

2.º CICLO
NUTRIÇÃO CLÍNICA

Avaliação do impacto de uma dieta hipoenergética cetogénica *versus* uma dieta hipoenergética não cetogénica na Esteatose Hepática Não-Alcoólica em pacientes obesas

Patrícia Isabel Cardoso Meira

M

2023



Avaliação do impacto de uma dieta hipoenergética cetogénica versus uma dieta hipoenergética não cetogénica na Esteatose Hepática Não-Alcoólica em pacientes obesas

Evaluation of the impact of low-energy ketogenic diet versus a low-energy non-ketogenic diet on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in obese patients

Patrícia Isabel Cardoso Meira

Faculdade de Ciências de Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Trabalho de investigação desenvolvido no Centro de Responsabilidade Integrado de Obesidade e no Serviço de Gastroenterologia do Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães.

Trabalho realizado sob a orientação de:

**Professora Doutora Maria Flora Ferreira Sampaio de Carvalho
Correia**

E sob coorientação de:

Prof. Doutor Bruno Miguel Paz Mendes de Oliveira

E:

Dr.^a Lília Mónica Bastos Figueiredo

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Nutrição Clínica apresentada à Faculdade de Ciências de Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

2023

*“Antes de curar alguém, pergunta-lhe se está disposto a desistir das coisas que
o fizeram adoecer.”*

Hipócrates

Agradecimentos

À minha orientadora, **Professora Doutora Flora Correia**, por todo o apoio, disponibilidade e paciência que demonstrou ao longo de todo o meu percurso académico. A professora foi a mente por detrás deste trabalho. Agradeço-lhe o facto de ter acreditado em mim, dando-me a oportunidade de realizar este estudo consigo. Obrigada por me ter tornado uma melhor profissional, mas o mais importante, um melhor ser humano. Será sempre o meu maior exemplo na Nutrição Clínica.

Ao meu coorientador, **Prof. Bruno Oliveira**, por todo o apoio, simpatia, disponibilidade constante e pela valiosa ajuda e revisão no tratamento estatístico dos dados. O Prof. Bruno marca positivamente o percurso académico de qualquer aluno da FCNAUP. Tenho muito orgulho em ser sua aluna e orientanda.

À minha coorientadora, **Dr.^a Lília Figueiredo**, por todo o apoio, pela disponibilidade incondicional (mesmo fora de horas) e pela importante ajuda a encontrar soluções no meio de vários problemas que foram surgindo na realização deste trabalho. Agradeço-lhe muito por ter aceitado este desafio, que sei que não foi fácil (eu sei que reclamo muito). Obrigada por ter sido um pilar para mim durante todo este processo. Estou-lhe eternamente grata porque sem o seu constante apoio este trabalho não se teria realizado.

À minha coorientadora não oficial, **Dr.^a Ana Ribeiro**, por todo apoio a nível profissional e pessoal, companheirismo e pela disponibilidade constante para me ajudar a resolver qualquer problema que tenha surgido. Obrigada pela paciência em aturar todos os meus devaneios de insegurança, as minhas preocupações e as

minhas reclamações. A Dr.^a Ana tem sempre uma palavra amiga e bons conselhos para dar.

Ao **Prof. Doutor José Cotter**, diretor do Serviço de Gastroenterologia do HSOG, pela autorização concedida para a realização deste trabalho, e em especial à **Dr.^a Joana Magalhães**, à **Dr.^a Ana Isabel Ferreira** e ao **Dr. Tiago Lima Capela**, uma equipa excecional de profissionais de saúde, que me receberam e integraram na equipa. Foi um prazer poder trabalhar e aprender convosco!

Ao **Dr. Rui Pinto**, assistente graduado de Cirurgia Geral e diretor do Centro de Responsabilidade Integrado de Obesidade do HSOG, pela autorização concedida para a realização deste trabalho e pela contribuição e entusiasmo que demonstrou por este trabalho.

À **Dr.^a Fátima Fonseca**, diretora do Serviço de Nutrição e Alimentação do HSOG, pela autorização concedida para a realização deste trabalho e pelos conselhos, ajuda e apoio que sempre me ofereceu, tanto a nível profissional como pessoal. Às minhas colegas **Dr.^a Filipa Ribeiro** e **Tânia Gonçalves**, pelo apoio e companheirismo.

Ao **Dr. Washington Costa**, assistente graduado de Cirurgia Geral e profissional integrado no Centro de Responsabilidade Integrado de Obesidade do HSOG, pela disponibilidade constante, apoio e auxílio na concretização deste trabalho.

À **Sr.^a Enfermeira Elsa Costa**, enfermeira chefe do serviço de Medicina do HSOG, e à **Sr.^a Enfermeira Carolina Martinho**, enfermeira responsável pelo serviço de Medicina Piso 9 ala A e pela UAVC/UCIM do HSOG, pela autorização concedida para a realização deste trabalho, e em especial à equipa de enfermagem da consulta

externa do HSOG, nomeadamente a **Sr.^a Enf. Ana Pinheiro**, a **Sr.^a Enf. Sónia Machado**, a **Sr.^a Enf. Cláudia Pinheiro**, a **Sr.^a Enf. Fernanda Santos** e **Sr.^a Enf. Isabelle Martins**, pela ajuda e disponibilidade que sempre demonstraram no decorrer do trabalho. Obrigada pela maneira como me acolheram, sempre com um sorriso e palavras amigas (mesmo quando eu vos ia chatear às 08h00).

À **Sr.^a Enfermeira Beatriz Reis**, enfermeira chefe do serviço de internamento do piso 8 ala B do HSOG, pela autorização concedida para a realização deste trabalho, e, em especial, à **sua equipa de enfermagem**, pela disponibilidade e ajuda na realização deste trabalho.

À **Carla Martins** e à **Francina Gonçalves**, assistentes administrativas do serviço de Cirurgia Geral do HSOG, pela paciência em aturar os meus desabafos e pela disponibilidade que sempre tiveram, mesmo quando estavam atoladas de trabalho.

À **Dr.^a Maria João Azevedo**, diretora do Serviço de Medicina Física e de Reabilitação do HSOG, pela cedência do equipamento e instalações do seu serviço para a realização deste trabalho.

A todas as **Participantes**, sem as quais não seria possível a concretização deste trabalho.

Por fim, mas não necessariamente por último, à minha **mãe, irmã, ao meu afilhado, ao meu namorado** e aos meus amigos, em especial à **Lúcia** e à **Verónica**, que sempre me deram força para eu não desistir e por me aturarem durante todo este processo.

Esta dissertação é o resultado de um enorme trabalho de equipa.

A todos vós, o meu mais sincero obrigada!

Resumo

Introdução: Estima-se que a prevalência global da Doença do Fígado Gordo Não-Alcoólico (NAFLD) na população adulta seja de 32%, sendo que em indivíduos com obesidade esta possa atingir os 90%. A perda ponderal é recomendada aos pacientes com excesso de peso para o tratamento desta patologia hepática. Tem sido demonstrado que as dietas cetogénicas também são eficazes na redução da esteatose hepática (EH), pelo menos num curto espaço de tempo.

Objetivo: Avaliar e comparar a eficácia da dieta hipoenergética cetogénica (DHC) com a dieta hipoenergética não cetogénica (DHNC) na redução da EH não-alcoólica em pacientes com obesidade.

Materiais e Métodos: Foram recrutadas pacientes do sexo feminino com NAFLD, candidatas a cirurgia bariátrica. Inicialmente, procedeu-se à recolha de dados sociodemográficos e bioquímicos, e à realização da avaliação antropométrica e da composição corporal. A EH foi avaliada com recurso a dois exames não-invasivos: a ecografia abdominal, utilizando o *Ultrasonographic Fatty Liver Indicator* (US-FLI) e a elastografia hepática transitória, por meio do Parâmetro de Atenuação Controlada (CAP). A cada participante foi atribuída aleatoriamente uma DHNC ou uma DHC, que tiveram de cumprir durante duas semanas. Durante esse período, as participantes foram contactadas por via telefónica semanalmente.

Após o término da intervenção alimentar, foram recolhidos novamente os dados bioquímicos, antropométricos e de composição corporal e reavaliada a EH. Foi solicitado a cada participante para avaliar a dificuldade do cumprimento do plano alimentar (escala tipo Likert) e reportar a sintomatologia percecionada durante a intervenção.

Resultados: Nas 21 participantes, verificou-se uma perda ponderal de 4,3% ($-4,8 \pm 1,35$ kg na DHNC e $-5,3 \pm 1,46$ kg na DHC, $p=0,423$), sendo que as participantes do grupo da DHC reportaram mais dificuldade no cumprimento da dieta ($p=0,008$). Observou-se uma diminuição do CAP ajustado de 11,0% na DHC ($295,4 \pm 25,5$ dB/m para $261,7 \pm 38,6$ dB/m) e de 9,7% na DHNC ($279,8 \pm 31,3$ dB/m para $252,8 \pm 53,3$ dB/m). A DHNC reduziu significativamente o *score* do US-FLI. Com base nos valores do CAP, verificou-se que 62% da amostra total reduziu a gravidade da EH (70% na DHC e 55% na DHNC). Não se constatou diferença entre as duas intervenções no que concerne aos parâmetros antropométricos e de composição corporal e no impacto na EH.

Conclusão: Uma dieta hipoenergética com ou sem restrição em hidratos de carbono, implementada durante duas semanas, é efetiva na redução da EH.

Palavras-Chave

Esteatose Hepática, Dieta cetogénica, Dieta hipoenergética, Hidratos de Carbono, CAP.

Abstract

Introduction: The global prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in adults is estimated to be 32%, and in obese individuals, it can be as high as 90%. Weight loss is recommended for overweight patients for the treatment of this hepatic disease. Ketogenic diets have also shown to be effective in reducing hepatic steatosis (HS), at least over a short period of time.

Aim: To evaluate and to compare the effectiveness of the low-energy ketogenic diet (LEKD) with the low-energy non-ketogenic diet (LENKD) in reducing non-alcoholic HS in obese patients.

Materials and Methods: Female patients with NAFLD, who were candidates for bariatric surgery, were recruited. Sociodemographic and biochemical data were initially collected, and anthropometric and body composition assessments were conducted. HS was assessed using two non-invasive tests: abdominal ultrasound using the Ultrasonographic Fatty Liver Indicator (US-FLI) and transient liver elastography using the Controlled Attenuation Parameter (CAP). Each participant was randomly assigned to follow either a LENKD or a LEKD for two weeks. During this period, the participants were contacted by telephone every week.

After the end of the dietary intervention, biochemical, anthropometric and body composition data were collected again, and HS was re-assessed. Each participant was asked to assess the difficulty they encountered in adhering to the diet plan (Likert scale) and to report any symptoms they had experienced during the intervention.

Results: Among the 21 participants, there was a weight loss of 4.3% (-4.8 ± 1.35 kg in the LENKD group and -5.3 ± 1.46 kg in the LEKD group, $p=0,423$). Participants in the LEKD group reported a higher level of difficulty in adhering to the

diet ($p=0.008$). There was a decrease in adjusted CAP of 11.0 % in the LEKD group (from 295.4 ± 25.5 dB/m to 261.7 ± 38.6 dB/m) and 9.6% in the LENKD group (from 279.8 ± 31.3 dB/m to 252.8 ± 53.3 dB/m). LENKD significantly reduced the US-FLI score. According to the CAP values, 62% of the total sample showed a reduction in HS severity (70% in the LEKD group and 55% in the LENKD group). There were no differences between the two interventions in anthropometric and body composition parameters or their impact on HS.

Conclusion: A low-energy diet, with or without carbohydrate restriction, effectively reduces HS when implemented for two weeks.

Keywords

Hepatic Steatosis, ketogenic diet, Low-energy diet, Carbohydrates, CAP.

Índice

Agradecimentos	5
Resumo	9
Abstract	11
Lista de Figuras	17
Lista de Tabelas.....	19
Lista de Acrónimos e Abreviaturas	21
Enquadramento teórico	23
1. Doença do Fígado Gordo Não-Alcoólico.....	25
1.1 Definição e epidemiologia.....	25
1.2 Doença do Fígado Gordo Associada à Disfunção Metabólica (MAFLD) ..	26
1.3 Fisiopatologia	27
2. Impacto da NAFLD na Cirurgia Bariátrica.....	30
3. Abordagem terapêutica da NAFLD.....	31
3.1 Distribuição dos macronutrientes.....	32
Objetivo	33
Material e Métodos	35
1. Amostra.....	37
1.1 Consumo de bebidas alcoólicas.....	37
2. Procedimentos.....	37
2.1 Questões éticas e legais	37

2.2	Intervenção.....	38
3.	Análise estatística	43
	Resultados	45
1.	Caracterização inicial da amostra	47
2.	Caracterização das intervenções alimentares	49
3.	Dieta hipopérgica não cetogénica	50
4.	Dieta hipopérgica cetogénica	54
5.	Comparação entre grupos de intervenção	58
	Discussão	63
1.	Características sociodemográficas e atividade física	65
2.	Esteatose hepática e hepatomegalia.....	65
3.	Parâmetros antropométricos	69
4.	Parâmetros bioquímicos	71
4.1	Função hepática	71
4.2	Perfil lipídico	72
4.3	Glicose e cetonemia	72
5.	Intervenções alimentares: adesão, desistências e dificuldade.....	73
6.	Limitações do estudo.....	73
7.	Trabalho futuro	74
	Considerações finais.....	75
	Referências Bibliográficas	79

Anexos	91
Anexo A.....	93
Anexo B.....	95

Lista de Figuras

Figura 1- Fluxograma dos critérios de diagnóstico para a MAFLD.	27
Figura 2 - Mecanismos para a acumulação de TG intra-hepáticos.	30
Figura 3 - Resumo esquematizado das duas fases da investigação.....	38
Figura 4 - Caracterização e comparação do parâmetro de atenuação controlada ajustado pré (T0) vs. pós-intervenção (T1)	52
Figura 5 -Caracterização e comparação do parâmetro de atenuação controlada ajustado pré (T0) vs. pós-intervenção (T1)	56
Figura 6 - Mudança do peso corporal e da composição corporal, em percentagem, após duas semanas com a DHNC e a DHC.	59

Lista de Tabelas

Tabela 1- Domínios avaliados e intervalos de referência dos parâmetros bioquímicos.	39
Tabela 2 - Caracterização e comparação dos parâmetros antropométricos e de composição corporal pré-intervenção (T0)	48
Tabela 3 - Classificação e comparação da atividade física, por níveis de atividade física, de acordo com o IPAQ Research Committee	49
Tabela 4 - Caracterização e comparação do nível de escolaridade	49
Tabela 5 - Caracterização e comparação da composição nutricional das intervenções alimentares.....	50
Tabela 6 - Caracterização e comparação dos parâmetros antropométricos e de composição corporal pré (T0) vs. pós-intervenção (T1).....	50
Tabela 7 - Caracterização e comparação dos parâmetros bioquímicos pré (T0) vs. pós-intervenção (T1)	51
Tabela 8 - Caracterização e comparação do grau de esteatose hepática pré (T0) vs. pós-intervenção (T1), segundo o valor do CAP	52
Tabela 9 - Caracterização e comparação do diâmetro crânio-caudal das participantes com e sem hepatomegalia pré (T0) vs. pós-intervenção (T1)	53
Tabela 10 - Caracterização e comparação do score US-FLI pré (T0) vs. pós-intervenção (T1)	53
Tabela 11- Caracterização e comparação do grau de esteatose hepática pré (T0) vs. pós-intervenção (T1), segundo o score US-FLI	54
Tabela 12 - Caracterização e comparação dos parâmetros antropométricos e de composição corporal pré (T0) vs. pós-intervenção (T1).....	54

Tabela 13 - Caracterização e comparação dos parâmetros bioquímicos pré (T0) vs. pós-intervenção (T1)	55
Tabela 14 - Caracterização e comparação do grau de esteatose hepática pré (T0) vs. pós-intervenção (T1), segundo o valor do CAP	56
Tabela 15- Caracterização e comparação do diâmetro crânio-caudal das participantes com e sem hepatomegalia pré (T0) vs. pós-intervenção (T1)	57
Tabela 16 - Caracterização e comparação do score US-FLI pré (T0) vs. pós-intervenção (T1)	57
Tabela 17 - Caracterização e comparação do grau de esteatose hepática pré (T0) vs. Pós-intervenção (T1), segundo o score US-FLI	58
Tabela 18- Caracterização e comparação da variação dos parâmetros antropométricos e de composição corporal entre grupos de intervenção.....	58
Tabela 19 - Caracterização e comparação da variação dos parâmetros bioquímicos entre grupos de intervenção	59
Tabela 20- Caracterização e comparação da variação dos parâmetros avaliados na elastografia hepática transitória entre grupos de intervenção	60
Tabela 21- Caracterização e comparação da variação do diâmetro crânio-caudal das participantes com ou sem hepatomegalia entre grupos de intervenção.....	60
Tabela 22- Caracterização e comparação da do score US-FLI entre grupos de intervenção	60

Lista de Acrónimos e Abreviaturas

AG - Ácidos Gordos

ACT - Água Corporal Total

ALT - Alanina Aminotransferase

Apo B100 - Apolipoproteína B100

AST - Aspartato Aminotransferase

CAP - Parâmetro de Atenuação Controlada

CAPa - Parâmetro de Atenuação Controlada Ajustado

CB - Cirurgia Bariátrica

ChREBP - Proteína de ligação do elemento de resposta aos hidratos de carbono

c-LDL - Colesterol das Lipoproteínas de Alta Densidade

c-HDL - Colesterol das Lipoproteínas de Baixa Densidade

CPT1 - Carnitina palmitoiltransferase 1

CT - Colesterol Total

DC - Dieta cetogénica

DHC - Dieta Hipoenérgica Cetogénica

DHNC - Dieta Hipoenérgica Não Cetogénica

DNL - Lipogénese *De Novo*

DM2 - Diabetes *Mellitus* tipo 2

EH - Esteatose Hepática

ERAS - *Enhanced Recovery After Surgery*

FH - Fibrose Hepática

¹H-MRS - Espectroscopia por ressonância magnética de prótons

HC - Hidratos de Carbono

HSOG - Hospital da Senhora da Oliveira - Guimarães

IMC - Índice de Massa Corporal

IPAQ -SF - Questionário Internacional de Atividade física - Versão Curta

MAFLD - Doença do Fígado Gordo Associada à Disfunção Metabólica

MIG - Massa Isenta de Gordura

MG - Massa Gorda

MTP - Proteína de transferência de triglicerídeos microsomal

NAFL - Esteatose Hepática Não-Alcoólica

NAFLD - Doença do Fígado Gordo Não-Alcoólico

NASH - Esteatohepatite Não-Alcoólica

pa - Perímetro da Anca

pc - Perímetro da Cintura

RCA - Razão Cintura/Anca

RI - Resistência à Insulina

SM - Síndrome Metabólica

SREBP-1c - Proteína 1c de ligação ao elemento de regulação dos esteróis

TA - Tecido Adiposo

TE - Elastografia Hepática Transitória

TG -Triglicerídeos

US-FLI - *Ultrasonographic Fatty Liver Indicator*

VET - Valor Energético Total

VLDL - Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade

Enquadramento teórico



1. Doença do Fígado Gordo Não-Alcoólico

1.1 Definição e epidemiologia

A Doença do Fígado Gordo Não-Alcoólico (NAFLD) engloba um espectro de patologias hepáticas que vão desde a Esteatose Hepática Não-Alcoólica (NAFL), definida pela acumulação excessiva de gordura em, pelo menos, 5% dos hepatócitos sem evidência de dano hepatocelular, à Esteatohepatite Não-Alcoólica (NASH), caracterizada pela presença de esteatose hepática (EH) e por uma reação inflamatória com lesão no hepatócito (balonização), com ou sem fibrose, que pode progredir para formas mais graves da doença hepática, como a cirrose e o carcinoma hepatocelular^(1, 2).

O diagnóstico da NAFLD é efetuado pela presença de EH, através de métodos imagiológicos ou histológicos, e pela ausência de causas secundárias, tais como, a ingestão significativa de álcool ($\geq 20\text{g/dia}$ para as mulheres e $\geq 30\text{g/dia}$ para os homens) e o uso prolongado de medicação esteatogénica, entre outros^(1, 2).

Estima-se que a prevalência global da NAFLD na população adulta seja de 32%⁽³⁾ e que a sua incidência tenha aumentado 95,4% nas últimas três décadas⁽⁴⁾. Na Europa, cerca de 24% dos adultos apresentaram NAFLD, no período entre 2016 e 2019⁽⁵⁾. A prevalência da NAFLD é maior em determinadas regiões do mundo^(6, 7) e em alguns grupos populacionais, tais como nos obesos⁽⁵⁻⁷⁾ e nos indivíduos com Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2)⁽⁵⁻⁹⁾. Na maior parte dos casos, a NAFLD está associada à síndrome metabólica (SM) e seus componentes (obesidade central, dislipidemia aterogénica, hiperglicemia/resistência à insulina (RI) e hipertensão arterial), sendo frequentemente referida como a sua manifestação hepática^(10, 11). A obesidade é o fator de risco mais comum para o desenvolvimento de NAFLD⁽¹²⁾, sendo um importante contributo para o crescimento da sua prevalência⁽¹³⁾.

1.2 Doença do Fígado Gordo Associada à Disfunção Metabólica (MAFLD)

Em 2019, um painel internacional de especialistas propôs que o termo “NAFLD”, introduzido por Ludwig *et al.*⁽¹⁴⁾ em 1980, fosse substituído por “Doença do Fígado Gordo Associada à Disfunção Metabólica” (MAFLD)⁽¹⁵⁾. A necessidade de revisão da definição e da terminologia da NAFLD surgiu, principalmente, pelos seguintes motivos:

- O seu diagnóstico ser baseado, em parte, por critérios de exclusão. No entanto, a NAFLD pode coexistir com outras condições, tais como hepatite viral, doenças autoimunes e consumo de álcool, e ter um efeito sinérgico na progressão da doença hepática;
- A natureza multifatorial e heterogênea da patogênese da NAFLD;
- O termo “não-alcoólico” para além de estigmatizante, enfatiza a ausência de consumo de álcool e subestima a importância de fatores de risco metabólicos no desenvolvimento e progressão da NAFLD^(15, 16).

Os critérios propostos para o diagnóstico de MAFLD são baseados na presença de EH, avaliada através de métodos histológicos, imagiológicos ou bioquímicos, associado a um dos três critérios: excesso de peso/obesidade, DM2 ou evidência de desregulação metabólica. Esta última é definida pela presença de, pelo menos, dois fatores de risco metabólico (figura 1)⁽¹⁷⁾. Deste modo, os critérios de diagnóstico são de inclusão e independentes de outras doenças hepáticas concomitantes, bem como da ingestão de álcool⁽¹⁸⁾.

Apesar de várias associações científicas terem demonstrado o seu apoio⁽¹⁹⁻²²⁾, esta alteração de terminologia e definição ainda não é consensual na comunidade

científica⁽²³⁻²⁵⁾, não tendo a aprovação da Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado e da Associação Europeia para o Estudo do Fígado^(16, 26).

Figura 1- Fluxograma dos critérios de diagnóstico para a MAFLD.

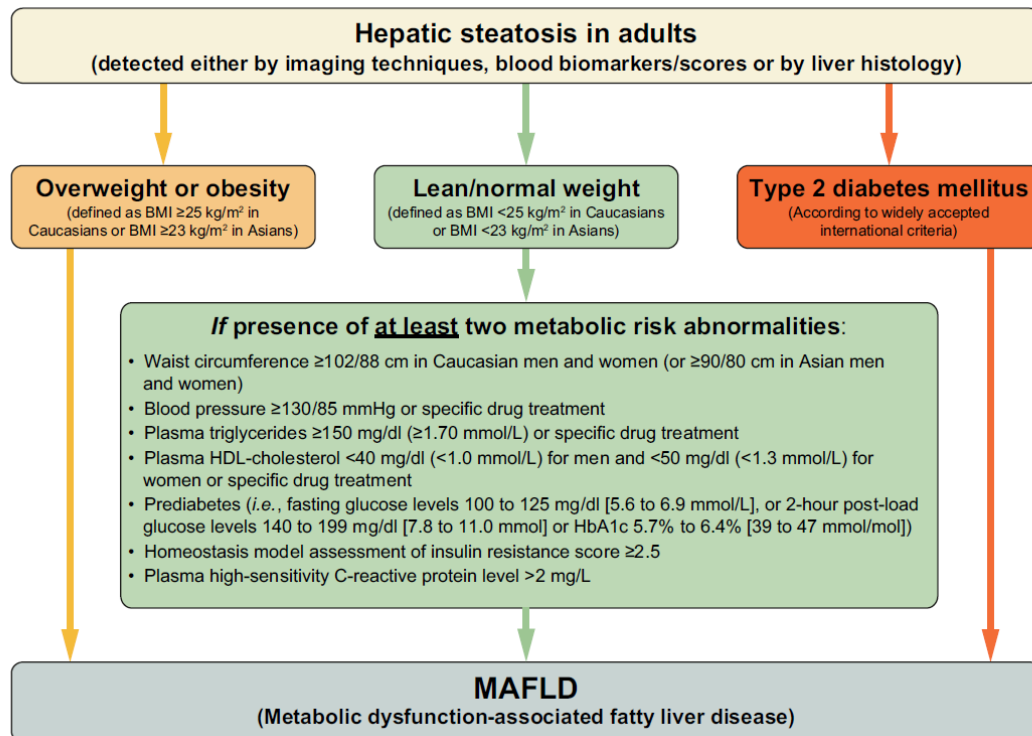


Imagem do artigo "A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement.", elaborado por Eslam et al.⁽¹⁷⁾, Copyright (2023), com permissão da Elsevier.

1.3 Fisiopatologia

A fisiopatologia da NAFLD foi inicialmente descrita pela hipótese da dupla agressão ("The Two-Hit Hypothesis"). Esta teoria sugere que a EH (primeira agressão) aumenta a suscetibilidade do fígado a outros fatores (segunda agressão), tais como o stresse oxidativo e a peroxidação lipídica subsequente, as citocinas pró-inflamatórias e a disfunção mitocondrial, que promovem a inflamação, a fibrose e a morte celular⁽²⁷⁾. No entanto, rapidamente se tornou evidente que esta teoria era demasiado simplista para descrever a complexidade da fisiopatologia da NAFLD⁽¹⁰⁾. Atualmente, a hipótese das múltiplas agressões ("The Multiple Parallel Hits Hypothesis") é a mais consensual. Esta sugere que várias agressões (inflamação do tecido adiposo (TA), disbiose intestinal, fatores alimentares e

genéticos) atuam sinergicamente, resultando no desenvolvimento e progressão desta patologia^(28, 29).

1.3.1 Desenvolvimento da Esteatose Hepática

A EH é caracterizada pela acumulação de triglicerídeos (TG), formados a partir da esterificação dos ácidos gordos (AG) com o glicerol-3-fosfato, nos hepatócitos. Os AG podem ter diferentes origens, nomeadamente: a hidrólise dos TG do TA, a lipogénese *de novo* e a alimentação. Estes podem ser metabolizados através da β -oxidação, reesterificados formando TG que serão armazenados em gotículas lipídicas ou distribuídos a partir do fígado para outros tecidos nas lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL)⁽³⁰⁾. A EH resulta de um desequilíbrio entre os mecanismos de síntese e de eliminação de TG⁽³¹⁾ (figura 2).

A captação de AG não esterificados do plasma para o fígado é uma fonte de AG muito importante no desenvolvimento desta condição patológica. Estudos envolvendo pacientes obesos com NAFLD têm consistentemente demonstrado que estes apresentam concentrações de AG não esterificados plasmáticos mais elevadas em comparação com indivíduos sem NAFLD⁽³²⁻³⁵⁾. De acordo com Donnelly *et al.*, estes AG contribuem para, aproximadamente, 60% dos TG intra-hepáticos⁽³⁶⁾. O aumento da disponibilidade de AG não esterificados está associado à RI, que diminui a capacidade da insulina de suprimir a hidrólise dos TG armazenados, também designada por lipólise, e de estimular a reesterificação dos AG no adipócito^(37, 38).

Outra fonte de AG que está aumentada na NAFLD é a lipogénese *de novo* (DNL)⁽³⁹⁻⁴¹⁾. Smith *et al.*, verificaram que, a contribuição desta via metabólica para a síntese de TG intra-hepáticos em indivíduos normoponderais e obesos, ambos sem NAFLD, era de 10,9% e 19,4%, respetivamente. No caso dos participantes obesos

com NAFLD este valor aumentava para, aproximadamente, 40%⁽⁴⁰⁾. A hiperinsulinemia e a hiperglicemia, associadas à RI, parecem ser responsáveis pelo incremento da DNL observado na NAFLD, ao ativar fatores de transcrição (a proteína 1c de ligação ao elemento de regulação dos esteróis (SREBP-1c) e a proteína de ligação do elemento de resposta aos hidratos de carbono (ChREBP), respetivamente), que induzem a expressão de genes, cujos produtos têm ação lipogénica^(42, 43).

Outro aspeto que contribuía para a relevância da DNL na fisiopatologia da NAFLD era que, teoricamente, o aumento da concentração de malonil-CoA, um intermediário desta via, reduz a oxidação dos AG através da inibição da carnitina palmitoiltransferase 1 (CPT1), enzima envolvida no transporte dos AG para a mitocôndria, permitindo a sua utilização no processo de esterificação⁽⁴⁴⁾. Todavia, a maioria dos estudos em seres humanos sugere que a oxidação dos AG está aumentada nos indivíduos com NAFLD, sendo, provavelmente, um mecanismo compensatório para evitar a acumulação excessiva de TG no fígado⁽⁴⁵⁻⁴⁹⁾. Ainda assim, este aumento não é suficiente para contrabalançar o aumento de TG intra-hepáticos e irá contribuir para a progressão da NAFLD, ao induzir o stresse oxidativo e a inflamação através da produção excessiva de espécies reativas de oxigénio^(50, 51).

Para além da oxidação dos AG, a segregação das partículas de VLDL pelo fígado é outra via que reduz o seu conteúdo lipídico. Esta lipoproteína transporta os TG (e outros lípidos) com origem endógena para o plasma sanguíneo⁽⁵²⁾. A síntese das partículas de VLDL envolve a união da apolipoproteína B100 (apo B100), com os TG e o colesterol mediante a ação da proteína de transferência de triglicerídeos microsomal (MTP)⁽⁵³⁾. Em pessoas saudáveis, a taxa de secreção hepática de TG

nas partículas de VLDL aumenta de forma linear com o incremento dos TG intra-hepáticos. Em indivíduos com NAFLD, esta é maior, mas mantém-se estável, independentemente da quantidade de gordura no parênquima hepático, não sendo suficiente para compensar o aumento dos TG intra-hepáticos observado nesta patologia. Isto parece estar relacionado com a incapacidade de aumentar a síntese de partículas de VLDL, mais particularmente da apo B100⁽³³⁾.

Figura 2 - Mecanismos para a acumulação de TG intra-hepáticos.

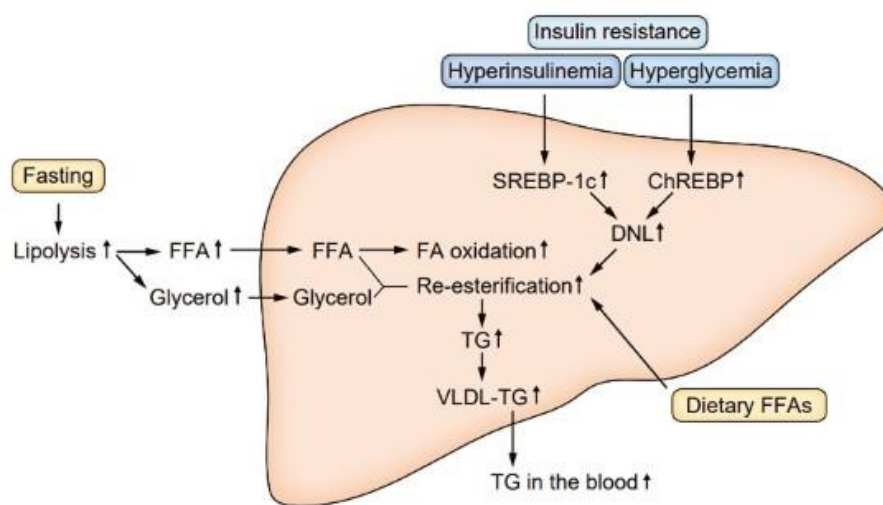


Imagem do artigo "An adipocentric perspective on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease", elaborado por Lee et al.⁽⁵⁴⁾.

ChREBP, proteína de ligação do elemento de resposta aos hidratos de carbono; DAG, diacilglicerol; DNL, lipogênese de novo; FA, ácido gordo; FFA, ácido gordo livre; NAFLD, doença do fígado gordo não-alcoólico; SREBP-1c, proteína 1c de ligação ao elemento de regulação dos esteróis; TG, triglicerídeos; VLDL, lipoproteínas de muito baixa densidade.

2. Impacto da NAFLD na Cirurgia Bariátrica

A prevalência de NAFLD nos indivíduos submetidos a cirurgia bariátrica (CB) é elevada, entre 61% e 90%⁽⁵⁵⁻⁵⁹⁾. Este procedimento cirúrgico é complicado pela presença da hepatomegalia esteatósica (particularmente pelo aumento do tamanho do lobo hepático esquerdo), que prejudica a visualização da junção gastroesofágica e do ângulo de His, dificultando a construção da anastomose gastrojejunal^(60, 61). Nestes casos, a retração do fígado é necessária para que o

cirurgião consiga ter uma melhor visibilidade e melhor acesso ao campo operatório⁽⁶²⁻⁶⁴⁾. Esta manipulação cirúrgica aumenta o risco de lesões hepáticas⁽⁶³⁾ e de hemorragia intraoperatória^(63, 65). As dificuldades técnicas causadas pelo aumento do volume hepático podem conduzir à conversão de cirurgia por laparoscopia em laparotomia^(66, 67), ou à necessidade de adiar a mesma.

As diretrizes atuais referem que a diminuição do peso corporal prévia à cirurgia pode ser aconselhada em pacientes com hepatomegalia ou NAFLD, uma vez que esta é capaz de reduzir o volume hepático e otimizar a execução da técnica cirúrgica⁽⁶⁸⁾. Para atingir este objetivo, múltiplas estratégias, tais como dietas cetogénicas (DC) e dietas hipoenérgicas têm sido usadas, por curtos intervalos de tempo, no período pré-cirúrgico. As dietas com muito baixo valor energético total (VET) (<800 kcal/dia) ou com baixo VET (1000 a 1200 kcal/dia) no período pré-cirúrgico da CB, são recomendadas no programa *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS)⁽⁶⁹⁾. Não obstante, parece não haver benefício de uma maior restrição energética na redução do volume hepático^(70, 71).

3. Abordagem terapêutica da NAFLD

Até ao momento, não existe nenhuma terapêutica farmacológica aprovada para o tratamento da NAFLD⁽⁷²⁾. As recomendações atuais referem que as modificações do estilo de vida, nomeadamente uma alimentação saudável e a prática regular de atividade física, são fundamentais para o tratamento desta patologia^(1, 2, 19, 73, 74).

Em indivíduos com excesso de peso ou obesidade, a terapêutica da NAFLD tem como base a perda ponderal, através da adesão a uma dieta hipoenérgica (défice energético de 500 a 1000kcal/dia) e/ou aumento da prática de atividade

física^(1, 2, 73-77). Em casos de insucesso destas medidas não-cirúrgicas na redução ponderal, em indivíduos com critérios de elegibilidade, é aconselhado a realização de CB^(76, 77). As diretrizes europeias e asiáticas recomendam uma perda ponderal entre 7 e 10% para obter uma melhoria dos parâmetros bioquímicos e histológicos^(1, 19). A Associação Americana para o Estudo de Doenças do Fígado refere que uma diminuição do peso de 3 a 5% será suficiente para obter uma redução da EH, mas uma perda superior a 7% é necessária para se observar melhorias na NASH e na fibrose⁽²⁾.

3.1 Distribuição dos macronutrientes

Para além da perda de peso, a distribuição dos macronutrientes da dieta também parece ser relevante no tratamento da NAFLD. O impacto das dietas hipoglucídicas, mais particularmente da DC, nesta patologia hepática, tem sido estudado na literatura⁽⁷⁸⁾. Uma DC é caracterizada pelo conteúdo em hidratos de carbono (HC) muito reduzido (<20-50g/dia ou <10% do VET), elevado teor de gordura e aporte moderado de proteína⁽⁷⁹⁾. São vários os mecanismos descritos na literatura responsáveis pelos efeitos das DC na NAFLD, entre os quais se destacam a redução da DNL e o aumento da β -oxidação lipídica e da cetogénese^(80, 81).

A evidência da eficácia de uma abordagem alimentar restrita em HC para o tratamento da NAFLD tem-se vindo a acumular com vários estudos intervencionais, que mostram uma eficácia da DC na redução da EH, que varia entre 15 e 67%⁽⁸⁰⁻⁸⁵⁾.

Esta intervenção alimentar tem mostrado outros resultados positivos associados à diminuição dos TG intra-hepáticos, nomeadamente, a redução dos parâmetros antropométricos, de composição corporal^(80, 82, 86) e bioquímicos (perfil lipídico e hepático)^(87, 88) e da RI^(80, 81, 85, 89). Estes benefícios da implementação da DC em

indivíduos com NAFLD têm sido reportados mesmo quando a restrição de HC é realizada durante um curto período, nomeadamente igual ou inferior a duas semanas^(80, 81, 85, 90).

De modo geral, com base na evidência atual, a DC reduz significativamente os TG intra-hepáticos em indivíduos com NAFLD. Não obstante, uma vez que são escassos os trabalhos que comparam o impacto da DC com uma dieta hipoenergética na NAFLD, não se consegue concluir que os resultados observados sejam consequência da restrição de HC.

Objetivo

O objetivo do presente estudo é avaliar e comparar a eficácia da dieta hipoenergética cetogénica com a dieta hipoenergética não cetogénica na redução da esteatose hepática não-alcoólica em pacientes com obesidade.

Material e Métodos



1. Amostra

Foram recrutadas participantes pertencentes ao Centro de Responsabilidade Integrado de Obesidade (CRI-O) do Hospital da Senhora da Oliveira - Guimarães (HSOG), entre março e junho de 2023, com CB agendada. Os critérios de exclusão foram: índice de massa corporal (IMC) $< 40 \text{ kg/m}^2$; consumo de bebidas alcoólicas reportado, atual ou prévio, igual ou superior a 20g/dia; sexo masculino; uso de medicação esteatogénica ou coadjuvante no tratamento da obesidade; diagnóstico de Diabetes *Mellitus* e/ou de outras causas de doença hepática crónica e ecografia abdominal prévia sem evidência de EH.

1.1 Consumo de bebidas alcoólicas

Nas situações em que a participante reportava uma ingestão diária, atual ou prévia, de bebidas alcoólicas, foi questionado o tipo de bebida consumida e utilizado um manual fotográfico de quantificação de alimentos⁽⁹¹⁾ para a estimativa do volume ingerido. A quantidade de álcool consumido foi calculada através da seguinte equação: volume de bebida (mL) x percentagem de álcool por volume (%) x densidade do álcool (g/mL)⁽⁹²⁾.

2. Procedimentos

2.1 Questões éticas e legais

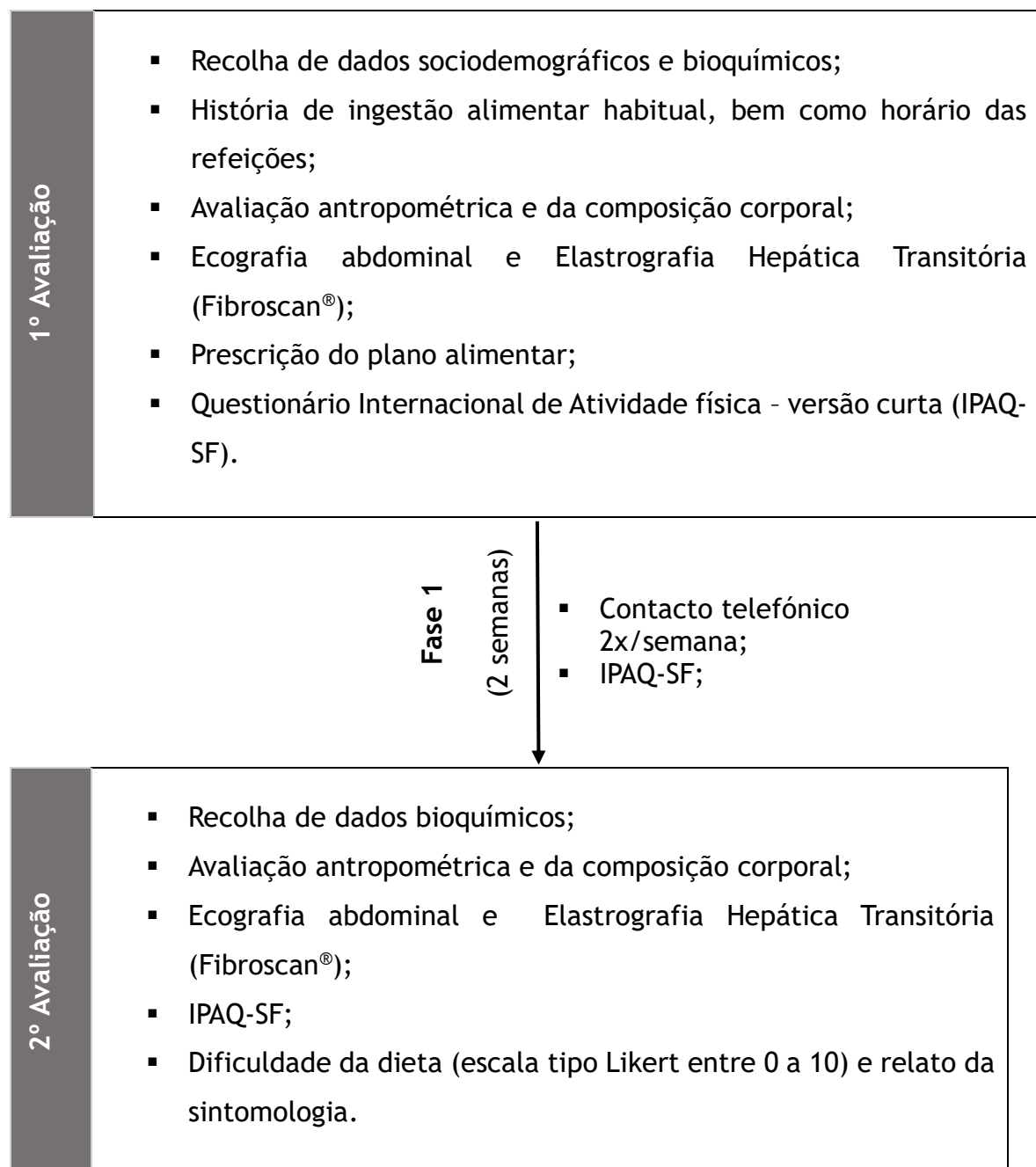
O estudo obteve aprovação pela Comissão de Ética para a Saúde do HSOG (Anexo A). Foram explicados os objetivos e os procedimentos inerentes ao estudo a todas as participantes, com consequente entrega de um consentimento informado escrito, livre e esclarecido, assinado pelo investigador (Anexo B). Foi garantida a confidencialidade e o anonimato de todos os dados relativos à identificação das participantes neste estudo, e seguidas as normas de conduta que pautam a

investigação clínica envolvendo seres humanos, expressas na Declaração de Helsínquia.

2.2 Intervenção

A investigação compreendeu dois momentos de avaliação e uma fase de estudo que se encontram esquematizadas na figura 3.

Figura 3 - Resumo esquematizado das duas fases da investigação



1º Avaliação

Com recurso ao registo clínico no *software* SClínico Hospitalar, foram recolhidos dados sociodemográficos (idade (anos) e habilitações académicas), e bioquímicos dos últimos 12 meses (alanina aminotransferase (ALT; UI/L), aspartato aminotransferase (AST; UI/L), glicose (mg/dL), colesterol total (CT; mg/dL), colesterol das lipoproteínas de alta densidade (c- HDL; mg/dL), colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (c-LDL; mg/dL) e TG (mg/dL)). Na ausência de parâmetros bioquímicos, no intervalo de tempo mencionado, procedeu-se a uma nova colheita de análises clínicas. Na tabela 1 encontram-se representados os parâmetros bioquímicos recolhidos e os respetivos intervalos de referência.

A cetonemia (mmol/L) foi doseada, em jejum, com recurso ao equipamento *FreeStyle Precision Neo*.

Tabela 1- Domínios avaliados e intervalos de referência dos parâmetros bioquímicos.

Domínio avaliado	Parâmetro bioquímico	Intervalo de referência*
Função hepática	AST (UI/L)	12-40
	ALT (UI/L)	7-40
Glicemia	Glicose (mg/dL)	74-106
Perfil lipídico	CT (mg/dL)	< 200
	c-HDL (mg/dL)	40-60
	c-LDL (mg/dL)	< 130
	TG (mg/dL)	< 150

*Intervalo de referência definido pelo laboratório de Bioquímica do HSOG

Foi realizada a avaliação antropométrica, de acordo com a metodologia ISAK®, com determinação da estatura (m) e medição do perímetro da cintura (pc) e da anca (pa) (cm), com recurso ao estadiómetro calibrado (Seca® 220) com resolução

de 0,1cm e uma fita métrica maleável não extensível (Seca® 203) com resolução de 0,1cm, respetivamente. O peso corporal (kg) e a avaliação da composição corporal (massa gorda (MG; kg), massa isenta de gordura (MIG; kg) e água corporal total (ACT; L)), foram obtidos com recurso à bioimpedância realizada através do aparelho *InBody*® (modelo 270). Todas as participantes realizaram a avaliação da composição corporal vestidas com roupa leve, em jejum (> 8 horas) e com bexiga vazia⁽⁹³⁾. Estas foram ainda instruídas a não consumir bebidas alcoólicas e produtos alimentares contendo cafeína e a não praticar exercício físico nas 24 horas e nas 12 horas prévias à avaliação, respetivamente.

O IMC (kg/m^2) foi calculado com base na fórmula de Quételet⁽⁹⁴⁾. A razão cintura/anca foi obtida através da divisão do pc pelo pa.

A ingestão alimentar foi avaliada por meio de uma entrevista estruturada, com o objetivo de analisar a existência de alergias e intolerâncias alimentares, alimentos preteridos e a ingestão diária habitual (número, horário e composição das refeições).

Posteriormente, foi atribuída de forma aleatória, a cada participante, uma das seguintes intervenções alimentares: dieta hipoenergética cetogénica (DHC) (VET de 1200 kcal/dia, com a seguinte distribuição de macronutrientes 5% de HC (15g/dia), 20% de proteína e 75% de gordura) ou dieta hipoenergética não cetogénica (DHNC) (VET 1200 kcal/dia, com a seguinte distribuição de macronutrientes: 50% HC, 20% de proteína e 30% de gordura). Cada participante teve de cumprir a dieta prescrita durante um período de duas semanas consecutivas antes da data agendada para a CB, sendo que apenas o investigador principal tinha conhecimento sobre a intervenção alimentar atribuída a cada participante. As participantes foram instruídas a ingerir, no mínimo, 1,5 L de água

por dia.

A prática de atividade física foi inquirida recorrendo à versão curta do Questionário Internacional de Atividade física (IPAQ-SF) que se encontra validado para a população portuguesa adulta⁽⁹⁵⁾. Esta versão apresenta sete questões que avaliam o nível de atividade física, nomeadamente, a frequência (dias por semana) e a duração (tempo por dia) despendida nos 7 dias precedentes, em caminhada, atividade física de intensidade vigorosa e moderada e posição sentada. A utilização deste questionário teve por objetivo categorizar os níveis de atividade física das participantes, segundo as diretrizes recomendadas pelo *IPAQ Research Committee*, em 3 níveis: baixo, moderado e elevado⁽⁹⁶⁾. Foi solicitado às participantes que mantivessem a prática de atividade física (tipo e duração) habitual.

Complementarmente, foi solicitado e/ou confirmado o contacto telefónico das participantes e registados os momentos mais oportunos para posteriores contactos.

A EH foi avaliada com recurso a dois exames não-invasivos: a ecografia abdominal e a elastografia hepática transitória (TE).

A TE, realizada com o equipamento FibroScan® Compact 530 (Echosens, França), deteta e quantifica concomitantemente a EH e a fibrose hepática (FH), através do parâmetro de atenuação controlada (CAP) e da rigidez hepática, respetivamente. O CAP estima o grau de esteatose ao medir a atenuação do ultrassom pela gordura hepática, e os seus valores variam entre 100 e 400 dB/m⁽⁹⁷⁾. Este exame foi sempre realizado com a participante em jejum de, pelo menos, três horas⁽⁹⁸⁾, em decúbito dorsal, com o braço direito em máxima abdução atrás da cabeça. Foi usada a sonda M ou XL, conforme o sugerido pelo dispositivo, sendo que esta última é

recomendada quando a distância da pele à cápsula é ≥ 25 mm^(99, 100). A sonda foi posicionada na linha axilar média direita, entre o 9º e o 11º espaço intercostal ao nível do lobo hepático direito⁽¹⁰¹⁾. Apenas as avaliações com, pelo menos, 10 medições bem-sucedidas e um Intervalo interquartilico/Mediana (IQR/M) $\leq 30\%$ foram consideradas⁽¹⁰²⁾.

A EH foi categorizada como ausente (S0: $< 5\%$), ligeira (S1: $5 - 33\%$); moderada (S2: $34 - 66\%$) e grave (S3: $> 66\%$ de hepatócitos)⁽¹⁰³⁾ utilizando os valores de corte para o CAP definidos por Karlas *et al.* para a sonda M (S1 ≥ 248 dB/m; S2 ≥ 268 dB/m; S3 ≥ 280 dB/m)⁽¹⁰⁴⁾ e por Tavaglione *et al.* para a sonda XL (S1 ≥ 300 dB/m; S2 ≥ 328 dB/m; S3 ≥ 344 dB/m)⁽¹⁰⁵⁾.

A ecografia abdominal foi realizada utilizando uma sonda convexa 3,5-5 MHz e um ecógrafo com imagem modo-B de alta resolução (Hitachi HI-VISION Avius®, Hitachi, Japão). Foi usado o *score* semiquantitativo *Ultrasonographic fatty liver indicator* (US-FLI) para graduar a severidade da EH^(106, 107). Este *score*, inicialmente descrito por Carulli *et al.*⁽¹⁰⁸⁾, varia entre 2 e 8. A “*Conditio sine qua non*” para o diagnóstico da EH é a presença de contraste entre o parênquima hepático e o córtex renal, classificada como ligeira/moderada (*score* 2) e severa (*score* 3). Critérios adicionais incluem a presença (*score* 1 cada) ou a ausência (*score* 0 cada) de atenuação posterior do ultrassom, de perda de contorno da veia porta e das veias hepáticas, dificuldade na visualização da parede da vesícula biliar, dificuldade na visualização do diafragma e de áreas poupadas de esteatose. A NAFLD é diagnosticada com um *score* ≥ 2 ⁽¹⁰⁶⁾. Este exame foi realizado com a participante em decúbito dorsal e em jejum de, pelo menos, seis horas. A EH foi categorizada com recurso aos valores de corte definidos por Ballestri *et al.*, nomeadamente S1 $\geq$ *score* 2; S2 $\geq$ *score* 3 e S3 $\geq$ *score* 5⁽¹⁰⁹⁾.

Para determinar o tamanho do fígado, foi efetuada a medição do diâmetro crânio-caudal na linha média clavicular direita. Neste estudo foi considerado que a participante tinha hepatomegalia quando este diâmetro era superior a 15 cm⁽¹¹⁰⁾. As medições em ambos os exames foram realizadas por dois médicos gastroenterologistas experientes e todas as medições de cada exame foram efetuadas pelo mesmo operador.

Fase 1

Durante esta fase, cada participante foi contactada por via telefónica duas vezes por semana, para que fosse possível esclarecer eventuais questões ou dúvidas e para reforçar a importância do cumprimento do plano alimentar. O nível de atividade física foi reavaliado utilizando o IPAQ-SF.

2º Avaliação

A 2ª avaliação foi realizada no dia da intervenção cirúrgica e seguiu a metodologia da 1ª avaliação. Foi solicitado a cada participante que avaliasse a dificuldade percebida no cumprimento do plano alimentar através de uma escala do tipo Likert entre 0 (muito fácil) e 10 (muito difícil), e que reportasse qualquer sintomatologia física que tivesse experienciado durante a fase 1 (e.g. cefaleias, obstipação, fadiga e tonturas, entre outros).

3. Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do programa IBM SPSS Statistics® 26.0 (versão para Microsoft Windows®). Foi analisada a normalidade das variáveis quantitativas através do teste Shapiro-Wilk.

Foram usadas medidas de estatística descritiva (média, desvio-padrão (dp), frequências relativa e absoluta). Para a análise inferencial, foram aplicados o

teste de Wilcoxon e o teste t-Student para amostras emparelhadas para comparar a medida de tendência central das variáveis cardinais com distribuição não normal e normal, respectivamente, pré e pós intervenção; o teste de Mann-Whitney e o teste t-Student para amostras independentes para comparar as medidas de tendência central das variáveis ordinais ou cardinais com distribuição não normal e normal, respectivamente, entre os dois grupos; os coeficientes de correlação de Pearson (R) e de Spearman (r_s) para medir a associação entre pares de variáveis e o teste qui-quadrado para analisar a independência entre as variáveis categóricas. Em pacientes com obesidade mórbida, o valor do CAP medido pela sonda XL parece estar sobrestimado devido à espessa camada de TA subcutâneo⁽¹¹¹⁾. Por esse motivo, optou-se por estimar o valor do CAP ajustado (CAPa) com recurso a uma equação ($CAPa = 0,7258 \times CAP_{XL} + 30,17$) obtida por regressão linear fazendo a correspondência dos valores de corte quando a medicação era realizada com recurso à sonda XL. Quando a medição foi efetuada com a sonda M considerou-se que o valor do CAPa = CAP_M.

Foi considerado um nível de confiança de 95%, ou seja, foi rejeitada a hipótese nula quando o nível de significância crítico (p) foi inferior a 0,05.

Resultados



Inicialmente, 25 participantes foram recrutadas. No decurso da 1ª avaliação, por não haver evidência de EH em ambos os exames (valor do C/US-FLI < 2), uma das participantes foi excluída. Assim, foram recolhidos os dados de 24 participantes, sendo estas, posteriormente, distribuídas de forma randomizada entre os dois grupos. No decorrer da fase 1, duas participantes alocadas ao grupo da DHC foram excluídas por terem referido, durante o contacto telefónico, não estarem a seguir a composição das refeições conforme descrito no plano alimentar, por o considerarem muito difícil de cumprir. No grupo da DHNC, uma participante não foi incluída devido a uma externalidade, nomeadamente a antecipação da data da CB. No decurso do trabalho não ocorreu nenhuma desistência.

Desta forma, a amostra de conveniência foi composta por 21 participantes, distribuídas aleatoriamente entre os dois grupos (10 no grupo da DHC e 11 no grupo da DHNC). Todas as participantes na primeira avaliação apresentavam um peso estável (definido como variação $\leq 3\%$ do peso corporal) por, pelo menos, 1 mês antes de participar no presente estudo.

1. Caracterização inicial da amostra

No que respeita à caracterização inicial das participantes (tabela 2), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em todos os parâmetros antropométricos, à exceção do pa.

Tabela 2 - Caracterização e comparação dos parâmetros antropométricos e de composição corporal pré-intervenção (T0)

	DHNC (n=11)	DHC (n=10)	<i>p</i>
	Média (dp)	Média (dp)	
Idade (anos)	47,3 (12,5)	40,1 (6,9)	0,119**
Altura (m)	1,61 (0,07)	1,63 (0,06)	0,586**
Peso (kg)	114,2 (9,4)	124,4 (22,2)	0,360*
IMC (kg/m ²)	43,98 (4,49)	46,64 (5,70)	0,105*
MG (kg)	58,3 (6,4)	62,3 (12,8)	0,526*
MIG (kg)	55,9 (5,1)	62,2 (10,2)	0,103**
ACT (L)	41,2 (3,7)	45,8 (7,6)	0,245*
pc (cm)	124,5 (6,5)	129,4 (16,6)	0,888*
pa (cm)	134,0 (7,1)	141,9 (9,8)	0,038*
RCA	0,931 (0,063)	0,910 (0,073)	0,492**

DHNC, dieta hipocalórica não cetogénica; DHC, dieta hipocalórica cetogénica; IMC, índice de massa corporal; MG, massa gorda; MIG, massa isenta de gordura; ACT, água corporal total; pc, perímetro da cintura; pa, perímetro da anca; RCA, razão cintura/anca.

*Valor de *p* de acordo com o teste de Mann-Whitney. | **Valor de *p* de acordo com o teste t-Student para amostras independentes.

Relativamente aos parâmetros bioquímicos e hepáticos, não se verificou nenhuma diferença significativa entre os grupos.

No que respeita à prática de atividade física (tabela 3), a maioria das participantes apresentavam um nível de atividade física baixo e moderado no grupo da DHNC e da DHC, respetivamente, não se constatando diferenças com significado estatístico. Tal como solicitado, as participantes mantiveram o nível de atividade física durante o estudo.

Tabela 3 - Classificação e comparação da atividade física, por níveis de atividade física, de acordo com o IPAQ Research Committee

	DHNC (n=11)		DHC (n=10)		<i>p</i> *
	n	%	n	%	
Nível de Atividade Física					
Baixo	7	63,6	3	30,0	0,143
Moderado	3	27,3	5	50,0	
Elevado	1	9,1	2	20,0	

DHNC, dieta hipoenergética não cetogénica; DHC, dieta hipoenergética cetogénica.

*Valor de *p* de acordo com o teste Mann-Whitney.

Do ponto de vista do nível de escolaridade (tabela 4), mais de metade das participantes no grupo da DHC concluiu o ensino secundário e o ensino superior, tendo-se verificado uma diferença significativa entre os grupos (DHNC e DHC).

Tabela 4 - Caracterização e comparação do nível de escolaridade

	DHNC (n=11)		DHC (n=10)		p*
	n	%	n	%	
Nível de Escolaridade					
Ensino Básico 1º ciclo	4	36,4	0	0,0	0,034
Ensino básico 2º ciclo	1	9,1	2	20,0	
Ensino básico 3º ciclo	4	36,4	2	20,0	
Ensino secundário	2	18,2	5	50,0	
Ensino superior (bacharelato ou superior)	0	0,0	1	10,0	

DHNC, dieta hipoenergética não cetogénica; DHC, dieta hipoenergética cetogénica.

*Valor de *p* de acordo com o teste Mann-Whitney.

2. Caracterização das intervenções alimentares

Na comparação da composição nutricional, entre os dois tipos de intervenção alimentar (tabela 5), constataram-se diferenças significativas na quantidade de HC, proteína e gordura. No VET, não se verificou diferença entre as dietas.

Tabela 5 - Caracterização e comparação da composição nutricional das intervenções alimentares

	DHNC (n=11)	DHC (n=10)	<i>p</i> *
	Média (dp)	Média (dp)	
VET (kcal/dia)	1190,6 (1,6)	1192,6 (18,5)	0,221
HC (g/dia)	147,7 (3,1)	15,4 (2,0)	<0,001
Proteína (g/dia)	60,5 (0,5)	67,6 (1,5)	<0,001
Gordura (g/dia)	36,2 (2,1)	94,7 (3,8)	<0,001

DHNC, dieta hipoenergética não cetogénica; DHC, dieta hipoenergética cetogénica; VET, valor energético total; HC, hidratos de carbono.

*Valor de *p* de acordo com o teste Mann-Whitney.

3. Dieta hipoenergética não cetogénica

Após a intervenção alimentar, verificou-se uma redução significativa de todos os parâmetros antropométricos (tabela 6), à exceção do RCA.

Tabela 6 - Caracterização e comparação dos parâmetros antropométricos e de composição corporal pré (T0) vs. pós-intervenção (T1)

n=11	T ₀	T ₁	<i>p</i>
	Média (dp)	Média (dp)	
Peso (kg)	114,2 (9,4)	109,4 (9,4)	0,003*
IMC (kg/m ²)	43,98 (4,49)	42,14 (4,49)	0,003*
MG (kg)	58,3 (6,4)	56,0 (6,3)	0,003*
MIG (kg)	55,9 (5,1)	53,4 (5,0)	<0,001**
ACT (L)	41,2 (3,7)	39,3 (3,6)	0,003*
pc (cm)	124,5 (6,5)	121,7 (6,4)	0,005*
pa (cm)	134,0 (7,1)	131,0 (7,6)	0,005*
RCA	0,931 (0,063)	0,932 (0,060)	0,876**

IMC, índice de massa corporal; MG, massa gorda; MIG, massa isenta de gordura; ACT, água corporal total; pc, perímetro da cintura; pa, perímetro da anca; RCA, razão cintura/anca.

*Valor de *p* de acordo com o teste de Wilcoxon. | **Valor de *p* de acordo com o teste t-Student para amostras emparelhadas.

Relativamente aos parâmetros bioquímicos (tabela 7), observou-se uma melhoria da maioria dos parâmetros bioquímicos do perfil lipídico (CT, TG e c-LDL, neste último sem significado estatístico). No que respeita a função hepática, os níveis séricos de ALT e

AST mantiveram-se inalterados, no entanto verificou-se um aumento significativo do rácio AST/ALT, em média, de 0,15 (17,4%).

Tabela 7 - Caracterização e comparação dos parâmetros bioquímicos pré (T0) vs. pós-intervenção (T1)

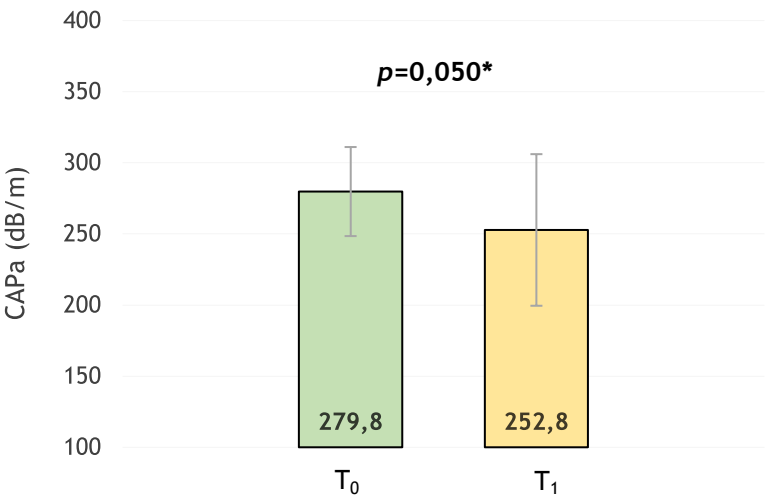
n=11	T ₀	T ₁	p
	Média (dp)	Média (dp)	
Glicose (mg/dL)	98,6 (22,5)	93,9 (19,1)	0,514*
CT (mg/dL)	193,2 (42,5)	163,4 (35,3)	0,008**
c-HDL (mg/dL)	49,2 (9,4)	39,8 (10,1)	0,001**
c- LDL (mg/dL)	115,3 (34,0)	101,2 (30,8)	0,149**
TG (mg/dL)	144,1 (63,3)	114,3 (35,2)	0,012*
ALT (UI/L)	31,6 (12,7)	30,6 (14,8)	0,824*
AST (UI/L)	27,0 (13,0)	29,2 (10,5)	0,350*
Rácio AST/ALT	0,86 (0,20)	1,01 (0,30)	0,016*
Cetonemia (mmol/L)	0,19 (0,16)	0,50 (0,42)	0,082*

CT, colesterol total; c-HDL, colesterol das lipoproteínas de alta densidade; c-LDL, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; TG, triglicerídeos; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase.

*Valor de p de acordo com o teste de Wilcoxon. | **Valor de p de acordo com o teste t-Student para amostras emparelhadas.

Quanto aos parâmetros avaliados na TE, constatou-se um decréscimo não significativo do valor do CAPa de 9,6% (figura 4), enquanto a FH (kPa) manteve-se semelhante (média=5,3 e dp=2,0 para média= 6,0 e dp=1,7; $p=0,247$).

Figura 4 - Caracterização e comparação do parâmetro de atenuação controlada ajustado pré (T0) vs. pós-intervenção (T1)



CAPa, parâmetro de atenuação controlada ajustado.
T0: dp=31,3; T1: dp=53,3.
Os dados são apresentados como média $\pm$ dp. *Valor de p de acordo com o teste de Wilcoxon.

Não se observou uma associação significativa entre a variação do CAPa e a variação do peso ($p=0,524$), do IMC ($p=0,542$), da MG ($p=0,297$) e do pc ($p=0,714$).

No que concerne ao grau de EH aferido através do valor do CAP, em seis participantes foi observada uma redução, em quatro uma manutenção e numa participante um aumento do grau de severidade da EH após a intervenção, com diferenças estatisticamente significativas (tabela 8).

Tabela 8 - Caracterização e comparação do grau de esteatose hepática pré (T0) vs. pós-intervenção (T1), segundo o valor do CAP

Grau de esteatose ^{ab}	T ₀	T ₁	p*
	n (%)	n (%)	
S0	2 (18,2%) ^c	5 (45,5%)	0,046
S1	1 (9,1%)	1 (9,1%)	
S2	3 (27,3%)	2 (18,2%)	
S3	5 (45,5%)	3 (27,3%)	

Graus de esteatose: S0, ausente (<5%); S1, ligeira (5 -33%); S2, moderada (34-66%); S3, grave (>66%).

^a Valores de corte para o CAP da sonda M: S1 ≥ 248 dB/m; S2 ≥ 268 dB/m; S3 ≥ 280 dB/m.

^b Valores de corte para o CAP da sonda XL: S1 ≥ 300 dB/m; S2 ≥ 328 dB/m; S3 ≥ 344 dB/m.

^c Participantes com score US-FLI ≥ 2 .

*Valor de p de acordo com o teste de Wilcoxon.

Nas participantes com hepatomegalia (n=4), verificou-se uma redução do diâmetro crânio-caudal, embora sem atingir significado estatístico (tabela 9). Após a intervenção, metade destas participantes tinham um diâmetro dentro da normalidade.

Tabela 9 - Caracterização e comparação do diâmetro crânio-caudal das participantes com e sem hepatomegalia pré (T0) vs. pós-intervenção (T1)

		T ₀	T ₁	p**
		Média (dp)	Média (dp)	
Diâmetro crânio-caudal (cm)	Sem hepatomegalia (n=7)	12,69 (1,24)	12,44 (1,69)	0,643
	Com hepatomegalia (n=4)	16,48 (1,48)	15,00 (1,19)	0,063

** Valor de p de acordo com o teste de t-Student para amostras emparelhadas.

Adicionalmente, foi possível constatar uma diminuição significativa do *score* US-FLI, após a intervenção alimentar (tabela 10).

Tabela 10 - Caracterização e comparação do *score* US-FLI pré (T0) vs. pós-intervenção (T1)

		T ₀	T ₁	p*
		Média (dp)	Média (dp)	
Score US-FLI		4,6 (1,7)	3,2 (1,3)	0,017

US-FLI, *Ultrasonographic fatty liver Indicator*.

*Valor de p de acordo com o teste de Wilcoxon.

Não se observou uma associação significativa entre a variação do *score* da US-FLI e a variação do peso ($p=0,497$), do IMC ($p=0,440$) da MG ($p=0,410$) e do pc ($p=0,916$).

Adicionalmente, foi possível verificar diferenças significativas no grau de EH aferido pelo *score* US-FLI (tabela 11), sendo que em cinco participantes houve uma redução e em seis manteve-se inalterado o grau de EH, após a dieta.

Tabela 11- Caracterização e comparação do grau de esteatose hepática pré (T0) vs. pós-intervenção (T1), segundo o score US-FLI

Grau de esteatose ^a	T ₀	T ₁	p [*]
	n (%)	n (%)	
S1	1 (9,1%)	5 (45,5%)	0,038
S2	4 (36,4%)	3 (27,3%)	
S3	6 (54,5%)	3 (27,3%)	

Graus de esteatose: S1, ligeira (5 -33%); S2, moderada (34-66%); S3, grave (>66%).

^aS1 ≥ score 2; S2 ≥ score 3 e S3 ≥ score 5

^{*}Valor de p de acordo com o teste de Wilcoxon.

4. Dieta hipoenergética cetogénica

Da reavaliação antropométrica e da composição corporal após a intervenção alimentar, observou-se uma redução de todos os parâmetros (tabela 12), à exceção do RCA.

Tabela 12 - Caracterização e comparação dos parâmetros antropométricos e de composição corporal pré (T0) vs. pós-intervenção (T1)

n=10	T ₀	T ₁	p
	Média (dp)	Média (dp)	
Peso (kg)	124,4 (22,2)	119,2 (22,0)	0,005*
IMC (kg/m ²)	46,64 (5,70)	44,65 (5,71)	0,005*
MG (kg)	62,3 (12,8)	59,5 (13,4)	0,005*
MIG (kg)	62,2 (10,2)	59,7 (9,7)	0,001**
ACT (L)	45,8 (7,6)	43,9 (7,2)	0,005*
pc (cm)	129,4 (16,6)	126,0 (17,7)	0,005*
pa (cm)	141,9 (9,8)	138,5 (10,3)	0,005*
RCA	0,910 (0,073)	0,907 (0,079)	0,690**

DHNC, dieta hipoenergética não cetogénica; DHC, dieta hipoenergética cetogénica; IMC, índice de massa corporal; MG, massa gorda; MIG, massa isenta de gordura; ACT, água corporal total; pc, perímetro da cintura; pa, perímetro da anca; RCA, razão cintura/anca.

^{*}Valor de p de acordo com o teste de Wilcoxon. | ^{**}Valor de p de acordo com o teste t-Student para amostras emparelhadas.

No que respeita aos parâmetros bioquímicos (tabela 13), após a intervenção alimentar, constatou-se que, em média, os níveis de glicose reduziram

significativamente 19,4% e os valores séricos da ALT e da AST aumentaram, aproximadamente, 27% e 42%, respetivamente. Adicionalmente, verificou-se que o nível de corpos cetónicos era quase três vezes o nível inicial.

Tabela 13 - Caracterização e comparação dos parâmetros bioquímicos pré (T0) vs. pós-intervenção (T1)

	T ₀ (n=10)	T ₁	<i>p</i>
	Média (dp)	Média (dp)	
Glicose (mg/dL)	96,8 (8,1)	78,0 (7,3) ^a	0,008*
CT (mg/dL)	187,5 (32,8)	168,9 (20,5) ^a	0,066**
c-HDL (mg/dL)	45,6 (13,4)	39,6 (9,0) ^a	0,120**
c- LDL (mg/dL)	112,1 (27,0)	105,3 (15,6) ^a	0,418**
TG (mg/dL)	149,2 (93,7)	120,4 (48,2) ^a	0,260*
ALT (UI/L)	24,2 (10,7)	30,7 (9,0) ^a	0,028*
AST (UI/L)	19,7 (5,9)	28,0 (7,5) ^a	0,008*
Rácio AST/ALT	0,88 (0,24)	0,94 (0,26) ^a	0,374*
Cetonemia (mmol/L)	0,28 (0,16)	0,80 (0,58) ^b	0,036*

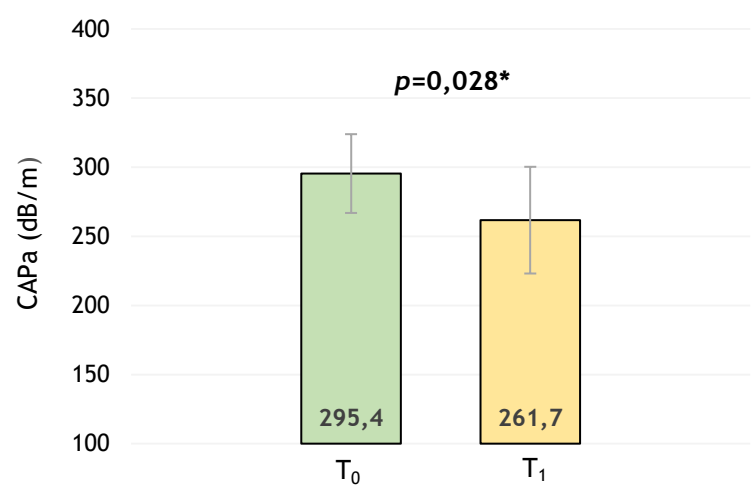
CT, colesterol total; c-HDL, colesterol das lipoproteínas de alta densidade; c-LDL, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; TG, triglicéridos; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase.

^a n=9; ^b n=10

*Valor de *p* de acordo com o teste de Wilcoxon. | **Valor de *p* de acordo com o teste t-Student para amostras emparelhadas.

Relativamente aos parâmetros avaliados na TE, verificou-se uma diminuição significativa de 11,0% no valor médio do CAPa (figura 5), enquanto a FH (kPa) se manteve inalterada (média=6,2 e dp=3,6 para média=6,6 e dp=2,1; *p*=0,646).

Figura 5 -Caracterização e comparação do parâmetro de atenuação controlada ajustado pré (T0) vs. pós-intervenção (T1)



CAPa, parâmetro de atenuação controlada ajustado.
T0: dp=28,5 ; T1: dp=38,6.
Os dados são apresentados como média ± dp. *Valor de p de acordo com o teste de Wilcoxon.

Adicionalmente, é possível constatar diferenças significativas no grau de EH aferido pelo CAP (tabela 14), sendo que em sete participantes houve uma redução, em duas uma manutenção e em uma um aumento do grau de EH, após a dieta.

Tabela 14 - Caracterização e comparação do grau de esteatose hepática pré (T0) vs. pós-intervenção (T1), segundo o valor do CAP

Grau de esteatose ^{ab}	T ₀	T ₁	p [*]
	n (%)	n (%)	
S0	1 (10,0%) ^c	3 (30,0%)	0,019
S1	0 (0,0%)	5 (50,0%)	
S2	2 (20,0%)	0 (0,0%)	
S3	7 (60,0%)	2 (20,0%)	

Graus de esteatose: S0, ausente (<5%); S1, ligeira (5 -33%); S2, moderada (34-66%); S3, grave (>66%).

^a Valores de corte para o CAP da sonda M: S1 ≥248 dB/m; S2 ≥ 268 dB/m; S3 ≥ 280 dB/m.

^b Valores de corte para o CAP da sonda XL: S1≥ 300 dB/m; S2 ≥ 328 dB/m; S3 ≥ 344 dB/m.

^c Participantes com score US-FLI ≥2.

*Valor de p de acordo com o teste de Wilcoxon.

Observou-se uma associação significativa entre a variação do CAPa e a variação do IMC (R=0,692; p=0,027). Com a variação de peso (R=0,595; p=0,070), da MG

($p=0,627$) e do pc ($R= 0,525$; $p=0,119$), não se observou associação com significado estatístico.

Nas participantes com hepatomegalia ($n=4$), verificou-se uma redução do diâmetro crânio-caudal, embora sem significado estatístico (tabela 15). Após a intervenção, a maioria (75%) destas participantes tinham um diâmetro dentro da normalidade.

Tabela 15- Caracterização e comparação do diâmetro crânio-caudal das participantes com e sem hepatomegalia pré (T0) vs. pós-intervenção (T1)

		T ₀	T ₁	p**
		Média (dp)	Média (dp)	
Diâmetro crânio-caudal (cm)	Sem hepatomegalia (n=6)	13,82 (0,72)	13,53 (0,98)	0,614
	Com hepatomegalia (n=4)	16,48 (0,29)	14,43 (1,88)	0,123

** Valor de p de acordo com o teste de t-Student para amostras emparelhadas.

No que concerne ao *score* US-FLI (tabela 16), não se constatou uma diferença significativa após a intervenção alimentar.

Tabela 16 - Caracterização e comparação do *score* US-FLI pré (T0) vs. pós-intervenção (T1)

	T ₀	T ₁	p*
	Média (dp)	Média (dp)	
Score US-FLI	4,6 (1,8)	3,9 (1,9)	0,414

US-FLI, *Ultrasonographic fatty liver Indicator*.

*Valor de p de acordo com o teste de Wilcoxon.

Não se observou uma associação significativa entre a variação do *score* da US-FLI e a variação do peso ($R=0,500$; $p=0,141$), do IMC ($R=0,602$; $p=0,066$), da MG ($p=0,363$) e do pc ($p=0,605$).

Adicionalmente, não foi possível verificar diferenças significativas no grau de EH aferido pelo *score* US-FLI (tabela 17), sendo que em quatro participantes este reduziu, em quatro se manteve e em duas aumentou, após a intervenção.

Tabela 17 - Caracterização e comparação do grau de esteatose hepática pré (T0) vs. Pós-intervenção (T1), segundo o score US-FLI

Grau de esteatose ^a	T ₀	T ₁	p [*]
	n (%)	n (%)	
S1	1 (10,0%)	2 (20,0%)	0,414
S2	5 (50,0%)	5 (50,0%)	
S3	4 (40,0%)	3 (30,0%)	

Graus de esteatose: S1, ligeira (5 -33%); S2, moderada (34-66%); S3, grave (>66%).

^aS1 ≥ score 2; S2 ≥ score 3 e S3 ≥ score 5

*Valor de p de acordo com o teste de Wilxocon.

5. Comparação entre grupos de intervenção

Quando se comparou o impacto das duas intervenções alimentares nos parâmetros antropométricos (tabela 18) e bioquímicos (tabela 19), não foi observada diferença estatisticamente significativa, à exceção da glicose.

Tabela 18- Caracterização e comparação da variação dos parâmetros antropométricos e de composição corporal entre grupos de intervenção

	DHNC (n=11)	DHC (n=10)	p ^{**}
	Média (dp)	Média (dp)	
Δ Peso (kg)	-4,78 (1,35)	-5,28 (1,46)	0,423
Δ IMC (kg/m ²)	-1,84 (0,50)	-1,99 (0,54)	0,503
Δ MG (kg)	-2,33 (1,01)	-2,79 (1,10)	0,329
Δ MIG (kg)	-2,45 (0,60)	-2,49 (1,62)	0,949
Δ ACT (L)	-1,87 (0,46)	-1,89 (1,23)	0,967
Δ pc (cm)	-2,76 (1,85)	-3,40 (2,66)	0,530
Δ pa (cm)	-3,08 (1,91)	-3,34 (1,72)	0,750
Δ RCA	0,001 (0,016)	-0,003 (0,023)	0,666

Δ, variação (final - inicial); DHNC, dieta hipoenergética não cetogénica; DHC, dieta hipoenergética cetogénica; IMC, índice de massa corporal; MG, massa gorda; MIG, massa isenta de gordura; ACT, água corporal total; pc, perímetro da cintura; pa, perímetro da anca; RCA, razão cintura/anca.

** Valor de p de acordo com o teste t-Student para amostras independentes.

Tabela 19 - Caracterização e comparação da variação dos parâmetros bioquímicos entre grupos de intervenção

	DHNC (n=11)	DHC	p
	Média (dp)	Média (dp)	
Δ Glicose (mg/dL)	-4,63 (13,38)	-18,89 (9,48) ^a	0,015**
Δ CT (mg/dL)	-29,81 (30,26)	-20,33 (28,61) ^a	0,484**
Δ c- HDL (mg/dL)	-9,36 (7,03)	-5,11 (8,82) ^a	0,245**
Δ c- LDL (mg/dL)	-14,09 (29,91)	-7,67 (29,92) ^a	0,624**
Δ TG (mg/dL)	-29,81 (36,62)	-37,56 (75,45) ^a	0,767**
Δ ALT (UI/L)	-1,00 (15,24)	7,00 (7,12) ^a	0,158*
Δ AST (UI/L)	2,18 (11,32)	9,11(4,46) ^a	0,102**
Δ Rácio AST/ALT	0,16 (0,22)	0,07 (0,27) ^a	0,732*
Δ Cetonemia (mmol/L)	0,31 (0,44)	0,52 (0,57) ^b	0,321*

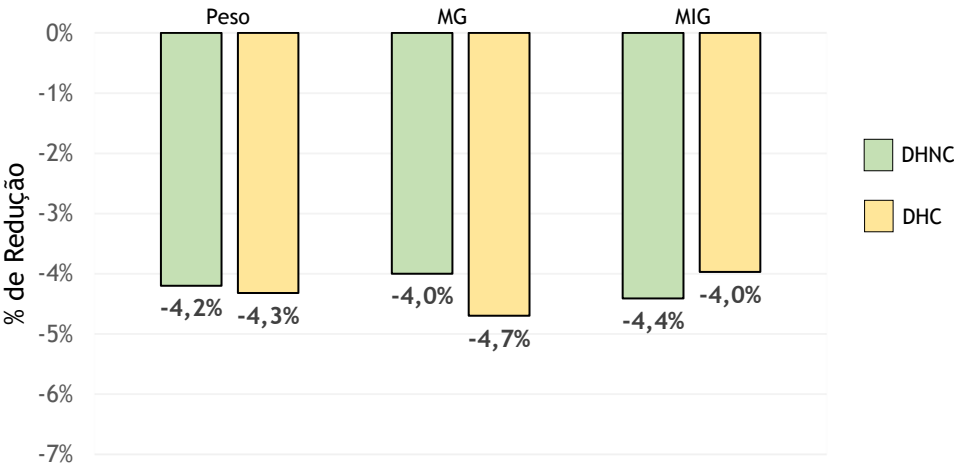
Δ, variação (final - inicial); DHNC, dieta hipocetogénica não cetogénica; DHC, dieta hipocetogénica cetogénica; CT, colesterol total; c-HDL, colesterol das lipoproteínas da alta densidade; c-LDL, colesterol das lipoproteínas de baixa densidade; TG, triglicéridos; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase.

^a n=9; ^b n=10.

*Valor de p de acordo com o teste de Mann-Whitney. |**Valor de p de acordo com o teste t-Student para amostras independentes.

As mudanças do peso e da composição corporal, em percentagem, após duas semanas com uma DHNC e uma DHC estão retratadas na figura 6.

Figura 6 - Mudança do peso corporal e da composição corporal, em percentagem, após duas semanas com a DHNC e a DHC.



DHNC, dieta hipocetogénica não cetogénica; DHC, dieta hipocetogénica cetogénica; MG, massa gorda; MIG, massa isenta de gordura.

DHC (%) - Peso: dp=1,2; MG: dp=2,0; MIG: dp=2,3; DHNC (%) - Peso: dp=1,2; MG: dp=1,8; MIG: dp=1,1.

Os dados são apresentados como média ± dp.

Não se verificaram diferenças entre as duas dietas no que respeita aos parâmetros hepáticos avaliados na TE (tabela 20) e na ecografia abdominal (tabela 21 e 22).

Tabela 20- Caracterização e comparação da variação dos parâmetros avaliados na elastografia hepática transitória entre grupos de intervenção

	DHNC (n=11)	DHC	<i>p</i> ^{**}
	Média (dp)	Média (dp)	
Δ CAPa (dB/m)	-27,0 (44,4)	-33,7 (37,5)	0,714
Δ FH (kPa)	0,8 (2,0)	0,4 (3,2)	0,756

Δ, variação (final - inicial); DHNC, dieta hipoenergética não cetogénica; DHC, dieta hipoenergética cetogénica; CAPa, parâmetro de atenuação controlada ajustado; FH, fibrose hepática.

^{**}Valor de *p* de acordo com o teste t-Student para amostras independentes.

Tabela 21- Caracterização e comparação da variação do diâmetro crânio-caudal das participantes com ou sem hepatomegalia entre grupos de intervenção

		DHNC	DHC	<i>p</i> ^{**}
		Média (dp)	Média (dp)	
Δ Diâmetro crânio-caudal (cm)	Sem hepatomegalia	-0,21 (0,72)	-0,32 (1,3)	0,890
	Com hepatomegalia	-1,48 (1,02)	-2,10 (1,90)	0,616

Δ, variação (final - inicial); DHNC, dieta hipoenergética não cetogénica; DHC, dieta hipoenergética cetogénica.

^{**}Valor de *p* de acordo com o teste t-Student para amostras independentes.

Tabela 22- Caracterização e comparação da do score US-FLI entre grupos de intervenção

	DHNC	DHC	<i>p</i> ^{**}
	Média (dp)	Média (dp)	
Δ Score US-FLI	-1,4 (1,6)	-0,7 (1,8)	0,382

Δ, variação (final - inicial); DHNC, dieta hipoenergética não cetogénica; DHC, dieta hipoenergética cetogénica; US-FLI, *Ultrasonographic fatty liver Indicator*.

^{**}Valor de *p* de acordo com o teste t-Student para amostras independentes.

Não se constatou diferença com significado estatístico entre a variação do grau de EH entre grupos, de acordo com os resultados da ecografia abdominal (*p*=0,387) e da TE (*p*=0,173).

Face à dificuldade percebida pelas participantes, no cumprimento da intervenção alimentar, observou-se a existência de diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=0,008$). A dificuldade reportada foi em média de 3,91 ($dp=2,84$) e 7,00 ($dp=1,63$) na DHNC e na DHC, respetivamente.

Em relação à sintomatologia experienciada durante a intervenção alimentar, três participantes do grupo da DHNC reportaram cefaleias ($n=2$), tonturas ($n=2$) e fadiga ($n=1$). No grupo da DHC, sete participantes relataram, pelo menos, um sintoma, sendo estes: cefaleias ($n=3$), fadiga ($n=2$) e obstipação ($n=6$).

Discussão



1. Características sociodemográficas e atividade física

Este estudo envolveu uma amostra de conveniência composta por participantes do sexo feminino com obesidade mórbida e NAFLD. Na população adulta, os homens têm uma maior prevalência de NAFLD⁽³⁾. Existem diversas características biológicas e socioculturais que são diferentes entre os gêneros, tais como a composição corporal, nomeadamente a distribuição do TA⁽¹¹²⁾, o perfil hormonal⁽¹¹³⁾ e os hábitos alimentares⁽¹¹⁴⁾, entre outros. Consequentemente, parece haver um impacto distinto das estratégias de perda ponderal entre indivíduos de sexo diferente^(86, 115). Uma vez que a maioria dos candidatos a CB é do sexo feminino, optou-se por incluir apenas esse género.

No que diz respeito ao nível educacional, constatou-se uma baixa percentagem de participantes com frequência do ensino superior, facto este possivelmente explicável pela forte associação entre os níveis de escolaridade mais baixos e a obesidade, particularmente nas mulheres⁽¹¹⁶⁾.

Aproximadamente 48% das participantes apresentaram um nível baixo de atividade física. Este resultado é equiparável à prevalência de inatividade física em indivíduos com obesidade anteriormente descrita na literatura⁽¹¹⁷⁾. A maioria da atividade reportada pelas participantes com um nível moderado e elevado de atividade física estava relacionada com a sua atividade laboral.

2. Esteatose hepática e hepatomegalia

No presente estudo avaliou-se o impacto, num curto espaço de tempo, da DHC e da DHNC na EH através da medição do valor do CAP e do *score* US-FLI. Após duas semanas, a DHC e a DHNC diminuíram o CAP em 11,0% (-33,7 dB/m) e em 9,6% (-27,0 dB/m), respetivamente. Relativamente aos resultados ecográficos, apenas a DHNC reduziu significativamente o *score* de US-FLI.

A variação significativa na EH, após a restrição de HC, no presente estudo foi inferior àquela reportada por Luukkonen *et al.* e Mardinoglu *et al.*^(80, 81). No trabalho de Luukkonen *et al.*, o impacto de uma DHC (1440 kcal/dia e 21 ± 1 g/dia de HC) na EH foi avaliado com recurso à espectroscopia por ressonância magnética de prótons (¹H-MRS), no período de seis dias. No término do estudo, verificou-se uma redução dos TG intra-hepáticos em 31% ($10,3 \pm 2,3\%$ para $7,1 \pm 2,0\%$; $p < 0,001$) e uma perda ponderal de 3%⁽⁸⁰⁾. Mardinoglu *et al.* submeteram 10 indivíduos com obesidade e NAFLD a uma DC isoenergética (3115 kcal/dia e <30 g/dia de HC), com duração de 14 dias, tendo observado uma redução significativa do peso corporal (1,8%) e dos TG intra-hepáticos de 43,8% ($16,0 \pm 2,3\%$ para $9,7 \pm 1,9\%$)⁽⁸¹⁾. A diferença entre os resultados do presente estudo e dos artigos previamente citados pode estar relacionada com o método de quantificação da EH usado. Luukkonen *et al.* e Mardinoglu *et al.* utilizaram a ¹H-MRS, que é considerado um método não-invasivo de referência para a quantificação da EH⁽¹¹⁸⁾. Em consonância com esta hipótese, Holmer *et al.* avaliaram o impacto de uma DHC (1890 ± 436 kcal/dia e $42,8 \pm 8,2$ g/dia de HC) durante 12 semanas na EH e verificaram que, em participantes com excesso de peso e com NAFLD, esta conduziu a uma redução do CAP, em média de 61,9 dB/m, e dos TG intra-hepáticos, com recurso à ¹H-MRS, em média de 53,1%⁽⁸⁹⁾.

Um estudo recente de Rinaldi *et al.* reportou um decréscimo no CAP de 16,4% ($266,6 \pm 68,0$ para $223,0 \pm 64,2$ dB/m; $p < 0,01$) e no IMC ($33,84 \pm 6,55$ para $30,89 \pm 9,20$ kg/m²; $p < 0,01$), em 33 participantes com excesso de peso, após oito semanas com uma dieta com muito baixo VET (< 800 kcal/dia) e restrita em HC (20 a 50 g/dia)⁽⁸⁴⁾. Num outro trabalho, em 30 participantes com obesidade e NAFLD, uma DC, em 6 meses, conduziu a uma redução de 15% do valor do CAP

(337, $IC_{95\%} = [267; 311]$ dB/m para 289, $IC_{95\%} = [267; 311]$ dB/m, $p < 0,001$) e 11,6% (13 kg) do peso corporal⁽¹¹⁹⁾. Embora ainda existente, a diferença observada na redução da EH entre o presente estudo e o de Rinaldi *et al.* e de Wolver *et al.* não é tão pronunciada, facto este possivelmente explicável pelo uso da mesma técnica, nomeadamente a TE. Ademais, é de realçar que, apesar da redução no valor do CAP ser ligeiramente diferente entre os estudos, o tempo de intervenção é bastante díspar, sugerindo que a adesão a uma intervenção alimentar durante um período mais curto poderá ser suficiente para obter a redução desejada na EH. No presente estudo, observou-se uma redução do grau de severidade da EH em, aproximadamente, 62% da amostra total (70% na DHC e 55% na DHNC), com base no valor do CAP, e em 43% (40% na DHC e 45,5% na DHNC), conforme o *score* US-FLI. No grupo da DHC, a proporção de participantes com EH grave reduziu de 60% para 20%, de acordo com o CAP, e de 40% para 30%, segundo o *score* ultrassonográfico. Relativamente aos resultados ecográficos, o impacto da DHC na EH grave no presente estudo foi inferior ao reportado por Ministrini *et al.* (43,1% para 23,5%; -19,6%) e por D'Abbondanza *et al.* (41,7% para 18,2%; -23,5%), com uma DC (< 50g/dia de HC) com muito baixo VET (< 800 kcal/dia), durante 25 dias^(86, 88). Nestes estudos, para avaliar a EH, foi utilizado um método ultrassonográfico semiquantitativo baseado na presença de apenas três critérios qualitativos, o tempo de intervenção foi superior e as participantes obtiveram uma perda ponderal maior. Estes fatores poderão estar associados com a diferença observada entre os resultados do presente trabalho e dos artigos previamente citados. Apesar dos resultados positivos anteriormente mencionados, verificou-se um aumento do grau de EH em duas participantes de diferentes grupos, de acordo com o valor do CAP, e em duas participantes do grupo da DHC, conforme o *score*

US-FLI. A utilização de diferentes sondas (M e XL) na 1º e 2º avaliação pode justificar o agravamento observado na TE. No caso dos resultados ecográficos, o aumento do grau de EH em duas participantes do grupo da DHC não se repercutiu nos resultados da TE, sendo que neste exame estas participantes mantiveram o grau de EH. Isto pode ser justificado pelas limitações da ecografia em pacientes com obesidade, nomeadamente uma imagem ultrassonográfica de má qualidade⁽¹²⁰⁾.

Adicionalmente, após duas semanas, não se constatou diferença significativa entre as intervenções alimentares no que concerne à NAFLD, sugerindo que os benefícios da DHC, descritos nos estudos previamente citados, poderão não estar relacionados com a restrição de HC. Este facto é contraposto pelos resultados encontrados por Browning *et al.* e Kirk *et al.*, que constataram que a restrição de HC parece ter um efeito maior na redução dos TG intra-hepáticos do que uma dieta hipoenergética, pelo menos num curto espaço de tempo (igual ou inferior a duas semanas)^(90, 121). Browning *et al.* compararam o impacto de duas dietas, uma DHC (1553 ± 517 kcal/dia e $8 \pm 5\%$ de HC) e uma DHNC (1325 ± 180 kcal/dia e $50 \pm 4\%$ de HC), na NAFLD, num período de duas semanas. Ambas as intervenções obtiveram uma perda ponderal semelhante, no entanto a diminuição dos TG intra-hepáticos foi superior com a DHC ($19 \pm 10\%$ para $14 \pm 7\%$ vs. $22 \pm 13\%$ para $10 \pm 7\%$; $p=0,049$)⁽¹²¹⁾. O estudo de Kirk *et al.* envolveu 22 indivíduos obesos, que foram submetidos a uma DHC (≤ 50 g/dia de HC) ou uma dieta hipoenergética e hiperglucídica (≥ 180 g/dia de HC), ambas com um VET de, aproximadamente, 1100 kcal/dia. A redução dos TG intra-hepáticos foi superior na DHNC ($29,6 \pm 4,8\%$ vs. $8,9 \pm 1,4\%$; $p < 0,05$) após 48h. No entanto, não se verificou diferença entre as intervenções quando os participantes obtiveram uma perda ponderal de 7% em,

sensivelmente, onze semanas ($38,0 \pm 4,5\%$ na DHC e $44,5 \pm 13,5\%$ na dieta hipoenergética e hiperglucídica)⁽⁹⁰⁾. À semelhança de Browning *et al.* e de Kirk *et al.*, outro estudo intervencional com um grupo controlo também concluiu que a restrição de HC conduziu a uma maior redução na EH do que uma DHNC⁽¹²²⁾. No entanto, estes resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que estes autores compararam intervenções com diferentes aportes energéticos, designadamente uma DC de muito baixo VET (600 a 800 kcal/dia) com uma DHNC com um VET de 1400 a 1800 kcal/dia. Assim, os benefícios observados nos participantes com a DC podem dever-se a uma perda de peso superior ($9,70 \pm 3,88$ kg vs. $1,67 \pm 2,22$ kg; $p < 0,0001$), consequência de um défice energético maior.

A redução pré-operatória do tamanho do fígado é importante para a otimização da execução da técnica cirúrgica⁽¹²³⁾. No término do nosso trabalho, 62,5% das pacientes com hepatomegalia apresentavam um fígado com um tamanho dentro da normalidade. Nestas participantes, a DHC e a DHNC reduziram o diâmetro hepático crânio-caudal em 12,4% e 9,0%, respetivamente. O decréscimo não significativo do tamanho do fígado neste estudo, em ambos os grupos, é equiparável àquele descrito em estudos prévios, nos quais o cumprimento de uma dieta com muito baixo VET, durante 2 a 12 semanas, diminuiu o tamanho do fígado em 5 a 20%⁽¹²⁴⁾.

3. Parâmetros antropométricos

A perda ponderal das participantes após duas semanas foi, em média, de 4,3% (-4,8 kg na DHNC e -5,3 kg na DHC, $p=0,423$), sendo equiparável à descrita por Browning *et al.*, no mesmo intervalo de tempo⁽¹²¹⁾. Este resultado contrasta com os dados publicados anteriormente por Triffoni-Melo *et al.*⁽¹²⁵⁾. Estes autores

relataram que, em mulheres com obesidade mórbida candidatas a CB, uma dieta hipoenergética com restrição de HC (1200 kcal/dia e 45g/dia de HC) resultou numa redução maior do peso corporal do que uma dieta hipoenergética (1200 kcal/dia) (4,4% vs. 2,6%; $p=0,01$), num período de uma semana⁽¹²⁵⁾. No entanto, o impacto mais acentuado da DC parece estar associado a uma maior perda de MIG.

Particularizando a análise ao impacto das intervenções na composição corporal, observou-se uma redução na MG (4,7% na DHC e 4,0% na DHNC) e na MIG (4,0% na DHC e 4,4% na DHNC), com magnitude semelhante em ambos os grupos. Curiosamente, a maioria dos estudos que avaliaram o efeito das DHC na NAFLD não aferiu as alterações na composição corporal. Nos que incluíram esta avaliação, a DHC, durante uma a seis semanas, também conduziu a uma redução significativa da MG (4,5% a 15,5%) e da MIG (1,7% a 3,8%)^(80, 87, 90). Nos trabalhos de Luukkonen *et al.* e de Schiavo *et al.*, o aporte proteico foi superior (25% a 28% do VET)^(80, 87) em comparação com a DHC aplicada neste estudo, podendo ser esta a razão para a menor variação na MIG⁽⁷⁹⁾. De forma análoga ao presente trabalho, Kirk *et al.* não encontraram diferenças nas alterações da composição corporal entre a DHC e uma dieta hipoenergética e hiperglucídica⁽⁹⁰⁾.

A redução ponderal inicial observada nas dietas com restrição de HC é, maioritariamente, resultante da perda da ACT⁽⁷⁹⁾. Em consonância com essa constatação, no estudo conduzido por Triffoni-Melo *et al.*, a abordagem alimentar com restrição em HC resultou em uma perda de água superior àquela registada com a DHNC (diferença de dois litros), após uma semana⁽¹²⁵⁾. Não obstante, no presente trabalho, com uma duração maior (duas semanas), já não se verificaram diferenças na variação da ACT entre as intervenções.

Adicionalmente, constatou-se um decréscimo concomitante e semelhante dos perímetros corporais, nos dois grupos. A variação negativa do pc e pa poderá ser justificada pela redução da MG na região abdominal e gluteofemoral, respetivamente. Contudo, no caso do pa, não se deve excluir a hipótese da perda de massa muscular também estar associada à diminuição deste parâmetro antropométrico⁽¹²⁶⁾. A manutenção do índice de distribuição da adiposidade (razão cintura/anca) após as duas intervenções parece estar relacionada com a redução semelhante dos perímetros corporais.

4. Parâmetros bioquímicos

4.1 Função hepática

Apesar das dietas terem tido um impacto positivo na EH e nos parâmetros antropométricos e de composição corporal, também se observou alguns efeitos indesejados, nomeadamente o aumento das transaminases e do rácio AST/ALT na DHC e na DHNC, respetivamente. Contudo, em ambas as intervenções, dado que a média dos valores séricos de ALT e AST permaneceram dentro do intervalo de referência, este aumento não é considerado clinicamente relevante.

Estudos prévios^(80, 88, 127, 128), que envolveram indivíduos obesos, reportaram um aumento dos parâmetros bioquímicos referentes à função hepática após uma perda de peso significativa com recurso a dietas hipoenergéticas (VET <800 a 1440 kcal/dia), com ou sem restrição de HC. Embora o mecanismo não seja totalmente conhecido, pensa-se que a rápida perda ponderal pode causar uma lesão hepatocelular, uma vez que, nesta situação, ocorre um aumento do suprimento de AG não esterificados, provenientes da lipólise dos TG do TA, para o parênquima hepático, e da sua oxidação^(127, 129, 130). No entanto, os valores

séricos parecem regressar ao normal após algumas semanas^(129, 131), indicando que esta lesão hepatocelular é transitória.

4.2 Perfil lipídico

Todos os parâmetros do perfil lipídico normalmente diminuem durante a fase ativa da perda de peso^(132, 133). No presente estudo, apenas a DHNC conduziu a uma redução significativa do CT, c-HDL e TG, sendo que a DHC não teve qualquer efeito significativo nos parâmetros lipídicos. O impacto da DHC no perfil lipídico, num curto espaço de tempo, não tem sido consensual na literatura. Estudos prévios^(84, 87) reportaram uma redução do CT, c-LDL e TG com a DHC, enquanto outros estudos^(80, 83) não constatarem nenhum efeito significativo nesses parâmetros bioquímicos. Fatores como a perda ponderal, a composição e a duração da intervenção e a prática de atividade física, entre outros, podem influenciar os resultados.

Não se constatou nenhuma diferença significativa entre as intervenções no que concerne ao perfil lipídico, sugerindo que a perda de peso, independentemente da distribuição dos macronutrientes, conduziu às variações observadas.

4.3 Glicose e cetonemia

Conforme esperado, a DHC levou a uma redução da glicemia e a um aumento da cetonemia, em consonância com os resultados de estudos prévios^(80, 85). Quando comparadas as variações da cetonemia entre as intervenções, não se verificou diferença significativa entre estas, e nos dois grupos observou-se um aumento dos níveis séricos de corpos cetónicos. Estes dados sugerem que a restrição energética, com ou sem restrição de HC, conduz a um aumento da cetogénese, como reportado por Browning *et al.*⁽¹²¹⁾.

5. Intervenções alimentares: adesão, desistências e dificuldade

A adesão à intervenção alimentar está fortemente associada ao sucesso da perda de peso, a curto e longo prazo⁽¹³⁴⁾. No decorrer do presente trabalho, não se verificaram desistências, e apenas duas participantes do grupo da DHC foram excluídas por não terem cumprido a dieta. A curta duração da intervenção^(135, 136), a rápida perda de peso^(135, 137), o contacto próximo⁽¹³⁵⁻¹³⁷⁾ e o reforço positivo⁽¹³⁷⁾ por parte da equipa de investigadores e o envolvimento num trabalho de investigação^(135, 136) são possíveis explicações para a taxa de desistência nula e para a adesão às dietas.

Tal como era expectável, a dificuldade percecionada pelas participantes no cumprimento da DHC foi significativamente superior à da DHNC. Este resultado pode ser justificado pelo facto da adesão a uma DC implicar, na generalidade dos casos, uma mudança drástica nos hábitos alimentares, uma vez que os HC são o macronutriente que mais contribui para o VET na população portuguesa (45,7% nos adultos vs. <10% na DC)⁽¹¹⁴⁾. Além disso, a sintomatologia experienciada por 70% das participantes no grupo da DHC também poderá ter contribuído para a maior dificuldade percecionada na adesão a esta intervenção.

A maioria dos estudos que implementaram uma DC não reportaram nenhuma desistência. Contudo, estes empregaram estratégias, tais como o fornecimento controlado das refeições^(80, 81, 90, 121) e/ou uso de suplementos nutricionais⁽⁸⁷⁾, para facilitar o cumprimento e aumentar a adesão à dieta⁽¹³⁷⁾. A informação supracitada coloca em questão a aplicabilidade desta intervenção na prática clínica, uma vez que estas estratégias são de difícil reprodução neste contexto.

6. Limitações do estudo

Este estudo apresenta algumas limitações importantes, nomeadamente:

- O baixo tamanho amostral e o recurso ao método de amostragem por conveniência, limita o poder estatístico e não permite a generalização dos resultados obtidos;
- A sensibilidade e a especificidade da ecografia abdominal diminuem em indivíduos com um IMC/pc elevado⁽¹³⁸⁾. Este decréscimo parece estar relacionado com a espessura do TA, principalmente na região subcutânea, que atenua os feixes de ultrassom, prejudicando a qualidade da imagem visualizada⁽¹²⁰⁾, tal como previamente mencionado na discussão, e limita a capacidade de detetar com fiabilidade a ecogenicidade do fígado⁽¹³⁹⁾. No entanto, a combinação de diferentes parâmetros ecográficos pode melhorar a capacidade diagnóstica da ultrassonografia hepática e a avaliação das alterações ao longo do tempo em pacientes com excesso de peso e obesidade⁽¹⁴⁰⁾.
A limitação da TE nos pacientes com obesidade já foi mencionada anteriormente na secção dos métodos e materiais. A espectroscopia por ressonância magnética e a *Proton Density Fat Fraction* por Ressonância Magnética são considerados métodos precisos para detetar e quantificar a EH. No entanto, estes são dispendiosos, demorados e de acessibilidade limitada⁽¹⁴¹⁾.

7. Trabalho futuro

Seria pertinente, num trabalho futuro, comparar o impacto das duas intervenções na RI (e.g. cálculo do *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*), uma vez que esta condição está associada à fisiopatologia da NAFLD.

Considerações finais



O presente estudo, de acordo com o nosso entendimento, é pioneiro até à data na análise e comparação do impacto de duas intervenções alimentares (DHC e DHNC) na NAFLD numa amostra de indivíduos portugueses do sexo feminino com obesidade mórbida. Este trabalho demonstrou que uma dieta hipoenergética com ou sem restrição de HC, implementada durante duas semanas, por um Nutricionista, é efetiva na diminuição da EH e dos parâmetros antropométricos e de composição corporal.

Adicionalmente, constatou-se um impacto semelhante das intervenções nos parâmetros avaliados. No entanto, a abordagem alimentar com restrição de HC mostrou-se mais difícil de cumprir.

Ao comparar os resultados do presente trabalho com a literatura existente, tornou-se patente a heterogeneidade dos estudos nesta área (e.g. tipo de intervenção, duração, métodos de avaliação da EH), que dificulta a sua comparação e a capacidade de alcançar um consenso relativo à intervenção mais eficaz e duração desta. Ademais, o recurso a refeições pré-confeccionadas ou fórmulas comerciais para aumentar a adesão das participantes a uma dieta restrita coloca em questão a viabilidade da implementação desta intervenção na prática clínica.

Este trabalho veio demonstrar que, a dieta hipoenergética é eficaz na redução da EH não-alcoólica, independentemente do teor de HC. Contudo, consideramos que investigações futuras com um maior tamanho amostral e com métodos mais precisos para avaliar a EH serão necessárias para estabelecer mais e melhores comparações entre as intervenções.

Referências Bibliográficas



1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016; 64(6):1388-402.
2. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;10.1097/HEP.0000000000000323.
3. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022; 7(9):851-61.
4. Tian H, Zhang K, Hui Z, Ren F, Ma Y, Han F, et al. Global burden of non-alcoholic fatty liver disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2023; 47(1):102068.
5. Cholongitas E, Pavlopoulou I, Papatheodoridi M, Markakis GE, Bouras E, Haidich AB, et al. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2021; 34(3):404-14.
6. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64(1):73-84.
7. Le MH, Yeo YH, Li X, Li J, Zou B, Wu Y, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; 20(12):2809-17.e28.
8. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2019; 71(4):793-801.
9. Dai W, Ye L, Liu A, Wen SW, Deng J, Wu X, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(39):e8179.
10. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016; 65(8):1038-48.
11. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2019; 69(6):2672-82.
12. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67(1):328-57.
13. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023; 77(4):1335-47.
14. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980; 55(7):434-8.
15. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020; 158(7):1999-2014.e1.
16. American Association for the Study of Liver Diseases, Latin American Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of the Liver. A call for unity: The path towards a more precise and patient-centric nomenclature for NAFLD. *Journal of Hepatology*. 2023

17. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020; 73(1):202-09.
18. Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, Torimura T. MAFLD: Renovation of clinical practice and disease awareness of fatty liver. *Hepatol Res.* 2022; 52(5):422-32.
19. Eslam M, Sarin SK, Wong VW-S, Fan J-G, Kawaguchi T, Ahn SH, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatology International.* 2020; 14(6):889-919.
20. Mendez-Sanchez N, Arrese M, Gadano A, Oliveira CP, Fassio E, Arab JP, et al. The Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH) position statement on the redefinition of fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6(1):65-72.
21. Shiha G, Alswat K, Al Khatry M, Sharara Al, Örmeci N, Waked I, et al. Nomenclature and definition of metabolic-associated fatty liver disease: a consensus from the Middle East and north Africa. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6(1):57-64.
22. Spearman CW, Desalegn H, Ocama P, Awuku YA, Ojo O, Elsahhar M, et al. The sub-Saharan Africa position statement on the redefinition of fatty liver disease: From NAFLD to MAFLD. *Journal of Hepatology.* 2021; 74(5):1256-58.
23. Makri E, Goulas A, Polyzos SA. Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Emerging Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Arch Med Res.* 2021; 52(1):25-37.
24. Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, Harrison SA, Brunt EM, Goodman Z, et al. From NAFLD to MAFLD: Implications of a Premature Change in Terminology. *Hepatology.* 2021; 73(3):1194-98.
25. Polyzos SA, Kang ES, Tsochatzis EA, Kechagias S, Ekstedt M, Xanthakos S, et al. Commentary: Nonalcoholic or metabolic dysfunction-associated fatty liver disease? The epidemic of the 21st century in search of the most appropriate name. *Metabolism.* 2020; 113:154413.
26. American Association for the Study of Liver Diseases. Reaching Consensus on NAFLD Nomenclature. 2022. Disponível em: <https://www.aasld.org/news/reaching-consensus-nafl-d-nomenclature>.
27. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: A tale of two “hits”? *Gastroenterology.* 1998; 114(4):842-45.
28. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology.* 2010; 52(5):1836-46.
29. Tilg H, Adolph TE, Moschen AR. Multiple Parallel Hits Hypothesis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Revisited After a Decade. *Hepatology.* 2021; 73(2):833-42.
30. Postic C, Girard J. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *J Clin Invest.* 2008; 118(3):829-38.
31. Ferramosca A, Zara V. Modulation of hepatic steatosis by dietary fatty acids. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(7):1746-55.
32. Holt HB, Wild SH, Wood PJ, Zhang J, Darekar AA, Dewbury K, et al. Non-esterified fatty acid concentrations are independently associated with hepatic steatosis in obese subjects. *Diabetologia.* 2006; 49(1):141-8.

33. Fabbrini E, Mohammed BS, Magkos F, Korenblat KM, Patterson BW, Klein S. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2008; 134(2):424-31.
34. Feng R, Luo C, Li C, Du S, Okekunle AP, Li Y, et al. Free fatty acids profile among lean, overweight and obese non-alcoholic fatty liver disease patients: a case - control study. *Lipids in Health and Disease*. 2017; 16(1):165.
35. Handayani R, Purnamaningsih SM, Sukorini U. Prevalence ratio of free fatty acid in obese group with non-alcoholic fatty liver disease [NAFLD, FFA, prevalence ratio, obese, women]. 2017. 2017; 51(2):7.
36. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005; 115(5):1343-51.
37. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. *Curr Mol Med*. 2009; 9(3):299-314.
38. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *Cmaj*. 2005; 172(7):899-905.
39. Diraison F, Moulin P, Beylot M. Contribution of hepatic de novo lipogenesis and reesterification of plasma non esterified fatty acids to plasma triglyceride synthesis during non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab*. 2003; 29(5):478-85.
40. Smith GI, Shankaran M, Yoshino M, Schweitzer GG, Chondronikola M, Beals JW, et al. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2020; 130(3):1453-60.
41. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014; 146(3):726-35.
42. Dentin R, Girard J, Postic C. Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c): two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver. *Biochimie*. 2005; 87(1):81-86.
43. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest*. 2004; 114(2):147-52.
44. McGarry JD, Mannaerts GP, Foster DW. A possible role for malonyl-CoA in the regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketogenesis. *J Clin Invest*. 1977; 60(1):265-70.
45. Begriche K, Massart J, Robin MA, Bonnet F, Fromenty B. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013; 58(4):1497-507.
46. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia*. 2005; 48(4):634-42.
47. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001; 120(5):1183-92.
48. Miele L, Grieco A, Armuzzi A, Candelli M, Forgione A, Gasbarrini A, et al. Hepatic Mitochondrial Beta-Oxidation in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis Assessed by ¹³C-Octanoate Breath Test. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2003; 98(10)

49. Sunny Nishanth E, Parks Elizabeth J, Browning Jeffrey D, Burgess Shawn C. Excessive Hepatic Mitochondrial TCA Cycle and Gluconeogenesis in Humans with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metabolism*. 2011; 14(6):804-10.
50. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2018; 75(18):3313-27.
51. Legaki A-I, Moustakas II, Sikorska M, Papadopoulos G, Velliou R-I, Chatzigeorgiou A. Hepatocyte Mitochondrial Dynamics and Bioenergetics in Obesity-Related Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Current Obesity Reports*. 2022; 11(3):126-43.
52. Frayn KN. *Metabolic regulation: a human perspective*. John Wiley & Sons; 2009.
53. Juarez Casso FM, Farzam K. Biochemistry, Very Low Density Lipoprotein. In: StatPearls. Treasure Island (FL) with ineligible companies. Disclosure: Khashayar Farzam declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
54. Lee E, Korf H, Vidal-Puig A. An adipocentric perspective on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2023; 78(5):1048-62.
55. Losekann A, Weston AC, Carli LA, Espindola MB, Pioner SR, Coral GP. Nonalcoholic fatty liver disease in severe obese patients, subjected to bariatric surgery. *Arq Gastroenterol*. 2013; 50(4):285-9.
56. Soresi M, Cabibi D, Giglio RV, Martorana S, Guercio G, Porcasi R, et al. The Prevalence of NAFLD and Fibrosis in Bariatric Surgery Patients and the Reliability of Noninvasive Diagnostic Methods. *Biomed Res Int*. 2020; 2020:5023157.
57. Cordeiro L, Campos JM, de Paula PS, Vilar L, Lopes E, de Arruda PC, et al. Nonalcoholic steatohepatitis on preoperative period of gastric bypass: lack of correlation with degree of obesity. *Arq Bras Cir Dig*. 2013; 26 Suppl 1:39-42.
58. Wu J, You J, Yerian L, Shiba A, Schauer PR, Sessler DI. Prevalence of Liver Steatosis and Fibrosis and the Diagnostic Accuracy of Ultrasound in Bariatric Surgery Patients. *Obesity Surgery*. 2012; 22(2):240-47.
59. Udelsman BV, Corey KE, Lindvall C, Gee DW, Meireles OR, Hutter MM, et al. Risk factors and prevalence of liver disease in review of 2557 routine liver biopsies performed during bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2019; 15(6):843-49.
60. Nguyen NT, Longoria M, Gelfand DV, Sabio A, Wilson SE. Staged laparoscopic Roux-en-Y: a novel two-stage bariatric operation as an alternative in the super-obese with massively enlarged liver. *Obes Surg*. 2005; 15(7):1077-81.
61. Al Samaraee A, Samier A. Intraoperative decision making in bariatric surgery. *Qatar Med J*. 2020(2):23.
62. Zachariah SK, Tai CM, Chang PC, Se AO, Huang CK. The "T-suspension tape" for liver and gallbladder retraction in bariatric surgery: feasibility, technique, and initial experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2013; 23(4):311-5.
63. Fris RJ. Preoperative low energy diet diminishes liver size. *Obes Surg*. 2004; 14(9):1165-70.
64. Abbott S, Price C, Pournaras DJ, Coulman K. Variation and outcomes of liver-reducing dietary regimens before bariatric surgery: a national retrospective cohort study. *Surg Obes Relat Dis*. 2023; 19(2):102-08.

65. van Wissen J, Bakker N, Doodeman HJ, Jansma EP, Bonjer HJ, Houdijk AP. Preoperative Methods to Reduce Liver Volume in Bariatric Surgery: a Systematic Review. *Obes Surg.* 2016; 26(2):251-6.
66. Schwartz ML, Drew RL, Chazin-Caldie M. Factors determining conversion from laparoscopic to open Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2004; 14(9):1193-7.
67. Schwartz ML, Drew RL, Chazin-Caldie M. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: preoperative determinants of prolonged operative times, conversion to open gastric bypasses, and postoperative complications. *Obes Surg.* 2003; 13(5):734-8.
68. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures - 2019 update: cosponsored by american association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology, the obesity society, american society for metabolic & bariatric surgery, obesity medicine association, and american society of anesthesiologists - executive summary. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.* 2019; 25(12):1346-59.
69. Stenberg E, Dos Reis Falcão LF, O'Kane M, Liem R, Pournaras DJ, Salminen P, et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: A 2021 Update. *World journal of surgery.* 2022; 46(4):729-51.
70. Gils Contreras A, Bonada Sanjaume A, Montero Jaime M, Rabassa Soler A, Sabench Pere Ferrer F, Molina López A, et al. Effects of Two Preoperative Weight Loss Diets on Hepatic Volume, Metabolic Parameters, and Surgical Complications in Morbidly Obese Bariatric Surgery Candidates: a Randomized Clinical Trial. *Obesity Surgery.* 2018; 28(12):3756-68.
71. Edholm D, Kullberg J, Haenni A, Anders Karlsson F, Ahlström A, Hedberg J, et al. Preoperative 4-Week Low-Calorie Diet Reduces Liver Volume and Intrahepatic Fat, and Facilitates Laparoscopic Gastric Bypass in Morbidly Obese. *Obesity Surgery.* 2011; 21(3):345-50.
72. David D, Eapen CE. What Are the Current Pharmacological Therapies for Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *J Clin Exp Hepatol.* 2021; 11(2):232-38.
73. Kang SH, Lee HW, Yoo JJ, Cho Y, Kim SU, Lee TH, et al. KASL clinical practice guidelines: Management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2021; 27(3):363-401.
74. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis.* 2010; 42(4):272-82.
75. Fan JG, Wei L, Zhuang H. Guidelines of prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease (2018, China). *J Dig Dis.* 2019; 20(4):163-73.
76. LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh K-L, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2014; 48(6):467-73.
77. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol.* 2018; 41(5):328-49.

78. Ahn J, Jun DW, Lee HY, Moon JH. Critical appraisal for low-carbohydrate diet in nonalcoholic fatty liver disease: Review and meta-analyses. *Clin Nutr*. 2019; 38(5):2023-30.
79. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, Sikand G, Aspary KE, Soffer DE, et al. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *J Clin Lipidol*. 2019; 13(5):689-711.e1.
80. Luukkonen PK, Dufour S, Lyu K, Zhang XM, Hakkarainen A, Lehtimäki TE, et al. Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117(13):7347-54.
81. Mardinoglu A, Wu H, Bjornson E, Zhang C, Hakkarainen A, Räsänen SM, et al. An Integrated Understanding of the Rapid Metabolic Benefits of a Carbohydrate-Restricted Diet on Hepatic Steatosis in Humans. *Cell Metab*. 2018; 27(3):559-71.e5.
82. Yu H, Jia W, Guo Z. Reducing Liver Fat by Low Carbohydrate Caloric Restriction Targets Hepatic Glucose Production in Non-Diabetic Obese Adults with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of clinical medicine*. 2014; 3(3):1050-63.
83. Benjaminov O, Beglaibter N, Gindy L, Spivak H, Singer P, Wienberg M, et al. The effect of a low-carbohydrate diet on the nonalcoholic fatty liver in morbidly obese patients before bariatric surgery. *Surgical endoscopy*. 2007; 21(8):1423-7.
84. Rinaldi R, De Nucci S, Castellana F, Di Chito M, Giannuzzi V, Shahini E, et al. The Effects of Eight Weeks' Very Low-Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) on Liver Health in Subjects Affected by Overweight and Obesity. *Nutrients*. 2023; 15(4)
85. Bian H, Hakkarainen A, Lundbom N, Yki-Järvinen H. Effects of dietary interventions on liver volume in humans. 2014; 22(4):989-95.
86. D'Abbondanza M, Ministrini S, Pucci G, Nulli Migliola E, Martorelli EE, Gandolfo V, et al. Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet for the Treatment of Severe Obesity and Associated Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Sex Differences. *Nutrients*. 2020; 12(9)
87. Schiavo L, Pilone V, Rossetti G, Barbarisi A, Cesaretti M, Iannelli A. A 4-Week Preoperative Ketogenic Micronutrient-Enriched Diet Is Effective in Reducing Body Weight, Left Hepatic Lobe Volume, and Micronutrient Deficiencies in Patients Undergoing Bariatric Surgery: a Prospective Pilot Study. *Obes Surg*. 2018; 28(8):2215-24.
88. Ministrini S, Calzini L, Nulli Migliola E, Ricci MA, Roscini AR, Siepi D, et al. Lysosomal Acid Lipase as a Molecular Target of the Very Low Carbohydrate Ketogenic Diet in Morbidly Obese Patients: The Potential Effects on Liver Steatosis and Cardiovascular Risk Factors. *Journal of clinical medicine*. 2019; 8(5)
89. Holmer M, Lindqvist C, Petersson S, Moshtaghi-Svensson J, Tillander V, Brismar TB, et al. Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or low-carb high-fat diet - a randomised controlled trial. *JHEP reports : innovation in hepatology*. 2021; 3(3):100256.
90. Kirk E, Reeds DN, Finck BN, Mayurranjan SM, Patterson BW, Klein S. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology*. 2009; 136(5):1552-60.

91. Torres D, Faria N, Sousa N, Teixeira S, Soares R, Amorim H, et al. Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física, IAN-AF 2015-2016: Manual Fotográfico de Quantificação de Alimentos. 2017
92. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT: the alcohol use disorders identification test : guidelines for use in primary health care. 2nd ed ed. Geneva: World Health Organization; 2001. [atualizado em: 2001]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67205>.
93. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, et al. Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. *Clinical Nutrition*. 2004; 23(6):1430-53.
94. Quetelet A. Nouveaux mémoires de l'Académie royale des sciences et belles-lettres de Bruxelles. 1830
95. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35(8):1381-95.
96. Guidelines for data processing analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - Short and long forms. 2005.
97. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med*. 2017; 38(04):e48-e48.
98. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol*. 2021; 75(3):659-89.
99. User manual for the FibroScan® 530 COMPACT (version 5). Echosens SA, Paris, France. 2021.
100. Arieira C, Monteiro S, Xavier S, Dias de Castro F, Magalhães J, Marinho C, et al. Transient elastography: should XL probe be used in all overweight patients? *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2019; 54(8):1022-26.
101. European Association for the Study of the Liver. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of hepatology*. 2015; 63(1):237-64.
102. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of hepatology*. 2008; 48(5):835-47.
103. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. 2005; 41(6):1313-21.
104. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017; 66(5):1022-30.
105. Tavaglione F, De Vincentis A, Bruni V, Gallo IF, Carotti S, Tuccinardi D, et al. Accuracy of controlled attenuation parameter for assessing liver steatosis in individuals with morbid obesity before bariatric surgery. *Liver Int*. 2022; 42(2):374-83.
106. Ballestri S, Lonardo A, Romagnoli D, Carulli L, Losi L, Day CP, et al. Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlated with metabolic parameters in NAFLD. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012; 32(8):1242-52.

107. Xavier SA, Monteiro SO, Arieira CM, Castro FD, Magalhães JT, Leite SM, et al. US-FLI score - Is it possible to predict the steatosis grade with an ultrasonographic score? *Molecular genetics and metabolism*. 2021; 132(3):204-09.
108. Carulli L, Rondinella S, Rudilosso A, Ganazzi D, Bertolotti M, Loria P, et al. NAFLD and type 2 diabetes: a genetic or metabolic issue? *European Journal of Internal Medicine*. 2008(19):S45.
109. Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, Marrazzo A, Romagnoli D, Targher G, et al. Ultrasonographic fatty liver indicator detects mild steatosis and correlates with metabolic/histological parameters in various liver diseases. *Metabolism: clinical and experimental*. 2017; 72:57-65.
110. Kuntz E, Kuntz H-D. *Hepatology: Textbook and atlas*. Springer Science & Business Media; 2009.
111. Somda S, Lebrun A, Tranchart H, Lamouri K, Prevot S, Njike-Nakseu M, et al. Adaptation of controlled attenuation parameter (CAP) measurement depth in morbidly obese patients addressed for bariatric surgery. *PLoS One*. 2019; 14(5):e0217093.
112. Chen XY, Wang C, Huang YZ, Zhang LL. Nonalcoholic fatty liver disease shows significant sex dimorphism. *World journal of clinical cases*. 2022; 10(5):1457-72.
113. Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, Fairweather D, Win S, Than TA, et al. Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2019; 70(4):1457-69.
114. Lopes C, Torres D, Oliveira A, Severo M, Alarcão V, Guiomar S, et al. Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física IAN-AF 2015-2016: relatório de resultados. 2017
115. Christensen P, Meinert Larsen T, Westerterp-Plantenga M, Macdonald I, Martinez JA, Handjiev S, et al. Men and women respond differently to rapid weight loss: Metabolic outcomes of a multi-centre intervention study after a low-energy diet in 2500 overweight, individuals with pre-diabetes (PREVIEW). *Diabetes, obesity & metabolism*. 2018; 20(12):2840-51.
116. Witkam R, Gwinnutt JM, Humphreys J, Gandrup J, Cooper R, Verstappen SMM. Do associations between education and obesity vary depending on the measure of obesity used? A systematic literature review and meta-analysis. *SSM Popul Health*. 2021; 15:100884.
117. Silveira EA, Mendonça CR, Delpino FM, Elias Souza GV, Pereira de Souza Rosa L, de Oliveira C, et al. Sedentary behavior, physical inactivity, abdominal obesity and obesity in adults and older adults: A systematic review and meta-analysis. *Clinical nutrition ESPEN*. 2022; 50:63-73.
118. Lee DH. Imaging evaluation of non-alcoholic fatty liver disease: focused on quantification. *Clinical and molecular hepatology*. 2017; 23(4):290-301.
119. Wolver S, Fieger E, Fadel K, Sanyal A. Low carbohydrate ketogenic diet as a treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A novel observation beyond weight loss [Poster]. In: *The Liver Meeting 2022*. <https://aasld.confex.com/aasld/2020/meetingapp.cgi/Paper/23826>; 2022. [citado em: 08/09/2023].
120. Uppot RN. Technical challenges of imaging & image-guided interventions in obese patients. *The British journal of radiology*. 2018; 91(1089):20170931.
121. Browning JD, Baker JA, Rogers T, Davis J, Satapati S, Burgess SC. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic

advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93(5):1048-52.

122. Cunha GM, Guzman G, Correa De Mello LL, Trein B, Spina L, Bussade I, et al. Efficacy of a 2-Month Very Low-Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) Compared to a Standard Low-Calorie Diet in Reducing Visceral and Liver Fat Accumulation in Patients With Obesity. *Frontiers in endocrinology.* 2020; 11:607.

123. Pedrosa C, Martins A, Teixeira C, Ribeiro F, Rocheta G, Raimundo G, et al. Orientações Nutricionais na Cirurgia Bariátrica/Metabólica - Recomendações da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade (SPEO). *Revista Portuguesa da Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.* 2020

124. Holderbaum M, Casagrande DS, Sussenbach S, Buss C. Effects of very low calorie diets on liver size and weight loss in the preoperative period of bariatric surgery: a systematic review. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery.* 2018; 14(2):237-44.

125. Triffoni-Melo Ade T, Dick-de-Paula I, Portari GV, Jordao AA, Garcia Chiarello P, Diez-Garcia RW. Short-term carbohydrate-restricted diet for weight loss in severely obese women. *Obes Surg.* 2011; 21(8):1194-202.

126. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, Bouter LM, Stehouwer CDA, Yudkin JS, et al. Trunk Fat and Leg Fat Have Independent and Opposite Associations With Fasting and Postload Glucose Levels: The Hoorn Study. *Diabetes Care.* 2004; 27(2):372-77.

127. Johansson H-E, Edholm D, Kullberg J, Rosqvist F, Rudling M, Straniero S, et al. Energy restriction in obese women suggest linear reduction of hepatic fat content and time-dependent metabolic improvements. *Nutrition & Diabetes.* 2019; 9(1):34.

128. Gasteyger C, Larsen TM, Vercruysse F, Astrup A. Effect of a dietary-induced weight loss on liver enzymes in obese subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2008; 87(5):1141-47.

129. Moreno B, Bellido D, Sajoux I, Goday A, Saavedra D, Crujeiras AB, et al. Comparison of a very low-calorie-ketogenic diet with a standard low-calorie diet in the treatment of obesity. *Endocrine.* 2014; 47(3):793-805.

130. Mattar SG, Velcu LM, Rabinovitz M, Demetris AJ, Krasinskas AM, Barinas-Mitchell E, et al. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Annals of surgery.* 2005; 242(4):610-7; discussion 18-20.

131. Jhaveri M, Anderson J. Sequential Changes of Serum Aminotransferase Levels in Severely Obese Patients After Losing Weight Through Enrollment in a Behavioral Weight Loss Program. *Postgraduate medicine.* 2010; 122:206-12.

132. Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, Abate N, Aronne LJ, Brown WV, et al. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2013; 7(4):304-83.

133. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1992; 56(2):320-8.

134. Gibson AA, Sainsbury A. Strategies to Improve Adherence to Dietary Weight Loss Interventions in Research and Real-World Settings. *Behav Sci (Basel).* 2017; 7(3)

135. Rehackova L, Araújo-Soares V, Adamson AJ, Steven S, Taylor R, Sniehotta FF. Acceptability of a very-low-energy diet in Type 2 diabetes: patient experiences and behaviour regulation. *Diabetic Medicine.* 2017; 34(11):1554-67.

136. Tay A, Hoeksema H, Murphy R. Uncovering Barriers and Facilitators of Weight Loss and Weight Loss Maintenance: Insights from Qualitative Research. *Nutrients*. 2023; 15(5):1297.
137. Scragg J, Hallsworth K, Taylor G, Cassidy S, Haigh L, Boyle M, et al. Factors associated with engagement and adherence to a low-energy diet to promote 10% weight loss in patients with clinically significant non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastroenterology*. 2021; 8(1):e000678.
138. Bischoff SC, Barazzoni R, Busetto L, Campmans-Kuijpers M, Cardinale V, Chermesh I, et al. European guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases - Joint European Society for Clinical Nutrition and Metabolism / United European Gastroenterology guideline. *United European Gastroenterol J*. 2022; 10(7):663-720.
139. de Moura Almeida A, Cotrim HP, Barbosa DB, de Athayde LG, Santos AS, Bitencourt AG, et al. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(9):1415-8.
140. Bril F, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Freckleton M, Chintapalli K, et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver International*. 2015; 35(9):2139-46.
141. Zeng KY, Bao WY, Wang YH, Liao M, Yang J, Huang JY, et al. Non-invasive evaluation of liver steatosis with imaging modalities: New techniques and applications. *World J Gastroenterol*. 2023; 29(17):2534-50.

Anexos



Anexo A

**Autorização da Comissão de ética para o desenvolvimento
do Trabalho de Investigação**



Hospital da
Senhora da Oliveira
GUIMARÃES



CENTRO
ACADÉMICO
E DE FORMAÇÃO
Hospital da Senhora da Oliveira Guimarães

PARECER DO COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

Título: "Avaliação do impacto de uma dieta Hipo energética cetogénica versus uma dieta Hipo energética não cetogénica na Esteatose Hepática Não-Alcoólica em doentes obesos.

Ref: 104/2022 – Trabalho Académico de Investigação

Investigador Principal / Aluno: *Patrícia Isabel Cardoso Meira, aluna do Mestrado em Nutrição Clínica, 2º ano da Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto.*

Orientador / Supervisor da Instituição de Ensino: *Maria Flora Ferreira Sampaio de Carvalho Correia, Técnico Superior de Saúde, Doutoramento, na Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto.*

Orientador / Supervisor no HSOG: *Lília Mónica Bastos Figueiredo, Técnico Superior de Saúde no Serviço de Nutrição, no Hospital Senhora da Oliveira Guimarães, EPE.*

Nos termos desta Comissão de Ética, dá-se o conhecimento a V. Exas. do parecer emitido em reunião no dia 14 de outubro de 2022:

Analisado o Trabalho Académico de Investigação, a Comissão de Ética não tem nada a opor à execução do referido projeto desde que os dados pretendidos sejam fornecidos pelo médico orientador/supervisor do HSOG e que cumpra os requisitos da Encarregada de Proteção de Dados do HSOG.

Com os melhores cumprimentos,

João Lima Reis

Presidente da CES do HSOG

Hospital da Senhora da Oliveira - Guimarães, EPE
Rua dos Cutileiros, Creixomil | 4835-044 Guimarães
Tel: 253 540 330 | <http://www.hospitaldeguimaraes.min-saude.pt/>

Anexo B

Consentimento informado para a participação no estudo

 Hospital da Senhora da Oliveira GUIMARÃES	IMPRESSO	Código: REG.036.CAF Data Elaboração: 20/04/2022 Edição: 02 Revisão: 01
TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PARA ESTUDO DE INVESTIGAÇÃO		

Avaliação do impacto de uma dieta hipoenergética cetogénica versus uma dieta hipoenergética não cetogénica na Esteatose Hepática Não-Alcoólica em doentes obesos.

Eu, _____
 Fui informada de que o Estudo de Investigação acima mencionado se destina a comparar o impacto da dieta hipoenergética cetogénica com a dieta hipoenergética não cetogénica na esteatose hepática não-alcoólica.
 Sei que neste estudo está prevista a realização de análises, avaliação antropométrica e da composição corporal, dois exames (ecografia abdominal e elastografia hepática transitória), entrevistas, questionários (Questionário Internacional de Atividade Física – versão curta) e o cumprimento de uma dieta durante um período de 2 semanas consecutivas, tendo-me sido explicado em que consistem.
 Foi-me garantido que todos os dados relativos à identificação dos Participantes neste estudo são confidenciais e que será mantido o anonimato.
 Sei que posso recusar-me a participar ou interromper a qualquer momento a participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por este facto.
 Compreendi a informação que me foi dada, tive oportunidade de fazer perguntas e as minhas dúvidas foram esclarecidas.
 Aceito participar de livre vontade no estudo acima mencionado.
 Concorde que sejam efectuados os exames e a colheita de amostras de sangue para realizar as análises que fazem parte deste estudo.
 Também autorizo a divulgação dos resultados obtidos no meio científico, garantindo o anonimato.

Nome do Participante no estudo

Data

Assinatura

____/____/____

Nome do Investigador Responsável

Data

Assinatura

____/____/____

Avaliação do impacto de uma dieta hipoenérgica cetogénica versus uma dieta hipoenérgica não cetogénica na Esteatose Hepática Não-Alcoólica em pacientes obesas

Patrícia Isabel Cardoso Meira

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO

