

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 24/02/2018.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA

Karelín Alvisi Cavallari

Influência da vitamina D sérica na adiponectina, visfatina e resistina nas alterações histológicas no fígado de pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica .

Orientador: Prof. Dr. Sergio Alberto Rupp de Paiva

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Antonio Caramori

Coorientador: Prof. Dr. Marcos Ferreira Minicucci

Botucatu

2016

Karelin Alvisi Cavallari

Influência da vitamina D sérica na adiponectina, visfatina e resistina nas alterações histológicas no fígado de pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof..Dr. Sergio Alberto Rupp de Paiva

Coorientador: Prof. Dr Carlos Antonio Caramori

Coorientador: Prof. Dr. Marcos Ferreira Minicucci

Botucatu

2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Cavallari, Karelín Alvisi.

Influência da vitamina D sérica na adiponectina, visfatina e resistina nas alterações histológicas no fígado de pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica / Karelín Alvisi Cavallari. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Sergio Alberto Rupp de Paiva

Coorientador: Carlos Antonio Caramori

Coorientador: Marcos Ferreira Minicucci

Capes: 20702000

1. Vitamina D. 2. Fígado - Doenças. 3. Nicotinamida fosforribosiltransferase. 3. Adiponectina. 4. Resistina.

Palavras-chave: Adiponectina; Doença hepática gordurosa não alcoólica; Resistina; Visfatina; Vitamina D.

Karelin Alvisi Cavallari

Influência da vitamina D sérica na adiponectina,
visfatina e resistina nas alterações histológicas no
fígado de pacientes com doença hepática
gordurosa não alcoólica.

Orientador: Prof. Dr. Sergio Alberto Rupp de Paiva

Comissão examinadora

Prof. Dr. Sergio Alberto Rupp de Paiva

ProfDr. Giovanni Faria Silva

Prof Dra. Cláudia P.M.S. de Oliveira

Dedicatória

Aos meus pais, Laércio e Lucimar, que acreditaram em mim, apoiaram minhas decisões e foram meu consolo sempre. Vocês são minha base, o melhor de mim.

À minha melhor amiga e coincidentemente irmã, Kelin, por acreditar em mim mais do que eu mesma, por saber quem eu sou melhor do que eu mesma, por todo apoio e incentivo. E também por ter aberto minha mente para o mundo do pacote Office! Rs

Dedicatória especial

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Andrade Chagas (*in memoriam*), cuja ida foi uma triste perda para a Nutrição como ciência, para o Instituto de Biociências da UNESP de Botucatu e para os alunos que não tiveram a oportunidade de ser contagiados pelo seu amor pela nutrição.

Sou grata por ter plantado em mim a sementinha da pesquisa e da nutrição baseada em evidência.

Por ter me ensinado que dar um passo atrás não é necessariamente voltar, pode ser um impulso para ir mais longe.

Agradecimientos

À Deus, que ilumina os meus caminhos.

Aos médicos do Ambulatório da Hepatologia Geral e das Unidades Básicas de Saúde, pelo encaminhamento dos pacientes. Em especial ao Dr. Durval, pela paciência e dedicação ao projeto.

Ao Ilmo Sr Cláudio Lucas Miranda, secretário de saúde do Município de Botucatu, por ter aprovado o recrutamento dos sujeitos de pesquisa nas Unidades Básicas de Saúde deste município.

Ao Prof. Dr. Fernando Romeiro, pela paciência ao ensinar, pela enorme boa vontade em ajudar. Um grande exemplo de dedicação, competência e amor pelo que faz.

À Prof. Dra. Silvia Papini, pelo encaminhamento e ensinamentos. Simplesmente por ser um grande exemplo como nutricionista e pessoa querida.

À Prof. Dra Paula Gaiolla, pela oportunidade do estágio docência, por todo conhecimento e experiência compartilhados.

Ao Dr. Marcelo Padovani e à Dra. Larissa, pela dedicação e cuidado na classificação da histologia hepática e na realização das análises, respectivamente.

Às minhas amigas de Botucatu da Republica Toatoa, em especial à Juliana (Presepera) e Isabela (Banha), pela leveza do nosso amor, por todas as alegrias e angústias compartilhadas.

Às nutris “da gastro” Laís (Tabéfe), Mariana e Lívia, pela amizade e apoio. Em especial à Laís, pelo carinho e exemplo de dedicação.

Aos queridos, Renan Vericondo (Miss) e Mariana (Tina), por todo apoio desde o começo dessa empreitada, o mestrado.

Às funcionárias da Unidade de Pesquisa Clínica (UPECLIN), em especial à Dani, Su, Karen, Paola e Sil, pela paciência, dedicação e carinho.

Aos funcionários da Unidade de Pesquisa Clínica (UNIPEX), em especial à Dra. Elenize e ao Igor, por todo apoio e ajuda.

Aos funcionários do Departamento de Clínica Médica, pelo suporte e dedicação.

Aos funcionários do Programa de Pós Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica e da Biblioteca, pelo auxílio e atenção sempre que foi preciso.

À coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudo.

Agradecimentos especiais

Ao meu orientador Prof. Dr. Sérgio Alberto Rupp de Paiva e aos co-orientadores Prof. Dr. Marcos Ferreira Minicucci e Prof.Dr. Carlos Antônio Caramori, por acreditarem em mim e me acolherem quando fiquei sem chão.

Ao Prof.Dr. Sérgio, por todo suporte e ensinamentos no decorrer do projeto. Por ser um grande exemplo de dedicação, conhecimento e amor pela medicina, por todas as tardes “desenhando” estatística, pela imensa paciência. Serei eternamente grata!

Ao Prof.Dr. Marcos, pela enorme paciência em ensinar, pelo suporte no decorrer do projeto. Por ser um grande exemplo como docente pelo amor, dedicação e competência.

Muito obrigada!

Ao Prof. Dr. Carlos Antônio Caramori, por ter me apoiado e encaminhado quando perdi o chão. Por estar sempre com a porta aberta para ensinar, aconselhar e auxiliar no processo de amadurecimento profissional e pessoal.

“O não saber é a musa do saber.”

(Marcelo Gleiser)

Resumo

CAVALLARI, KA. **Influência da vitamina D sérica na adiponectina, visfatina e resistina nas alterações histológicas no fígado de pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica.** 2016. 140f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2016.

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é um conjunto de desordens caracterizado pela esteatose macrovesicular no consumo de álcool insuficiente para causar lesão hepática. A disfunção do tecido adiposo e a alteração no padrão de citocinas têm de destaque no desenvolvimento da doença, especialmente a adiponectina, visfatina e resistina. Além disso, a vitamina D parece modular a expressão de citocinas, podendo influenciar o desenvolvimento da doença. O objetivo do presente estudo foi avaliar a associação das alterações histológica com a concentração sérica de adiponectina, visfatina, resistina e vitamina D em pacientes com DHGNA. Foram recrutados 82 pacientes com DHGNA. Foi realizada anamnese clínica e nutricional, avaliação antropométrica e de composição corporal, consumo alimentar, biomarcadores da DHGNA, dosagens séricas de adiponectina, visfatina, resistina, 25hidrovitamina D e biópsia hepática em todos os pacientes no intervalo de no máximo 3 meses. Foi observado na amostra 83% dos pacientes do sexo feminino, maioria branco,s 79% sedentários e 96% obesos. Verificamos associação da adiponectina como fator protetor para fibrose (OR:0,88; 95% CI0,78-1; p=0,05) e da visfatina como fator de risco para fibrose perisinusoidal (OR:2,66; 95% CI:1,3-5,44; p=0,007) e fibrose (OR:2,96; 95% CI1,19-7,35; p=0,02). Em relação à VD, observamos a presença de hipovitaminose D em 60% dos pacientes; com influência da concentração sérica de VD na visfatina como fator de proteção para apresentar EHNA (OR: 0,84; 95% CI:0,73-0,979; p=0,025) e na resistina como risco para apresentar inflamação lobular (OR:1,13; 95% CI:1-1,28; p=0,051). As adipocinas estão associadas às diferentes alterações histológicas que caracterizam a DHGNA. O aumento da concentração sérica de adiponectina está associado à redução de fibrose na biopsia hepática. O aumento da concentração sérica de visfatina está associado ao aumento da fibrose perisinusoidal e fibrose na biópsia hepática. A vitamina D

influencia a visfatina de modo a proteger o aparecimento de EHNA. Com relação à resistina, a vitamina D influenciou maior aparecimento de inflamação lobular. Desta forma, a vitamina D influencia de modo diferente as adipocinas nos achados histológicos da DHGNA.

Palavras chave: doença hepática gordurosa não alcoólica, esteatose hepática, esteato-hepatite, adiponectina, visfatina, resistina, vitamina D.

Abstract

CAVALLARI, KA. **Influence of serum vitamin D in adiponectin, resistin or visfatin in liver histological changes of non-alcoholic fatty liver disease patients.** 2016. 140f. Thesis (Master) – Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2016.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a spectrum of disorders characterized by macrovesicular steatosis without enough alcohol to cause liver damage. The adipose tissue dysfunction and the adipokines pattern changes have been emphasized in non-alcoholic fatty liver disease development, especially adiponectin, resistin and visfatin. In addition, vitamin D may modulate the expression of adipokines, therefore influencing the disease development. The aim of the study was to evaluate the association of serum adiponectin, visfatin, resistin and vitamin D with histological changes in NAFLD patients. Thus, 82 NAFLD patients were enrolled. Nutritional and clinical anamneses, diet, physical activity, anthropometric parameters, a set of biomarkers related to NAFLD were evaluated within a range of 3 months. Out of the 82 patients, 83% were female, most of them whites, 79% sedentary and 96% obese. Adiponectin has been associated as a protective factor for fibrosis (OR: 0.88; 95% CI 0,78-1; $p = 0.05$); while visfatin as a risk factor for perisinusoidal fibrosis (OR: 2.66; 95% CI : 1.3 to 5.44; $p = 0.007$) and fibrosis (OR: 2.96; 95% CI 1,19-7,35; $p = 0.02$). Vitamin D deficiency was observed in 60% of patients. Vitamin D influences visfatin as a protective factor for non-alcoholic steato-hepatitis (NASH) (OR: 0.84; 95% CI: 0.73 to 0.979; $p = 0.025$) and resistin as a risk factor for lobular inflammation (OR: 1.13, 95% CI: 1-1.28; $p = 0.051$). Adipokines are associated with NAFLD hepatic histological changes. Increased adiponectin reduces hepatic fibrosis. Increased visfatin increases hepatic perisinusoidal fibrosis and fibrosis. Vitamin D influences visfatin protecting NASH and influences resistin inducing lobular inflammation. Therefore, Vitamin D influences adipokines modulating NAFLD histological changes.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, steatohepatitis, adiponectin, visfatin, resistin, vitamin D.

Lista de abreviaturas

µg	Micrograma
µg/ dL	Micrograma por decilitro
µg/d	Micrograma por dia
1,25VD	1,25-hidroxivitamina D
25VD	25-hidroxivitamina D
AdipoR1	Receptor de Adiponectipo tipo 1
AdipoR2	Receptor de Adiponectina tipo 2
AGL	Ácidos graxos livres
AGS	Ácido graxo saturado
akt	Proteína kinase B
ALT	Alanina amino transferase
AMPc	Monofosfato cíclico de adenosina
AST	Aspartato amino transferase
BALL	Balonização
BX	Biópsia
CT	Colesterol total
DCNT	Doença crônica não transmissível
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
dL	Decilitro
DM	Diabetes melittus
dnLP	<i>de novo</i> lipogênese
EHNA	Esteato-hepatite não alcoólica
ES	Esteatose simples
ESTEAT	Esteatose
F	Feminino
F PERIS	Fibrose perisinusoidal
FA	Fosfatase alcalina
FIBR	Fibrose
g	Gramas
g/kgP	Gramas por quilograma de massa corporal
GGT	Gama glutamil transferase
HAS	Hipertensão
HB	Hepatite B
HC - FMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment Insulin Resistense
IMC	Índice de Massa Corporal
IMG	Índice de Massa Gordas
IMM	Índice de Massa Magra
kcal/kgP	Quilocaloria por quilograma de massa corporal
kg	Quilograma

L	Litro
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LOB	Atividade necro-inflamatória lobular
M	Masculino
MALL	Corpúsculo de Mallory
MEC	Matrix extra celular
MedHepatox	Medicamentos hepatotóxicos
MG	Massa gorda
min	Minuto
mL	Mililitro
MM	Massa magra
MUFA	Ácidos graxos mono-insaturados
N BALL	Ausência de balonização
N EHNA	Ausência de esteato-hepatite não alcoólica
N ESTEAT	Ausência de esteatose significativa
N F PERIS	Ausência de fibrose perisinusoidal
N FIBR	Ausência de fibrose
N LOB	Ausência de inflamação lobular
N MALL	Ausência de corpúsculo de Mallory
NAD	Nicotinamina adenina dinucleotídeo
NAMPT	Fosforibosiltransferase nicotinamida
NFκ - B	Fator de necrose <i>kappa</i> B
ng	Nanograma
ng/dL	Nanograma por decilitro
NO	Óxido nítrico
OST	Osteoporose
P	Peso: massa corporal em quilograma
PBEF	Fator de estimulação de colônias de células pré-B
PDX-1	Pancreatix duodenal homeoboc-1
pM	Picomolar
PPAR-α	Receptor Ativado por Proliferador de Peroxissoma-α
PPAR-γ	Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma - γ
PPREs	Elementos Responsivos aos Proliferadores de Peroxissoma
PUFA	Ácidos graxos poli-insaturados
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
QSol	Questionário de Exposição Solar
RE	Reticulo endoplasmático
RI	Resistência à Insulina
RXR	Receptor X retinóide
s	Segundo
SM	Síndrome metabólica

TAV	Tecido adiposo visceral
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TIMP	Inibidor de metaloproteinase tecidual
TLR-3	Toll like receptor-3
TLR-4	Toll like receptor-4
TNF - α	Fator de necrose tumoral α
UBS	Unidade Básica de Saúde
UI	Unidade internacional
US	Ultrassonografia
VD	Vitamina D
VDR	Receptor de vitamina D
VDRE	Elemento de resposta à vitamina D
VHC	Hepatite viral C

Sumário

Introdução	28
Hipótese.....	39
Objetivo	41
Casuística e métodos.....	43
Cálculo amostral	44
Delineamento	44
Critérios de Inclusão	46
Critérios de Exclusão.....	46
Coleta de dados	46
Anamnese e avaliação nutricional.....	47
Dosagens laboratoriais	48
Biópsia hepática.....	49
Análise estatística	53
Resultados	55
Caracterização da amostra	56
Variação da chance de apresentar os achados histológicos	72

Esteatose	72
Inflamação lobular	73
Balonização	79
Fibrose perisinusoidal	80
Fibrose	83
EHNA	87
Discussão	90
Conclusão	102
Referências	104
Anexos	127
Anexo 1 - Aprovação Comitê de ética em pesquisa	128
Anexo 2 – Recrutamento pacientes do ambulatório/ Unidades Básicas de Saúde	130
Anexo 3 - Aprovação secretaria da saúde	132
Anexo 4 – Termo de consentimento livre e esclarecido.	133
Anexo 5 - Protocolo DHGNA	135

Introdução

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é o conjunto de desordens metabólicas caracterizado pela esteatose macrovesicular na ausência de consumo de álcool suficiente para causar lesão hepática, ou seja, no máximo 20g de álcool por dia para mulheres ou 30g de álcool por dia para homens (Ludwig et al, 1980; Duvnjak et al, 2007). A prevalência da DHGNA pode variar de acordo com a amostra selecionada e com o método diagnóstico. Na população em geral pode ter variação de 6,3 a 33% (Vernon et al, 2011; Chalassani et al, 2012). Além disso, pode atingir 87% dos diabéticos (DM) (Leite et al, 2009) e 50% dos portadores de dislipidemia (DLP) (Assy et al, 2000; Chalassani et al, 2012).

A compreensão da anatomia hepática é essencial no entendimento e classificação dos achados histológicos da DHGNA. A unidade funcional do fígado é o lóbulo metabólico. O lóbulo metabólico está organizado na forma de um hexágono, com a veia centro lobular no centro e a tríade composta pela veia porta hepática, ducto biliar e artéria hepática em cada vértice. Cada lóbulo hepático é dividido em zonas de acordo com o fluxo de sangue e oxigênio: a Zona 3 envolve a veia centro lobular, a Zona 2 é intermediária e a Zona 1 é a parte mais externa, próxima ao início do fluxo sanguíneo (Colnot & Perret, 2011). Uma particularidade da DHGNA é o início da lesão próximo à Zona 3, o final do fluxo de oxigênio e nutrientes (Skoien et al, 2013, Takahashi & Fukusato, 2014).

Inicialmente, o mecanismo de desenvolvimento da DHGNA foi colocado com a hipótese dos “dois gatilhos” ou “*two hits*” (Day & James, 1998; Than & Newsome, 2015). O primeiro gatilho é a esteatose simples (ES): o acúmulo de triglicérides (TG) e ácidos graxos livres (AGL) nos hepatócitos. A ES ocorre devido ao desequilíbrio entre captação e metabolização de AGL via β -oxidação, e pode estar acompanhada de inflamação lobular discreta (LOB) (Day & James, 1998; Than & Newsome, 2015). O segundo gatilho é a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA): lesão hepática pelo aumento da peroxidação lipídica e disfunção mitocondrial. Na EHNA, a presença de inflamação lobular é mais evidente, com

possível balonização dos hepatócitos com ou sem corpúsculos de Mallory (MALL) e fibrose (FIBR) (Day & James, 1998; Brunt & Tiniakos, 2009; Takahashi & Fukusato, 2014; Than & Newsome, 2015). No entanto, recentemente a hipótese de “múltiplos gatilhos” ou “*multiple hits*” coloca a inflamação como chave para a esteatose e não necessariamente consequência para alguns pacientes (Tilg & Moschen, 2010; La Tijera et al, 2015; Than & Newsome, 2015).

Cada achado histológico tem características específicas. A inflamação lobular é o infiltrado de células inflamatórias diversas: linfócitos, neutrófilos, eosinófilos e células de Kupffer (Brunt, 2002, Takahashi & Fukusato, 2014). A balonização ou degeneração hidrópica é o reflexo da lesão hepática: a alteração nos filamentos do citoplasma confere um aspecto rarefeito (Brunt et al, 2010, Takahashi & Fukusato, 2014). O corpúsculo de Mallory é a condensação de proteínas no citoplasma, visualizado como pequenas manchas de coloração mais densa (Takahashi & Fukusato, 2014). A fibrose, por sua vez é decorrente do desequilíbrio entre síntese e degradação da matriz extra-celular (MEC), com acúmulo de tecido fibroso e alteração da arquitetura hepática (Bataller & Brenner, 2005).

A evolução da DHGNA é regulada pelo *cross-talk* celular via mediadores e hormônios que controlam a atividade e função celular (Than & Newsome, 2015). O acúmulo de TG nos hepatócitos ativa as células de Kupffer via receptores toll-like-3 (TLR-3) e receptores toll-like-4 (TLR-4); com aumento de mediadores inflamatórios (Stienstra et al, 2010; Than & Newsome, 2015). Como consequência, a oxidação lipídica e a sensibilidade à insulina diminuem; o que ativa a cascata de depósito de colágeno e a liberação de fatores de crescimento de tecido conjuntivo e da MEC pelas células estreladas (Svegliati-Baroni et al, 1999; Malaguarnera et al, 2009; Angulo et al, 2015). Além disso, o hepatócito com esteatose libera mediadores solúveis que também ativam as células estreladas (Wobser et al, 2009). Esses fatores caracterizam o início do processo de fibrose (Svegliati-Baroni et al, 1999; Malaguarnera et al, 2009; Angulo et al, 2015). A deposição da MEC na fibrose é reversível até certo ponto, no entanto a cirrose é tecido cicatricial irreversível (Angulo et al, 2015).

Dentre os pacientes com ES, 10-20% evoluem para EHNA e 20% desses indivíduos evoluem para cirrose (Duvnjar et al, 2007).

O desenvolvimento e piora do quadro de pacientes com DHGNA parece ser devido à disfunção do refinado sistema de reparo do tecido hepático, a autofagia (Kotoulas et al, 2006; Cui et al, 2013; Koliaki & Roden, 2013; Schneider & Cuervo, 2014). A autofagia controla o balanço energético e a qualidade das células, protegendo contra o estresse do retículo endoplasmático (RE), inflamação e prevenindo a lesão hepática (Kotoulas et al, 2006; Jiang et al, 2010; Cui et al, 2013; Koliaki & Roden, 2013; Schneider & Cuervo, 2014). A regulação da autofagia é complexa e dependente de diversos fatores, dentre eles a idade (Cuervo & Dice, 2000; Schneider & Cuervo, 2014), o fluxo e tipo de ácidos graxos (AG) circulantes (Koga e Cuervo, 2010; Mei et al, 2011; Schneider & Cuervo, 2014), a insulina e o glucagon (Koliaki & Roden, 2013; Schneider & Cuervo, 2014). Com o avanço da idade (Cuervo & Dice, 2000; Schneider & Cuervo, 2014) e na resistência à insulina (RI), a autofagia é inibida (Liu et al, 2009; Schneider & Cuervo, 2014). A RI esta em destaque no desenvolvimento da DHGNA (Marchesini et al, 1999; Sanyal et al, 2001; Pagano et al, 2002; Duvnjar et al, 2007; La Tijera et al, 2015; Than & Newsome, 2015), e talvez a regulação da autofagia seja um dos mecanismos.

Outro mecanismo que envolve a RI no metabolismo hepático é devido ao fato de o fígado ser o mediador entre consumo e distribuição de substrato. A captação e utilização da glicose pelos hepatócitos são reguladas pelo sistema nervoso, pelo sistema porta, pela glicose e por hormônios (Bugianese et al, 2005). Especialmente pela insulina e o glucagon, que regulam as enzimas das vias metabólicas de utilização da glicose: glicólise, síntese de glicogênio e *de novo* lipogênese (dnLP) (Eissing et al, 2013; Bugianese et al, 2005). O desequilíbrio nesse processo leva ao aumento de TG na corrente sanguínea, aumentando a síntese e secreção de VLDL, hipertrigliceridemia hepática e ES (Postic & Girard, 2008; Tilg & Moschen, 2010; Berlanga et al, 2014). A desregulação da dnLP é observada em indivíduos

obesos e com DHGNA (Shulman, 2014; Than & Newsome, 2015). Inclusive, 60-95% dos pacientes com DHGNA são obesos e nos portadores de obesidade grau III a frequência de DHGNA pode atingir 95% dos pacientes (Vernon et al, 2011; Chalassani et al, 2012).

A obesidade é consequência do desequilíbrio energético e tem como consequência disfunção do tecido adiposo (Bugianese et al, 2005; Sun et al, 2011; Codoñer-Franch & Alonso-Iglesias, 2015; Laforest et al, 2015). A disfunção do tecido adiposo aumenta a RI, a dnLP e altera o perfil de síntese e secreção de adipocinas em todos os tipos celulares, de forma proporcional ao nível de disfunção do adipócito (Silha et al, 2003; Bugianese et al, 2005; Pagano et al, 2006; Duvnjak et al, 2007; Aller et al, 2008; Berlanga et al, 2014; Codoñer-Franch & Alonso-Iglesias, 2015).

Por definição, adipocinas são substâncias produzidas e secretadas pelo tecido adiposo, especialmente o tecido adiposo visceral (TAV), com ação autócrina, parácrina ou endócrina (Lehr et al, 2012; Fasshaller & Bluher, 2015). Indivíduos magros sintetizam preferencialmente adipocinas anti-inflamatórias e indivíduos obesos sintetizam especialmente adipocinas inflamatórias (Jarrar et al, 2007; Bluher & Mantzoros, 2015; Fasshaller & Bluher, 2015; Travers et al, 2015). Algumas adipocinas têm se destacado como potencial link entre o tecido adiposo, a inflamação e comorbidades metabólicas e cardiovasculares em indivíduos com excesso de peso e DHGNA. Dentre elas a adiponectina, visfatina e resistina.

A adiponectina é sintetizada exclusivamente pelos adipócitos (Fisher et al, 2002; Piya et al, 2013), com concentração sérica inversamente associada com a obesidade, adiposidade visceral, DM e outras desordens metabólicas do excesso de peso (Spranger et al, 2003; Whitehead et al, 2006; Piya et al, 2013). A adiponectina parece agir basicamente por dois mecanismos: melhora da sensibilidade à insulina e da oxidação lipídica.

A atuação da adiponectina pode ser via ativação direta do receptor ativado por proliferador de peroxissoma- γ (PPAR- γ) (Zhu et al, 2008; Ghoshal & Bhattacharyya, 2015) e por vias indiretas, pela ativação dos seus receptores AdipoR1 e AdipoR2, presentes no músculo esquelético e no fígado, respectivamente (Yamauchi et al, 2003; Neumeier et al, 2005; Stojavljević et al, 2014). A ativação do PPAR- γ melhora a sensibilidade à insulina pelo aumento da captação de ácidos graxos pelo tecido adiposo, com aumento da captação de glicose pelo músculo (Zhu et al, 2008; Ghoshal & Bhattacharyya, 2015). A ação via receptores AdipoR1 e AdipoR2 aumenta a expressão do receptor ativado pelo proliferador de peroxissoma- α (PPAR- α) e ativa o fator de necrose *kappa* B (NF κ -B) e a proteína quinase ativada por mitógeno (AMPK). Esses fatores influenciam a função endotelial, a captação de glicose e a gravidade da DHGNA (Yamauchi et al, 2002; Yamauchi et al, 2003; Kadowaki & Yamauchi, 2005; Zhu et al, 2008; Xu et al, 2011; Ghoshal & Bhattacharyya, 2015).

A adiponectina é o principal modulador da expressão hepática do PPAR- α , que por sua vez modula a β -oxidação hepática e do músculo esquelético e a expressão das proteínas de transporte de AG. Além disso, a baixa atividade do PPAR- α parece influenciar a secreção de citocinas inflamatórias (Yamauchi et al, 2001; Yamauchi et al, 2002). No entanto, outros estudos são necessários para o entendimento do mecanismo de ação do PPAR- α no desenvolvimento e progressão da DHGNA. Apesar da menor concentração de adiponectina em indivíduos obesos em comparação a magros, a regulação da expressão ainda não está completamente entendida. Especialmente na DHGNA, a concentração de adiponectina parece estar menor nos pacientes em comparação aos controles (Barrar et al, 2007; Jiang et al, 2009; Dong et al, 2015).

A regulação da síntese e expressão e os mecanismos da visfatina ainda são recentes e contraditórios. Inicialmente a visfatina foi identificada como fator de estimulação de colônias de células pré-B (PBEF) de expressão na medula óssea, músculos e fígado (Samal et al, 1994; Dahal et al, 2012) e posteriormente foi identificada como o análogo

fosforibosiltransferase nicotinamida (NAMPT) no metabolismo da nicotinamina adenina dinucleotídeo (NAD) (Martin & Mulks, 2001; Rongvaux et al, 2002; Dahal et al, 2012). Porém, foi a associação da visfatina com o tecido adiposo que fez com que fosse classificada como adipocina alguns anos depois (Fukuhara et al, 2005).

Recentemente a expressão da visfatina também foi observada em outros tecidos além do TAV (Fukuhara et al, 2005); como macrófagos, células dendríticas e hepatócitos (Dahl et al, 2010; Garten et al, 2015). Apesar de a visfatina estar expressa preferencialmente nos adipócitos da gordura visceral, a expressão no tecido hepático (Fukuhara et al, 2005; Chen et al, 2007; Revollo et al, 2007; Dahal et al, 2012) esta associada com o desenvolvimento da obesidade, diabetes melitus (DM) e síndrome metabólica (SM) (Fukuhara et al, 2005; Chang et al, 2011; Garten et al, 2015).

A via da atuação da visfatina pode ser intracelular ou extracelular (Fukuhara et al, 2005; Dahal et al, 2012; Garten et al, 2015), com correlação positiva entre as concentrações (Dahal et al, 2012; Mori et al, 2014; Yang et al, 2014; Garten et al, 2015). No entanto, ainda não se sabe como a mesma molécula tem ações tão abrangentes (Fukuhara et al, 2005; Dahal et al, 2012; Garten et al, 2015).

A visfatina intracelular é essencial para o metabolismo e sobrevivência da célula pela atuação como catalizadora do NAD. O desequilíbrio desse mecanismo pode levar ao estresse oxidativo (EO), disfunção mitocondrial e apoptose (Dahal et al, 2012; Mori et al, 2014; Yang et al, 2014; Garten et al, 2015). Em relação à atividade extracelular, a visfatina parece mimetizar a insulina, induzindo a captação de glicose e diminuição da glicemia com a mesma eficiência que a insulina, porém sem alteração da concentração ao longo do dia. A visfatina parece compartilhar propriedades com a insulina tanto *in vitro* quanto *in vivo*, com papel importante na manutenção da homeostase da glicose. No entanto, o aumento da glicemia

parece diminuir a expressão hepática de visfatina (Fukuhara et al, 2005), um dos fatores que poderia explicar a baixa concentração sérica em pacientes com DHGNA em alguns estudos.

No entanto, a visfatina também apresentou efeito pró-inflamatório pela ativação do NFκ-B e aumento da síntese de fator de necrose tumoral α (TNF-α), fatores indutores de EO e disfunção mitocondrial (Romacho et al, 2009; Moschen et al, 2010; Garten et al, 2015) importantes no desenvolvimento de fibrose (Kukla et al, 2010). Em pacientes com DHGNA, a concentração de visfatina ainda é incoerente, alguns estudos observaram associação como fator de risco (Aller et al, 2009; Akbal et al, 2012, Bekaert et al, 2015) e outros como fator protetor (Dahl et al, 2010, Genc et al, 2013, Bekaert et al, 2015).

A resistina é um polipeptídeo sintetizado no humano pelas células mononucleadas do tecido adiposo e presente no plasma em duas formas. A isoforma de menor peso molecular esta presente na circulação em menor concentração, porém é mais bioativa (Steppan et al, 2001; Patel et al, 2004; Pagano et al, 2006; Stojavljević et al, 2014). A concentração da resistina parece ser diretamente proporcional à gordura corporal em indivíduos com excesso de peso, aumentada na DHGNA e maior nos indivíduos com EHNA do que naqueles com ES (Shilha et al, 2003; Jarrar et al, 2007; Jiang et al, 2009).

A resistina foi colocada por alguns autores como elo entre a obesidade e a inflamação, com aumento do EO, estresse RE e disfunção mitocondrial (Azuma et al, 2003; Degawa-Yamauchi et al, 2003; Lehrke et al, 2004; Zhou et al, 2013; Hsieh et al, 2014). Além disso, a resistina parece induzir à disfunção mitocondrial diretamente, diminuindo a efetividade da cadeia transportadora de elétrons e a liberação de ATP. Essa disfunção mitocondrial decorrente do aumento de resistina parece induzir o acúmulo de TG hepático (Zhou et al, 2013).

Apesar do nome resistina ter sido originado de “resistente à insulina”, o mecanismo de ação da resistina na RI ainda não esta bem elucidado (Steppan et al, 2001). A resistina

parece estar associada com a RI apenas em situações específicas, por exemplo, apenas no início do desenvolvimento da SM ativando a dnLP hepática e controlando o metabolismo lipídico periférico; sem interferência na SM estabelecida (Vázquez et al, 2008; Meshkani et al, 2009; Makni et al, 2013; Fuentes et al, 2013; Asterholm et al, 2014; Codoñer-Franch & Alonso-Iglesias, 2015). Ainda que os mecanismos não estejam totalmente elucidados, a resistina parece ter ação oposta ao da adiponectina, apesar de ambas apresentarem estruturas químicas parecidas (Codoñer-Franch & Alonso-Iglesias, 2015).

A expressão e secreção de adipocinas parecem estar associadas com a atividade imunomoduladora da vitamina D (VD) (Cohen-Lahav et al, 2006; Sadeghi et al 2006; White, 2008; Baeke et al, 2010; Borges et al, 2011; Trochoutsou et al, 2015), porém os mecanismos envolvidos na DHGNA ainda não estão completamente elucidados. A VD é um hormônio esteroide presente na natureza em duas formas que se diferenciam apenas pela cadeia lateral: (I) ergocalciferol (VD₂), sintetizado pelas plantas e (II) colecalciferol (VD₃) sintetizado na pele de mamíferos; encontrado em peixes e seus óleos, fígado bovino e ovos. Apesar das fontes alimentares, apenas 10-20% da necessidade de VD é obtida via alimentação; a principal fonte de VD é a exposição ao sol ou o uso de suplementos (Holick, 1996; Borges et al, 2011; Kwok et al, 2013; Trochoutsou et al, 2015).

O estímulo dos raios-ultravioleta na pele induzem à fotólise do 7-dehidrocolesterol em VD₃; que é então carregada por proteínas ligantes de VD até o fígado. No fígado, a VD₃ sofre uma hidroxilação no carbono 25 pela enzima 25-hidroxilase, tornando-se 25-hidroxivitamina D (25VD), o precursor imediato da VD ativa e marcador do estado nutricional da VD. A forma 25VD é transferida para inúmeras células, nas quais é hidroxilada sob ação da 1- α hidroxilase, formando a 1,25-hidroxivitamina D (1,25VD), a forma metabolicamente ativa. Essa segunda hidroxilação acontece especialmente nos rins, regulada por *feedback* negativo na modulação da 24-hidroxilase. A 24-hidroxilase promove a hidroxilação em

24,25hidroxivitamina D, um metabólito inativo que é catabolizado (Holick, 1996; Borges et al, 2011; Kwok et al, 2013; Trochoutsou et al, 2015).

Na célula, a VD pode ter ação genômica ou não-genômica (Hausler et al, 2011). A ação não-genômica é mais rápida do que a ação genômica, por ser mediada por proteínas de membrana e segundo mensageiros, como a AMPK e a monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) (Hausler et al, 2011; Trochoutsou et al, 2015). A ação genômica da VD é mediada por transcrição gênica; a 1,25VD liga-se com o receptor de vitamina D (VDR), um receptor da superfamília de receptores nucleares dos fatores reguladores da transcrição dos hormônios esteroides, ácido retinóico, hormônio tireoideano e vitamina D. O VDR interage com o receptor X retinóide (RXR) formando o complexo heterodímero VDR-RXR, que por sua vez se liga ao elemento de resposta à vitamina D (VDRE); compondo um complexo que modula a transcrição de mais de 200 genes (Hausler et al, 1997; Dilworth & Chambon, 2001; McKenna & O'Malley, 2002; Kwok et al, 2013; Trochoutsou et al, 2015).

A VD modula a diferenciação de monócitos (Baeke et al, 2010; Borges et al, 2011), a diferenciação de linfócitos (Zhu et al, 2006; Borges et al, 2011), diminui a expressão de TLR-2 e TLR-4 (Sadeghi et al 2006; Borges et al, 2011) e inibe a ativação do NFκ-B (Cohen-Lahav et al, 2006; Borges et al, 2011). Dessa forma, a VD modula a resposta imune e síntese de citocinas (Borges et al, 2011). Além da atuação sistêmica modulando a inflamação, a VD também tem ação direta no fígado, pois o VDR está expresso nas células hepáticas (Barchetta et al, 2012).

No entanto, o papel da VD na DHGNA ainda está sendo estudado. Diversos estudos destacam a deficiência de VD associada com a gravidade da doença (Targher et al, 2007; Barchetta et al, 2011; Jablonski et al, 2013; Kwok et al, 2013; Rhee et al 2013), porém outros não encontraram associação (Eliades et al, 2013; Jeong et al, 2014).

Em resumo, a DHGNA é um espectro de desordens metabólicas associadas com o excesso de peso, RI e inflamação. Essa tríade da obesidade está intimamente ligada com os marcadores inflamatórios originados no tecido adiposo, como a adiponectina, visfatina e resistina. A VD parece modular o sistema imune e a liberação de citocinas. Talvez esse hormônio esteroide esteja envolvido na síntese e secreção das adipocinas em pacientes com DHGNA, modulando o desenvolvimento dos achados histológicos da doença.

Conclusão

As adipocinas estão associadas às diferentes alterações histológicas que caracterizam a DHGNA. O aumento da concentração sérica de adiponectina está associado à redução de fibrose na biópsia hepática. O aumento da concentração sérica de visfatina está associado ao aumento da fibrose perisinusoidal e fibrose na biópsia hepática.

A vitamina D influencia a visfatina de modo a proteger o aparecimento de EHNA. Com relação à resistina, a vitamina D influenciou maior aparecimento de inflamação lobular. Desta forma, a vitamina D influencia de modo diferente as adipocinas nos achados histológicos da DHGNA.

Referências

Akbal E, Koçak E, Tas A, et al. Visfatin levels in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Lab Anal.* 2012; 26:115-119.

Aller R, de Luis DA, Fernandez L, et al. Influence of insulin resistance and adipokines in the grade of steatosis of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2008;53: 1088–92.

Aller R, de Luis DA, Izaola O, et al. Influence of visfatin on histopathological changes of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2009; 54:1772-1777. DOI:10.1007/s10620-008-0539-9.

Angulo P, Machado MV, Diehl AM, et al. Fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms and clinical implications. *Semin Liver Dis* 2015; 35:132-145 doi 10.1055/s-0035-1550065.

Armstrong MJ, Hazlehurst JM, Hull D, et al. Abdominal subcutaneous adipose tissue insulin resistance and lipolysis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Obes Metab.* 2014; 16:651-660.

Assy N, Kaita K, Mymin D, et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 2000; 45:1929–1934.

Asterholm IW, Rutkowski JM, Fujikawa T, et al. Elevated resistin levels induce central leptin resistance and increased atherosclerotic progression in mice. *Diabetologia* 2014;57:1209–18.

Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res* 2003;11:997–1001.

Baeke F, Takiishi T, Korf H, et al. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 2010 Aug; 10 (4): 482-96. doi:10.1016/j.coph.210.04.001. Epub 2010 Apr 27.

Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:311e7.

Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, et al. Strong association between non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Medicine* 2011, 9:85.

Barchetta I, Carotti S, Labbardia G, et al. Liver vitamin D receptor, CYP2R1, and CYP27A1 expression: relationship with liver histology and vitamin D3 levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis or hepatitis C virus. *Hepatology*. 2012: Vol.56, n6.

Barrar MH, Barranova A, Collantes R, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 27, 412–421.

Bataller R, Brenner D. Liver fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2005; 115:209–218. doi: 10.1172/JCI200524282.

Bekaert M, Verhelst X, Geerts A, et al. Association of recently described adipokines with liver histology in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Obesity Reviews*. 2015. doi: 10.1111/obr.12333.

Berlanga A, Guiu-Jurado, Porrás, JÁ, et al. Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Experiment Gastroenterol* 2014;7 221–239. doi.org/10.2147/CEG.S62831

Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*. 2015 64, 131–145

Borges AC, Martini LA, Rogero MM. Current perspectives on vitamin D, immune system, and chronic diseases. *Nutrition*. 2011; 27; 399–404 . doi:10.1016/j.nut.2010.07.022

Bosy-Westphal A, Boone CA, Blöcker T, et al. Measurement site for waist circumference affects its accuracy as an index of visceral and abdominal subcutaneous fat in a Caucasian population. *J Nutr*. 2010; 140: 954–961 doi:10.3945/jn.109.118737

Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dorhofer RP, et al. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:309e16.

Bowen H, Kelly A, Lee T, et al. Control of cytokine gene transcription in Th1 and Th2 cells. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1422–31

Bril F, Maximos M, Portillo-Sanchez, et al. Relationship of vitamin D with resistance and disease severity in nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2014, doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.040

Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie Am, et al. Nonalcoholic steatohepatites: a proposal for grading and staging the histological lesions. *A J Gastroenterol*. 1999, Sep; 94(9):2467-74.

Brunt EM, Tiniakos DG. Alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. In: Odze RD, Goldblum JR, Crawford JM. *Pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas*. Philadelphia: Saunders, 2009: 1087-1114

Brunt EM. Alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 399-420, vii [PMID: 12122863]

Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 195-203 [PMID: 20195271 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.21]

Bugianese E, McCollough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology*. 2005;42:987-1000. doi: 10.1002/hep.20920

Cabral MA, Borges AM, Maia JMC, et al. Prevalence of vitamin D deficiency during the summer and its relationship with sun exposure and skin phototype in elderly men living in the tropics. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1347-51. doi: 10.2147/CIA.S47058.

Camargo, KF. Estudo da inflamação e da autoimunidade na doença hepática gordurosa não alcoólica. Botucatu. Tese de mestrado em Fisiopatologia em Clínica Médica – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho/ FMB, 2014.

Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the american gastroenterological association, american association for the study of liver diseases, and american college of gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012; 142: 1592- 1609. DOI:10.1053/j.gastro.2012.04.001.

Chang YH, Chang D-M, Lin K-C, et al. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 27, 515–527 (2011).

Chen H, XiaT, Zhou L, et al. Gene organization, alternate splicing and expression pattern of porcine visfatin gene. *Domest Anim Endocrinol* 2007 32:235–45.

Choudhary NS, Duseja A, Kalra N, et al. Correlation of adipose tissue with liver histology in Asian Indian patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Annals of Hepatology*. 2012; 11 (4) :478-486.

Codoner-Franch P, Alonso-Iglesias E. Resistin: insulin resistance to malignancy. *Clinica Chimica Acta*. 2015; 438; 46–54. doi.org/10.1016/j.cca.2014.07.043

Cohen-Lahav M, Shany S, Tobvin D, et al. Vitamin D decreases NF- κ B activity by increasing I κ B levels. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 889–897 doi:10.1093/ndt/gfi254.

Colnot S, Perret C. Liver zonation. *Molecular Pathology of Liver Diseases, Molecular Pathology Library, Chapter 2*. S.P.S. Monga (ed.),5, 7 DOI 10.1007/978-1-4419-7107-4_2.

Cornier MA, Després JP, Davis N, et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2011; 124: 1996-2019 . doi: 10.1161/CIR.0b013e318233bc6a.

Correia A, Azevedo MS, Gondim F. Ethnic aspects of vitamin D deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(5):540-4.

Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer J, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 2010; 39:412-423. Doi10.1093/ageing/afq034

Cuervo AM, Dice JF. Age-related decline in chaperone-mediated autophagy. *J. Biol. Chem.* 2000; 275, 31505–31513

Cui M, Yu H, Wang J, et al. Chronic caloric restriction and exercise improve metabolic conditions of dietary-induced obese mice in autophagy correlated manner without involving AMPK. *J. Diabetes Res.* 2013, 852754.

Cui W, Ma J, Wang X, et al. Free fatty acid induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis of β -cells by Ca^{2+} / Calpain-2 pathways. *PLOS One*. 2013; 8(3): e59921. doi:10.1371/journal.pone.0059921.

Dahl TB, Haukeland JW, Yndestad A, et al. Intracellular nicotinamide phosphoribosyltransferase protects against hepatocyte apoptosis and is down-regulated in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2010, 95(6):3039–3047. doi: 10.1210/jc.2009-2148.

Dahl TB, Holm S, Aukrust P, et al. Visfatin/ NAMPT: a multifaceted molecular with diverse roles in physiology and pathophysiology. *Annu. Rev. Nutr.* 2012. 32:229–43. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071811-150746

Day CP, James, OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 1998; 114 (4) 842e845.

Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5452–5.

Deleve LD, Wang X, Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. *Hepatology*. 2008; 48:920–930

Dhurandhar EJ, Kaiser KA, Dawson JA, et al. Predicting adult weight change in the real world: a systematic review and meta-analysis accounting for compensatory changes in

energy intake or expenditure. *International Journal of Obesity*. 2015; 39, 1181–1187; doi:10.1038/ijo.2014.184.

Dilworth FJ, Chambon P. Nuclear receptors coordinate the activities of chromatin remodeling complexes and coactivators to facilitate initiation of transcription. *Oncogene*. 2001, 20, 3047-54.

Ding X, Saxena NK, Lin S, et al. The roles of leptin and adiponectin: a novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology. *Am J Pathol* 2005, 166:1655–1669.

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015/Sociedade Brasileira de Diabetes ; [organização Jose Egidio Paulo de Oliveira, Sergio Vencio]. – Sao Paulo: AC Farmaceutica, 2015

Dong Z, Su L, Esmaili S, et al. Adiponectin attenuates liver fibrosis by inducing nitric oxide production of hepatic stellate cells. *J Mol Med*. 2015; Dec;93(12):1327-39 doi:10.1007/s00109-015-1313-z.

Du Plessis J, van Pelt J, Korf H, et al. Association of adipose tissue inflammation with histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:635–648. DOI:10.1053/j.gastro.2015.05.044.

Duvnjak M, Lerotc I, Barsic N, et al. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13(34): 4539-4550. ISSN 1007-9327.

Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol* . 2012; 47:586–595. DOI 10.1007/s00535-012-0533-z.

Eissing L, Scherer T, Tödter K, et al. De novo lipogenesis in human fat and liver linked to ChREBP and metabolic health. *Nat Commun*. 2013 ; 4: 1528. doi:10.1038/ncomms2537.

Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 246–254. doi:10.1111/apt.12377. *Endocrinol Metab* 2014;29:479-488. DOI:10.3803/EnM.2014.29.4.479.

Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic and clinical implications. *Hepatology*. 2010 February; 51(2): 679–689. doi:10.1002/hep.23280 .

Failli P, De FR, Caligiuri A, et al. Nitrovasodilators inhibit platelet-derived growth factor-induced proliferation and migration of activated human hepatic stellate cells. *Gastroenterology*, 2000; 119:479–492

Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015 Jul;36(7):461-70. doi: 10.1016/j.tips.2015.04.014. Epub 2015 May 25.

Ferolla SM, Ferrari TCA, Lima MLP, et al. Dietary patterns in Brazilian patients with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Clinics*. 2013;68(1):11-17.

Fisher FM, McTernan PG, Valsamakis G, et al. Differences in adiponectin protein expression: effect of fat depots and type 2 diabetic status. *Hormone and Metabolic Research*. 2002; 34 650–654. doi:10.1055/s-2002-38246.

Fritsche J, Mondal K, Ehensperger A, et al. Regulation of 25-hydroxyvitamin D₃ by human dendritic cells. *Blood*. 2003; 102: 3314-3316.

Fuentes E, Fuentes F, Vilahur G, et al. Mechanisms of chronic state of inflammation as mediators that link obese adipose tissue and metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:136584.

Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 307, 426 (2005). doi:10.1126/science.1097243 .

Garten A, Schuster S, Penke M, et al. Physiological and pathophysiological roles of NAMPT and NAD metabolism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 11, 535–546 (2015); published online 28 July 2015; doi:10.1038/nrendo.2015.117.

Genc H, Dogru T, Kara M, et al. association of plasma visfatin with hepatic and systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of Hepatology.* 2013; 12 (4):380-387.

Ghiringhello MT, Vieira JG, Tachibana TT, et al. Distribution of HOMA-IR in Brazilian subjects with different body mass indexes. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50:573-4

Ghoshal K, Bhattacharyya M. Adiponectin: probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity. *World J Diabetes* 2015 February 15; 6(1): 151-166. DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.151.

Gilmore LA, Ravussin E, Bray GA, et al. An objective estimate of energy intake during weight gain using the intake-balance method. *Am J Clin Nutr* 2014;100:806–12.

Gomes R, do Nascimento EF, de Araújo FC. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. *Cad. Saúde Pública*, 2007, 23(3):565-574.

Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol* 2003;3:23–35.

Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, et al. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$, genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 25, 543-59.

Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J. Endocrinol.* 1997, 154 Suppl, S57-S73.

He Y, Lu L, Wei X, et al. The multimerization and secretion of adiponectin are regulated by TNF- α . *Endocrine.* 2015 sep 25. doi: 10.1007/s12020-015-0741-4.

Holick MF. Vitamin D and bone health. *J. Nutr.* 126: 1159S-1164S, 1996.

Hsieh YY, Shen CH, Huang WS, et al. Resistin-induced stromal cell-derived factor-1 expression through Toll-like receptor 4 and activation of p38 MAPK/NFkappaB signaling pathway in gastric cancer cells. *J Biomed Sci.* 2014;21:59.

Institute of Medicine. *Dietary Reference Intake: reference values for vitamins.* 2005.

Ishibashi E, Eguchi Y, Eguchi T, et al. Waist circumference correlates with hepatic fat accumulation in male Japanese patients with non-alcoholic Fatty liver disease, but not in females. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23: 908–913.

Jablonski KL, Jovanovich A, Holmen J, et al. Low 25-hydroxyvitamin D level is independently associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 Aug; 23 (8): 792-8. doi: 10.1016/j.numecd.2012.12.006. Epub 2013 Feb 13.

Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 27, 412–421. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03586.x.

Jeong DW, Lee HW, Cho YH, et al. Comparison of serum ferritin and vitamin D in association with the severity of nonalcoholic fatty liver disease in Korean adults.

Jiang LL, Li L, Hong XF, et al. Patients with nonalcoholic fatty liver disease display increased serum resistin levels decrease adiponectin levels. *Eur J Gastroenterol Hepatol .* 2009. 21:662–666. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328317f4b5.

Jiang, S. Heller B, Tagliabracci VS, et al. Starch binding domain-containing protein 1/genethonin 1 is a novel participant in glycogen metabolism. *J. Biol. Chem.* 2010; 285, 34960–34971.

Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005 May;26(3):439-51. doi: 10.1210/er.2005-0005.

Kälsch J, Bechmann LP, Heider D, et al. Normal liver enzymes are correlated with severity of metabolic syndrome in a large population based cohort. *Sci Rep.* 2015 Aug 13;5 : 13058. DOI: 10.1038/srep13058.

Kiziltas S, Ata P, Colak Y, et al. TLR4 gene polymorphism in patients with nonalcoholic fatty liver disease in comparison to healthy controls. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014; Apr;12(3):165-70. doi: 10.1089/met.2013.0120.

Kleiner DE, Brunt EM, van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313-1321.

Koga H, Kaushik S, Cuervo A M. Altered lipid content inhibits autophagic vesicular fusion. *FASEB J*. 2010; 24, 3052–3065.

Kohjima M, Higuchi N, Kato M, et al. SREBP-1c, regulated by the insulin and AMPK signaling pathways, plays a role in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med*. 2008;21(4):507–511.

Koliaki C, Roden M. Hepatic energy metabolism in human diabetes mellitus, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Mol. Cell.Endocrinol*. 2013; 379, 35–42.

Kotoulas OB, Kalamidas SA, Kondomerkos DJ. Glycogen autophagy in glucose homeostasis. *Pathol. Res. Pract*. 2006; 202, 631–638.

Kukla M, Ciupinska-Kajor M, Kajor M, et al. Liver visfatin expression in morbidly obese patients with nonalcoholic fatty liver disease undergoing bariatric surgery. *POL J PATHOL* 2010; 61 (3): 147–153.

Kwok RM, Torres DM, Harrison SA. Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): is it more than just an association? *Hepatology*. 2013;58:1166-1174. doi: 10.1002/hep.26390. Epub 2013 Jul 29.

La Tijera FH, Servín-Caamano AI. Pathophysiological mechanisms involved in non-alcoholic steatohepatitis and novel potential therapeutic targets. *World J Hepatol* 2015 June 8; 7(10): 1297-1301. DOI: 10.4254/wjh.v7.i10.1297.

Laforest S, Labrecque J, Michaud A, et al. Adipocyte size as a determinant of metabolic disease and adipose tissue dysfunction. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015; Dec;52(6):301-13. doi: 10.3109/10408363.2015.1041582. Epub 2015 Aug 17.

Lehr S, Hartwig S, Sell H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics Clin. Appl*. 2012; 1–2, 91–101.

Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, et al. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med* 2004;1:e45.

Leite NC, Salles GF, Araujo ALE, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int*. 2009 Jan;29(1):113-9. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01718.x. [Epub 2008 Apr 1].

Liu HY, Han J, Cao SY, et al. Hepatic autophagy is suppressed in the presence of insulin resistance and hyperinsulinemia: inhibition of FoxO1-dependent expression of key autophagy genes by insulin. *J. Biol. Chem* 2009; 284, 31484–31492.

Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: focus on high-risk groups. *Diag Liver Dis*. 2015 Dec; 47(12):997-1006. doi: 10.1016/j.dld.2015.08.004. [Epub 2015 Aug 14].

Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-438

Magalhaes GCB, Feitoza FM, Moreira SB. Hypoadiponectinaemia in nonalcoholic fatty liver disease obese women is associated with infrequent intake of dietary sucrose and fatty foods. *J Hum Nutr Diet*. 27 (Suppl. 2), 301–312 doi:10.1111/jhn.12110.

Makni E, Moalla W, Benezzedine-Boussaidi L, et al. Correlation of resistin with inflammatory and cardiometabolic markers in obese adolescents with and without metabolic syndrome. *Obes Facts* 2013;6:393–404.

Malaguarnera M, Di Rosa M, Nicoletti F, et al. Molecular mechanisms involved in NAFLD progression. *J Mol Med* (2009) 87:679–695. DOI 10.1007/s00109-009-0464-1.7

Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107: 450-455

Martin PR, Shea RJ, Mulks MH. Identification of a plasmid-encoded gene from *Haemophilus ducreyi* which confers NAD independence. *J. Bacteriol.* 2001; 183:1168–74

McKenna NJ, O'Malley BW. Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and coregulators. *Cell*, 2002; 108,465-74.

Mei S, Ni M, Manley S, et al. Differential roles of unsaturated and saturated fatty acids on autophagy and apoptosis in hepatocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 339, 487–498.

Mendler MH, Kanel G, Govindara S, et al. Proposal for a histological scoring and grading system for non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Inter* 2005; 25: 294–304 . DOI: 10.1111/j.1478-3231.2005.01052.x

Mertens E, Deforche B, Mullie P, et al. Longitudinal study on the association between three dietary indices, anthropometric parameters and blood lipids. *Nutr Metab (Lond)*. 2015 Nov 19;12:47. DOI 10.1186/s12986-015-0042-1.

Meshkani R, Adeli K. Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Clin Biochem* 2009;42:1331–46.

Moore JB. Non-alcoholic fatty liver disease: the hepatic consequence of obesity and metabolic syndrome. *Proc Nutr Soc.* 2010 May; 69 (2): 211-20. doi: 10.1017/S0029665110000030. [Epub 2010 Feb 17].

Mori V, Amici A, Mazzola F, et al. Metabolic profiling of alternative NAD biosynthetic routes in mouse tissues. *PLoS ONE* 2014; 9(11): e113939. doi:10.1371/journal.pone.0113939

Moschen AR, Gerner RR, Tilg, H. Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/visfatin in inflammation and obesity-related disorders. *Curr. Pharm. Des.* 2010; 16, 1913–1920.

Nalbantoglu I, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014 July 21; 20(27): 9026-9037. DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.9026.

Ndombi EM, Budambula V, Webale MK, et al. Serum adiponectin in HIV-1 and hepatitis C virus mono-and co-infected Kenyan injection drug users. *Endocr Connect.* 2015 Dec;4(4):223-32. doi: 10.1530/EC-15-0071. Epub 2015 Aug 25.

Neumeier M, Weigert J, Schäffler A, et al. Regulation of adiponectin receptor 1 in human hepatocytes by agonists of nuclear receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334: 924-929 [PMID: 16023994]

Nogueira AVB, Nokhbehshaim M, Eick S, et al. Regulation of visfatin by microbial and biomechanical signals in PDL cells. *Clin Oral Invest* (2014) 18:171–178. DOI 10.1007/s00784-013-0935-1.

Norman K, Stobäus N, Pirlich M, et al. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis – clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr.* 2012 Dec;31(6):854-61. doi: 10.1016/j.clnu.2012.05.008. Epub 2012 Jun 12.

Oliveira RMS, Novaes JF, Azevedo LM, et al. Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. *Public Health Nutrition:* 2013. 17(4), 787–794 doi:10.1017/S1368980013001225

Pagano C, Soardo G, Pilon C, et al. Increased sérum resistin in nonalcoholic fatty liver disease is related to liver disease severity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1081–1086, 2006. doi: 10.1210/jc.2005-1056.

Pagano G, Pacini G, Musso G, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002; 35: 367-372

Palácios C, Gil K, Pérez CM, et al. Determinants of vitamin D status among overweight and obese Puerto Rican adults. *Ann Nutr Metab* 2012;60:35–43. DOI: 10.1159/000335282

Park JM, Jeong G, Kim SJ et al. Predictors reflecting the pathological severity of nonalcoholic fatty liver disease: comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in younger Asian patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22 (4) 491e497

Park SH, Kim BI, Kim SH, et al. Body fat distribution and insulin resistance: beyond obesity in nonalcoholic fatty liver disease among overweight men. *J Am Coll Nutr.* 2007 Aug;26(4):321-6.

Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR γ activators. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; Jan 10;300(2):472-6. [doi:10.1016/S0006-291X\(02\)02841-3](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)02841-3)

Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR- γ activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003 Jan 10;300(2):472-6.

Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, et al. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science* 2004; 304: 1154-1158 .

Payab M, Kelishadi R, Qorbani M, et al. Association of junk Food consumption with high blood pressure and obesity in Iranian children and adolescents: the Caspian-IV Study. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(2):196-205. DOI: 10.1016/j.jped.2014.07.006.

Peters BS, dos Santos LC, Fisberg M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab.* 2009;54(1):15-21. doi: 10.1159/000199454. Epub 2009 Feb 5.

Petta S, Amato MC, di Marco V, et al. Visceral adiposity index is associated with significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 238–247. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04929.x.

Philip ST. Redesenho da Pirâmide Alimentar Brasileira para uma alimentação saudável. 2013

Piya MK, McTernan PG, Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *J Endocrinol*. 2013; 216, T1–T15. DOI: 10.1530/JOE-12-0498.

Pollock ML, Wilmore JH. Exercícios na saúde e na doença: avaliação e prescrição para prevenção e reabilitação. Medsi: Rio de Janeiro 1993. 734p.

Portilho-Sanchez P, Bril F, Maximos M, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2231–2238. doi: 10.1210/jc.2015-1966.

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):829–838.

Premaor MO, Paludo P, Manica D, et al. Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of a general hospital in southern Brazil. *J Endocrinol Invest*. 2008 Nov;31(11):991-5.

Ramezani-Moghadam M, Wang J, Ho V, et al. Adiponectin reduces hepatic stellate cell migration by promoting tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1). *J Biol Chem*. 2015 Feb 27;290(9):5533-42. doi: 10.1074/jbc.M114.598011. Epub 2015 Jan 9.

Revollo JR, Grimm AA, Imai S. The regulation of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis by Nampt/ PBEF/ visfatin in mammals. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007; 23:164–170.

Revollo JR, Körner A, Mills KF, et al. Nampt/ PBEF/ visfatin regulates insulin secretion in β - cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab*. 2007 November ; 6(5): 363–375.

Revollo JR, Korner A, Mills KF, et al. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab*. 2007; 6:363–75

Rhee EJ, Kim MK, Park SE, et al. High serum vitamin D levels reduce the risk for nonalcoholic fatty liver disease in health men independent of metabolic syndrome. *Endocr J.* 2013;60(6):743-52. Epub 2013 Feb 13.

Rivera CA, Adegboyega P, et al. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2007;47:571e9.

Rivera CA, Adegboyega P, van-Rooijen N, et al. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2007; 47 (4) 571e579.

Romacho T, Azcutia V, Vázquez-Bella M, et al. Extracellular PBEF/NAMPT/visfatin activates pro-inflammatory signalling in human vascular smooth muscle cells through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity. *Diabetologia.* 2009; 52:2455–2463. DOI:10.1007/s00125-009-1509-2

Rongvaux A, Shea RJ, Mulks MH, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. *Eur. J. Immunol.* 2002; 32:3225–34

Rosqvist F, Iggman D, Kullberg J, et al. Overfeeding polyunsaturated and saturated fat causes distinct effects on liver and visceral fat accumulation in humans. *Diabetes* 2014;63:2356–2368. DOI: 10.2337/db13-1622.

Roth YS, Seki E. Toll-like receptors in alcoholic liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and carcinogenesis. *Gastroenterol Hepatol.* 2013 August ; 28(0 1): 38–42. doi:10.1111/jgh.12019.

Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur. J. Immunol.* 2006. 36: 361–370. DOI 10.1002/eji.200425995.

Sagayama H, Jikumaru Y, Hirata A, et al. Measurement of body composition in response to a short period of overfeeding. *J Physiol Anthropol*. 2014 Sep 10;33:29. doi: 10.1186/1880-6805-33-29.

Samal B, Sun Y, Stearns G, et al. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol. Cell. Biol*. 1994; 14:1431–37

Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001; 120: 1183-1192

Sanyal D, Mukherjee P, Raychaudhuri M, et al. Profile of liver enzymes in non-alcoholic liver disease in patients with impaired glucose tolerance and newly detected untreated type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 Sep Oct; 19(5): 597–601. doi: 10.4103/22308210.163172 .

Schneider JL, Cuervo AM. Liver autophagy: much more than just taking out the trash. *Hepatology*. 2014; 11, 187–200. doi:10.1038/nrgastro.2013.211.

Sevastianova K, Santos A, Kotronen A, et al. Effect of short-term carbohydrate overfeeding and long-term weight loss on liver fat in overweight humans. *Am J Clin Nutr*. 2012 ; Oct;96(4):727-34. Epub 2012 Sep 5.

Shen C, Zhao CY, Wang W, et al. The relationship between hepatic resistin overexpression and inflammation in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterology*. 2014 Feb 23;14:39. doi: 10.1186/1471-230X-14-39.

Shulman GI, Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease, *N. Engl. J. Med*. 2014; 371 (12) 1131e1141.

Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000 Jul;106(2):171-6.

Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, et al. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to “program” T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol*. 2007 Mar;8(3):285-93. Epub 2007 Jan 28.

Silha JV, Krsek M, Skrha JV, et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2003 Oct;149(4):331-5.

Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001; 35: 195-199 [PMID: 11580141]

Skoien R, Richardson MM, Jonsson JR, et al. Heterogeneity of fibrosis patterns in non-alcoholic fatty liver disease supports the presence of multiple fibrogenic pathways. *Liver Int*. 2013 Apr;33(4):624-32. doi: 10.1111/liv.12100. Epub 2013 Jan 29.

Spranger J, Kroke A, Möhlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 361 226–228. (doi:10.1016/S0140-6736(03)12255-6)

Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307–12.

Stienstra R, Saudale S, Duval C , et al. Kupffer cells promote hepatic steatosis via interleukin-1beta-dependent suppression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha activity. *Hepatology*. 2010; 51 (2) 511e522.

Stojsavljevic S, Palcic MG, Jukic LV, et al. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014 December 28; 20(48): 18070-18091. DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18070.

Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 2011;121:2094–101

Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, Di Sario A, et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 stimulate proliferation and type I collagen accumulation by human hepatic stellate cells: differential effects on signal transduction pathways. *Hepatology*. 1999; 29:1743–1751

Svensson D, Nebel D, Nölsson BO. Vitamin D₃ modulates the innate immune response through regulation of the hCAP-18/LL-37 gene expression and cytokine production. *Inflamm. Res.* 2015 DOI 10.1007/s00011-015-0884-z.

Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/ nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2014 November 14; 20(42): 15539-15548. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15539.

Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D₃ concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc*. 2007; 17, 517-524.

Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 239 (2015) 192-202.

Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52:1836-1846. DOI 10.1002/hep.24001.

Travers RL, Motta AC, Betts JA, et al. Adipose tissue metabolic inflammatory responses to a mixed meal in lean, overweight and obese men. *Eur J Nutr*. 2015. DOI:10.1007/s00394-015-1087-7.

Trochoutsou AR, Kloukina V, Samitas K, et al. Vitamin D in the immune system: genomic and non-genomic actions. *Med Chem*. 2015, 15, 953-963.

Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Hadziyannis E, et al. Serum adipokine levels in chronic liver diseases: association of resistin levels with fibrosis severity. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1128-1136 [PMID: 18609175 DOI: 10.1080/00365520 802085387]

Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Hadziyannis E, et al. Serum adipokine levels in chronic liver diseases: association of resistin levels fibrosis severity. *Scand J Gastroenterol* 2008;43(9):1128-36. doi: 10.1080/00365520802085387.

Vázquez MJ, González CR, Varela L, et al. Central resistin regulates hypothalamic and peripheral lipidmetabolism in a nutritional-dependent fashion. *Endocrinology* 2008; 149:4534–43.

Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steathepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274–285. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.

Vimalleswaran KS, Berry DJ, Lu C, et al. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts. *PLoS Med* (2013) 10(2): e1001383. doi:10.1371/journal.pmed.1001383

Vonghia L, Magrone T, Verrijken A, et al. Peripheral and hepatic vein cytokine levels in correlation with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – related metabolic, histological, and haemodynamic features. *PLoS ONE*. 2015; 10(11):e0143380. doi:10.1371/journal.pone.0143380.

Waitzeberg DL, Ferrini MT. Exame físico e antropometria. In: Waitzeberg DL, ed. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2001.

Wanderley-Rocha DR, Jorge AR, Braulio VB, et al. Visceral adiposity measurements, metabolic and inflammatory profile in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional analysis. *Curr Diabetes Rev*. 2015; Oct15 [Epub ahead of print]

Wei Y, Rector SR, Thyfault JP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World J Gastroenterol* 2008 January 14; 14(2): 193-199. DOI: 10.3748/wjg.14.193.

Weston SR, Leyden W, Murphy R, et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 41:372–79

White, J.H. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. *Infect. Immun.* 2008; 76, 3837-43.

Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, et al. Adiponectin – a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes, Obesity & Metabolism.* 2006; 8:264–280. (doi:10.1111/j.1463-326.2005.00510.x)

Wobser H, Dorn C, Weiss TS, et al. Lipid accumulation in hepatocytes induces fibrogenic activation of hepatic stellate cells. *Cell Research.* 2009; 19:996-1005. doi: 10.1038/cr.2009.73; published online 23 June 2009

Wolfs MGM, Gruben N, Rensen SS, et al. Determining the association between adipokine expression in multiple tissues and phenotypic features of non-alcoholic fatty liver disease in obesity. *Nutrition & Diabetes* (2015) 5, e146; doi:10.1038/nutd.2014.43.

Xu A, Vanhoutte PM. Adiponectin and adipocyte acid binding protein in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302: H1231–H1240, 2012.

Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003 Jun 12;423(6941):762-9.

Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288-1295

Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-946 [PMID: 11479627 DOI: 10.1038/90984]

Yang SJ, Choi JM, Kim L, et al. Nicotinamide improves glucose metabolism and affects the hepatic NAD-sirtuin pathway in a rodent model of obesity and type 2 diabetes. *J Nutr Biochem*. 2014 Jan;25(1):66-72. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.09.004. Epub 2013 Oct 10.

Ye D, Li FYL, Lam KSL, et al. Toll-like receptor-4 mediates obesity-induced non-alcoholic steatohepatitis through activation of X-box binding protein-1 in mice. *Gut* 2012; 61: 1058 - 1067. doi:10.1136/gutjnl-2011-300269.

Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M et al. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. *Radiology* 1999; 211: 283–6.

Zhou L, Yu X, Meng Q, et al. Resistin reduces mitochondria and induces hepatic steatosis in mice by the protein kinase C/protein kinase G/ p65/ PPAR gamma coactivator 1 alpha pathway. *Hepatology*. 2013;57:1384-1393.

Zhu J, Yamane H, Cote-Sierra J, et al. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors. *Cell Res* 2006;16:3–10.

Zhu W, Cheng KKY, Vanhoutte PM, et al. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention. *Clin Sci (Lond)*. 2008 Mar;114(5):361-74. doi: 10.1042/CS20070347.