórias regulam negativamente a sensibilidade à insulina hepática através da

ativação da sinalização pró-inflamatória e da inibição da sinalização do receptor de insulina. O resultado é o desenvolvimento de esteatose hepática e fibrose (Liu *et al.*, 2009).

É conhecido que o equilíbrio entre as adipocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias é central no controle da ação da insulina sistêmica e hepática e, conseqüentemente, no desenvolvimento da DHGNA. A resistência à insulina é uma característica importante da DHGNA e é causada por diversos fatores, incluindo mediadores solúveis derivados do tecido adiposo e/ou células imunes: as adipocitocinas (Tilg e Moschen, 2008). As adipocitocinas são secretadas pelo tecido adiposo e tem ação anti-inflamatória e anti-diabética, cujas ações são principalmente exercidas pela ativação de cinase ativa por monofosfato de adenosina (AMP) e PPAR α (Tilg, 2010). No quadro de DHGNA os níveis séricos de adiponectina são menores, igualmente em indivíduos com obesidade, diabetes tipo 2 e em condições de resistência à insulina (RI) (Maeda *et al.*, 2001). Esta adipocitocina encontra-se em menores quantidades em quadros mais avançados da DHGNA (Hui *et al.*, 2004).

Com relação às adipocinas inflamatórias/obesidade, os artigos dissertam que, devido ao acúmulo massivo de gordura no tecido adiposo, há a ocorrência de adipócitos disfuncionais com liberação anormal de adipocinas (Kitade *et al.*, 2017). Juntamente, o estresse oxidativo induz a formação de radicais livres levando à peroxidação lipídica, formando subprodutos do aldeído, como o malondialdeído, e níveis aumentados de várias citocinas, como TNF- α , fator de crescimento transformador (TGF) β (Guilherme *et al.*, 2008).

O aumento da inflamação induzido pelo TNF- α , juntamente com a peroxidação lipídica anormal e o estresse oxidativo, no hepatócito, leva ao desenvolvimento da

DHGNA. O quadro de inflamação ocasionado pela obesidade é considerado de baixo grau (Uyeda *et al.*, 2002; Yki-Jarvinen, 2005; Xu *et al.*, 2013).

Já a microbiota intestinal compreende nos microrganismos que vivem no intestino de seres humanos, sendo uma relação simbiótica, está relacionada com várias funções que visam melhorar a qualidade de vida do hospedeiro, como manutenção da mucosa intestinal, proteção contra o ataque de patógenos e quando regulada corretamente, acarreta uma série de vantagens ao hospedeiro, dentre elas redução de adipocinas inflamatórias e fator de necrose tumoral (Loguercio *et al.*, 2005) redução do estresse oxidativo (Kirpich *et al.*, 2015).

A disbiose intestinal compreende no desbalço da flora intestinal, ou seja, há um desequilíbrio na população de microrganismos e com isso ocorrem alterações na absorção de nutrientes pelo epitélio intestinal, formação de metabólitos derivados de microrganismos que são prejudiciais à saúde do hospedeiro dentre outros.

No que trata sobre a disbiose intestinal, esta leva a um quadro de desequilíbrio metabólico (Dibba *et al.*, 2018). O lipolissacarídeo bacteriano (LSB), DNA bacteriano e peptídeos glicanos são produtos derivados da microbiota intestinal, também denominados de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) induzindo disfunção da barreira epitelial e inflamação hepática, uma vez que o fígado é o principal alvo dos PAMPs, que são reconhecidos por receptores específicos, os receptores Toll-like (TLRs). O fígado saudável contém baixos níveis de RNA mensageiro (mRNA) de TLRs e suas moléculas adaptadoras (por exemplo, CD14, MD-2 e MyD88) em comparação com outros órgãos, sugerindo que a baixa expressão de moléculas sinalizadoras de TLR pode contribuir para a alta tolerância do ligamento aos ligantes TLR derivados do intestino (Mencin *et al.*, 2009). Portanto, os TLRs representam um elo crítico entre as alterações na microflora intestinal, endotoxemia sangüínea e dano

hepático. A inflamação hepática é ocasionada pelo sistema imune inato e envolve o recrutamento de macrófagos tipo M1 / células de Kupffer, e um desvio fenotípico M1-dominante em macrófagos no fígado (Kirpich e McClain, 2012; Kitade *et al.*, 2017).

Aparentemente, alguns microrganismos tem fator protetor contra a DHGNA, sendo eles *Bifidobacteria* e Bacteroidetes, e outros estão relacionados com os desequilíbrios metabólicos, podendo destacar os Firmicutes, Porphyromonadaceae e *Desulfovibrionaceae* (Portela-Cidade *et al.*, 2015).

Já no estresse oxidativo, a β -oxidação, na qual o processo de hidrólise de triglicerídeos a fim de fornecer energia está comprometido, ocorre a formação de espécies radiculares (peróxidos). O mecanismo ocorre da seguinte maneira: O fator de transcrição de ligação ao elemento regulador de esterol (SREBP1c) mediada pela acetil-CoA carboxilase 2 (ACC2) gera a produção excessiva de malonil-CoA que por sua vez tem como resultado a inibição da enzima Carnitina palmitoil-transferase-1 que é reguladora da β -oxidação, resultando no acúmulo hepático de lipídeos tóxicos e atípicos como cardiolipina oxidada (Petrosillo *et al.*, 2007; Paradies *et al.*, 2014) e ceramidas (Raichur *et al.*, 2014; Chaurasia e Summers, 2015) que atuam inibindo a β -oxidação. O DNA mitocondrial é comprometido, juntamente com os processos metabólicos da mitocôndria e os complexos da cadeia respiratória, portando a reoxidação do dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADH) e dinucleotídeo de flavina e adenina (FADH) em NAD^+ e FAD^+ e o comprometimento do ciclo do ácido tricarboxílico (que requer NAD^+ e FAD^+ para ocorrer). Entretanto, a β oxidação pode ser aumentada em estágios posteriores da DHGNA como mecanismo compensatório para a captação de AGLs, o que envolve a ativação do proliferador de peroxissomos α (PPAR α), juntamente com o aumento da CPT1 e conseqüentemente a perda de afinidade da mesma pelo malonil-Coa (Kerner e Hoppel, 2000; Begriche *et al.*, 2006)

Vale ressaltar que no estresse oxidativo a formação de espécies reativas de oxigênio podem provocar danos às células, pois danificam a membrana celular que é composta de bicamada lipídica, levando a apoptose (morte celular) (Nelson e Cox, 2014; Marzzoco, 2015).

Os artigos em geral mencionam a teoria que é conhecida como “multiplos hits”, em que a resistência à insulina desponta como a desencadeadora (primeiro hit) de uma série de fatores que levam ao quadro de esteatose hepática (Bessone *et al.*, 2019; Nagashimada e Ota, 2019).

Apesar da DHGNA ser apontada como uma doença multifatorial e altamente complexa, ou seja, não é ocasionada por apenas um fator mas sim, diversos fatores ambientais e genéticos que podem desencadear o acúmulo massivo de TG nos hepatócitos, alguns mecanismos foram diversas vezes citados como possíveis candidatos a estarem diretamente relacionados com a doença, a maioria deles atua em conjunto, contribuindo para a progressão da doença. (Bessone *et al.*, 2019; Nagashimada e Ota, 2019)

Na tabela 2, apresentamos: i) fármacos, ii) genética molecular, iii) probióticos, iv) antioxidantes e v) atividade física como as principais tratamentos propostos para a DHGNA.

É interessante ressaltar que, as formas de tratamento vigentes vão ao encontro dos possíveis mecanismos que ocasionam o quadro de DHGNA.

Tabela 2. Proposta de tratamentos para DHGNA mais frequentes na literatura consultada

Tratamento	Alvo	referências bibliográficas
Fármacos	Vias metabólicas controladas por FXR e/ou PPAR α/δ	(Dibba <i>et al.</i> , 2018)
Agonistas de FXR		(Fiorucci <i>et al.</i> , 2018)
Agonistas de PPAR α/δ		
genética molecular/teranóstica	Indivíduo	(Phillips <i>et al.</i> , 2017)
Probióticos	Microbiota Intestinal	(Kirpich e McClain, 2012)
antioxidante/polifenóis/carotenóides/glucosinolatos	Hepatócito (mitocôndria)	(Ferramosca <i>et al.</i> , 2017)
Atividade Física	Aumenta a β oxidação, estimula glucagon	(Ipsen <i>et al.</i> , 2018)

Os fármacos indicados para o tratamento de DHGNA seguem orientações atuais baseadas na noção de prevenção e gerenciamento preventivo pela modificação do metabolismo modulável e outros fatores de risco (Dibba *et al.*, 2018). Neste sentido, em nossa pesquisa, as estratégias mais comuns encontradas, são o uso de agonistas de receptor X do farnesóide (FXR) e PPAR α/δ . É notável que a maioria dos fármacos encontrados atuam nas fases mais avançadas da doença, em que são ocasionados danos irreversíveis no fígado.

O FXR trata-se de um receptor hormonal que é expresso no fígado e possui atuação na regulação de ácidos biliares (Liles *et al.*, 2016) assim como desempenha o papel crucial de mediador no caso de respostas inflamatórias e como regulador em vias relacionadas ao metabolismo de lipídeos e glicose, portanto vem sendo relacionado com a patogenia de DHGNA (Adorini *et al.*, 2012). Sua deficiência em modelos *in vivo* (Kong *et al.*, 2009) e seu agonismo implicam diminuição da resistência à insulina e DHGNA (Mudaliar *et al.*, 2013). No fígado, o FXR induz a transcrição do receptor

nuclear heterodímero (SHP), que se trata de um receptor nuclear atípico que não possui o domínio de ligação ao DNA, e funciona como um co-repressor de diversos genes, entre eles a proteína de ligação do elemento regulador de esterol 1 (SREBP1), que por sua vez é um regulador negativo de sintase de ácidos graxos. A ativação do FXR hepático reduz a síntese de TG e a gliconeogênese. O FXR promove a liberação de insulina pelas células β pancreáticas (local onde é produzido o hormônio insulina) e aumenta a sensibilidade à insulina no fígado e nos músculos (Harrison *et al.*, 2016). No intestino, a ativação do FXR está relacionada com a regulação transcricional do fator de crescimento de fibroblasto-19 (FGF-19) que, por sua vez, reprime a síntese do ácido biliar e aumenta a sensibilidade à insulina e a oxidação de AG nos hepatócitos, tecidos adiposos e muscular (Charlton, 2018).

O ácido obeticolico (OCA) é um agonista (ativador) de FXR que foi testado em estudo de prova de conceito, duplo-cego e controlado por placebo ([NCT00501592](#)) para avaliar seu efeito na sensibilidade à insulina em pacientes com diabetes tipo 2 e esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) (Mudaliar *et al.*, 2013). Os resultados demonstraram reduções na inflamação hepática e fibrose e um aumento na sensibilidade à insulina (Mudaliar *et al.*, 2013). O GS-9674 é um agonista sintético de FXR não esteroide gerado a partir da estrutura do isoxazol de GW4064, um ligante de FXR altamente potente e seletivo, originalmente desenvolvido na Glaxo Smith Kline atualmente usado para fins de pesquisa (Harrison *et al.*, 2016). GS-9674, atualmente em desenvolvimento por Gilead (Chalasani *et al.*, 2018), e tem se mostrado eficaz na redução da esteatose e fibrose em modelos pré-clínicos de obesidade induzida por dieta por vários mecanismos. Um ensaio de Fase 2, comparando GS-9674 em doses de 30 mg ou 100 mg / dia com placebo por 24 semanas, foi concluído em janeiro de 2018 (Repana e Ross, 2015). Além disso, a eficácia de GS-9674 em combinação com Selonsertib, um

inibidor do sinal regulador de apoptose (ASK1) e cada agente individualmente foi investigada em pacientes com EHNA. Os resultados destes estudos, no entanto, não demonstram efeitos aditivos entre o selensertib e o GS-9674 na esteatose e fibrose, conforme avaliado por técnicas de ressonância magnética (Liles *et al.*, 2016).

Tropifexor, também conhecido como LJM452, e LJM763, são agonistas do FXR, esteroidais, não biliares, descritos em 2017, e ambos estão em fase de testes clínicos (Tomlinson *et al.*, 2002; Li *et al.*, 2016; Zhou *et al.*, 2017).

Já nos tratamentos que tem como alvo os PPARs, encontramos as tiazolidinedionas, como a rosiglitazona e a pioglitazona, que são uma classe de ligantes seletivos do PPAR- γ com efeitos sobre o metabolismo de glicose e lipídios, bem como sobre a biologia vascular e o processo de inflamação (Lavine *et al.*, 2010; Ratzliff *et al.*, 2010; Sanyal *et al.*, 2010; Repana e Ross, 2015). Rosiglitazona não está disponível para seus efeitos colaterais no cenicriviroc (CVC). A pioglitazona (BPX 2) foi testada em pacientes com EHNA, isoladamente ou em combinação com dieta e vitamina E, e se mostrou eficaz na reversão da esteatose, mas não na fibrose (Lavine *et al.*, 2010; Sanyal *et al.*, 2010). Em contraste com a rosiglitazona, a pioglitazona protege contra eventos cardiovasculares e é atualmente recomendada para o tratamento de pacientes com EHNA comprovada por biópsia (Chalasani *et al.*, 2018). Em contraste, os fibratos, uma família de agonistas do PPAR α , foram testados em pacientes com EHNA, não mostrando eficácia na reversão da inflamação e fibrose (Chalasani *et al.*, 2018).

Os agonistas de PPAR α / δ foram desenvolvidos e são atualmente testados em pacientes com EHNA. O elafibranor é o primeiro na classe do agonista duplo de PPAR α / δ que se mostrou eficaz na redução de danos no fígado (esteatose, inflamação e fibrose) em modelos pré-clínicos de EHNA (Staels *et al.*, 2013). Os resultados de uma Fase 2b, ensaio randomizado duplo-cego controlado por placebo (estudo GOLDEN-505), foram publicados recentemente (Ratziu *et al.*, 2016). Em análises anteriores, foi possível concluir que não houve diferença significativa entre os grupos de elafibranor e placebo no desfecho primário definido pelo protocolo, ou seja, resolução da EHNA sem piora da fibrose. Em novas análises, no entanto, verificou-se que em pacientes com baixo grau de EHNA (NAS) ≥ 4 , elafibranor na dose de 120 mg / dia amenizou a doença em uma proporção maior de pacientes do que placebo (20% vs 11% Odds Ratio = 3,16; P = 0,018) (Ratziu *et al.*, 2016). Uma análise de subgrupo demonstrou ainda que, em pacientes nos quais o elafibranor foi eficaz na redução da esteatose, também melhorou a fibrose (Ratziu *et al.*, 2016). Elafibranor foi bem tolerado, melhorou o perfil de risco cardiometabólico dos pacientes, mas aumentou a creatinina sérica, o que levou a um comprometimento / insuficiência renal relatados em sete pacientes (Ratziu *et al.*, 2016). Em resumo, a eficácia do elafibranor precisa ser mais investigada, uma vez que os efeitos positivos no escore de esteatose foram identificados apenas em um subgrupo de pacientes, em uma análise post-hoc e a melhora foi relativamente menor. Um estudo de Fase 3 projetado para avaliar a eficácia e segurança a longo prazo do grupo Efibranrano versus placebo em pacientes com EHNA está em andamento (Ratziu *et al.*, 2016).

Saroglitazar é um agonista duplo de PPAR α / γ , que foi aprovado para tratamento de dislipidemia diabética na Índia (Jain *et al.*, 2017). O Saroglitazar foi considerado eficaz na redução da esteatose e fibrose em modelos pré-clínicos de EHNA (Jain *et al.*, 2017).

e melhorou o controle glicêmico e lipídico em pacientes com EHNA comprovada por biópsia em um ensaio de Fase 2. Finalmente, o IVA-337, um novo agonista *pan-* PAr, foi considerado eficaz em modelos pré-clínicos e está sendo avaliado em ensaios clínicos por sua eficácia na EHNA (Wettstein *et al.*, 2017). Os dados sobre esses dois agentes posteriores são muito preliminares para prever um papel no tratamento da EHNA (Wettstein *et al.*, 2017).

Com relação a genética molecular, é discutida a forma que o tratamento da doença é efetuado no indivíduo que a possui. Uma maneira de tratar adequadamente o paciente que apresenta quadro clínico de DHGNA seria combinar formas de tratamento que mais eficientes para aquele determinado indivíduo, ou seja, um tratamento de caráter mais específico ao paciente. De fato, este é o conceito de medicina individualizada. A pesquisa de eficácia comparativa na medicina genômica (GM) mensura a utilidade clínica do uso de informações genômicas para orientar o atendimento clínico em comparação com alternativas apropriadas. É uma forma de tratamento emergente e que faz uso de ferramentas da biologia molecular para elucidar a genômica do paciente (Phillips *et al.*, 2017).

A GM usa informações sobre o genoma de uma pessoa para melhorar sua saúde. O interesse crescente na GM coincide com o reconhecimento da necessidade de melhorar a qualidade de evidências para apoiar decisões informadas. Portanto, a adoção generalizada da GM para o atendimento ao paciente vai exigir alta-evidência de qualidade que melhoram os resultados dos pacientes, quando comparado com o tratamento convencional. Uma terceira tendência, que pode influenciar a pesquisa em medicina genômica, é a inclusão dos resultados do estudo que os pacientes dizem ser de maior preocupação para eles (Phillips *et al.*, 2017).

Existem controvérsias sobre a eficácia do uso da genética molecular devido a fatores metodológicos, bem como concluir se de fato, a medicina individualizada é mais vantajosa (Phillips *et al.*, 2017).

No que tange a microbiota intestinal, uma vez que esta relaciona-se com a homeostase energética e endotoxemia (Cani e Delzenne, 2007), torna-se atrativo seu uso como terapêutica, podendo colaborar para que não haja sobrepeso. Estudos em animais que receberam a microbiota de animais magros mostraram que os animais receptores não apresentaram sobrepeso quando expostos a dieta rica em gordura, conseqüentemente, estando mais resistentes a desenvolver esteatose hepática (Ley *et al.*, 2005). Entretanto a formação de etanol como produto de reações químicas realizadas pela microbiota podem acarretar para o desencadeamento da esteatose hepática alcoólica, pois aumenta o estresse oxidativo (Cope *et al.*, 2000). Com isso, ainda é necessário que mais estudos sejam realizados sobre o manuseio da microbiota através de probióticos para que esta seja uma alternativa efetivamente segura (Kirpich *et al.*, 2015).

Os radicais livres são espécies químicas que contém em seu orbital mais externo um ou mais elétrons desemparelhados, com isso adquirem instabilidade eletrônica. Possuem período curto de meia vida e promovem danos celulares irreversíveis, assim como as espécies reativas de oxigênio (EROs). Dentre as espécies reativas de oxigênio, podemos destacar; O Ânion superóxido ou radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), Radical perhidroxil (HO_2^{\bullet}), Peróxido de hidrogênio (H_2O_2), Radical hidroxila (OH^{\bullet}), Radical alcóxil (RO^{\bullet}), Radical peróxil (ROO^{\bullet}), Hidroperóxido orgânico ($ROOH$) (ex.: lipoperóxido), Oxigênio singlet (1O_2) e Carbonila excitada (RO^{\bullet}). Vale ressaltar que alguns lipídeos derivados do quadro de estresse oxidativo são danosos as células, uma vez que atuam como EROs (Nelson e Cox, 2014).

Os antioxidantes atuam como componentes exógenos que combatem as espécies radicalares formadas ao decorrer do metabolismo lipídico. Quando a mitocôndria apresenta estresse oxidativo, são gerados danos em sua bicamada lipídica, devido aos EROs formados. Além disso, há formação de moléculas que apresentam lipotoxicidade (Kitade *et al.*, 2017).

Em relação aos antioxidantes e macronutrientes com as mesmas propriedades, como; vitamina E, carotenóides, chá verde dentre outros, estes foram mencionados por aparentemente colaborar com a diminuição das espécies radicalares (Kitade *et al.*, 2017). Do ponto de vista bioquímico, são moléculas que apresentam instabilidade em sua estrutura, como por exemplo a vitamina C e E, igualmente, apresentam propriedades redutoras, inibindo as reações de oxidação ocasionadas por EROs (Nelson e Cox, 2014).

Compostos bioativos de alimentos, que são importantes reguladores da expressão e atividade de proteínas associadas à homeostase lipídica e metabolismo, representam uma nova abordagem terapêutica para a doença hepática gordurosa. De fato, existem provas de que várias classes de antioxidantes (isto é, polifenóis, carotenóides e glucosinolatos) são capazes de reverter a esteatose hepática. Embora o mecanismo de ação permaneça incompreendido, espera-se um efeito indireto de moléculas bioativas na função mitocondrial (Kitade *et al.*, 2017).

A atividade física como forma de reverter o quadro de DHGNA é recomendada pela Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL), a Associação Europeia para o Estudo da Diabetes (EASD), a Associação Europeia para o Estudo da Obesidade (EASO), o Grupo da Ásia-Pacífico, e a Associação Americana para o Fígado Estudo da Doença Hepática (AASLD) (European Association for the Study of The *et al.*, 2016; Chalasani *et al.*, 2018; Chitturi *et al.*, 2018). Durante a atividade física, ocorrem

estímulos que colaboram para a oxidação de ácidos graxos, como epinefrina e glucagon (Nelson e Cox, 2014; Marzocco, 2015). Intervenções na dieta e estilo de vida são fundamentais no tratamento da DHGNA, e a perda de peso $\geq 7\%$ confere melhoras histológicas da NASH (Promrat *et al.*, 2010). No entanto, as intervenções no estilo de vida são notoriamente difíceis de manter (Middleton *et al.*, 2013).

CONCLUSÃO

No presente trabalho, constatamos que apesar do aumento do número de trabalhos sobre DHGNA, os mecanismos que levam à doença ainda carecem investigação, pois trata-se de uma doença assintomática e conseqüentemente, difícil de ser diagnosticada, que pode comprometer o fígado, o órgão que detém protagonismo no metabolismo. As formas de tratamento da doença ainda necessitam de mais investigação, visto que a DHGNA é multifatorial.

Referências Bibliográficas

ADORINI, L.; PRUZANSKI, M.; SHAPIRO, D. Farnesoid X receptor targeting to treat nonalcoholic steatohepatitis. **Drug Discov Today**, v. 17, n. 17-18, p. 988-97, Sep 2012. ISSN 1878-5832 (Electronic)

1359-6446 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22652341> >.

AHMED, A.; WONG, R. J.; HARRISON, S. A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 13, n. 12, p. 2062-70, Nov 2015. ISSN 1542-7714 (Electronic)

1542-3565 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26226097> >.

ANGULO, P. Nonalcoholic fatty liver disease. **N Engl J Med**, v. 346, n. 16, p. 1221-31, Apr 18 2002. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11961152> >.

BEGRICHE, K. et al. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. **Mitochondrion**, v. 6, n. 1, p. 1-28, Feb 2006. ISSN 1567-7249 (Print)

1567-7249 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406828> >.

BERLANGA, A. et al. Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease. **Clin Exp Gastroenterol**, v. 7, p. 221-39, 2014. ISSN 1178-7023 (Print)

1178-7023 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25045276> >.

BESSONE, F.; RAZORI, M. V.; ROMA, M. G. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. **Cell Mol Life Sci**, v. 76, n. 1, p. 99-128, Jan 2019. ISSN 1420-9071 (Electronic)

1420-682X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30343320> >.

BYRNE, C. D. et al. Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. **Clin Sci (Lond)**, v. 116, n. 7, p. 539-64, Apr 2009. ISSN 1470-8736 (Electronic)

0143-5221 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19243311> >.

CANI, P. D.; DELZENNE, N. M. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 10, n. 6, p. 729-34, Nov 2007. ISSN 1363-1950 (Print)

1363-1950 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18089955> >.

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. **Hepatology**, v. 67, n. 1, p. 328-357, Jan 2018. ISSN 1527-3350 (Electronic)

0270-9139 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28714183> >.

CHARLTON, M. FGF-19 agonism for NASH: a short study of a long disease. **Lancet**, v. 391, n. 10126, p. 1124-1126, Mar 24 2018. ISSN 1474-547X (Electronic)

0140-6736 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29519501> >.

CHAURASIA, B.; SUMMERS, S. A. Ceramides - Lipotoxic Inducers of Metabolic Disorders. **Trends Endocrinol Metab**, v. 26, n. 10, p. 538-550, Oct 2015. ISSN 1879-3061 (Electronic)

1043-2760 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412155> >.

CHITTURI, S. et al. The Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 2: Management and special groups. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 33, n. 1, p. 86-98, Jan 2018. ISSN 1440-1746 (Electronic)

0815-9319 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28692197> >.

COPE, K.; RISBY, T.; DIEHL, A. M. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis. **Gastroenterology**, v. 119, n. 5, p. 1340-7, Nov 2000. ISSN 0016-5085 (Print)

0016-5085 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11054393> >.

DIBBA, P. et al. Emerging Therapeutic Targets and Experimental Drugs for the Treatment of NAFLD. **Diseases**, v. 6, n. 3, Sep 19 2018. ISSN 2079-9721 (Print)

2079-9721 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30235807> >.

DIETRICH, P.; HELLERBRAND, C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, v. 28, n. 4, p. 637-53, Aug 2014. ISSN 1532-1916 (Electronic)

1521-6918 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25194181> >.

ESLAM, M.; GEORGE, J. Genetic and epigenetic mechanisms of NASH. **Hepatol Int**, v. 10, n. 3, p. 394-406, May 2016. ISSN 1936-0541 (Electronic)

1936-0533 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26683320> >.

EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE, L.; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF, D.; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF, O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. **Obes Facts**, v. 9, n. 2, p. 65-90, 2016. ISSN 1662-4033 (Electronic)

1662-4025 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27055256> >.

FERRAMOSCA, A.; DI GIACOMO, M.; ZARA, V. Antioxidant dietary approach in treatment of fatty liver: New insights and updates. **World J Gastroenterol**, v. 23, n. 23, p. 4146-4157, Jun 21 2017. ISSN 2219-2840 (Electronic)

1007-9327 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28694655> >.

FIORUCCI, S.; BIAGIOLI, M.; DISTRUTTI, E. Future trends in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. **Pharmacol Res**, v. 134, p. 289-298, Aug 2018. ISSN 1096-1186 (Electronic)

1043-6618 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30021122> >.

FRAYNE, R.; RUTT, B. K. Frequency response to retrospectively gated phase-contrast MR imaging: effect of interpolation. **J Magn Reson Imaging**, v. 3, n. 6, p. 907-17, Nov-Dec 1993. ISSN 1053-1807 (Print)

1053-1807 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8280982> >.

GAVRILOVA, O. et al. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipotrophic mice. **J Clin Invest**, v. 105, n. 3, p. 271-8, Feb 2000. ISSN 0021-9738 (Print)

0021-9738 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10675352> >.

GUILHERME, A. et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v. 9, n. 5, p. 367-77, May 2008. ISSN 1471-0080 (Electronic)

1471-0072 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18401346> >.

HAAS, J. T.; FRANQUE, S.; STAELS, B. Pathophysiology and Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Annu Rev Physiol**, v. 78, p. 181-205, 2016. ISSN 1545-1585 (Electronic)

0066-4278 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26667070> >.

HARRISON, S. A. et al. Randomised clinical study: GR-MD-02, a galectin-3 inhibitor, vs. placebo in patients having non-alcoholic steatohepatitis with advanced fibrosis. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 44, n. 11-12, p. 1183-1198, Dec 2016. ISSN 1365-2036 (Electronic)

0269-2813 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27778367> >.

HE, X. et al. Gut Microbiota and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights on Mechanism and Application of Metabolomics. **Int J Mol Sci**, v. 17, n. 3, p. 300, Mar 15 2016. ISSN 1422-0067 (Electronic)

1422-0067 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26999104> >.

IPSEN, D. H.; LYKKESFELDT, J.; TVEDEN-NYBORG, P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. **Cell Mol Life Sci**, v. 75, n. 18, p. 3313-3327, Sep 2018. ISSN 1420-9071 (Electronic)

1420-682X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29936596> >.

JAIN, V. et al. Glucose tolerance & insulin secretion & sensitivity characteristics in Indian children with cystic fibrosis: A pilot study. **Indian J Med Res**, v. 146, n. 4, p. 483-488, Oct 2017. ISSN 0971-5916 (Print)

0971-5916 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29434062> >.

KERNER, J.; HOPPEL, C. Fatty acid import into mitochondria. **Biochim Biophys Acta**, v. 1486, n. 1, p. 1-17, Jun 26 2000. ISSN 0006-3002 (Print)

0006-3002 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856709> >.

KIRPICH, I. A.; MCCLAIN, C. J. Probiotics in the treatment of the liver diseases. **J Am Coll Nutr**, v. 31, n. 1, p. 14-23, Feb 2012. ISSN 1541-1087 (Electronic)

0731-5724 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22661622> >.

KIRPICH, I. A.; PARAJULI, D.; MCCLAIN, C. J. Microbiome in NAFLD and ALD. **Clin Liver Dis (Hoboken)**, v. 6, n. 3, p. 55-58, Sep 1 2015. ISSN 2046-2484 (Print)

2046-2484 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26576267> >.

KITADE, H. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments. **Nutrients**, v. 9, n. 4, Apr 14 2017. ISSN 2072-6643 (Electronic)

2072-6643 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28420094> >.

KONG, B. et al. Farnesoid X receptor deficiency induces nonalcoholic steatohepatitis in low-density lipoprotein receptor-knockout mice fed a high-fat diet. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 328, n. 1, p. 116-22, Jan 2009. ISSN 1521-0103 (Electronic)

0022-3565 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948497> >.

LAVINE, J. E. et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: TONIC trial design. **Contemp Clin Trials**, v. 31, n. 1, p. 62-70, Jan 2010. ISSN 1559-2030 (Electronic)

1551-7144 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19761871> >.

LEE, J. H.; FRISO, S.; CHOI, S. W. Epigenetic mechanisms underlying the link between non-alcoholic fatty liver diseases and nutrition. **Nutrients**, v. 6, n. 8, p. 3303-25, Aug 21 2014. ISSN 2072-6643 (Electronic)

2072-6643 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25195642> >.

LEY, R. E. et al. Obesity alters gut microbial ecology. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 102, n. 31, p. 11070-5, Aug 2 2005. ISSN 0027-8424 (Print)

0027-8424 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16033867> >.

LI, Y. et al. Up-regulation of fibroblast growth factor 19 and its receptor associates with progression from fatty liver to hepatocellular carcinoma. **Oncotarget**, v. 7, n. 32, p. 52329-52339, Aug 9 2016. ISSN 1949-2553 (Electronic)

1949-2553 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27447573> >.

LILES, J. T. et al. Fxr Agonism by Gs-9674 Decreases Steatosis and Fibrosis in a Murine Model of Nash. **Journal of Hepatology**, v. 64, n. 2, p. S169, 2016. ISSN 0168-8278. Disponível em: < [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(16\)01682-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(16)01682-2) >. Acesso em: 2019/08/02.

LIU, J. et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. **Nat Med**, v. 15, n. 8, p. 940-5, Aug 2009. ISSN 1546-170X (Electronic)

1078-8956 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19633655> >.

LOGUERCI, C. et al. Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. **J Clin Gastroenterol**, v. 39, n. 6, p. 540-3, Jul 2005. ISSN 0192-0790 (Print)

0192-0790 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15942443> >.

LOOMBA, R. et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. **Hepatology**, v. 56, n. 3, p. 943-51, Sep 2012. ISSN 1527-3350 (Electronic)

0270-9139 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22505194> >.

MACHADO, M.; CORTEZ-PINTO, H. Non-alcoholic steatohepatitis and metabolic syndrome. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 9, n. 5, p. 637-42, Sep 2006. ISSN 1363-1950 (Print)

1363-1950 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912563> >.

MAEDA, N. et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. **Diabetes**, v. 50, n. 9, p. 2094-9, Sep 2001. ISSN 0012-1797 (Print)

0012-1797 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11522676> >.

MARCHESINI, G. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. **Am J Med**, v. 107, n. 5, p. 450-5, Nov 1999. ISSN 0002-9343 (Print)

0002-9343 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569299> >.

MARCHESINI, G. et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. **Hepatology**, v. 37, n. 4, p. 917-23, Apr 2003. ISSN 0270-9139 (Print)

0270-9139 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668987> >.

MARZZOCO, A. **Bioquímica Básica**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

MENCIN, A.; KLUWE, J.; SCHWABE, R. F. Toll-like receptors as targets in chronic liver diseases. **Gut**, v. 58, n. 5, p. 704-20, May 2009. ISSN 1468-3288 (Electronic)

0017-5749 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19359436> >.

MIDDLETON, K. R.; ANTON, S. D.; PERRI, M. G. Long-Term Adherence to Health Behavior Change. **Am J Lifestyle Med**, v. 7, n. 6, p. 395-404, Nov-Dec 2013. ISSN 1559-8276 (Print)

1559-8276 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27547170> >.

MUDALIAR, S. et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, v. 145, n. 3, p. 574-82 e1, Sep 2013. ISSN 1528-0012 (Electronic)

0016-5085 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23727264> >.

MUSSO, G.; GAMBINO, R.; CASSADER, M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Prog Lipid Res**, v. 48, n. 1, p. 1-26, Jan 2009. ISSN 1873-2194 (Electronic)

0163-7827 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18824034> >.

NAGASHIMADA, M.; OTA, T. Role of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease. **IUBMB Life**, v. 71, n. 4, p. 516-522, Apr 2019. ISSN 1521-6551 (Electronic)

1521-6543 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30592129> >.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

NIELSEN, J. Systems Biology of Metabolism. **Annu Rev Biochem**, v. 86, p. 245-275, Jun 20 2017. ISSN 1545-4509 (Electronic)

0066-4154 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28301739> >.

ODEGAARD, J. I.; CHAWLA, A. Mechanisms of macrophage activation in obesity-induced insulin resistance. **Nat Clin Pract Endocrinol Metab**, v. 4, n. 11, p. 619-26, Nov 2008. ISSN 1745-8374 (Electronic)

1745-8366 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18838972> >.

ONO, M.; SAIBARA, T. Clinical features of nonalcoholic steatohepatitis in Japan: Evidence from the literature. **J Gastroenterol**, v. 41, n. 8, p. 725-32, Aug 2006. ISSN 0944-1174 (Print)

0944-1174 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988759> >.

PARADIES, G. et al. Oxidative stress, cardiolipin and mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 39, p. 14205-18, Oct 21 2014. ISSN 2219-2840 (Electronic)

1007-9327 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25339807> >.

PETROSILLO, G. et al. Mitochondrial dysfunction in rat with nonalcoholic fatty liver Involvement of complex I, reactive oxygen species and cardiolipin. **Biochim Biophys Acta**, v. 1767, n. 10, p. 1260-7, Oct 2007. ISSN 0006-3002 (Print)

0006-3002 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17900521> >.

PHILLIPS, K. A. et al. Making genomic medicine evidence-based and patient-centered: a structured review and landscape analysis of comparative effectiveness research. **Genet Med**, v. 19, n. 10, p. 1081-1091, Oct 2017. ISSN 1530-0366 (Electronic)

1098-3600 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28406488> >.

PORTELA-CIDADE, J. P. et al. Systematic review of the relation between intestinal microbiota and toll-like receptors in the metabolic syndrome: What do we know so far?. **GE Port J Gastroenterol**, v.22, n.6, p. 240–258, 2015 Aug 2015. ISSN 2886-8416 (Electronic)

1558-0162 (Linking). Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28868416>>

PROMRAT, K. et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology**, v. 51, n. 1, p. 121-9, Jan 2010. ISSN 1527-3350 (Electronic)

0270-9139 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19827166> >.

RAICHUR, S. et al. CerS2 Haploinsufficiency Inhibits beta-Oxidation and Confers Susceptibility to Diet-Induced Steatohepatitis and Insulin Resistance. **Cell Metab**, v. 20, n. 5, p. 919, Nov 4 2014. ISSN 1932-7420 (Electronic)

1550-4131 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29665397> >.

RATZIU, V.; CALDWELL, S.; NEUSCHWANDER-TETRI, B. A. Therapeutic trials in nonalcoholic steatohepatitis: insulin sensitizers and related methodological issues. **Hepatology**, v. 52, n. 6, p. 2206-15, Dec 2010. ISSN 1527-3350 (Electronic)

0270-9139 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21105109> >.

RATZIU, V. et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha and -delta, Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. **Gastroenterology**, v. 150, n. 5, p. 1147-1159 e5, May 2016. ISSN 1528-0012 (Electronic)

0016-5085 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26874076> >.

REAVEN, G. M.; CHEN, Y. D. Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes. **Diabetes Metab Rev**, v. 4, n. 7, p. 639-52, Nov 1988. ISSN 0742-4221 (Print)

0742-4221 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3069396> >.

REPANA, D.; ROSS, P. Targeting FGF19/FGFR4 Pathway: A Novel Therapeutic Strategy for Hepatocellular Carcinoma. **Diseases**, v. 3, n. 4, p. 294-305, Oct 28 2015. ISSN 2079-9721 (Print)

2079-9721 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28943626> >.

RITTER, J. M.; RANG, H. P.; DALE, M. M. **Rang & Dale Farmacologia**. 8 ed. Rio de Janeiro: ELSEVIER (MEDICINA), 2016. ISBN 9788535283433. Disponível em: < <https://books.google.com.br/books?id=FT5pswEACAAJ> >.

SANYAL, A. J. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. **N Engl J Med**, v. 362, n. 18, p. 1675-85, May 6 2010. ISSN 1533-4406 (Electronic)

0028-4793 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427778> >.

SATAPATHY, S. K.; SANYAL, A. J. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Semin Liver Dis**, v. 35, n. 3, p. 221-35, Aug 2015. ISSN 1098-8971 (Electronic)

0272-8087 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378640> >.

SILVERTHORN, D. U. **Fisiologia Humana - Uma Abordagem Integrada**. 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

STAELS, B. et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology**, v. 58, n. 6, p. 1941-52, Dec 2013. ISSN 1527-3350 (Electronic)

0270-9139 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23703580> >.

TARANTINO, G.; FINELLI, C. Pathogenesis of hepatic steatosis: the link between hypercortisolism and non-alcoholic fatty liver disease. **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 40, p. 6735-43, Oct 28 2013. ISSN 2219-2840 (Electronic)

1007-9327 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24187449> >.

TILG, H. The role of cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. **Dig Dis**, v. 28, n. 1, p. 179-85, 2010. ISSN 1421-9875 (Electronic)

0257-2753 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20460908> >.

TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. **Mol Med**, v. 14, n. 3-4, p. 222-31, Mar-Apr 2008. ISSN 1076-1551 (Print)

1076-1551 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235842> >.

TOMLINSON, E. et al. Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor-19 display increased metabolic rate and decreased adiposity. **Endocrinology**, v. 143, n. 5, p. 1741-7, May 2002. ISSN 0013-7227 (Print)

0013-7227 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11956156> >.

UYEDA, K.; YAMASHITA, H.; KAWAGUCHI, T. Carbohydrate responsive element-binding protein (ChREBP): a key regulator of glucose metabolism and fat storage. **Biochem Pharmacol**, v. 63, n. 12, p. 2075-80, Jun 15 2002. ISSN 0006-2952 (Print)

0006-2952 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12110366> >.

VOET, D.; VOET, J. G.; TRADUTORES, V. **Bioquímica**. Artmed, 2013. ISBN 9788582710043. Disponível em: < <https://books.google.com.br/books?id=uKgxmWEACAAJ> >.

WETTSTEIN, G. et al. The new-generation pan-peroxisome proliferator-activated receptor agonist IVA337 protects the liver from metabolic disorders and fibrosis. **Hepatol Commun**, v. 1, n. 6, p. 524-537, Aug 2017. ISSN 2471-254X (Electronic)

2471-254X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29404476> >.

WIERZBICKI, A. S.; OBEN, J. Nonalcoholic fatty liver disease and lipids. **Curr Opin Lipidol**, v. 23, n. 4, p. 345-52, Aug 2012. ISSN 1473-6535 (Electronic)

0957-9672 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22617751> >.

XU, F.; ZHANG, C.; GRAVES, D. T. Abnormal cell responses and role of TNF-alpha in impaired diabetic wound healing. **Biomed Res Int**, v. 2013, p. 754802, 2013. ISSN 2314-6141 (Electronic). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23484152> >.

YATSUJI, S. et al. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 24, n. 2, p. 248-54, Feb 2009. ISSN 1440-1746 (Electronic)

0815-9319 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19032450> >.

YKI-JARVINEN, H. Fat in the liver and insulin resistance. **Ann Med**, v. 37, n. 5, p. 347-56, 2005. ISSN 0785-3890 (Print)

0785-3890 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16179270> >.

ZHOU, M. et al. Engineered FGF19 eliminates bile acid toxicity and lipotoxicity leading to resolution of steatohepatitis and fibrosis in mice. **Hepatol Commun**, v. 1, n. 10, p. 1024-1042, Dec 2017. ISSN 2471-254X (Electronic)

2471-254X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29404440> >.

ANEXO(S)

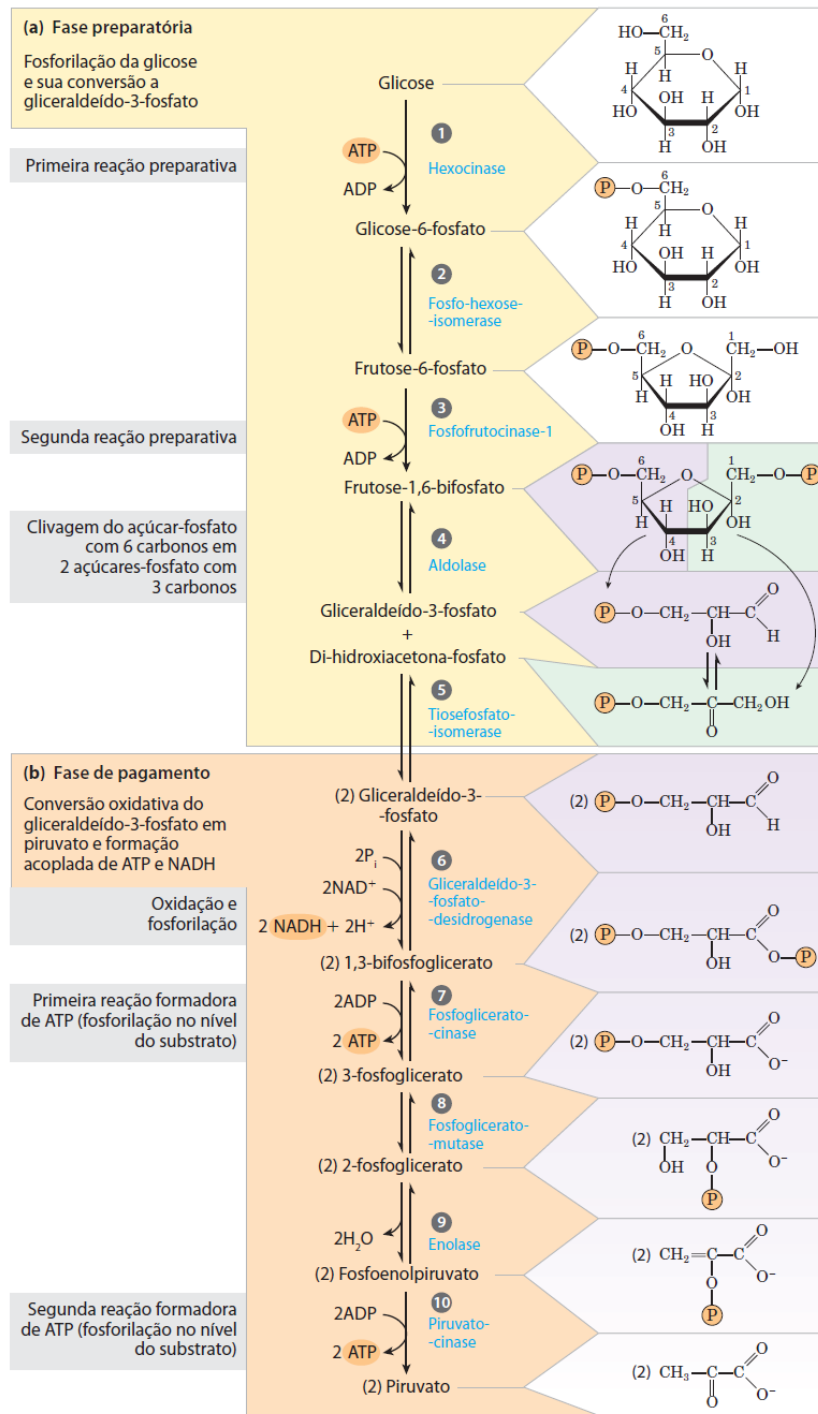


Figura A1: As duas fases da glicólise. Para cada molécula de glicose que passa pela fase preparatória (a), duas moléculas de gliceraldeído-3-fosfato são formadas; as duas passam pela fase de pagamento (b). O piruvato é o produto final da segunda fase da glicólise. Para cada molécula de glicose, dois ATP são consumidos na fase preparatória e quatro ATP são produzidos na fase de pagamento, dando um rendimento líquido de dois ATP por molécula de glicose convertida em piruvato. As reações numeradas correspondem aos títulos numerados discutidos no texto. Lembre-se que cada grupo fosforil, representado aqui como P, possui duas cargas negativas ($-PO_3^{2-}$) (NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014).

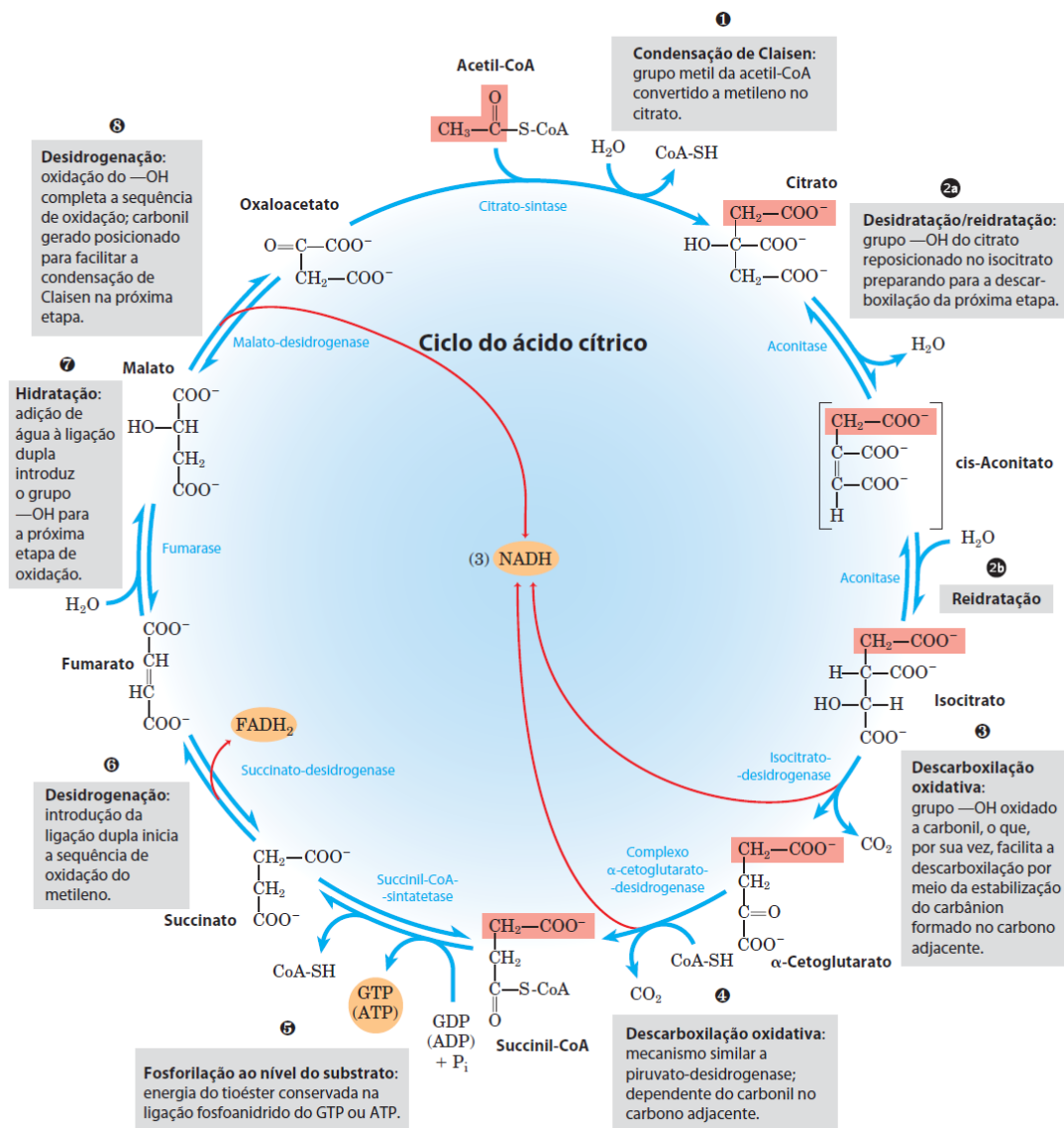


Figura A2: Reações do ciclo do ácido cítrico. Os átomos de carbono sombreados em cor salmão são aqueles derivados do acetato da acetil-CoA durante a primeira rodada do ciclo; estes não são os carbonos liberados na forma de CO₂ durante a primeira rodada. Observe que, no succinato e no fumarato, o grupo de dois carbonos derivado do acetato não pode mais ser especificamente indicado; como succinato e fumarato são moléculas simétricas, C-1 e C-2 são indistinguíveis de C-4 e C-3. O número ao lado de cada etapa de reação corresponde a um tópico numerado nas p. 640-647. As setas em vermelho mostram onde a energia é conservada pela transferência de elétrons ao FAD ou NAD¹, formando FADH₂ ou NADH 1 H¹. As etapas 1, 3 e 4 são essencialmente irreversíveis na célula; todas as outras etapas são reversíveis. O nucleosídeo trifosfatado produzido na etapa 5 pode ser tanto ATP quanto GTP, dependendo da isoenzima de succinil-CoA-sintetase que está catalisando a reação (NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014).

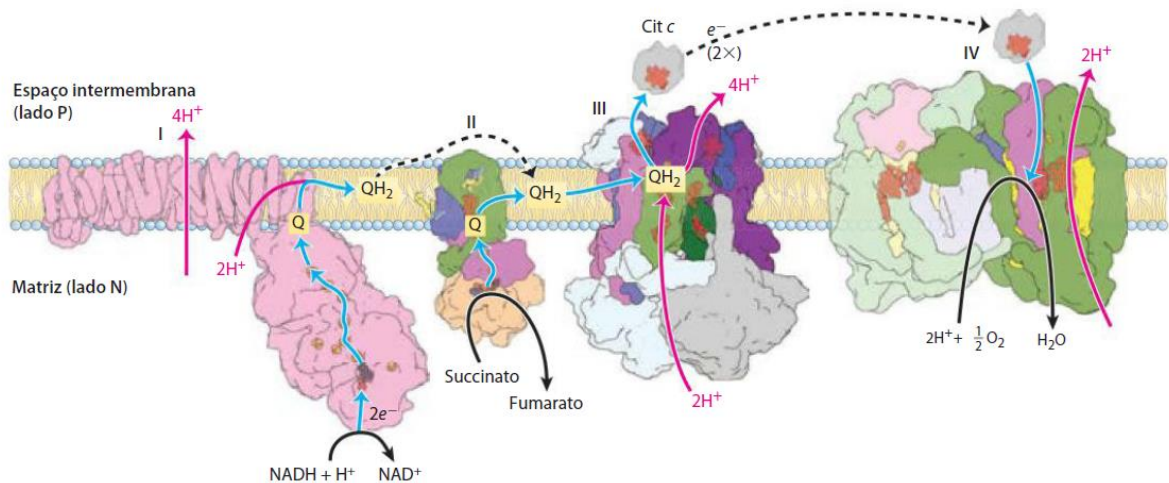


Figura A3: Resumo do fluxo de elétrons e prótons pelos quatro complexos da cadeia respiratória. Os elétrons chegam à Q por meio dos complexos I e II. A Q reduzida (QH₂) serve como carregador móvel de elétrons e prótons. Ela passa elétrons ao complexo III, que os passa a outro elemento móvel de ligação, o citocromo c. O complexo IV então transfere elétrons do citocromo c reduzido ao O₂. O fluxo de elétrons pelos complexos I, III e IV é acompanhado pelo fluxo de prótons da matriz ao espaço intermembrana. Lembre-se de que os elétrons da β-oxidação de ácidos graxos também podem entrar na cadeia respiratória por meio de Q (ver Figura 19- 8). As estruturas mostradas aqui são de várias fontes: complexo I, *Thermus thermophilus* (PDB ID 3M95); complexo II, coração porcino (PDB ID 1ZOY); complexo III, coração bovino (PDB ID 1BGY); citocromo c, coração equino (PDB ID 1HRC); complexo IV, coração bovino (PDB ID 1OCC) (NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014).

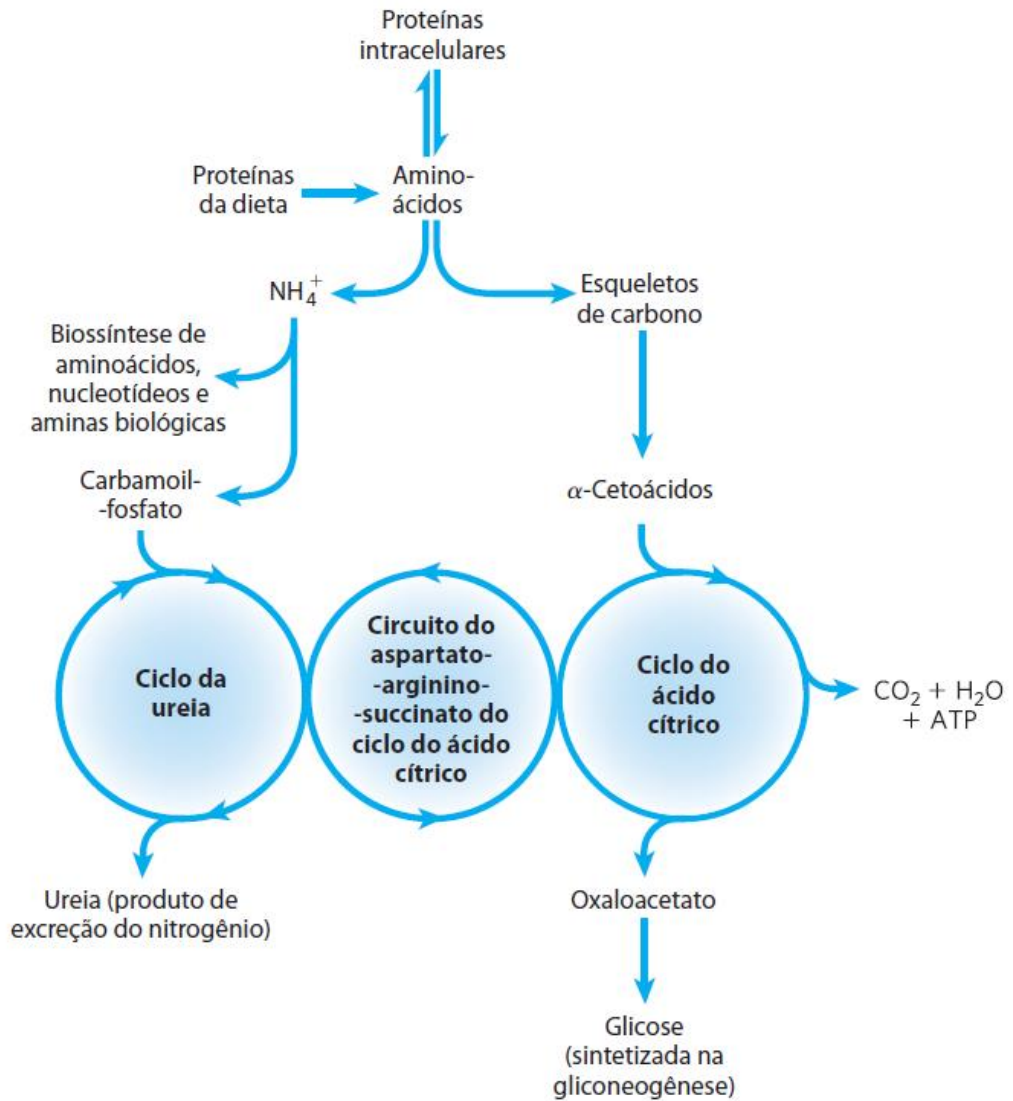


Figura A4: Visão geral do catabolismo dos aminoácidos nos mamíferos. Os grupos amino e os esqueletos de carbono tomam vias separadas, porém interconectadas (NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014).

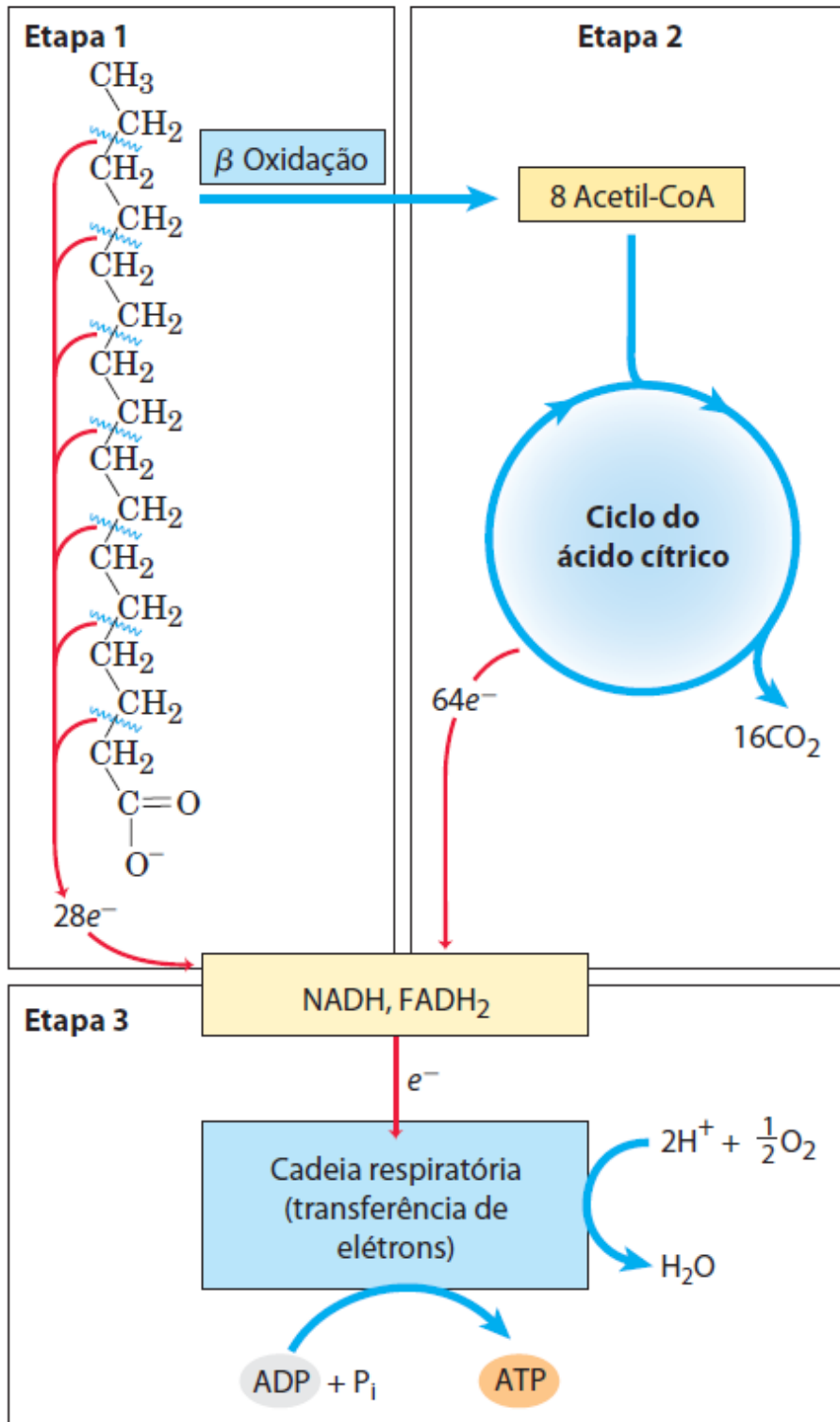


Figura A5: Etapas da oxidação de ácidos graxos. Etapa 1: Um ácido graxo de cadeia longa é oxidado para produzir resíduos de acetil na forma de acetil-CoA. Esse processo é chamado de β -oxidação. Etapa 2: Os grupos acetil são oxidados a CO₂ no ciclo do ácido cítrico. Etapa 3: Os elétrons derivados das oxidações das etapas 1 e 2 passam ao O₂ por meio da cadeia respiratória mitocondrial, fornecendo a energia para a síntese de ATP por fosforilação oxidativa (NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014).

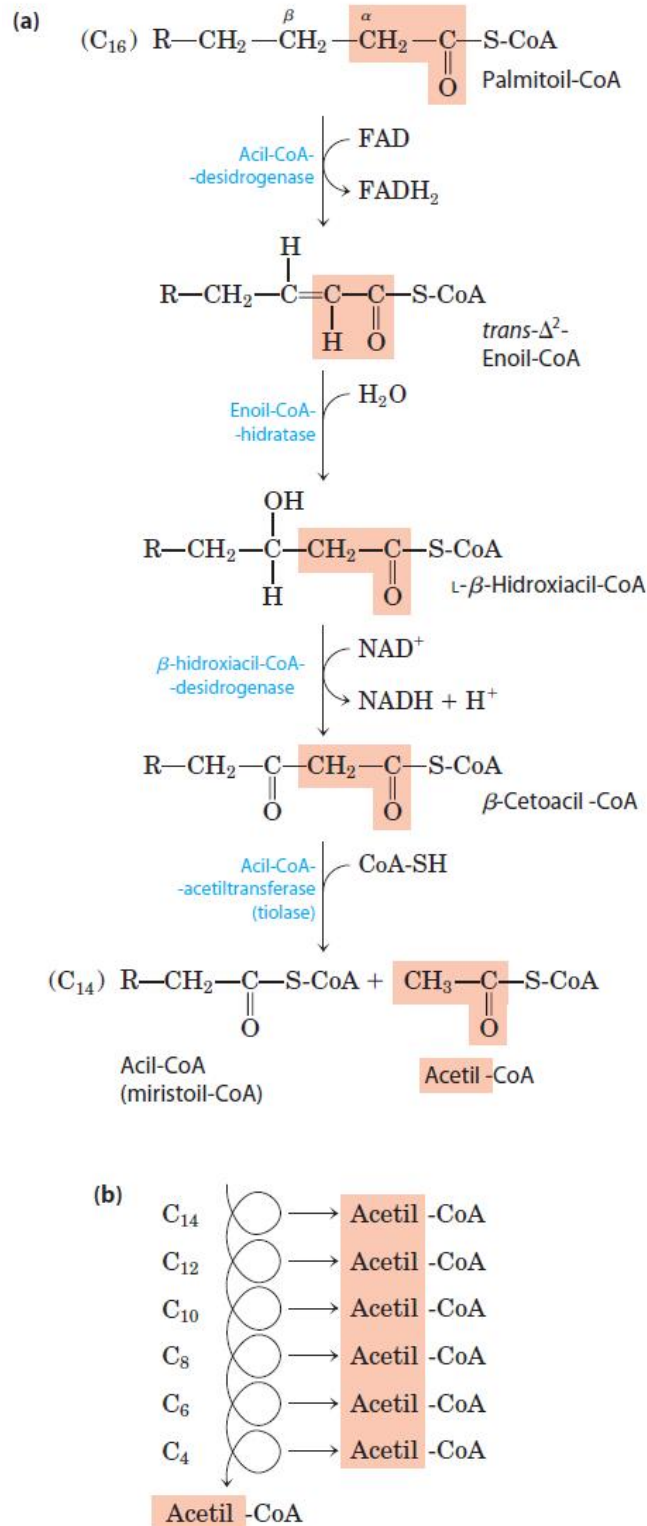


Figura A6: A via da β -oxidação. (a) Em cada passagem por essa sequência de quatro passos, um resíduo acetil (sombreado em cor salmão) é removido na forma de acetil-CoA da extremidade carboxílica da cadeia acil graxo – nesse exemplo, o palmitato (C_{16}), que entra como palmitoil-CoA. (b) Mais seis passagens pela via produzem mais sete moléculas de acetil-CoA, a sétima vinda dos dois últimos átomos de carbono da cadeia de 16 carbonos. Oito moléculas de acetil-CoA são formadas no total (NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014).

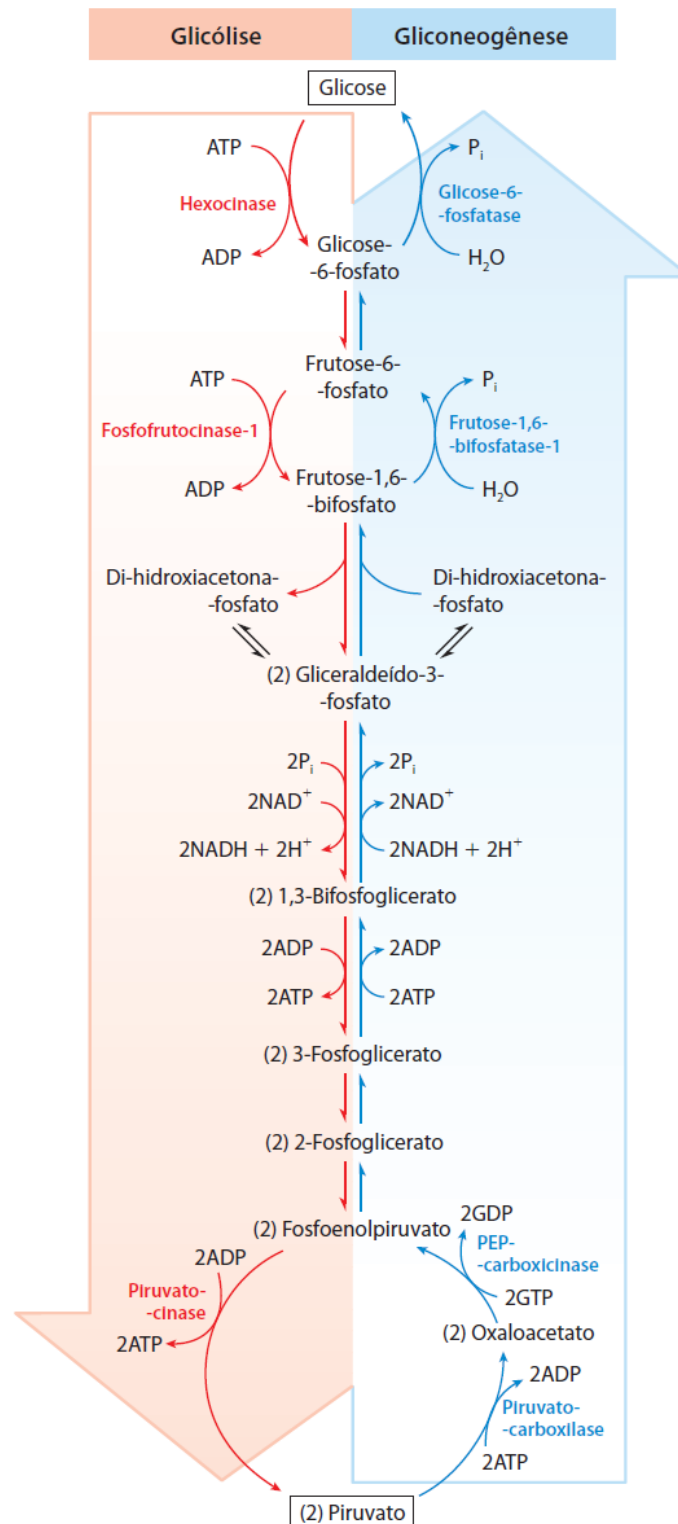


Figura A7: Vias opostas da glicólise e da gliconeogênese em fígado de rato. As reações da glicólise estão do lado esquerdo, em vermelho; a via oposta, a gliconeogênese, está mostrada do lado direito, em azul. Os principais pontos de regulação da gliconeogênese representados aqui são discutidos posteriormente neste capítulo e em detalhe no Capítulo 15. A Figura 14-20 ilustra uma rota alternativa para a produção de oxaloacetato na mitocôndria (NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014).