



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA

HUGO TADASHI KANO

**O EFEITO DE PROGRAMA DE MUDANÇA DO ESTILO DE
VIDA NA EVOLUÇÃO DA DOENÇA HEPÁTICA
GORDUOSA NÃO-ALCOÓLICA DO OBESO:
AÇÕES NA LIPOTOXICIDADE, LIPOAPOPTOSE E NOS
AGENTES LIPOTRÓPICOS HEPÁTICOS**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde, Área de Concentração: Patologia.

Orientador: Prof. Titular Roberto Carlos Burini

Botucatu

2022

HUGO TADASHI KANO

**O EFEITO DE PROGRAMA DE MUDANÇA DO ESTILO DE
VIDA NA EVOLUÇÃO DA DOENÇA HEPÁTICA
GORDUOSA NÃO-ALCOÓLICA DO OBESO:
AÇÕES NA LIPOTOXICIDADE, LIPOAPOPTOSE E NOS
AGENTES LIPOTRÓPICOS HEPÁTICOS**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção do
título de Doutor em Ciências da Saúde,
Área de Concentração: Patologia.

Orientador: Prof. Titular Roberto Carlos Burini

Botucatu

2022

HUGO TADASHI KANO

**O EFEITO DE PROGRAMA DE MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA
NA EVOLUÇÃO DA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-
ALCOÓLICA DO OBESO:
AÇÕES NA LIPOTOXICIDADE, LIPOAPOPTOSE E NOS AGENTES
LIPOTRÓPICOS HEPÁTICOS**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção do
título de Doutor em Ciências da Saúde,
Área de Concentração: Patologia.

Botucatu, 23 de fevereiro de 2022

Comissão Examinadora para Defesa de Doutorado

Prof. Titular Roberto Carlos Burini (Presidente/1º Titular)

Prof. Dr. Fernando Gomes Romeiro (2º Titular)

Prof. Dr. Rodrigo Gibin Jaldin (3º Titular)

Prof. Dr. Helio Vannucchi (4º Titular)

Profa. Dra. Luciene de Souza Venâncio (5º Titular)

Prof. Dr. Fernando Moreto (1º Suplente)

Profa. Dra. Mariana Santoro Nakagaki (2º Suplente)

Profa. Dra. Loraine Gollino (3º Suplente)

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Kano, Hugo Tadashi.

O efeito de programa de mudança do estilo de vida na evolução da doença hepática gordurosa não-alcoólica do obeso : ações na lipotoxicidade, lipoapoptose e nos agentes lipotrópicos hepáticos / Hugo Tadashi Kano. - Botucatu, 2022

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Roberto Carlos Burini
Capes: 20803001

1. Fígado - Doenças. 2. Estilo de vida sedentário.
3. Fatores de risco de doenças cardíacas. 4. Lipotrópicos.

Palavras-chave: Agentes lipotrópicos; Doença hepática gordurosa não-alcoólica; Estilo de vida sedentário; Mudança do estilo de vida; Risco cardiovascular.

Dedicatória

Aos meus pais, Roberto Kiyoshi Kano e Julia Hiroko Oyamada Kano, e ao meu irmão, Rubens Yuji Kano, por todo apoio, carinho, educação e ensinamentos. Isto é parte do resultado de todo esforço de vocês em fazer de minha pessoa alguém bem sucedido e exemplo para família. Esta conquista é muito mais suas do que minha.
"Não busco a comemoração, almejo a exaltação." (Hugo Tadashi Kano)

Em memória ao meu falecido pai, Roberto Kiyoshi Kano, uma das milhares de vítimas da Covid-19 :
"É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito e nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota." (Theodore Roosevelt)

Agradecimentos

Ao Professor e Orientador Roberto Carlos Burini por toda ajuda, ensinamentos e oportunidades oferecidas ao longo desses 13 anos que fiz parte do Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CeMENutri). Desde minha graduação (iniciação científica), passando pelo aprimoramento profissional, pelo mestrado e, por fim, pelo doutorado, tendo o privilégio de ser orientado pelo Senhor. Exemplo de Profissional e de "Ser Pensante", mostrando o que é, de fato, "trabalhar fazendo o que gosta". Tomo a liberdade de falar que é um Ser "Sui Generis".
"A evolução do Homem passa, necessariamente, pela busca do conhecimento." (Sun Tzu)

Ao Professor Fernando Gomes Romeiro pela disponibilidade em participar da banca, profissionalismo, paciência e ensinamentos de grande valia para melhora desta tese.
"O que fazemos agora ecoa na eternidade." (Marcus Aurelius)

Ao Professor Rodrigo Gibin Jaldin por todo suporte nos tempos de CeMENutri, profissionalismo, parceria e ensinamentos para o aprimoramento desta tese.
"Enquanto se possa mexer, treine o corpo. Enquanto não se possa mexer, treine a mente." (Bushidô)

Ao Professor Helio Vannucchi por toda história construída anteriormente no CeMENutri e pela prontidão em fazer parte da banca de defesa, além dos ensinamentos para evolução desta tese.
"Não é preciso ter olhos abertos para ver o Sol, nem é preciso ter ouvidos afiados para ouvir o trovão. Para ser vitorioso, é necessário ver o que não está visível." (Sun Tzu)

À Professora Luciene de Souza Venâncio, uma vez mais, pela disponibilidade e atenciosidade pela participação na defesa e, claro, ajuda incomparável na melhora da conclusão desta tese.
"Somos o que repetidamente fazemos. A excelência, portanto, não é um feito, mas um hábito." (Aristóteles)

Ao Professor Fernando Moreto pela participação como membro da banca e por toda supervisão e coorientação ao longo da graduação, aprimoramento profissional e mestrado, além dos ensinamentos e da ajuda fora do ambiente profissional.
"O talento vence jogos, mas só o trabalho em equipe ganha campeonatos." (Michael Jordan)

À Professora Mariana Santoro Nakagaki pela disponibilidade em participar da banca e pelo profissionalismo e parceria na rotina do "Mexa-Se Pró-Saúde" e no cotidiano do CeMENutri.
"Se você quer fazer coisas extraordinárias, terá que fazer sacrifícios extraordinários." (Michael Phelps)

À Professora Loraine Gollino pelo profissionalismo nos tempos de CeMENutri e disponibilidade e atenciosidade em participar da banca de defesa, contribuindo para sua melhora.
"Algo só é impossível até que alguém duvide e acabe por provar o contrário." (Albert Einstein)

Aos amigos de longa data Tatiane Villa, Jully Nagaya, Alexandre Kitagawa e Rafael Lombi.
"Conheça pela percepção instintiva coisas que não podem ser vistas ou notadas." (Miyamoto Musashi)

À "Cozinha XLV" [Diego Petrocelli(Rudney), Elisa Ito Kawahara(Sulfite), Nadine Helena Pelegrino Bastos Maués(BarbaNuZóios) e Simone Lopes Stanzani(Xana Montana)] pela amizade, ousadia e alegria. Privilégio ter estudado, se divertido e construído "A História" com vocês na Biomedicina UNESP-Botucatu.
"Decência e Compaixão. O Serviço acima da Ambição. A Integridade acima da Conveniência." (Pisku, The Japapai)

À Empresa, República e Família "RT Company Home&Living" que me acolheu e teve participação ímpar em minha formação profissional e pessoal. Aos amigos/irmãos dessa "famiglia": Dany Bruno Grossklaus, Rafael Gelaleti, João Priolli, Iberê Araujo, Murilo Filla, Diego Marcelino, Luiz Constantino, Gustavo Branco, Paulo Melo, Vitor Hugo Parra, Gabriel Perez, Mateus Pontin, Inaiã Vieira, Guilherme Soares, Kayque Fracarolli, Rodolfo Cicolin, Pedro Pellicano, Erick Stoppa, Bruno Gomes, Lucas Jensen, Lucas Piato, Vinicius Barco, João Barbosa, Ueslen Santos, Vitor Brandão, Fernando Beckelli, Jamal Mil e Uma Noites, Mateus da Silva, Caique Almeida, Thiago Mininel, agregados(as), antigos moradores e fundadores.
"O fracasso é apenas o sucesso inacabado, portanto, não deixe de finalizar o que você começou." (Hugo Tadashi Kano, The Regenerative Kamikaze)
"É nas dificuldades que encontramos a superação." (Hugo Tadashi Kano, The Bomberman)

À Equipe de Laboratório do CeMENutri pela orientação, aprendizado, experiência, didática, carisma, diversão, cotidiano e espontaneidade. Em especial ao Fernando Moreto, Rodrigo Minoru Manda, Gabriel Augusto Torezan, Ligia Mayumi Abe, Gabriel Nogueira Vilches, Layene Peixoto Barros, Maria Laura Cruz e Silva, Mariana Santoro Nakagaki, Caroline Bernardino, Caroline das Neves Mendes Nunes, Beatriz Cabrini Momesso, Vinicius Gustavo Lucas Jaiz e Bruna Aguiar Mansano por toda ajuda nesse curso natural da evolução no âmbito pessoal e profissional.
"A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê." (Arthur Schopenhauer)
"Aquele que se empenha a resolver as dificuldades, resolve-as antes que elas surjam. Aquele que se ultrapassa a vencer os inimigos, triunfa antes que as suas ameaças se concretizem." (Sun Tzu)

À Professora Márcia Guimarães da Silva pelos ensinamentos na graduação e atenciosidade e suporte na pós-graduação.
"Algumas pessoas gostariam que algo acontecesse. Algumas desejam que aconteça. E outras fazem acontecer." (Michael Jordan)

Aos participantes do programa para mudança do estilo de vida "Mexe-Se Pró-Saúde" pela adesão e comprometimento ao projeto, além da alegria e perseverança em busca de qualidade de vida.
"O sedentarismo é o caminho para morte, a fluidez é o caminho para vida." (Miyamoto Musashi)

A todos os profissionais que passaram pelo Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição pela contribuição multiprofissional no conhecimento teórico-prático e na realização deste e de outras dezenas de projetos e conquistas que este Centro de Excelência obteve em sua história. Agradecimentos especiais para Franz Homero Paganini Burini, Okesley Teixeira, Edilaine Michelin, Nelson de Oliveira Machado, Leonardo José Pires de Oliveira, Erick Prado de Oliveira, Natasha Aparecida Grande de França, Sílvia Regina Estevam, Loraine Gollino, Isabella Calahani, Rafael Lima, Ana Carolina Malacize Escorce, Rafael Rezende Ferreira, Pedro Ivo Rodstein, Angelo Hanai Tadayochi, Thalles Messora, Rodrigo Gibin Jaldin, Leticia Simon, Rafaela Martins, Bruna Aguiar Mansano, Luciana Moita Fernandes e alunas de iniciação científica.

"Não apenas entenda, mas também compreenda os mandamentos das diversas profissões." (Miyamoto Musashi)

Ao Laboratório de Estado RedOx-Inflamatório pela "medular" contribuição em minha evolução acadêmico-científica. Agradecimentos especiais à Professora Camila Renata Corrêa Camacho, Fabiane Valentini Francisqueti-Ferron, Artur Junio Togneri Ferron, Jéssica Leite Garcia, Mariane Róvero Costa, Erika Tiemi Nakandakare-Maia, Juliana Silva Siqueira, Thiago Luiz Novaga Palácio e demais membros da equipe por todo suporte no conhecimento acadêmico-científico e nas análises laboratoriais em parceria com o CeMENutri ao longo desses 13 anos.

"Encantos impressionam a vista, mas o mérito ganha o coração." (Alexander Pope)

Às funcionárias Bruna Camargo da Silva e Rosemary Cristina da Silva (Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação, UNESP-Botucatu-Câmpus Rubião Júnior) por toda assistência ao longo da graduação, programa de aprimoramento profissional, mestrado e doutorado.

"Considere a si mesmo com leveza; considere o mundo com profundidade." (Miyamoto Musashi)

Ao Escritório de Apoio a Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (EAP-FMB), particularmente ao Professor Doutor José Eduardo Corrente, Hélio Rubens de Carvalho Nunes e Professor Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza por todo suporte oferecido ao longo da graduação e pós-graduação.

"Nem tudo que pode ser contado conta e nem tudo que conta pode ser contado." (George Gallup)

Às secretárias Vânia do Amaral Soler (Programa de Pós-Graduação em Patologia) e Cinthia Scolástico C. de Souza (EAP-FMB) por todo apoio no período da pós-graduação.

"A excelência do serviço prestado por vocês repercute no nosso." (Hugo Tadashi Kano)

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a conclusão dessa tese.

"MUSHIN: 'O pensar em nada'. A procura da vacuidade mental e da libertação de todo pensamento é o centro da paz interior na imensidão do universo. Em outras palavras, quando se está preparado, não precisa pensar no que fazer, o corpo agirá naturalmente diante das adversidades da vida." (Kimura Sensei, Mie Kenjinkai)

À CAPES pela concessão da bolsa de pós-graduação que possibilitou o desenvolvimento e conclusão desta pesquisa científica e tese de doutorado.

Epígrafe

*"Na guerra, a resolução; na derrota, o desafio;
na vitória, a magnanimidade." (Winston Churchill)*

SUMÁRIO

Lista de Quadros	12
Lista de Figuras	12
Lista de Tabelas.....	12
Lista de Tabelas Suplementares	12
Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos	14
RESUMO	17
ABSTRACT	18
1. INTRODUÇÃO	19
1.1. Obesidade	19
1.2. Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica	20
1.3. Disbiose Intestinal	21
1.4. Agentes Lipotrópicos Hepáticos	22
1.5. DHGNA e Risco Cardiovascular	23
1.6. Terapêutica não medicamentosa: A Mudança do Estilo de Vida	24
2. OBJETIVO	25
2.1. Geral	25
2.2. Específicos.....	25
3. METODOLOGIA	26
3.1. Delineamento do estudo	26
3.2. Caracterização socioeconômica, avaliação do histórico para DCNTs, pressão arterial e nível de atividade física	27
3.3. Composição corporal	28
3.4. Avaliação do consumo alimentar e qualidade da dieta.....	29
3.5. Aptidão física e cardiorrespiratória.....	29
3.6. Protocolo de exercício físico combinado	30
3.7. Avaliação da Bioquímica Padrão	30
3.8. Avaliação da Bioquímica Específica	31
3.8.1. Inflamação sistêmica	31
3.8.2. Endotoxemia metabólica	32
3.8.3. Estado RedOx	32
3.8.4. Metionina, Cisteína e Homocisteína.....	33
3.8.5. Lipotrópicos hepáticos: colina, betaína e TMAO.....	33
3.8.6. Fetuína-A.....	34

3.9. Diagnósticos	34
3.9.1. Índice de Gordura Hepática	34
3.9.2. Índice de Fibrose Hepática.....	34
3.9.3. Síndrome Metabólica.....	35
3.9.4. Índice Aterogênico Plasmático	35
3.9.5. Escore de Risco de Framingham.....	36
3.10. Análise estatística	36
4. RESULTADOS	37
4.1. Caracterização geral da amostra.....	37
4.2. Caracterização da DHGNA	37
4.3. Efeito da intervenção com MEV	38
4.3.1. No geral.....	38
4.3.2. Na DHGNA.....	38
4.4. Associações observadas entre o IGH e outras variáveis nos casos de DHGNA.....	43
4.5. Associações observadas entre o TMAO e outras variáveis nos casos de DHGNA	44
4.6. Associações observadas entre o IAP e outras variáveis nos casos de DHGNA	45
4.7. Associações observadas entre o Risco de DAC e outras variáveis nos casos de DHGNA ..	46
4.8. Efeito do MEV sobre influenciadores do IGH.....	47
5. DISCUSSÃO	48
6. CONCLUSÃO.....	53
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
ANEXOS	72
APÊNDICES.....	78

Lista de Quadros

Quadro 1. Causas secundárias de Doença Hepática, segundo a <i>Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)</i>	27
Quadro 2. Componentes da Síndrome Metabólica segundo o <i>National Cholesterol Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)</i>	35

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma da seleção amostral.	27
Figura 2. Equação para cálculo do IGH. Adaptado de Bedogni <i>et al.</i> (2006) (86).	34
Figura 3. Equação para o cálculo do IFH. Adaptado de Angulo <i>et al.</i> (2007) (130).	35
Figura 4. Correlação de Pearson ou Spearman (r) entre o IGH com as co-variáveis em momento basal dos indivíduos com DHGNA (n=170).	43
Figura 5. Correlação de Pearson ou Spearman (r) entre o TMAO com as co-variáveis em momento basal dos indivíduos com DHGNA (n=170).	44
Figura 6. Correlação de Pearson ou Spearman (r) entre o IAP com as co-variáveis em momento basal dos indivíduos com DHGNA (n=170).	45
Figura 7. Correlação de Pearson ou Spearman (r) entre o Risco de DAC com as co-variáveis em momento basal dos indivíduos com DHGNA (n=170).	46
Figura 8. Análise de regressão múltipla analisando a variação das co-variáveis e o potencial de influência nas reduções do IGH em resposta às 10 semanas do MEV.	47

Lista de Tabelas

Tabela 1. Efeito de 10 semanas do "Mexa-Se Pró-Saúde" nos indicadores de composição corporal e aptidão física dos indivíduos com DHGNA.	39
Tabela 2. Efeito de 10 semanas do "Mexa-Se Pró-Saúde" nos indicadores dietéticos dos indivíduos com DHGNA.	40
Tabela 3. Efeito de 10 semanas do "Mexa-Se Pró-Saúde" nos indicadores laboratoriais dos indivíduos com DHGNA.	41
Tabela 4. Efeito de 10 semanas do "Mexa-Se Pró-Saúde" nas prevalências das comorbidades nos indivíduos com DHGNA.	42

Lista de Tabelas Suplementares

Tabela Suplementar 1. Indicadores sócioeconômicos e de aptidão física dos ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde": Geral e separados por ausência e presença de DHGNA.	78
Tabela Suplementar 2. Caracterização da composição corporal e dietética dos ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde" Geral e separados por ausência e presença de DHGNA.	79
Tabela Suplementar 3. Prevalências das comorbidades e concentrações dos indicadores laboratoriais dos ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde" Geral e separados por ausência e presença de DHGNA.	80
Tabela Suplementar 4. Efeito de 10 semanas do "Mexa-Se Pró-Saúde" nos indicadores de composição corporal e aptidão física de todos os ingressantes.	81

Tabela Suplementar 5. Efeito de 10 semanas do "Mexa-Se Pró-Saúde" nos indicadores dietéticos de todos os ingressantes.....	82
Tabela Suplementar 6. Efeito de 10 semanas do "Mexa-Se Pró-Saúde" nos indicadores laboratoriais de todos os ingressantes.	83
Tabela Suplementar 7. Efeito de 10 semanas do "Mexa-Se Pró-Saúde" nos indicadores laboratoriais de todos os ingressantes.	84
Tabela Suplementar 8. Variação (Δ) e percentual de aumento/redução dos indicadores de composição corporal e aptidão física nos grupos: Geral, sem DHGNA e com DHGNA.	85
Tabela Suplementar 9. Variação (Δ) e percentual de aumento/redução dos indicadores dietéticos nos grupos: Geral, sem DHGNA e com DHGNA.....	86
Tabela Suplementar 10. Variação (Δ) e percentual de aumento/redução dos indicadores laboratoriais nos grupos: Geral, sem DHGNA e com DHGNA.	87
Tabela Suplementar 11. Variação (Δ) e percentual de melhora das comorbidades nos grupos: Geral, sem DHGNA e com DHGNA.....	88
Tabela Suplementar 12. Correlação de Pearson ou Spearman entre IGH e TMAO com as co-variáveis em momento basal (ingressantes) dos indivíduos com DHGNA.....	89
Tabela Suplementar 13. Correlações de Pearson ou Spearman entre IAP e DAC e com as co-variáveis em momento basal (ingressantes) dos indivíduos com DHGNA.....	90
Tabela Suplementar 14. Variação (Δ) e percentual de aumento/redução dos indicadores laboratoriais nos indivíduos com DHGNA. Análise de regressão múltipla analisando a variação das co-variáveis e o potencial de influência nas reduções do IGH em resposta ao MEV.	91

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

%: porcentagem
 Δ : delta/variação final subtraído do inicial
 α : alfa
 β : beta
 γ -GT: gama-glutamil transferase
 μ L: microlitro/microlitros
 μ m: micrómetro
 μ mol/L: micromol por litro
 η m: nanômetro/nanômetros
AASLD: American Association for the Study of Liver Disease
ACSM: American College of Sports Medicine
ADA: American Diabetes Association
AGLs: ácidos graxos livres
ALT: alanina aminotransferase
AST: aspartato aminotransferase
BIA: bioimpedância elétrica
CA: circunferência abdominal
cat: catálogo
CD36: receptor CD36
CeMENutri: Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição
CEP: Comitê de Ética em Pesquisa
cm: centímetro/centímetros
CT: colesterol total
Cys: cisteína
DAC: doença arterial coronariana
DAMPs: padrões moleculares associados a danos
DCNTs: doenças crônicas não-transmissíveis
DHGNA: Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica
dL: decilitro
DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
DNA: ácido desoxirribonucleico
DTT: ditiotreitól
DCVs: doenças cardiovasculares
e: exponencial
EC: exercício combinado
ERF: Escore de Risco de Framingham
EHNA: esteato hepatite não-alcoólica
ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EROs: espécies reativas de oxigênio
FCmáx: frequência cardíaca máxima
FetA: Fetúina-A
FMO3: flavinas-monooxigenases-3

g: grama/gramas
GSH: glutationa reduzida
GSSG: glutationa oxidada
h: hora/horas
Hcy: homocisteína
HDL-c: lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR: Modelo de Avaliação da Homeostase da Resistência Insulínica
HPLC: High Performance Liquid Chromatography
IAP: Índice Aterogênico Plasmático
IAS: Índice de Alimentação Saudável
ICT: ingestão calórica total
IFH: Índice de Fibrose Hepática
IGH: Índice de Gordura Hepática
IL-1: interleucina-1
IL-1 β : interleucina-1 beta
IL-6: interleucina-6
IMC: Índice de Massa Corporal
IMM: Índice de Massa Muscular
IPAQ: International Physical Activity Questionnaire
kcal: quilocalorias
kg: quilograma/quilogramas
km: quilômetro/quilômetros
L: litro/litros
LBP: proteína ligadora de lipopolissacarídeo
LDL-c: lipoproteína de baixa densidade
log/log_e: logaritmo
LPS: lipopolissacarídeo
m: metro/metros
MCP-1: proteína quimioatraente de monócitos
MDA: malondialdeído
Met: metionina
MEV: programa de mudança do estilo de vida
mg: miligrama/miligramas
mL: mililitro/militros
mm: milímetro
mmHg: milímetros de mercúrio
mmol/L: milimol/litro
MUFA: gordura monoinsaturada
n: quantidade do tamanho amostral ou quantidade de dados para determinada variável
NAF: nível de atividade física
NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NEM: n-etilmaleimida
ng: nanograma/nanogramas

NCEP-ATPIII: National Cholesterol Program's Adult Treatment Panel III
NLRP3: receptor do tipo NOD com domínio pirina 3
ohm: resistência
OPA: o-ftalaldeído
 p : nível de significância
p75: percentil 75
PAD: pressão arterial diastólica
PAMPs: padrões moleculares associados a patógenos
PAS: pressão arterial sistólica
PCR: proteína C-reativa
PCR-us: proteína C-reativa ultra-sensível
PGC-1 α : co-ativador-1 alfa do receptor ativado por proliferador do peroxissoma
PPAR: receptores ativados por peroxissoma
PUFA: gordura poli-insaturada
 r : valor da correlação
RM: repetição máxima
RNA: ácido ribonucleico
rpm: rotações por minuto
s: segundos
SM: Síndrome Metabólica
SP: São Paulo
SR-A1: receptor scavenger classe-A1
TBA: ácido tiobarbitúrico
TBP: dimetilformamida
TG: triacilglicerol
TLR: receptor do tipo Toll
TLR4: receptor do tipo Toll 4
TLR9: receptor do tipo Toll 9
TMA: trimetilamina
TMAO: N-óxido-trimetilamina
TNF- α : fator de necrose tumoral-alfa
U: unidade/unidades
UNESP: Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
v: volume
VLDLs: lipoproteínas de muito baixa densidade
VO_{2máx}: consumo máximo de oxigênio
X²: qui-quadrado

RESUMO

A Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (DHGNA) é uma doença silenciosa e está ligada a hábitos comportamentais (sedentarismo e inadequação alimentar), culminando em desfechos patológicos, principalmente as doenças cardiovasculares (DCVs). Concomitante, a disbiose intestinal resulta em endotoxemia metabólica, o que favorece a migração de metabólitos para o fígado. Agentes lipotrópicos como colina, betaína e N-óxido-trimetilamina (TMAO) são fatores importantes na regulação do acúmulo de gordura hepática. Diante disso, a mudança do estilo de vida apresenta-se como potencial estratégia não farmacológica na modulação da DHGNA. **OBJETIVO:** Avaliar o efeito do programa de mudança do estilo de vida (MEV) na evolução da DHGNA e nos agentes lipotrópicos. **METODOLOGIA:** 567 indivíduos (79,7% mulheres) clinicamente selecionados participaram de 10 semanas da MEV "Mexa-Se Pró-Saúde" (exercício físico combinado e aconselhamento nutricional). Foram divididos em ausência (n=397) e presença (n=170) de DHGNA de acordo com o Índice de Gordura Hepática ($IGH \geq 60$). Antes e após a MEV, os participantes passaram por avaliações: socioeconômica, clínica, composição corporal, dietética, coleta sanguínea e análises laboratoriais. As análises estatísticas foram realizadas pelo software STATISTICA ver.12.0, adotando $p < 0,05$. **RESULTADOS:** No momento inicial, 30,0% apresentaram DHGNA a qual foi acompanhada de menor aptidão cardiorrespiratória, maior adiposidade, estresse oxidativo-inflamatório, resistência insulínica, elevação das aminotransferases e de dislipidemia. Após a MEV, portadores de DHGNA apresentaram maiores reduções de triacilglicerol (TG) e aminotransferases. Dez semanas da MEV aumentaram a capacidade antioxidante e reduziram TMAO, a endotoxemia metabólica, o estresse oxidativo-inflamatório e a resistência insulínica, explicando 76,0% da variação ocorrida no IGH e, consequentemente, reduzindo 27,0% da DHGNA. **CONCLUSÃO:** a MEV "Mexa-Se Pró-Saúde" foi estratégia terapêutica não farmacológica na melhora da DHGNA, tendo na redução do TG e da LBP, aumento do glutatona total, e redução do TMAO e do risco de DCVs como principais indicadores desta resposta.

Palavras-chave: doença hepática gordurosa não-alcoólica; agentes lipotrópicos; estilo de vida sedentário; risco cardiovascular; mudança do estilo de vida

ABSTRACT

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is a silent disease and is linked to behavioral habits (sedentary lifestyle and poor eating habits), resulting in pathological outcomes, mainly such as cardiovascular diseases. Concomitantly, dysbiosis results in metabolic endotoxemia, which favors the migration of metabolites to the liver. Lipotropic agents such as choline, betaine, and Trimethylamine N-oxide (TMAO) are important factors in regulating hepatic fat accumulation. Therefore, lifestyle change presents itself as a potential non-pharmacological strategy in NAFLD modulation. **PURPOSE:** To evaluate the effect of the lifestyle change program (LSMP) on the evolution of NAFLD and lipotropic agents. **METHODS:** 567 individuals clinically selected (79.7% women) participated in 10 weeks of the LSMP "Mexa-Se Pró-Saúde" (combined physical exercise and nutritional counseling). They were divided into absence ($n = 397$) and presence ($n = 170$) of NAFLD according to the Fatty Liver Index ($FLI \geq 60$). Before and after the LSMP, participants underwent assessments: socioeconomic, clinical, body composition, diet, blood collection and laboratory analysis. Statistical analyzes were performed using STATISTICA software ver.12.0, adopting $p < 0.05$. **RESULTS:** At baseline, 30.0% had NAFLD, which was accompanied by lower cardiorespiratory fitness, higher adiposity, oxidative-inflammatory stress, insulin resistance, elevation of aminotransferase levels and dyslipidemia. After LSMP, NAFLD carriers showed greater reductions in triglycerides (TG) and aminotransferase levels. Ten weeks of LSMP increased antioxidant capacity and reduced TMAO concentrations, reduced metabolic endotoxemia, oxidative-inflammatory stress and insulin resistance, explaining 76.0% of the variation in FLI and, consequently, reducing 27.0% of NAFLD. **CONCLUSION:** the LSMP "Mexa-Se Pró-Saúde" was an effective non-pharmacology therapeutic strategy to improve NAFLD, with the reduction of TG and LBP, increase of total glutathione, and reduction of TMAO and risk for cardiovascular risk as the main indicators of this response. **Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease; lipotropics agents; sedentary lifestyle; cardiovascular risk; lifestyle modification

1. INTRODUÇÃO

1.1. Obesidade

A obesidade é considerada pandemia (1,2), sendo verificado que sua prevalência dobrou em mais de 70 países nos últimos 40 anos, duplicando entre adultos e triplicando entre as crianças (3). Especificamente, no Brasil, mais da metade da população está com excesso de peso e pouco mais de 25% são obesos (4). Trata-se de uma doença crônica de etiologia multifatorial de caráter bio-psico-sócio-comportamental, com destaque para a inadequação alimentar (de alta densidade energética e de má qualidade) e o comportamento sedentário, culminando em balanço energético positivo e, consequente, expansão do tecido adiposo (5).

O tecido adiposo é altamente dinâmico e pode se remodelar rapidamente em resposta a estímulos comportamentais. Não somente é o maior reservatório energético na forma de triacilglicerol (TG), como também é um tecido metabolicamente ativo ao produzir e secretar glicoproteínas conhecidas como citocinas (6). Precisamente, por serem produzidas e secretadas pelo adipócito, são denominadas adipocinas, possuindo ação não apenas autócrina e parácrina, mas também endócrina, atingindo outros órgãos (7,8).

Na obesidade, observa-se uma mudança no tecido adiposo com alteração de predominância de macrófagos M2 anti-inflamatórios para macrófagos M1 pró-inflamatórios, aumentando a produção e secreção de adipocinas pró-inflamatórias que incluem, principalmente, fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e proteína quimioatraente de monócito-1 (MCP-1), agravando a inflamação local e sistêmica, além de contribuir para resistência insulínica e quebra da homeostase lipídica (9). Particularmente, a IL-6 originária do adipócito, por meio da circulação portal, atinge o fígado, induzindo a produção de hepatocinas (citocinas de origem hepática) como a proteína C-reativa (PCR), uma proteína de fase aguda positiva associada a resistência insulínica e doenças cardiovasculares (DCVs) (10–12).

Outra consequência da hipertrofia dos adipócitos é a insuficiente irrigação, resultando em estado de hipóxia. A hipóxia crônica estimula maior secreção de adipocinas pró-inflamatórias e afeta a sinalização intracelular da insulina, causando subsequentemente a resistência insulínica sistêmica (13). O estado de hipóxia pode levar a necrose celular, no qual no processo de fagocitose ocorre infiltração inflamatória e aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs), realizando oxidação de lipídios (lipoperoxidação) e de glicose (glicação). O estresse oxidativo e o estresse inflamatório estão interligados na obesidade, afinal, fatores de transcrição pró-inflamatórios são redox sensíveis, ao mesmo tempo que estimulam a produção de EROs (14).

O padrão de depósito lipídico é um ponto chave na fisiopatologia dos desfechos sistêmicos. A hiperadiposidade central apresenta característica mais lipotóxica em relação ao acúmulo subcutâneo, contribuindo para propagação dos sinais pró-oxidativos-inflamatórios, culminando em maior incidência de doenças crônicas não-transmissíveis (DCNTs) (15,16).

1.2. Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica

Como consequência da hiperadiposidade, o tecido adiposo pode se tornar disfuncional e incapaz de expandir-se adequadamente para armazenar o excedente energético, promovendo maior liberação de ácidos graxos livres (AGLs) para circulação com seu armazenamento em tecidos onde a função primária não é o armazenamento de gordura (acúmulo ectópico), como por exemplo no fígado, levando ao quadro de esteatose hepática (17). Dentre as DCNTs do mundo moderno, a Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (DHGNA) é a doença hepática mais frequente na população ocidental, sendo definida como $\geq 5\%$ de esteatose hepática ou condição crônica de acúmulo de gordura no fígado, na ausência de álcool ou de medicamentos que induzem a esteatose (exemplos: corticoesteróides, metotrexato, tamoxifeno, amiodarona e lomitapide), e de doenças hepáticas como a hepatite viral, hepatite autoimune, hemocromatose e Doença de Wilson (18–20).

A prevalência média de DHGNA é em torno dos 25% na população mundial adulta, com o Brasil apresentando uma das taxas mais elevadas, até 35% (21–23). Clinicamente, os pacientes com DHGNA tendem a ser obesos, podendo apresentar concomitantemente quadros de resistência insulínica ou Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia e hipertensão, bem como SM, os quais são fatores de risco para DCVs (22,24,25). As DCVs são a principal causa de mortalidade entre os indivíduos com DHGNA, sendo responsável por 40% (26,27). Na progressão da DHGNA, de uma esteatose hepática, 10-30% podem evoluir para uma esteato hepatite não-alcoólica (EHNA), sendo que 25-40% dos indivíduos com EHNA pode evoluir para fibrose hepática progressiva, culminando em cirrose (20-30%), com alto risco de complicações e avanço para estágio final, uma das principais complicações observadas é o carcinoma hepatocelular (16%) (21,24,28).

A EHNA cursa com a inflamação sistêmica, podendo ser caracterizada, por exemplo, pelas elevadas concentrações séricas de PCR (29,30). Inversamente à PCR, tem-se a Fetuína-A (FetA), também sintetizada pelo fígado e considerada, inicialmente, uma proteína de fase aguda negativa, apresentando concentrações diminuídas no início de determinados processos patológicos como na inflamação, endotoxemia metabólica, calcificações vasculares e sepse (12,31,32). Por outro lado, a FetA apresenta dualidade metabólica, podendo se comportar

como proteína de fase aguda positiva, com concentrações elevadas na inflamação sistêmica grave, resistência insulínica, Síndrome Metabólica (SM) e DCVs (31–33).

A inflamação está intimamente associada a resistência insulínica, na qual favorece a lipólise dos adipócitos viscerais, liberando AGLs ou não esterificados na veia porta, diretamente para o fígado. Adicionalmente, a inadequação alimentar corrobora para maior aporte de gorduras dietéticas para o metabolismo hepático, bem como o processo de lipogênese *de novo* (34). Desta forma, ocorre grande aumento de síntese hepática de TG no sentido de saturação da capacidade oxidativa (β -oxidação) e ineficiente mobilização para a circulação sanguínea na forma de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDLs) (35). Como consequência dessa incompatibilidade bioenergética, ocorre o acúmulo de TG e de metabólitos dos ácidos graxos (diacilglicerol e ceramidas), que possuem propriedades pró-inflamatórias e pró-apoptóticas para o hepatócito (35–37).

O aporte excessivo de AGLs leva, inicialmente, ao aumento da β -oxidação mitocondrial como mecanismo adaptativo, aumentando a produção de EROs. Contudo, também atingem outras estruturas do hepatócito como o retículo endoplasmático, resultando em quadro de superprodução de EROs com acentuado aumento do estresse oxidativo e maior lipotoxicidade ao fígado (38,39). Além disso, o estresse oxidativo hepático pode resultar da inflamação associada a microbiota intestinal, comprometendo o metabolismo hepático (40). Cronicamente, são observados distúrbios na função do retículo endoplasmático, bem como maior β -oxidação mitocondrial, culminando na disfunção mitocondrial. O efeito sinérgico e retro-alimentativo entre inflamação e estresse oxidativo leva a disfunção do hepatócito, seguido de morte celular (39,41,42).

1.3. Disbiose Intestinal

O trato gastrointestinal, além das funções de digestão e absorção de nutrientes, assume importância na resposta imunológica, na qual a integridade epitelial intestinal é uma das primeiras barreiras de defesa do organismo, sendo responsável por selecionar o útil do nocivo. A microbiota intestinal apresenta trilhões de microorganismos, com diversificada variedade de bactérias, "*arqueais*", fungos e vírus (43). Diante disso, fatores comportamentais como o hábito sedentário e a inadequação alimentar podem levar a alterações de composição e função da microbiota intestinal, resultando em quadro de disbiose, a qual compromete diversas funções, dentre elas a função de barreira imunológica (44,45).

O principal componente da barreira epitelial constitui de camada de células epiteliais fortemente conectadas entre si para garantir o controle das moléculas que podem ou não entrar no organismo via fluídos intestinais. Sob condições homeostáticas, a barreira epitelial

está exposta a cargas antigênicas provenientes da dieta ou de microorganismos, resultando em grau de inflamação não patogênico (46). No entanto, perturbações na composição do bioma intestinal podem resultar no comprometimento dessa barreira, com o aumento da permeabilidade intestinal e maior passagem de cargas antigênicas, repercutindo no metabolismo hepático. Essas alterações estão associadas a entrada de ligantes de receptores do tipo Toll 4 e Toll 9 (TLR4 e TLR9), como glicanas-peptídeos, DNA bacteriano e lipopolissacarídeo (LPS) (47,48).

O LPS é uma endotoxina que não apresenta valores de referência, mas suas elevadas concentrações são observadas na endotoxemia metabólica, esta última muito presente na disbiose intestinal, causando ativação de células de Kupffer por meio de sua interação com o TLR4, resultando em infiltração de macrófagos, síntese de citocinas pró-inflamatórias, resistência insulínica e produção de EROs (49,50). O reconhecimento do LPS pelo TLR4 é mediado pela proteína ligadora de lipopolissacarídeo (LBP), pela proteína de diferenciação mielóide 2 e pelo grupamento de diferenciação 14 (51). A LBP é uma proteína de fase aguda positiva do fígado sintetizada e liberada na circulação em resposta a presença do LPS (52), portanto, a LBP é um biomarcador efetivo para quantificar a carga de LPS e do quadro de endotoxemia metabólica.

A disbiose intestinal pode afetar as respostas imunológicas, o metabolismo geral e, também, a metabolização de nutrientes essenciais para diversos processos biológicos, dentre eles, ressalta-se os agentes lipotrópicos hepáticos: colina, betaína e N-óxido-trimetilamina (TMAO).

1.4. Agentes Lipotrópicos Hepáticos

A colina, também denominada como vitamina B8, é um importante constituinte das membranas celulares e de membranas mitocondriais, sendo obtida a partir de fontes alimentares como carnes vermelhas e ovos, além de ser sintetizada endogenamente (53). A colina pode ser oxidada em betaína, e ambas são aminoácidos "N-metilados" com importante participação no metabolismo do 1-carbono (54).

O metabolismo do 1-carbono, também conhecido como metabolismo da metionina (Met), envolve processos como transmetilação, remetilação e transsulfuração, em que aproximadamente 85% de seu metabolismo ocorre no tecido hepático (54,55). A priori, a Met, aminoácido essencial, atuará como doadora de grupos metil essenciais para formação de proteínas, nucleotídeos de DNA e RNA, fosfolipídios de membrana, síntese de creatina, fosfatidilcolina e carnitina (56). Como produto da transmetilação da Met, tem-se a formação da homocisteína (Hcy), considerada fator de risco independente para doenças cardiovasculares

(57–59). A Hcy pode sofrer processo irreversível de transsulfuração dando origem a cisteína (Cys) e, posteriormente, a glutathione, o mais potente antioxidante endógeno; ou passar pelo processo de remetilação, sendo reconvertida em Met. Particularmente, na remetilação, temos a participação de colina sendo oxidada em betaína, esta última doando grupos metil para ressíntese de metionina (60,61).

Na endotoxemia metabólica, ocorre maior metabolização da colina em trimetilamina (TMA) na microbiota intestinal, esta por sua vez, ao atingir o fígado, será oxidada a flavinas-monooxigenases-3 (FMO3) dando origem ao TMAO (62,63). A elevada formação de TMAO indica a baixa biodisponibilidade de colina e, conseqüentemente, de betaína para diversos processos biológicos. Além disso, colina é precursora da fosfatidilcolina, essencial no revestimento de fosfolípidios de partículas de VLDLs, portanto, a baixa biodisponibilidade de colina representa comprometimento da formação e secreção de VLDLs em decorrência da baixa biossíntese de fosfatidilcolina (64,65), resultando em acúmulo de TG hepático e, cronicamente, em esteatose hepática. O TMAO tem sido associado à ocorrência da DHGNA e sua gravidade com desfechos cardiovasculares (63).

1.5. DHGNA e Risco Cardiovascular

A DHGNA está intimamente associada a maior risco e mortalidade por DCVs (66,67). Na DHGNA, é observada uma dislipidemia caracterizada por um fenótipo de lipoproteínas aterogênicas com elevadas concentrações de pequenas e densas partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c), baixas concentrações de lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) e acúmulo de lipoproteínas ricas em TG e seus remanescentes, envolvidas na aterosclerose (68). As lipoproteínas contendo apolipoproteína B, após penetrarem e sofrerem oxidação na parede vascular subendotelial, atuam como padrões moleculares associados a danos (DAMPs) ativando receptores do tipo Toll. Conseqüentemente, ocorre indução de citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e PCR, envolvidas na inflamação do endotélio vascular e aterosclerose (69).

Outro componente importante a ser destacado é a Hcy, fator de risco independente para DCVs (58). Aproximadamente 5% da Hcy plasmática encontra-se livre na circulação sanguínea, enquanto que 70-80% ligada a proteínas plasmáticas (70). Na presença de estresse oxidativo e comprometimento do metabolismo hepático, ocorre maior auto-oxidação da Hcy para dissulfetos de homocistina e de cisteína-homocisteína, resultando em maior produção de EROs, o que confere efeitos citotóxicos ao endotélio vascular e oxidação das LDL-c, além de estímulo para ativação da cascata de coagulação e aumento de adesão plaquetária (57,71).

O eixo intestino-fígado parece ter papel fundamental na evolução da DHGNA para DCVs. Alterações na permeabilidade da barreira intestinal favorecem a entrada de padrões moleculares associados a micróbios e patógenos, dentre eles o LPS, induzindo resposta inflamatória sistêmica (49). Nesse contexto, um dos metabólitos dessa endotoxemia metabólica é o TMAO, que parece possuir um fenótipo pró-aterogênico ao promover a regulação positiva de receptores "scavenger" para macrófagos envolvidos na aterosclerose (72,73). Particularmente, o TMAO aumenta a expressão em macrófagos de receptores "scavenger" CD36 e SR-A1, induzindo o acúmulo de lipídeos e formação das células espumosas, geralmente induzidas por LDL-c oxidadas (72,74).

O TMAO tem apresentado associações positivas com as EROs e as concentrações de TNF- α e PCR, indicando o risco de DCVs via estresse oxidativo-inflamatório (75–77). Adicionalmente, está envolvido na ativação do inflamassoma NLRP3 (receptor do tipo NOD com domínio pirina 3) (77,78), que são complexos de sinalização multiproteína importantes na mediação de respostas inflamatórias e respondem a estímulos como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) ou DAMPs (79). A ativação do NLRP3 é crucial para o desenvolvimento da aterosclerose mediante estímulos como os cristais de colesterol (80).

1.6. Terapêutica não medicamentosa: A Mudança do Estilo de Vida

Os programas de mudança do estilo de vida (MEV), com a prática de exercício físico associada ao aconselhamento nutricional, para prevenção e tratamento de DCNTs como obesidade, SM, DM2 já estão bem estabelecidos (81–85). No entanto, o impacto dos programas de MEV na DHGNA e seus mecanismos, bem como os agentes lipotrópicos hepáticos foram poucos descritos.

A DHGNA, doença hepática mais prevalente, é considerada uma doença silenciosa e seu desenvolvimento e agravamento (até as complicações cardiovasculares) está intimamente relacionado a fatores do estilo de vida, como sedentarismo e inadequação alimentar. Nesse sentido, o efeito do MEV na evolução da DHGNA e o melhor entendimento acerca dos mecanismos envolvidos na sua evolução e nos agentes lipotrópicos hepáticos são de fundamental importância.

2. OBJETIVO

2.1. Geral

Caracterizar clínico-laboratorialmente a DHGNA e o avaliar o efeito do MEV no tratamento da DHGNA do obeso.

2.2. Específicos

- Caracterizar a DHGNA e sua relação com fatores comportamentais.
- Avaliar o efeito de dez semanas do MEV na ausência e presença de DHGNA.
- Verificar associações da DHGNA com o Estado RedOx-Inflamatório, endotoxemia metabólica, biomarcadores relacionados ao metabolismo hepático, presença de fibrose hepática e o risco de DCVs.
- Verificar os agentes lipotrópicos hepáticos no tratamento da DHGNA.
- Verificar o risco de DCVs dos indivíduos com DHGNA e o efeito do MEV na redução do risco de DCVs.
- Verificar quais marcadores possuem influência nas variações do IGH em resposta ao MEV.

3. METODOLOGIA

3.1. Delineamento do estudo

Foi realizado estudo de intervenção, descritivo e analítico em participantes do MEV "Mexa-Se Pró-Saúde", conduzido em Botucatu-SP desde 1991, pelo Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CeMENutri), vinculado ao Departamento de Saúde Pública da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP). O período de seleção da amostra foi de 2012 a 2020. Os indivíduos procuraram o MEV em demanda espontânea ou por recomendação médica, no qual o intuito foi a mudança do estilo de vida. Os participantes tinham mais de 35 anos de idade e eram de ambos os gêneros. Todos os indivíduos assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (**Anexo 1**) e o trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Local (CEP nº 2.809.762) (**Anexo 2**). O MEV constituiu de 10 semanas de intervenção, com a prática regular de exercício físico combinado concomitante ao aconselhamento nutricional. Adicionalmente, os participantes passaram no momento de ingresso (basal) e após as 10 semanas do MEV por avaliações multiprofissionais: caracterização socioeconômica, avaliação clínica, composição corporal, aptidão física e cardiorrespiratória, avaliação nutricional e coletas sanguíneas, esta última para posterior análise laboratorial (85).

A priori, foram 738 ingressantes no MEV entre os anos de 2012 a 2020, na qual a seleção amostral levou em consideração como critério de exclusão o relato de intercorrências clínicas como distúrbios respiratórios, doença cardíaca (angina), doença renal, processos infecciosos, doenças osteo-articulares ou quaisquer outras condições que impedissem a prática de exercício físico, bem como uso de medicamentos ou suplementos que pudessem alterar as variáveis estudadas, resultando em 729 ingressantes ao MEV. Num segundo momento, o critério de exclusão foi a não aderência (frequência mínima de 3x/semana), a não finalização das 10 semanas do MEV e/ou participantes que não passaram por todas as avaliações, resultando em 586 participantes do MEV.

Os 586 indivíduos que realizaram o MEV foram divididos, em momento basal, de acordo com a ausência/presença de DHGNA, seguindo o critério de diagnóstico da DHGNA pelo Índice de Gordura Hepática (IGH) de acordo com Bedogni *et al.* (2006) (86). Desta forma, foram divididos em 397 sem DHGNA e 189 com DHGNA. Dos 189 com DHGNA, 19 indivíduos foram excluídos por causas secundárias à esteatose hepática (21) (**Quadro 1**), como o uso de medicamentos indutores de esteatose [tamoxifeno (n=10) e amiodarona (n=4)] e por serem etilistas (n=5), totalizando 170 ingressantes com DHGNA (**Figura 1**).

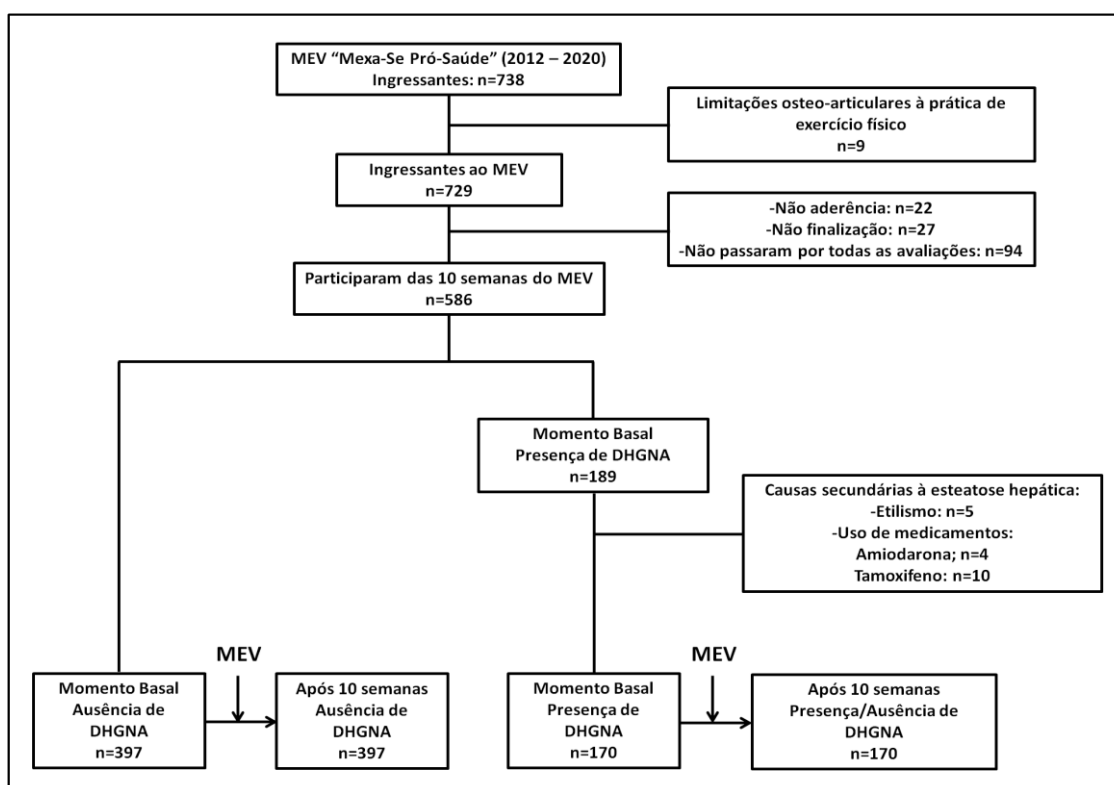


Figura 1. Fluxograma da seleção amostral.

Quadro 1. Causas secundárias de Doença Hepática, segundo a *Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*.

Causas secundárias de Doença Hepática
Consumo de álcool (Homens: ≥ 30 g/dia / Mulheres: ≥ 28 g/dia)
Medicamentos (amiodarona, metotrexato, lomitapide, tamoxifeno, corticoesteróides)
Doença Hepática Auto-Imune
Doença de Wilson
Lipodistrofia
Hemocromatose
Deficiência de alfa-1 antitripsina
Nutrição parenteral

Fonte: Adaptado de Chalasani *et al.* (2018) (21)

3.2. Caracterização socioeconômica, avaliação do histórico para DCNTs, pressão arterial e nível de atividade física

O histórico pessoal e familiar para doenças crônicas (obesidade, hipertensão, dislipidemia, DM2 e DCVs), bem como o uso de medicamentos e quaisquer limitações osteo-articulares que limitassem a prática de exercício físico foram obtidas por meio de anamnese clínica (87).

Para obtenção do nível de atividade física (NAF) e das características socioeconômicas (gênero, idade, estado civil, renda familiar, escolaridade e auto-percepção do estado de saúde) foi utilizado o questionário internacional de atividade física (IPAQ - versão 8 - forma longa) (88). O NAF foi considerado adequado quando maior e igual a 150 minutos por semana (min/sem) (89).

Os valores de pressão arterial sistólica e diastólica, expressos em milímetros de mercúrio (mmHg), foram aferidos segundo a VII Diretriz Brasileira de Hipertensão (90). O valores da pressão arterial sistólica e diastólica foram utilizados posteriormente na SM e para o cálculo do Escore de Framingham.

3.3. Composição corporal

O peso corporal foi mensurado em balança antropométrica tipo plataforma (Filizola®, Brasil), graduada a cada 100 gramas (g), capacidade de 150 quilogramas (kg) e precisão de 0,1 kg (91). A estatura foi determinada em estadiômetro portátil (SECA®) com precisão de 0,1 centímetro (cm) e convertida em metro (m) para posterior cálculo (91). Em seguida foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC) ($IMC = \text{peso}_{(kg)} / \text{estatura}_{(m)}^2$). A Obesidade foi classificada segundo (92), sendo o indivíduo eutrófico com $IMC \leq 24,99 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso $IMC: 25,0-29,99 \text{ kg/m}^2$ e obesidade $IMC \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$.

A circunferência abdominal (CA) foi aferida no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca (91), por meio de fita milimétrica de metal inextensível e inelástica, com precisão de 0,1 cm. O NCEP-ATPIII (2002) (93) atualizado por Grundy *et al.* (2005) (94) foram utilizados para classificação da obesidade abdominal e na SM, no qual a CA alterada para mulheres: $CA \geq 88,0 \text{ cm}$ e para homens $CA \geq 102,0 \text{ cm}$.

Para avaliação da massa muscular e do Índice de Massa Muscular (IMM) foi utilizada a metodologia de bioimpedância elétrica (BIA) (*Biodinamics*®, modelo 450, USA). Para realização do teste, os indivíduos foram instruídos a manter hidratação adequada no dia anterior (ingestão de 1,5 a 2 litros (l) de água), não realizar exercícios físicos 24 horas (h) antes, não ingerir cafeína e bebida alcoólica 12h antes, e estar em jejum mínimo de 4h. Foi obtido o valor da resistência (ohm) pela BIA, no qual foi utilizado para o cálculo da massa muscular (MM) pela equação proposta por Janssen *et al.* (2000) (95):

$$MM \text{ (kg)} = [(\text{altura}^2 / \text{resistência (ohm)}) \times 0,401] + (0 \times 3,825) + (\text{idade (anos)} \times -0,071)] + 5,102$$

Obtido o resultado da MM (kg), foi calculado o IMM pela equação proposta por Baumgartner *et al.* (1998) (96):

$$IMM \text{ ((kg/m}^2\text{)} = MM \text{ (kg)} / \text{estatura (m)}^2$$

3.4. Avaliação do consumo alimentar e qualidade da dieta

O registro alimentar foi realizado por profissional capacitado (nutricionista), no qual foram obtidas informações dos alimentos consumidos ao longo de dois dias não consecutivos do meio da semana e um dia do final de semana (97,98).

Os itens alimentares foram convertidos em gramas e mililitros com o auxílio da tabela para avaliação do consumo alimentar em medidas caseiras (97,98). Preparações culinárias elaboradas em casa ou em restaurantes foram desmembradas e os ingredientes utilizados na receita foram avaliados separadamente. Os registros foram calculados pelo programa *Nutrition Data System for Research*® (versão 2010, *Nutrition Coordinating Center, University of Minnesota*, Minneapolis, Minnesota) (99). Para os valores de energia, macronutrientes e micronutrientes, fornecidos pelo programa, considerou-se a média dos três relatos obtidos de cada participante(98). Por conseguinte, foi obtida a ingestão calórica total (ICT), bem como os seguintes macronutrientes: carboidratos (g e %), proteínas (g e %), gorduras totais (g e %), gordura saturada (g e %), gordura monoinsaturada (MUFA) (g e %), gorduras poli-insaturadas (PUFA) (g e %); e, por fim, os seguintes micronutrientes: açúcar total (g), frutose (g), fibras totais (g), fibras solúveis (g), fibras insolúveis (g), álcool (g) e lipotrópicos dietéticos [metionina em miligramas (mg), colina total (mg), fosfatidilcolina (mg), colina livre (mg) e betaína (mg)].

A qualidade da dieta foi avaliada pelo Índice de Alimentação Saudável (IAS) com base na Pirâmide Alimentar Brasileira (100), utilizando as porções estabelecidas pela pirâmide alimentar brasileira (101). O IAS foi considerado inadequado quando menor do que 100 pontos e adequado quando maior e igual a 100 pontos (101,102).

O aconselhamento nutricional consistiu de uma palestra por semana, ao longo das dez semanas, em grupo com contexto nutricional relevante. Cada palestra teve duração de 30 min de forma didática para o fácil entendimento dos participantes. As palestras abordaram os seguintes temas: 1) carboidratos, 2) proteínas, 3) lipídios, 4) calorias totais, 5) hidratação, 6) antioxidantes 7) alimentos light e diet, 8) alimentos funcionais, orgânicos e transgênicos, 9) processamento de alimentos (frescos, minimprocessados, processados e ultraprocessados) e 10) lanches saudáveis (85,103,104).

3.5. Aptidão física e cardiorrespiratória

Foi realizado, no momento de ingresso e após 10 semanas da MEV, teste ergométrico em esteira (modelo QMCTM90) por meio do protocolo de Balke (105). O teste foi iniciado com baixa carga de trabalho (velocidade de 2,2 quilômetros por hora (km/h)) para adaptação à esteira. Em seguida, a velocidade foi elevada para 5,2 km/h, que permaneceu constante

durante todo o teste. Houve aumento de 1% (1%=5 graus) da inclinação da esteira por minuto até a exaustão voluntária (105). Foi coletado o tempo de esteira (segundos (s)) e realizada medição indireta do consumo máximo de oxigênio ($VO_{2máx}$), este último por meio da seguinte fórmula: $VO_{2máx}=8,8+(1,8*\text{inclinação da esteira})+3,5$ (106). Adicionalmente, foi utilizado a Escala de Borg (score 6 a 20), no qual os participantes foram instruídos antes do teste para cada item da escala, e durante até o final do teste foi relatado a percepção subjetiva de esforço ao qual estavam sendo submetidos (107–109). Os critérios para interrupção sistemática do teste foram: a exaustão voluntária, quando paciente atingir a frequência cardíaca de pico (FCpico), presença de anormalidades cardiovasculares ou quando o profissional percebesse que o paciente atingiu a exaustão. A frequência cardíaca, a pressão arterial e o eletrocardiograma foram monitorados durante o teste para evitar complicações decorrentes do teste. Foi obtida a FCpico. Enquanto que para prescrição da faixa de intensidade foi utilizada a "Frequência cardíaca máxima (FCmáx) obtida no teste", na qual 70%-80% da FCmáx foi utilizada para a realização dos exercícios aeróbicos (110).

Para realização dos exercícios resistidos, foi realizado, no momento de ingresso e após 10 semanas da MEV, o teste de repetição máxima (1RM) para avaliar a força máxima em cada exercício (111,112). O 1RM foi realizado para cada grupo muscular, com membros superiores: supino torácico, puxada lateral para baixo, rosca direta do braço, barra do tríceps e ombros; e para membros inferiores: *leg press* 90°, *leg extension*, máquina de flexão de pernas, máquina de abdução, máquina de adução e máquina de panturrilha. A partir do 1RM foi possível a prescrição da carga de treino (70% -80% 1RM) e monitoramento da força muscular para realização do exercício resistido (111,113,114).

3.6. Protocolo de exercício físico combinado

O Protocolo de exercício físico combinado (EC) consistiu de 10 semanas de sessões de exercícios supervisionados de acordo com as diretrizes do ACSM para prescrição de exercícios físicos e tratamento de DCNTs (110). O protocolo foi composto por sessões diárias de 90 minutos com exercícios resistidos e exercícios aeróbicos: 10 min de aquecimento dinâmico, 30 min de exercício aeróbico (70%-80% FCmáx), 40 min de exercícios resistidos (3x12 repetições, 70%-80% 1RM), finalizando com 10 min de alongamento. O EC deveria ser atendido pelo menos três dias durante a semana e foi conduzido por profissional de educação física (85,110).

3.7. Avaliação da Bioquímica Padrão

Amostras de sangue foram coletadas por punção venosa a vácuo dos participantes após um jejum noturno (8h). Os tubos de sangue foram submetidos a 10 minutos de

centrifugação a 4000 rotações por minuto (rpm) com posterior separação das alíquotas de soro e plasma para dosagem dos indicadores laboratoriais ("Bioquímica Padrão") no Laboratório Clínico do Hospital das Clínicas de Botucatu (HCFMB - UNESP/Botucatu), além do armazenamento de 2 milímetros (mL) de soro e 2 mL de plasma em freezer a -80° C para posterior dosagem dos seguintes indicadores laboratoriais específicos ("Bioquímica Específica"): proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-us), LBP, FetA, glutatona total, glutatona oxidada (GSSG), Cisteína (Cys), Homocisteína (Hcy), malondialdeído (MDA), Met, folato, colina, betaína e TMAO.

A respeito da "Bioquímica Padrão", as concentrações séricas de TG, colesterol total (CT), HDL-c, glicose em jejum, gama-glutamil transferase (γ -GT), aspartato aminotransferase (AST) alanina aminotransferase (ALT), albumina e ácido úrico foram realizadas pelo método de química seca (*Vitros 5600®*, *Johnson & Johnson®*, *Ortho Clinical Diagnostic*, Raritan, NJ, EUA). A LDL-c foi determinada por meio de fórmula a partir da equação de Friedewald *et al.* (1972) (115). No caso de concentrações de TG superiores a 400 miligramas por decilitro (mg/dL) (n=0), o resultado obtido para o LDL-c foi desconsiderado (n=0).

A concentração sérica de insulina em jejum e a colina foram mensuradas pelo método de quimioluminescência (*Immulin 2000 XPI®*, *Siemens Healthcare Diagnostic*, Marburg, Germany). A partir da concentração sérica de glicose e insulina de jejum, a resistência insulínica foi determinada usando o Modelo de Avaliação da Homeostase da Resistência à Insulina (HOMA-IR) (116,117). A presença do quadro de resistência insulínica foi considerada quando HOMA-IR maior e igual a 3,5. A classificação para o DM2 foi de acordo com a *American Diabetes Association*, 2018 (118). A presença de DM2 foi considerada quando as concentrações de glicose foram maiores e iguais a 126 mg/dL ou quando constatado diagnóstico prévio (118).

3.8. Avaliação da Bioquímica Específica

3.8.1. Inflamação sistêmica

As concentrações séricas de PCR-us foram determinadas pelo método de ensaio imunonefelométrico ultrassensível (*Siemens Healthcare Diagnostics*, Marburg, Germany). Concentrações acima ou iguais a 0,3 mg/dL foram adotadas como valor de referência para inflamação sistêmica (11).

3.8.2. Endotoxemia metabólica

As concentrações plasmáticas da LBP foram avaliadas utilizando kits de ensaio imunoadsorvente ligado à enzima (ELISA) disponível comercialmente (*Human LBP DuoSet ELISA*, R&D Systems, cat: DY870-05) em duplicata segundo as instruções do fabricante. As amostras plasmáticas foram diluídas 250 vezes e os níveis detectáveis, mínimo e máximo, foram 0,78 nanogramas por mililitros (ng/mL) e 50 ng/mL, respectivamente. Nenhuma interferência ou reatividade cruzada foi observada durante os ensaios. Os valores de absorbância para o ELISA foram estabelecidos por meio do leitor de microplaca (*Synergy HT*, BioTek) à absorbância óptica de 450 nanômetros (nm). As concentrações finais de LBP foram determinadas conforme a curva padrão.

3.8.3. Estado RedOx

As concentrações plasmáticas de malondialdeído (MDA) foram mensuradas pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC: *High Performance Liquid Chromatography*, LC10A® System, Shimadzu, Japan) (119). O MDA não possui valores de referência de normalidade, portanto, por distribuição percentual para a presente amostra, foi considerado maior ou igual ao percentil-75 ($p_{75} > 0,72$ micromol por litro ($\mu\text{mol/L}$)) para as concentrações plasmáticas de MDA alteradas.

As amostras foram incubadas (100 microlitros (μL)) com ácido tiobarbitúrico (200 μL de TBA a 42 milimol por litro (mmol/L)) e ácido orto-fosfórico (700 μL a 1%) por 60 minutos a uma temperatura de 100°C. Em seguida, a amostra foi submetida à desproteínização com hidróxido de sódio (2mmol/L) e metanol (NaOH: MetOH; 1: 1), e centrifugação (5 minutos a 3000 rpm). 50 μL do sobrenadante foram filtrados e injetados em uma coluna *Waters® Octadecylsilica* ODS-2 (150x4,6 milímetro (mm), 5 micrómetro (μm)). Utilizou-se tampão fosfato (10 mmol/L) e fase móvel isocrática de metanol para HPLC (60:40 v/v). A detecção fluorimétrica foi realizada em 527nm de excitação e 551nm de emissão (119,120).

Pelo método de cromatografia líquida de alta performance (*High Performance Liquid Chromatography*, System LC10A®, Shimadzu, Japão) as concentrações de glutatona total, glutatona oxidada (GSSG) foram dosadas. As concentrações plasmáticas de GSSG foram utilizadas como um indicador representativo do estado pró-oxidante. Já para a capacidade antioxidante, foi utilizado a glutatona total e posterior cálculo da glutatona reduzida ($\text{GSH} = \text{glutatona total} - \text{GSSG}$). O Estado Redox foi avaliado pela razão GSH/GSSG (121).

No momento da coleta de sangue, a amostra coletada foi previamente bloqueada com NEM (n-etilmaleimida) para possibilitar a quantificação do GSSG. Após incubação com DTT (ditiotreitól) a 4°C por 5 minutos, a alíquota do plasma foi desproteínizada com ácido

perclórico (25mL/L) e o sobrenadante armazenado para análise. Para análise, a amostra foi derivatizada com OPA (o-ftalaldeído) e injetada em uma coluna ODS-2 (150x4,6mm; 3µm). Foi utilizada uma fase móvel composta por tampão de propionato (21mol/L) e acetonitrila (95:5, v/v), eluindo a um fluxo de 1mL/min. O detector de fluorescência foi selecionado a 340nm de excitação e 420nm de emissão (122,123).

3.8.4. Metionina, Cisteína e Homocisteína

Pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência (*High Performance Liquid Chromatography, System LC10A®*, Shimadzu, Japão) as concentrações plasmáticas de Met, Cys e Hcy foram medidas. O plasma foi incubado com tri-n-butilfosfina 10% em TBP (dimetilformamida) a 4°C por 30 min. Após desproteinização com ácido tricloroacético a 10%, o sobrenadante foi incubado com SBD-F (7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazol-4-sulfonato) a 60 ° C por 60 minutos. Uma alíquota da amostra foi injetada em uma coluna ODS-2 (150x4,6 mm; 5 µm) acoplada a uma pré-coluna, ambas as colunas da *Waters (Waters® Corporation, Milford, MA-USA)* e eluída isocraticamente em tampão de fosfato (0,1 mol/L) contendo 4% de acetonitrila a uma taxa de fluxo de 2mL/min. O detector de fluorescência foi selecionado com emissão de 385 µm (124).

3.8.5. Lipotrópicos hepáticos: colina, betaína e TMAO

As concentrações séricas de TMAO foram mensuradas pelo método de ELISA baseada nas interações anticorpo TMAO-antígeno (imunoabsorbância) e sistema de detecção colorimétrica para detectar alvos de antígenos TMAO em amostras (*Human Trimethylamine-N-oxide ELISA kit, MyBioSource*, cat: MBS7269386). Os padrões e as amostras foram baseados em concentrações conhecidas de TMAO presente que foi ligado pelo anticorpo imobilizado. A avaliação das concentrações de TMAO foi baseada em ensaio colorimétrico onde a intensidade da cor foi medida a uma absorbância de 450 nm e as concentrações de TMAO nas amostras foram avaliadas com base em uma curva padrão.

As concentrações séricas de colina e betaína foram mensuradas pelo método de ELISA baseada nas interações anticorpo colina-antígeno (imunoabsorbância) e anticorpo betaína-antígeno (imunoabsorbância), respectivamente. Foi utilizado o sistema de detecção colorimétrica para detectar alvos de antígenos colina e antígenos betaína em amostras séricas de humanos (*Human Free Choline ELISA kit, MyBioSource*, cat: MBS7269366; *Human Betaine ELISA kit, My BioSource*, cat: MBS3801361). Os padrões e as amostras foram baseados em concentrações conhecidas de colina e betaína presente que foi ligado pelo anticorpo imobilizado. A avaliação das concentrações de colina e betaína foram baseadas em ensaio

colorimétrico onde a intensidade da cor foi medida a uma absorbância de 450 nm, bem como as concentrações de colina e betaína nas amostras foram avaliadas com base em uma curva padrão.

3.8.6. Fetuína-A

As concentrações de FetA foram mensuradas a partir de alíquotas de soro, por meio de ensaio imunoenzimático disponível comercialmente (*RayBio® Human Fetuin-A ELISA Kit*). Todo procedimento foi realizado de acordo com as instruções do fabricante. As amostras foram diluídas 50.000 vezes e a dose mínima detectável de FetA determinada foi de 0,2 ng/mL.

3.9. Diagnósticos

3.9.1. Índice de Gordura Hepática

Foi utilizado o IGH para identificar a presença de DHGNA (86). O IGH apresenta 86% de especificidade, 87% de sensibilidade, taxa de verossimilhança negativa de 0,2 e verossimilhança positiva de 4,3% (86). Além de ser uma metodologia acessível, de custo reduzido e fácil aplicação, foi validado em estudos de coorte ocidentais e orientais em pacientes com e sem suspeita de DHGNA pelo método diagnóstico de ultrassonografia, e em estudos longitudinais na evolução da DHGNA (125–129). O IGH utilizou os seguintes parâmetros para cálculo: IMC, CA, γ -GT e TG (**Figura 2**).

$$\text{IGH} = \frac{e^{0,953 \cdot \log(TG) + 0,139 \cdot \text{IMC} + 0,718 \cdot \log(\gamma\text{-GT}) + 0,053 \cdot \text{CA} - 15,745}}{(1 + e^{0,953 \cdot \log(TG) + 0,139 \cdot \text{IMC} + 0,718 \cdot \log(\gamma\text{-GT}) + 0,053 \cdot \text{CA} - 15,745})} \cdot 100$$

Figura 2. Equação para cálculo do IGH. Adaptado de Bedogni *et al.* (2006) (86).

O $\text{IGH} < 60$ indicou ausência de DHGNA, enquanto que $\text{IGH} \geq 60$ indicou a presença de DHGNA (86).

3.9.2. Índice de Fibrose Hepática

Foi utilizado o Índice de Fibrose Hepática (IFH), o "*NAFLD Fibrosis Score*", que indica ausência ou presença de fibrose em indivíduos com DHGNA (130). Para o cálculo foram utilizadas as seguintes variáveis: Idade, IMC, presença de DM2 [$\text{sim}(1)/\text{não}(0)$], razão AST/ALT,

contagem total de plaquetas ($\times 10^9/L$) e albumina (**Figura 3**). O IFH apresenta valor preditivo negativo de 88% e o valor preditivo positivo de 82%, sendo validado em grupos de pacientes com DHGNA confirmados pela biópsia (130).

$$\text{IFH} = -1,675 + 0,037 \times \text{Idade (anos)} + 0,094 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 1,13 \times \text{presença de diabetes (sim=1; não=0)} + 0,99 \times \text{razão AST/ALT} - 0,013 \times \text{plaquetas (x10}^9\text{/L)} - 0,66 \times \text{albumina (g/dL)}$$

Figura 3. Equação para o cálculo do IFH. Adaptado de Angulo *et al.* (2007) (130).

Os valores de IFH abaixo de -1,455 indicam ausência de fibrose hepática significativa, valores entre -1,455 e 0,676 indicam casos indeterminados e valores acima de 0,676 indicam fibrose hepática significativa (130).

3.9.3. Síndrome Metabólica

O diagnóstico de SM foi de acordo com o NCEP-ATPIII (2002) (93) atualizado por Grundy *et al.* (2005) (94), no qual a presença de três ou mais componentes alterados de um total de cinco indicou a presença de SM (**Quadro 2**).

Quadro 2. Componentes da Síndrome Metabólica segundo o *National Cholesterol Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III).

Componentes	Valores de referência de alteração
Circunferência Abdominal (cm)	
Homens	≥ 102 cm
Mulheres	≥ 88 cm
Triacilglicerol (mg/dL)	≥ 150 mg/dL
HDL-c (mg/dL)	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão Arterial (mmHg)	PAS ≥ 130 mmHg e/ou PAD ≥ 85 mmHg
Glicose de jejum (mg/dL)	≥ 100 mg/dL
HDL-c: Lipoproteína de Alta Densidade; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica	

Fonte: Adaptado de NCEP-ATPIII (2002) e Grundy *et al.* (2005) (93,94)

3.9.4. Índice Aterogênico Plasmático

Foi calculado o Índice Aterogênico Plasmático (IAP) pelo cálculo do logaritmo de TG dividido por HDL-c: $\log(\text{TG}/\text{HDL-c})$ (131). O IAP é um marcador para prever o risco de

aterosclerose e DAC. Valores abaixo de 0,11 representam baixo risco, 0,11 a 0,24: moderado risco, >0,24: elevado risco (132).

3.9.5. Escore de Risco de Framingham

O Escore de Risco de Framingham (ERF) mede o risco de uma pessoa falecer de DCVs, apresentar angina ou infarto do miocárdio nos próximos 10 anos (133,134). O ERF é expresso em pontos e utiliza as seguintes variáveis para cálculo: idade (em anos), gênero [feminino(0)/masculino(1)], tabagismo [sim(1)/não(0)], concentrações de CT e HDL-c, pressão arterial sistólica e DM2 [sim(1)/não(0)]. A partir da pontuação obtida pelo ERF é possível calcular o percentual de risco para DAC nos próximos 10 anos. Abaixo de 10% representa baixo risco, 10%-20% representa moderado risco e acima de 20% representa elevado risco (133,134).

3.10. Análise estatística

Os dados foram devidamente computados em software Microsoft Excel para posterior análise estatística. A priori, todas as variáveis passaram por teste de normalidade de *Shapiro-Wilk*, bem como teste de variância para verificar a distribuição dos dados (paramétrico/não-paramétrico). Dados categóricos foram expressos em quantidade e porcentagem, enquanto que dados contínuos expressos em Média±Desvio Padrão ou Mediana(Mínimo-Máximo). Para comparar variáveis categóricas entre grupos independentes foi realizado teste de qui-quadrado (χ^2) com comparações dois-a-dois, enquanto que para grupos dependentes (basal versus após 10 semanas) foi realizado o teste de McNemar. Para comparar variáveis contínuas entre grupos independentes foi realizado teste *t* independente ou teste U de Mann Whitney, enquanto que para grupos dependentes foi realizado teste *t* pareado ou teste de Wilcoxon. Para verificar a evolução das variáveis analisadas, foi calculado o delta (valor final subtraído do valor inicial) e o percentual (final subtraído do inicial, seguido da divisão pelo valor inicial). Foi realizado teste de Correlação de Pearson ou Spearman (de acordo com a normalidade dos dados) em momento basal para verificar associações do IGH, TMAO, IAP e DAC com as demais variáveis analisadas. O valor do coeficiente de correlação "*r*" (positivo ou negativo) indicou o poder da correlação: muito fraca, fraca, moderada, forte e muito forte (135,136). Posteriormente, pela análise de Regressão Múltipla foi possível analisar as alterações (delta) positivas (aumento) e negativas (redução) dos indicadores laboratoriais com a evolução da DHGNA, pelo IGH, em resposta ao MEV. Desta forma, o valor de beta (β) de cada variável indicou o potencial de influência sobre as reduções do IGH, bem como o valor de R^2 explicando, como um todo, o percentual das variações do IGH. As análises foram realizadas em software *STATISTICA* versão 12.0. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização geral da amostra

Os resultados demográficos mostram amostra predominantemente feminina (79,7%) com 52,9% acima de 60 anos de idade. Socioeconomicamente, 65,3% em estado civil casado, com apenas 33,8% em escolaridade acima do ensino médio, e 64,9% com renda familiar média entre 1 e 4 salários mínimos (19,4% <1 salário mínimo). As características do estilo de vida foram 9,9% de tabagistas, 29,3% com nível inadequado de atividade física e 94,3% com inadequação dietética (**Apêndice - Tabela Suplementar 1**).

Os valores médios e variância dos dados alimentares encontram-se no **Apêndice - Tabela Suplementar 2** e aqueles relativos aos indicadores sanguíneos, no **Apêndice - Tabela Suplementar 3**. O excesso de peso atingiu 83,0% da amostra sendo 40,2% obesos e 77,2% com obesidade abdominal. A SM foi de 39,1% e a DHGNA de 30,0%. Além disso, foi observado 43,2% do IAP de baixo risco, 51,3% com IAP de risco moderado (5,5% de risco elevado), e 65% com baixo risco e 31,4% com moderado risco para DAC pelo ERF (4,4% com risco elevado) (**Apêndice - Tabela Suplementar 3**).

4.2. Caracterização da DHGNA

Em relação a ausência da doença, os portadores de DHGNA apresentaram :

Menor VO_{2max} e de tempo de esteira (**Apêndice - Tabela Suplementar 1**)

Maior peso corpóreo, IMC e CA (**Apêndice - Tabela Suplementar 2**)

Menor ingestão de Met (**Apêndice - Tabela Suplementar 2**)

Maiores valores de glicemia, insulinemia e HOMA-IR; maiores valores de TG, CT e de LDL-c; maiores valores das aminotransferases, MDA e PCR-us (**Apêndice - Tabela Suplementar 3**)

74,5% de portadores de DHGNA nos obesos, 35,4% na obesidade abdominal, 40,5% na SM, 84,3% no DM2, 74,2% no elevado risco do IAP e 76,0% no elevado risco de DAC pelo ERF (**Apêndice - Tabela Suplementar 3**).

Assim, a DHGNA foi mais comum dentre indivíduos obesos, em cerca de 1/3 com obesidade abdominal e 40,5% com SM, quase 85% com DM2, mas 3/4 com risco elevado pelo IAP e DAC pelo ERF (**Apêndice - Tabela Suplementar 3**). O padrão bioquímico da DHGNA foi caracterizado pelos maiores valores de indicadores pró-oxidantes, pró-inflamatório, de resistência insulínica e de dislipidemia. Não apresentaram diferenças socioeconômicas nem no padrão dietético (ruim em ambos os grupos) ou de atividade física. Entretanto, aqueles com DHGNA apresentaram menores valores de condicionamento aeróbio (**Apêndice - Tabela Suplementar 4**).

4.3. Efeito da intervenção com MEV

4.3.1. No geral

As 10 semanas do MEV resultaram em aumento do NAF, do $VO_{2\text{máx}}$ e do tempo de esteira (**Apêndice - Tabela Suplementar 4**), assim como da menor ingestão de carboidrato e de gordura saturada, MUFA e PUFA, além da maior ingestão de fibras solúveis e de Met. Consequentemente ao MEV, houve redução significativa de peso, IMC, CA, acompanhadas de redução significativa de glicemia, HOMA-IR, PCR-us e MDA, com elevação do HDL-c. Em virtude dessas variações, as 10 semanas de MEV reduziram significativamente a pontuação do IGH (52,5 x 42,6), IAP e Risco de DAC pelo ERF (**Apêndice - Tabela Suplementar 6**).

Com o MEV houve redução de 30,7% na obesidade, 25,8% na obesidade abdominal, 19,8% na SM ($p=0,06$), 26,5% na DHGNA, 31,4% no DM2, 51,6% no elevado risco de IAP e 40,0% no elevado risco de DAC pelo ERF (**Apêndice - Tabela Suplementar 7**). Assim, as 10 semanas de MEV resultaram em acréscimo de 385,2 (51,2%) minutos/semana no NAF, 31,5% no tempo de esteira e 7,6% no $VO_{2\text{máx}}$ (**Apêndice - Tabela Suplementar 8**). Essas alterações foram acompanhadas de redução das morbidades lipotóxicas e co-morbidades vasculares de fundamentação inflamatória/pró-oxidante.

4.3.2. Na DHGNA

O efeito do MEV na DHGNA ($n=170$) apresentou reduções do peso corpóreo, bem como reduções nas medidas de IMC e CA. Além disso foi observado aumento do NAF e da aptidão cardiorrespiratória ($VO_{2\text{máx}}$ e tempo de esteira) (**Tabela 1**). A respeito do estado nutricional, foram observadas reduções na ingestão de carboidrato (%), frutose (g), gordura saturada (%) e MUFA (%), ao mesmo tempo que aumento da ingestão de PUFA (g e %), fibras totais (g), fibras solúveis (g) e metionina (mg) (**Tabela 2**).

Bioquimicamente, o MEV melhorou a glicose de jejum, HOMA-IR, lipidemia (TG e HDL-c), γ -GT e aminotransferases e ácido úrico (**Tabela 3**). Adicionalmente, foi observada melhora do estresse oxidativo-inflamatório (reduções de Hcy, GSSG e MDA; aumento de glutatona, GSH, Cys e GSH/GSSG), e reduções do LBP, Fetúina-A, TMAO, IAP e Risco de DAC (**Tabela 3**).

Os portadores de DHGNA não mostraram diferença de resposta ao MEV em comparação aos não portadores quanto ao NAF (67,6% vs 55,0%, respectivamente), capacidade aeróbia (8,4% vs 7,2%, respectivamente) (**Apêndice - Tabela Suplementar 8**) e IAS (8,4% vs 6,5%, respectivamente) (**Apêndice - Tabela Suplementar 9**). Por outro lado, os pacientes portadores de DHGNA responderam diferentemente dos não portadores pela maior

perda de peso (**Apêndice - Tabela Suplementar 8**), menor ingestão de carboidratos e de fibras insolúveis, e maior ingestão de fosfatidilcolina (**Apêndice - Tabela Suplementar 9**).

Bioquimicamente, os portadores de DHGNA reduziram menos a colesterolemia total e mais a trigliceridemia, aminotransferases e plaquetas. Consequentemente, esses pacientes apresentaram maior redução dos índices IGH e Escore de Risco de Framingham expresso em pontos (**Apêndice - Tabela Suplementar 10**). Entretanto, as respostas de ambos os grupos, portador e não portador de DHGNA, foram semelhantes nas reduções dos diagnósticos: obesidade, obesidade abdominal, SM, DM2 e os riscos do IAP. A diferença estabelecida foi no risco de DAC pelo ERF com o aumento do baixo risco ($p=0,01$), pela provável migração daqueles de risco moderado ($p=0,05$) (**Apêndice - Tabela Suplementar 11**).

Assim, em respostas ao MEV, de forma semelhante para atividade física, desempenho aeróbio e qualidade da dieta, o padrão de resposta às anormalidades e morbidades foi que “os mais alterados, respondem melhor”, aqui visto para as alterações de composição corporal, bioquímicas, hepáticas e risco de DAC pelo ERF. Por fim, as 10 semanas do MEV reduziram em 27,0% a presença de DHGNA, o equivalente a 46 indivíduos que deixaram de ser portadores da DHGNA (**Tabela 4**).

Tabela 1. Efeito de 10 semanas do "Mexa-Se Pró-Saúde" nos indicadores de composição corporal e aptidão física dos indivíduos com DHGNA.

Parâmetros	DHGNA(n=170)		p
	Basal	Após 10 semanas	
	Média±DP ou Mediana(mín-máx)	Média±DP ou Mediana(mín-máx)	
Peso(kg)	93,1±17,5	89,6±17,4*	0,02
Altura(m)	1,6±0,1	1,6±0,1	1
IMC(kg/m ²)	35,3±4,2	33,9±4,5*	0,03
CA(cm)	104,6±14,2	102,0±17,2*	0,01
Massa Muscular(kg)	23,4±5,5	24,5±5,2	0,05
Massa Muscular(%)	26,1±6,6	27,1±6,5	0,11
IMM(kg/m ²)	7,9±1,7	8,5±1,1	0,07
NAF(min/sem)	713,9(0,0-3750,0)	1196,4(340,5-4685,9)*	0,01
VO _{2máx} (mL/kg/min)	27,5(16,1-35,2)	29,8(18,7-40,3)*	0,01
TE(s)	458,9(129,0-628,0)	623,7(216,9-755,7)*	0,01

IMC: Índice de Massa Corporal. CA: circunferência abdominal. IMM: Índice de Massa Muscular. VO_{2máx}: consumo máximo de oxigênio. TE: tempo de esteira. Teste t dependente ou teste de Wilcoxon. *: diferença estatística. $p<0,05$.

Tabela 2. Efeito de 10 semanas do "Mexa-Se Pró-Saúde" nos indicadores dietéticos dos indivíduos com DHGNA.

Parâmetros	DHGNA(n=170)		p
	Basal	Após 10 semanas	
	Média±DP ou Mediana(mín-máx)	Média±DP ou Mediana(mín-máx)	
IAS(pontos)	82,3±20,7	89,2±21,0	0,06
ICT(kcal)	1889,4(1147,0-4109,8)	1608,3(1106,7-3214,2)	0,06
Carboidrato(g)	268,9(190,2-483,9)	253,6(165,7-398,2)	0,29
Carboidrato(%)	56,3±12,7	47,9±10,1*	0,04
Açúcar total(g)	86,8(31,7-256,8)	82,3(27,4-198,5)	0,24
Frutose(g)	12,8(1,7-26,2)	10,3(1,5-21,4)*	0,04
Proteína(g)	84,5±15,5	87,7 ±14,3	0,45
Proteína(%)	21,0±4,8	23,4±3,5	0,45
Gorduras Totais(g)	50,4±10,3	46,2±8,1	0,15
Gorduras Totais(%)	30,8±8,1	28,0±7,0	0,14
Gordura saturada(g)	18,2±4,5	15,1±4,3	0,07
Gordura saturada(%)	12,6±3,7	9,7±2,5*	0,04
MUFA(g)	16,9±5,0	14,1±4,2	0,06
MUFA(%)	11,9±3,2	9,6±3,1*	0,04
PUFA(g)	4,5±1,0	7,2±1,5*	0,04
PUFA(%)	6,0±2,0	8,6±2,2*	0,04
Fibras totais(g)	12,5(5,1-29,8)	16,6(8,6-36,4)*	0,01
Fibras solúveis(g)	3,7(0,2-9,1)	6,6(1,3-12,7)*	0,03
Fibras insolúveis(g)	8,8(3,2-21,8)	10,0(5,6-24,2)	0,07
Álcool(g)	0,0(0,0-14,0)	0,0 (0,0-10,5)	0,68
Lipotrópicos dietéticos			
Metionina(mg)	1507,9(1208,0-2015,8)	1856,3(1723,6-2425,7)*	0,02
Colina total(mg)	587,6(286,9-740,6)	681,9(290,5-839,6)	0,11
Fosfatidilcolina(mg)	387,2(121,4-620,7)	501,9(117,5-752,4)	0,14
Colina livre(mg)	215,8(67,6-341,8)	240,5(53,2-423,6)	0,21
Betaína(mg)	75,3(45,3-105,6)	89,7(46,9-129,3)	0,33

IAS: Índice de Alimentação Saudável. ICT: ingestão calórica total. MUFA: gordura monoinsaturada. PUFA: gordura poli-insaturada. Teste t dependente ou teste de Wilcoxon. *: diferença estatística. $p<0,05$.

Tabela 3. Efeito de 10 semanas do "Mexa-Se Pró-Saúde" nos indicadores laboratoriais dos indivíduos com DHGNA.

Parâmetros	DHGNA(n=170)		p
	Basal	Após 10 semanas	
	Média±DP ou Mediana(mín-máx)	Média±DP ou Mediana(mín-máx)	
Glicose(mg/dL)	115,1±30,3	108,7±22,6*	<0,001
Insulina(μIU/mL)	15,0(0,4-57,3)	12,3(0,2-49,9)	0,51
HOMA-IR	6,3(1,9-19,6)	4,9(0,7-12,9)*	0,03
CT(mg/dL)	219,4±48,0	212,6±43,7	0,72
TG(mg/dL)	187,6±45,9	150,2±40,4*	<0,001
HDL-c(mg/dL)	44,3±9,6	47,6±8,4*	0,04
LDL-c(mg/dL)	136,8±25,1	133,1±28,4	0,30
γ-GT(U/L)	68,1(26,0-275,0)	43,9(15,0-183,5)*	0,02
AST(U/L)	58,5(15,4-149,6)	30,0(10,4-76,0)*	0,01
ALT(U/L)	68,3(20,4-171,0)	35,2(10,7-95,0)*	<0,001
Ácido úrico(mg/dL)	4,1±0,7	4,6±0,7	0,04
Albumina(g/dL)	4,1±0,6	4,2±0,4	0,62
Plaquetas(x10 ⁹ /L)	216,2(115,2-376,8)	224,7(102,7-398,9)	0,16
IGH	81,8±12,0	68,1±17,7*	<0,001
IFH	-1383,2(-1629,1- +0,7)	-1455,1(-1701,3- +0,4)	0,43
Fetúina-A(μg/mL)	1966,2±403,5	1417,1±375,2*	0,04
PCR-us(mg/dL)	0,88(0,01-1,76)	0,67(0,01-1,37)*	0,02
LBP(μg/mL)	7,2±1,5	5,7±1,4*	0,03
Metionina(μmol/L)	17,3±3,1	20,3±3,8*	0,04
Homocisteína(μmol/L)	14,5(9,4-23,1)	11,3(5,6-17,1)*	0,01
Cisteína(μmol/L)	305,1(148,6-503,9)	387,0(195,4-574,5)*	0,04
Glutathiona(μmol/L)	6,6(5,1-7,5)	8,2(6,2-11,4)*	0,02
Glutathiona reduzida(μmol/L)	5,8(4,3-7,8)	7,5(5,6-10,7)	0,02
Glutathiona oxidada(μmol/L)	0,7(0,4-1,4)	0,6(0,4-0,9)	0,03
GSH/GSSG	7,6(6,2-9,1)	9,5(7,1-11,9)	0,02
MDA(μmol/L)	0,8(0,2-1,6)	0,6(0,2-1,3)	0,01
Folato(ng/mL)	11,2±2,5	11,6±2,5	0,17
Colina(μmol/L)	7,1±1,5	6,7±1,5	0,21
Betaína(μmol/L)	34,7±5,1	32,6±4,8	0,21
TMAO(μmol/L)	9,8±2,0	7,1±1,9*	<0,001
IAP	0,15(0,01-0,39)	0,11(0,01-0,31)*	0,01
Framingham	6,7(-13,0 - +19,0)	5,7(-9,0 - +15,0)	0,07
Risco de DAC(%)	14,2(1,0-28,0)	11,9(1,0-24,0)*	0,03

HOMA-IR: modelo homeostático de resistência insulínica. CT: colesterol total. TG: triacilglicerol. HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase da resistência insulínica. γ-GT: gama-glutamilttransferase. AST: aspartato aminotransferase. ALT: alanina aminotransferase. PCR-us: proteína C-reativa ultra-sensível. IGH: Índice de Gordura Hepática. IFH: Índice de Fibrose Hepática. LBP: proteína ligadora de lipopolissacarídeo. TMAO: N-óxido trimetilamina. GSH/GSSG: razão glutathiona reduzida/glutathiona oxidada. MDA: malondialdeído. Framingham: Escore de Risco de Framingham expresso em pontos. IAP: Índice Aterogênico Plasmático. DAC: doença arterial coronariana. Risco de DAC: percentual expresso a partir do Escore de Risco de Framingham. Teste t dependente ou teste de Wilcoxon. *: diferença estatística. p<0,05.

Tabela 4. Efeito de 10 semanas do "Mexa-Se Pró-Saúde" nas prevalências das comorbidades nos indivíduos com DHGNA.

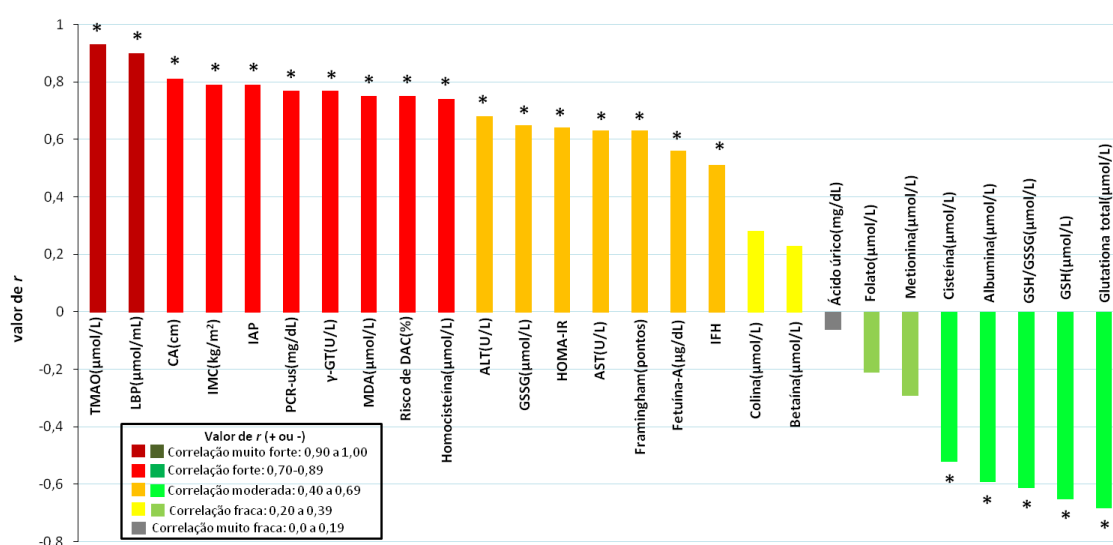
Parâmetros	DHGNA(n=170)		Evolução/melhora
	Basal n(%)	Após 10 semanas n(%)	
DHGNA(IGH$\geq$60)	170(100,0)	124(72,4)	46/170(27,0%)
Obesidade(IMC$\geq$30,0kg/m²)	170(100,0)	117(68,8)	53/170(31,2%)
Obesidade Abdominal(CA: ♀>88cm; ♂>102cm)	156(91,8)	119(70,0)	37/156(23,7%)
Síndrome Metabólica($\geq$3 c.a.)	86(50,6)	69(40,6)	17/86(19,8%)
DM2(glicose$\geq$126mg/dL)	40(23,5)	29(17,1)	11/40(27,5%)
IAP			
Baixo risco(<0,11)	75(44,1)	114(67,1)	39/75(52,0%)
Moderado risco(0,11-0,24)	69(40,6)	42(24,7)	27/69(39,1%)
Elevado risco(>0,24)	26(15,3)	14(8,2)	12/26(46,2%)
Risco de DAC			
Baixo risco(<10%)	93(54,7)	126(74,1)	33/93(35,5%)
Moderado risco(10%-20%)	57(33,5)	33(19,4)	24/57(42,1)
Elevado risco(>20%)	20(11,8)	11(6,5)	9/20(45,0%)

IMC: Índice de Massa Corporal. Ob. Abdominal: obesidade abdominal expressa pela circunferência abdominal. SM: Síndrome Metabólica. SM: presença de 3 ou mais componentes alterados. DM2: Diabetes Mellitus tipo 2. Framingham: Escore expresso em pontos. IAP: Índice Aterogênico Plasmático. DAC: doença arterial coronariana.

4.4. Associações observadas entre o IGH e outras variáveis nos casos de DHGNA

Os valores de IGH correlacionaram-se significativamente com:

Adiposidade: CA ($r=0,82$); nutrientes sanguíneos: Met ($r=-0,29$); enzimas hepáticas: γ -GT ($r=0,77$), ALT ($r=0,68$), AST ($r=0,63$); albuminemia ($r=-0,59$), FetA ($r=0,56$), PCR-us ($r=0,78$) e TMAO ($r=0,93$). A associação com o estado pró-inflamatório foi fortalecida pela LBP ($r=0,90$) e o estado redox foi caracterizada por MDA ($r=0,76$), Hcy ($r=0,74$) e GSSG ($r=0,67$) e, como defesa antioxidante GSH ($r=-0,65$) e seu precursor, a Cys ($r=-0,53$). A correlação do IGH com os demais índices foi positiva para o IMC ($r=0,79$), HOMA-IR ($r=0,64$), IFH ($r=0,52$), IAP ($r=0,79$), risco de DAC ($r=0,75$), e GSH/GSSG ($r=-0,62$) (**Apêndice - Tabela Suplementar 12 e Figura 4**).

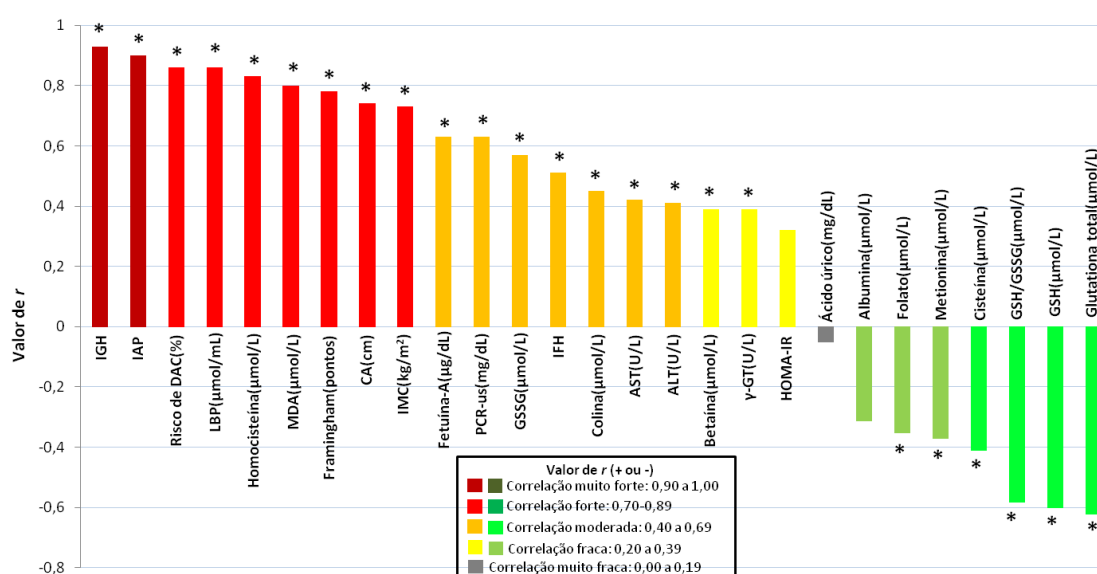


Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal. CA: circunferência abdominal. HOMA-IR: modelo homeostático de resistência insulínica. γ -GT: gama-glutamilttransferase. AST: aspartato aminotransferase. ALT: alanina aminotransferase. TMAO: N-óxido trimetilamina. PCR-us: proteína C-reativa ultra-sensível. LBP: proteína ligadora de lipopolissacarídeo. IGH: Índice de Gordura Hepática. GSH: glutatona reduzida. GSSG: glutatona oxidada. GSH/GSSG: razão glutatona reduzida/glutatona oxidada. IFH: Índice de Fibrose Hepática. Framingham: Escore expresso em pontos. IAP: Índice Aterogênico Plasmático. DAC: doença arterial coronariana. Correlação de Pearson ou Spearman (valor de r). $p < 0,05$.

Figura 4. Correlação de Pearson ou Spearman (r) entre o IGH com as co-variáveis em momento basal dos indivíduos com DHGNA ($n=170$).

4.5. Associações observadas entre o TMAO e outras variáveis nos casos de DHGNA

As concentrações plasmáticas de TMAO correlacionaram-se significativamente com: Adiposidade: CA ($r=0,75$); nutrientes sanguíneos: Met ($r= -0,37$) e Cys ($r=-0,42$); enzimas hepáticas: γ -GT ($r=0,39$), ALT ($r=0,41$), AST ($r=0,42$); FetA ($r=0,63$) e PCR-us ($r=0,63$). A associação com o estado pró-inflamatório foi fortalecida pela LBP ($r=0,86$) e o estado redox foi caracterizado por MDA ($r=0,81$), Hcy ($r=0,83$) e GSSG ($r=0,57$) e, como defesa antioxidante GSH ($r= -0,60$) e seu precursor, a Cys ($r= -0,42$). A correlação do TMAO com os demais índices foi positiva para o IMC ($r=0,73$), IGH ($r=0,93$), IFH ($r=0,52$), IAP ($r=0,91$), risco de DAC ($r=0,86$), e GSH/GSSG ($r= -0,58$) (**Apêndice - Tabela Suplementar 12 e Figura 5**).



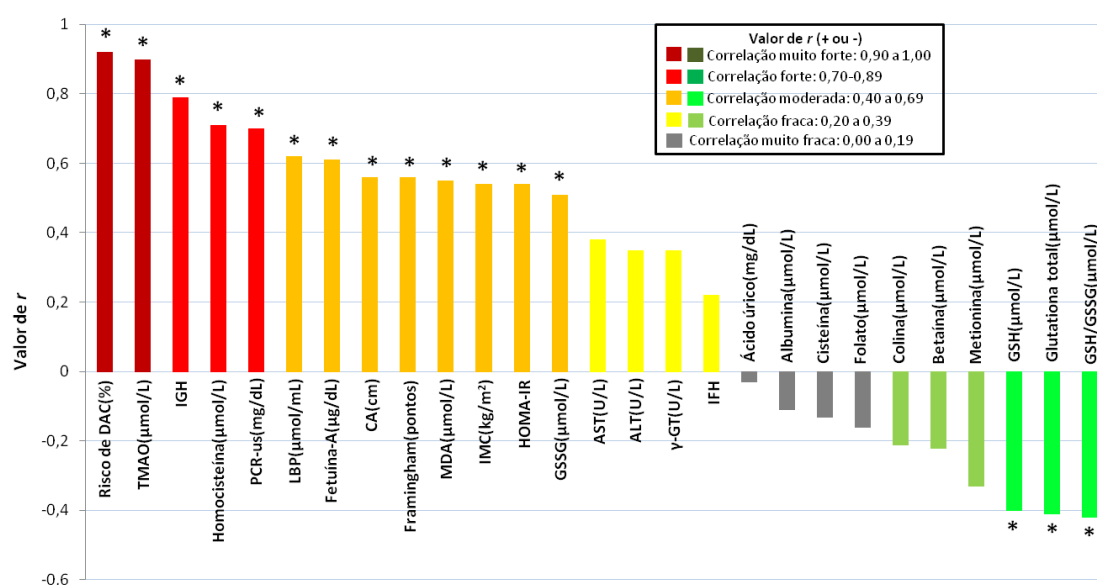
Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal. CA: circunferência abdominal. HOMA-IR: modelo homeostático de resistência insulínica. γ -GT: gama-glutamilttransferase. AST: aspartato aminotransferase. ALT: alanina aminotransferase. TMAO: N-óxido trimetilamina. PCR-us: proteína C-reativa ultra-sensível. LBP: proteína ligadora de lipopolissacarídeo. IGH: Índice de Gordura Hepática. GSH: glutatona reduzida. GSSG: glutatona oxidada. GSH/GSSG: razão glutatona reduzida/glutatona oxidada. IFH: Índice de Fibrose Hepática. Framingham: Escore expresso em pontos. IAP: Índice Aterogênico Plasmático. DAC: doença arterial coronariana. Correlação de Pearson ou Spearman (valor de r). $p < 0,05$.

Figura 5. Correlação de Pearson ou Spearman (r) entre o TMAO com as co-variáveis em momento basal dos indivíduos com DHGNA (n=170).

4.6. Associações observadas entre o IAP e outras variáveis nos casos de DHGNA

Os valores de IAP correlacionaram-se significativamente com:

Adiposidade: CA ($r=0,56$); proteínas hepáticas: FetA ($r=0,61$) e PCR-us ($r=0,70$) e produto de oxidação TMAO ($r=0,90$). A associação com o estado pró-inflamatório foi fortalecida pela LBP ($r=0,63$) e o estado redox foi caracterizado por MDA ($r=0,55$), Hcy ($r=0,72$) e GSSG ($r=0,51$) e, como defesa antioxidante pelo GSH ($r=-0,40$). A correlação do IAP com os demais índices foi positiva para o IMC ($r=0,54$), HOMA-IR ($r=0,54$), IGH ($r=0,79$), risco de DAC ($r=0,92$), e GSH/GSSG ($r=-0,42$) (Apêndice - Tabela Suplementar 13 e Figura 6).



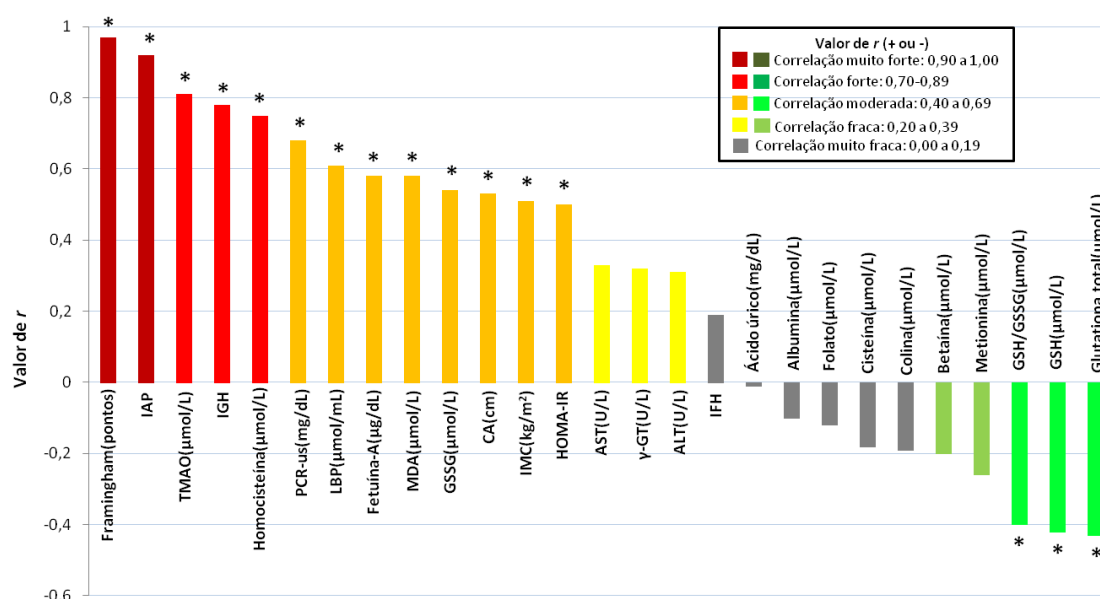
Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal. CA: circunferência abdominal. HOMA-IR: modelo homeostático de resistência insulínica. γ-GT: gama-glutamilttransferase. AST: aspartato aminotransferase. ALT: alanina aminotransferase. TMAO: N-óxido trimetilamina. PCR-us: proteína C-reativa ultra-sensível. LBP: proteína ligadora de lipopolissacarídeo. IGH: Índice de Gordura Hepática. GSH: glutathiona reduzida. GSSG: glutathiona oxidada. GSH/GSSG: razão glutathiona reduzida/glutathiona oxidada. IFH: Índice de Fibrose Hepática. Framingham: Escore expresso em pontos. IAP: Índice Aterogênico Plasmático. DAC: doença arterial coronariana. Correlação de Pearson ou Spearman (valor de r). $p < 0,05$.

Figura 6. Correlação de Pearson ou Spearman (r) entre o IAP com as co-variáveis em momento basal dos indivíduos com DHGNA ($n=170$).

4.7. Associações observadas entre o Risco de DAC e outras variáveis nos casos de DHGNA

Os valores do Risco de DAC correlacionaram-se significativamente com:

Adiposidade: CA ($r=0,53$); proteínas hepáticas: FetA ($r=0,58$) e PCR-us ($r=0,68$) e produto de oxidação TMAO ($r=0,87$). A associação com o estado pró-inflamatório foi fortalecida pela LBP ($r=0,61$) e o estado redox foi caracterizado por MDA ($r=0,58$), Hcy ($r=0,75$) e GSSG ($r=0,54$) e, como defesa antioxidante pelo GSH ($r= -0,42$). A correlação do IAP com os demais índices foi positiva para o IMC ($r=0,51$), HOMA-IR ($r=0,50$), IGH ($r=0,78$), IAP ($r=0,92$), e GSH/GSSG ($r= -0,40$) (Apêndice - Tabela Suplementar 13 e Figura 7).

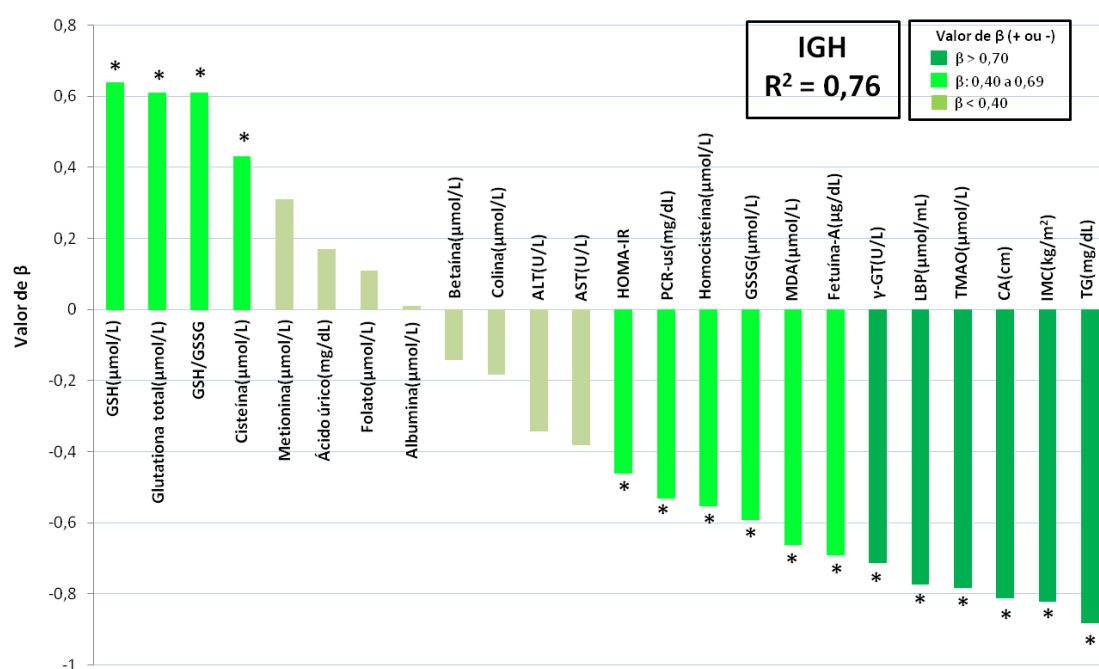


Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal. CA: circunferência abdominal. HOMA-IR: modelo homeostático de resistência insulínica. γ-GT: gama-glutamyltransferase. AST: aspartato aminotransferase. ALT: alanina aminotransferase. TMAO: N-óxido trimetilamina. PCR-us: proteína C-reativa ultra-sensível. LBP: proteína ligadora de lipopolissacarídeo. IGH: Índice de Gordura Hepática. GSH: glutathiona reduzida. GSSG: glutathiona oxidada. GSH/GSSG: razão glutathiona reduzida/glutathiona oxidada. IFH: Índice de Fibrose Hepática. Framingham: Escore expresso em pontos. IAP: Índice Aterogênico Plasmático. DAC: doença arterial coronariana. Correlação de Pearson ou Spearman (valor de r). $p < 0,05$.

Figura 7. Correlação de Pearson ou Spearman (r) entre o Risco de DAC com as co-variáveis em momento basal dos indivíduos com DHGNA (n=170).

4.8. Efeito do MEV sobre influenciadores do IGH

Explicando 76% das variações do IGH frente as 10 semanas do MEV ($R^2=0,76$) foi observado o seguinte ranqueamento positivo decrescente: GSH ($\beta=0,64$), GSH/GSSG ($\beta=0,61$), Glutathiona total ($\beta=0,61$), e Cys ($\beta=0,44$). Enquanto que a regressão negativa decrescente significativa ocorreu para TG ($\beta= -0,89$), IMC ($\beta= -0,84$), CA ($\beta= -0,82$), TMAO ($\beta= -0,78$), LBP ($\beta= -0,77$), γ -GT ($\beta= -0,72$), FetA ($\beta= -0,69$), MDA ($\beta= -0,66$), GSSG ($\beta= -0,59$), Hcy ($\beta= -0,55$), PCR-us ($\beta= -0,53$) e HOMA-IR ($\beta= -0,46$) (**Apêndice - Tabela Suplementar 14 e Figura 8**).



Legenda: LBP: proteína ligadora de lipopolissacarídeo. TMAO: N-óxido trimetilamina. GSH/GSSG: razão glutathiona reduzida/glutathiona oxidada. MDA: malondialdeído. β : potencial de influência de cada variável sobre o IGH. R^2 : percentual de influência nas alterações do IGH. $p < 0,05$.

Figura 8. Análise de regressão múltipla analisando a variação das co-variáveis e o potencial de influência nas reduções do IGH em resposta às 10 semanas do MEV.

5. DISCUSSÃO

No presente estudo foram observados os efeitos de dez semanas do MEV em adultos e idosos com e sem DHGNA. A amostra como um todo foi predominantemente feminina (79,7%), indicando a maior adesão a mudança do estilo de vida por parte das mulheres. Além disso, quase 1/3 apresentou nível inadequado de atividade física e 94,3% com inadequação alimentar, mostrando a relevância dos hábitos comportamentais nas DCNTs. Consequentemente, foi observada elevada prevalência de excesso de peso (83,0%), sendo 40,2% de obesos e 77,2% de obesidade abdominal, superando as prevalências do último censo para a população brasileira (4). Enquanto que as prevalências de SM, DHGNA e risco cardiovascular foram similares aos observados mundialmente e no Brasil (4,21,25,85).

A DHGNA em comparação com sua ausência, antes do início do MEV, demonstrou maior adiposidade com maior peso corpóreo e IMC, além de maior hiperadiposidade central pelas medidas de CA (**Apêndice - Tabela Suplementar 2**), o que também foi observado em outros estudos com DHGNA (137,138). Essa hiperadiposidade central é mais lipotóxica favorecendo o estresse inflamatório e a resistência insulínica. Os adipócitos hipertrofiados apresentam menor quantidade de receptores para insulina e maior para receptores adrenérgicos β -3, corroborando para diapedese de monócitos ao estroma adiposo visceral, iniciando processo inflamatório crônico de baixo grau (9,139). A resistência insulínica é fundamental na patogênese da DHGNA (140), não obstante, o presente estudo apresentou maiores concentrações de glicose de jejum e de HOMA-IR na DHGNA em comparação a sua ausência (**Apêndice - Tabela Suplementar 3**), também observado em outros estudos (137,138,141). Além disso, foi observada, na DHGNA em comparação a sua ausência, maiores concentrações de PCR-us (**Apêndice - Tabela Suplementar 3**), esta última, uma proteína de fase aguda positiva sintetizada e liberada pelo fígado e muito sensível como biomarcador do estresse inflamatório (142).

O estresse oxidativo está intimamente ligado à fisiopatologia da DHGNA, principalmente na evolução para EHNA (41). O presente estudo observou maiores concentrações de MDA na DHGNA em comparação a sua ausência (**Apêndice - Tabela Suplementar 3**). O MDA é produto da peroxidação lipídica e marcador mais comum do estresse oxidativo na DHGNA. A peroxidação lipídica estimula outras citocinas pró-inflamatórias, que por sua vez, aumentam o estresse oxidativo, favorecendo a progressão da DHGNA. Especificamente, o MDA pode estimular as células estreladas hepáticas a produzirem colágeno, resultando em fibrose hepática (142).

No presente estudo, a DHGNA apresentou leves alterações das concentrações de transaminases (AST e ALT) e do γ -GT. Ainda assim, foram maiores em relação a ausência de DHGNA (**Apêndice - Tabela Suplementar 3**), indicando maior estresse à integridade dos hepatócitos. Como consequência da hiperadiposidade associada a sinais pró-oxidativos-inflamatórios, resistência insulínica e alterações de transaminases, a DHGNA, antes do MEV, apresentou dislipidemia caracterizada, principalmente, pela hipertrigliceridemia e maiores concentrações de CT e LDL-c (**Apêndice - Tabela Suplementar 3**). Esse quadro indica um padrão de dislipidemia mais aterogênico (143,144), o que é confirmado pelo presente estudo com as altas prevalências de elevado risco tanto para o IAP (74,2%) quanto para a DAC pelo ERF (79,6%) (**Apêndice - Tabela Suplementar 3**).

O efeito das dez semanas do MEV foi similar em indivíduos com e sem DHGNA para o NAF, melhora do $VO_{2\text{máx}}$ e qualidade da dieta. Ainda assim, em ambos os grupos houve melhora do NAF e do $VO_{2\text{máx}}$, demonstrando a adesão e eficiência da MEV (**Apêndice - Tabela Suplementar 8**). Os portadores de DHGNA tiveram maior perda de peso no presente estudo (**Apêndice - Tabela Suplementar 8**). Apesar de não haver dados na literatura científica sobre dez semanas do MEV na perda de peso na DHGNA, alguns estudos com duração semelhante mostraram resultados próximos do presente estudo (perda média de 3,2kg; 3,4%) com: 12 semanas (3,1kg) (145) e 12 semanas (~5%) (146).

Do ponto de vista alimentar, os portadores de DHGNA tiveram melhora qualitativa da dieta com menor ingestão de carboidratos e de fibras insolúveis, e maior ingestão de fosfatidilcolina (**Apêndice - Tabela Suplementar 9**). A elevada ingestão de carboidratos é um grande estímulo para a lipogênese hepática *de novo*, além de contribuírem mais diretamente do que as gorduras dietéticas na DHGNA (147). Afinal, os substratos mais utilizados na síntese de ácidos graxos recém produzidos pela lipogênese hepática *de novo* são principalmente glicose, frutose e aminoácidos (147).

O IGH, nos portadores da DHGNA, apresentou fortes correlações com hiperadiposidade central, endotoxemia metabólica, inflamação sistêmica, estresse oxidativo e risco cardiovascular (**Figura 4 e Apêndice - Tabela Suplementar 12**). Apesar do IMC ($r=0,79$) e CA ($r=0,82$) fazerem parte da equação, a obesidade geral e obesidade abdominal estão independentemente associadas com o risco de DHGNA e seu agravamento, na qual a prevalência de DHGNA em obesos está entre 60-80% (21,28,137,148). A forte correlação com a PCR-us ($r=0,78$) decorre do efeito sinérgico da obesidade com a endotoxemia metabólica, culminando em inflamação sistêmica que aumenta em portadores de DHGNA (149,150). Adicionalmente, outra característica bem presente é o desequilíbrio de aporte de ácidos graxos livres e β -oxidação, resultando em estresse oxidativo com maior produção de EROs

[MDA ($r=0,76$) e GSSG ($r=0,67$)] e menor capacidade antioxidante [GSH ($r= -0,65$) e GSH/GSSG ($r= -0,62$)] (**Figura 4 e Apêndice - Tabela Suplementar 12**).

A FetA apresentou moderada correlação com o IGH ($r=0,56$) (**Figura 4 e Apêndice - Tabela Suplementar 12**). Apesar de ser considerada uma proteína de fase aguda negativa (151), a FetA possui dualidade quanto a sua função, ora negativa ora positiva dependendo do quadro. Particularmente, na inflamação sistêmica crônica da DHGNA, a FetA encontra-se com elevadas concentrações (152,153). No presente estudo, o IGH apresentou moderada correlação com o IFH ($r=0,52$) (**Figura 4 e Apêndice - Tabela Suplementar 12**), no entanto, vale ressaltar que somente 4 indivíduos, portadores da DHGNA, possuíam o IFH $>0,676$, indicando fibrose hepática significativa.

A Hcy ($r=0,74$) se correlacionou fortemente com o IGH (**Figura 4 e Apêndice - Tabela Suplementar 12**), nas quais as elevadas concentrações de Hcy, diante de um metabolismo hepático deficiente, estão menos susceptíveis a sofrerem remetilação ou transsulfuração, e mais susceptível a sofrer auto-oxidação para dissulfetos de homocistina, resultando em aumento de EROS (154,155). Enquanto que na circulação sanguínea, ocorre o consumo de óxido nítrico pela Hcy por processo indireto envolvendo EROs, consequentemente, formação de nitroarginina que compete com o substrato L-arginina necessária para geração de óxido nítrico via óxido nítrico sintetase. Como resultado, citotoxicidade, maior produção de EROs e disfunção endotelial (156,157).

O presente estudo observou fortes correlações do IGH com IAP ($r=0,79$) e risco de DAC pelo ERF ($r=0,75$) (**Figura 4 e Apêndice - Tabela Suplementar 12**), demonstrando o fenótipo mais aterogênico das lipoproteínas presente nos portadores de DHGNA. Adicionalmente, o IGH apresentou moderada correlação com GSSG ($r=0,67$), glutatona total ($r= -0,69$) e GSH ($r= -0,65$), além de forte correlação com a PCR-us ($r=0,78$), o MDA ($r=0,76$) e o LBP ($r=0,90$) (**Figura 4 e Apêndice - Tabela Suplementar 12**), indicando a presença de estresse inflamatório-oxidativo em portadores de DHGNA associado à endotoxemia metabólica. Na endotoxemia metabólica, observa-se menor biodisponibilidade de colina ao fígado para ser convertida em fosfatidilcolina ou betaína, importantes para controle da lipídemia (exportação de VLDLs) e na via de sinalização do 1-carbono (62,158,159). Consequentemente, ocorre maior formação de TMAO, o que foi observado pela correlação muito forte entre IGH e TMAO ($r=0,93$) (**Figura 4 e Apêndice - Tabela Suplementar 12**).

O TMAO, nos portadores de DHGNA, apresentou fracas correlações com seus limitantes sanguíneos colina e betaína (**Figura 5 e Apêndice - Tabela Suplementar 12**), indicando no presente estudo que mais importante que a biodisponibilidade de colina é o estado em que se encontra o metabolismo hepático. Diante disso, o TMAO apresentou fortes

correlações com CA ($r=0,75$), LBP ($r=0,86$), MDA ($r=0,81$) e elevado risco cardiovascular [IAP ($r=0,91$), risco de DAC ($r=0,86$)] (**Figura 5 e Apêndice - Tabela Suplementar 12**). A hiperadiposidade central é fator de risco para surgimento e evolução da DHGNA, e é associada à disbiose, que influencia diretamente na formação de TMAO no fígado. Adicionalmente, a maior formação de TMAO acompanha o agravamento da DHGNA associada a disbiose, no qual o estresse oxidativo atua como um dos principais mecanismos (160). Do ponto de vista de risco cardiovascular, o TMAO induz a ativação do inflamassoma NLRP3, aumentando a atividade da caspase-1 e produção de interleucina-1 β , contribuindo para lesão endotelial (78). Outra via seria a ativação, pelo TMAO, da expressão de SR-A1 e CD36 em macrófagos, resultando em captação de LDL-c oxidadas e formação de células espumosas (74,161). Por fim, o TMAO apresentou forte correlação com a Hcy ($r=0,83$), logo, tem-se dois biomarcadores considerados fatores de risco independente para DCVs (57,162–165). De um lado, a Hcy, principalmente, via estresse oxidativo e, por outro, o TMAO, principalmente, via inflamação.

Tanto IAP, quanto Risco de DAC apresentaram correlações fortes entre si ($r= 0,92$), e com Hcy [IAP: ($r=0,72$) e DAC: ($r=0,75$)] e TMAO [IAP: ($r=0,90$) e DAC: ($r=0,87$)] (**Figuras 6 e 7, e Apêndice - Tabela Suplementar 13**), sugerindo esses dois últimos biomarcadores como fatores de risco independentes para DCVs. Por outro lado, as demais correlações foram moderadas para estresse oxidativo-inflamatório, exceto a PCR-us com IAP que foi forte ($r=0,70$) (**Figura 6 e Apêndice - Tabela Suplementar 13**). As EROs desempenham importante papel nas respostas de inflamação, alteração do tônus vascular e oxidação de LDL-c. As EROs induzem a expressão de receptores "scavengers" em células musculares lisas e posterior transformação em células espumosas, além da liberação de metaloproteinases de matriz (MMPs), que degradam a parede fibrosa da placa aterosclerótica e a membrana basal das células endoteliais, desta forma, predispondo a instabilidade da placa e, conseqüente, evento agudo cardiovascular (166). Além disso, as LDL-c oxidadas promovem maior geração de EROS em células endoteliais e macrófagos, inibe a óxido nítrico sintetase endotelial, vasoconstrição e adesão, agregação plaquetária e estimula citocinas pró-inflamatórias, principalmente a IL-1 (167).

O efeito das dez semanas do MEV na DHGNA resultou em 27,0% de melhora da DHGNA. As variações dos indicadores laboratoriais tiveram peso em 76% das variações do IGH em resposta ao MEV (**Figura 8 e Apêndice - Tabela Suplementar 14**). A redução das concentrações de TG ($\beta= -0,89$), bem como a redução das medidas de IMC ($\beta= -0,84$) e CA ($\beta= -0,82$) foram as mais significantes, no entanto, foram indicadores constituintes do cálculo do IGH para diagnóstico da DHGNA, o mesmo para o γ -GT ($\beta= -0,72$) (**Figura 8 e Apêndice - Tabela Suplementar 14**). Ainda assim, a redução da adiposidade, melhora da trigliceridemia e

diminuição do γ -GT são fatores importantes na melhora da DHGNA, mesmo por meio de outros métodos diagnósticos da DHGNA (168).

Reduções nos níveis de TMAO ($\beta = -0,78$), LBP ($\beta = -0,77$), FetA ($\beta = -0,69$), MDA ($\beta = -0,66$), GSSG ($\beta = -0,59$), Hcy ($\beta = -0,55$), PCR-us ($\beta = -0,53$) e HOMA-IR ($\beta = -0,46$) estiveram relacionadas a melhora da DHGNA (**Figura 8 e Apêndice - Tabela Suplementar 14**). As reduções do TMAO seguido da LBP foram as mais significativas depois dos componentes do IGH (**Figura 8 e Apêndice - Tabela Suplementar 14**). A melhora da endotoxemia metabólica reduz o estresse inflamatório [PCR-us ($\beta = -0,53$)], favorece redução da resistência insulínica [HOMA-IR ($\beta = -0,46$)] e, principalmente, reduz o quadro de disbiose que influencia diretamente no metabolismo da colina. Logo, a menor metabolização de colina em TMA resulta em menor formação de TMAO ($\beta = -0,78$), reduzindo o risco cardiovascular, também observado através da Hcy ($\beta = -0,55$) (**Figura 8 e Apêndice - Tabela Suplementar 14**). Paralelamente, a diminuição do estresse oxidativo com alterações do MDA ($\beta = -0,66$) e GSSG ($\beta = -0,59$) influenciaram na melhora da DHGNA após o MEV. Além disso, a FetA ($\beta = -0,69$), que neste caso, comportou-se como proteína de fase aguda positiva, apresentou reduções significativas concomitante a reduções da PCR-us e HOMA-IR (**Figura 8 e Apêndice - Tabela Suplementar 14**).

Por outro lado, a melhora do sistema de defesa antioxidante foi comprovada após o MEV pela GSH ($\beta = 0,64$), GSH/GSSG ($\beta = 0,61$), Glutathione total ($\beta = 0,61$), e Cys ($\beta = 0,44$) (**Figura 8 e Apêndice - Tabela Suplementar 14**). Aproximadamente 85% do metabolismo envolvido na formação de glutathione total ocorre no fígado (54,55), o que explica o aumento da razão GSH/GSSG, das concentrações de glutathione e das enzimas GSH e GSSG relacionados com a melhora da DHGNA, bem como a biodisponibilidade de seu aminoácido precursor, a Cys (169–171).

Os portadores da DHGNA, em comparação aos não portadores, apresentaram distinções quanto a adiposidade, aptidão cardiorrespiratória e marcadores laboratoriais relacionados ao metabolismo hepático, além de diferenças nas prevalências de comorbidades e do risco cardiovascular. O MEV está bem descrito em diversas DCNTs, mas carece de dados de seu efeito na DHGNA, no qual o seu efeito em portadores da DHGNA foi semelhante ao MEV em não portadores nos indicadores comportamentais como alimentação e atividade física, no entanto, a resposta foi melhor para marcadores de composição corporal e laboratoriais. O que mostra a melhora no metabolismo relacionado à DHGNA, confirmado pelos marcadores relacionados a DHGNA associada à endotoxemia metabólica e o risco de DCVs.

6. CONCLUSÃO

A mudança do estilo de vida, com a prática de exercícios físicos e aconselhamento nutricional, é alternativa de conduta terapêutica na melhora da DHGNA. Dez semanas do MEV reduziram 27,0% da DHGNA (IGH<60), sugerindo que essa mudança comportamental se prolongada por mais semanas ou se tornar um hábito pode resultar em melhoras cada vez maiores. Adicionalmente, foi possível medir os processos fisiopatológicos envolvidos na melhora da DHGNA, em um primeiro momento com sua caracterização bioquímica e, em seguida, de melhora dos marcadores e na redução de portadores com DHGNA em resposta ao MEV.

O estresse oxidativo-inflamatório está presente na caracterização da DHGNA e na sua melhora após o MEV. Ao mesmo tempo que a relação entre disbiose e DHGNA merece cada vez mais atenção pela forte interação observada pelos marcadores LBP e IGH, assim como o TMAO surge como importante marcador no estudo do risco de DCVs em portadores de DHGNA. Portanto, o MEV atenua a DHGNA e biomarcadores relacionados à disbiose e ao risco de DCVs.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. **The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments.** Lancet [Internet]. 2011 Aug;378(9793):804–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611608131>
2. Villalobos JÁC. **Obesity: the real pandemic of the 21st century.** Cirugía y Cir (English Ed [Internet]. 2016 Sep;84(5):351–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S244405071630078X>
3. **Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years.** N Engl J Med [Internet]. 2017 Jul 6;377(1):13–27. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1614362>
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. **Pesquisa Nacional de Saúde.** Ciclos de Vida. 2019. 143 p.
5. Rosenbaum DL, White KS. **Understanding the complexity of biopsychosocial factors in the public health epidemic of overweight and obesity.** Heal Psychol Open [Internet]. 2016 Jan 1;3(1):205510291663436. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2055102916634364>
6. Chouchani ET, Kajimura S. **Metabolic adaptation and maladaptation in adipose tissue.** Nat Metab [Internet]. 2019 Feb 21;1(2):189–200. Available from: <http://www.nature.com/articles/s42255-018-0021-8>
7. Villarroja F, Cereijo R, Villarroja J, Giralt M. **Brown adipose tissue as a secretory organ.** Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2017 Jan 12;13(1):26–35. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrendo.2016.136>
8. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. **State of the art paper Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ.** Arch Med Sci [Internet]. 2013;2:191–200. Available from: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/aoms.2013.33181>
9. Hammarstedt A, Gogg S, Hedjazifar S, Nerstedt A, Smith U. **Impaired Adipogenesis and Dysfunctional Adipose Tissue in Human Hypertrophic Obesity.** Physiol Rev [Internet]. 2018 Oct 1;98(4):1911–41. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00034.2017>
10. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. **Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance.** Am J Physiol Metab [Internet]. 2001 May 1;280(5):E745–51. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.2001.280.5.E745>

11. Ridker PM. **From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1.** Circ Res [Internet]. 2016 Jan 8;118(1):145–56. Available from: <http://circres.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>
12. Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. **Acute phase reaction and acute phase proteins.** J Zhejiang Univ Sci [Internet]. 2005 Nov;6B(11):1045–56. Available from: <http://www.zju.edu.cn/jzus/article.php?doi=10.1631/jzus.2005.B1045>
13. Trayhurn P. **Hypoxia and Adipose Tissue Function and Dysfunction in Obesity.** Physiol Rev [Internet]. 2013 Jan;93(1):1–21. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00017.2012>
14. Zhou Y, Li H, Xia N. **The Interplay Between Adipose Tissue and Vasculature: Role of Oxidative Stress in Obesity.** Front Cardiovasc Med [Internet]. 2021 Mar 4;8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.650214/full>
15. Dhawan D, Sharma S. **Abdominal Obesity, Adipokines and Non-communicable Diseases.** J Steroid Biochem Mol Biol [Internet]. 2020 Oct;203:105737. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076020302624>
16. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. **Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span.** Nat Med [Internet]. 2019 Dec 5;25(12):1822–32. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41591-019-0675-0>
17. Bosy-Westphal A, Braun W, Albrecht V, Müller MJ. **Determinants of ectopic liver fat in metabolic disease.** Eur J Clin Nutr [Internet]. 2019 Feb 15;73(2):209–14. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41430-018-0323-7>
18. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, 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 [Internet]. 2012 Jun;142(7):1592–609. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508512004945>
19. Wesolowski SR, Kasmi KC El, Jonscher KR, Friedman JE. **Developmental origins of NAFLD: a womb with a clue.** Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2017 Feb 26;14(2):81–96. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrgastro.2016.160>
20. Brunt EM, Wong VW-S, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, et al. **Nonalcoholic fatty liver disease.** Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2015 Dec 17;1(1):15080. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrdp201580>
21. 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* [Internet]. 2018 Jan;67(1):328–57. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29367>
22. Han MAT, Yu Q, Tafesh Z, Pysopoulos N. **Diversity in NAFLD: A Review of Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Different Ethnicities Globally.** *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2020 Dec 14;000(000):1–10. Available from: <https://www.xiahepublishing.com/2310-8819/JCTH-2020-00082>
 23. Pinto Marques Souza de Oliveira C, Pinchemel Cotrim H, Arrese M. **Nonalcoholic Fatty Liver Disease Risk Factors in Latin American Populations: Current Scenario and Perspectives.** *Clin Liver Dis* [Internet]. 2019 Feb;13(2):39–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cld.759>
 24. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. **Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging.** *Frontline Gastroenterol* [Internet]. 2014 Jul;5(3):211–8. Available from: <https://fg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/flgastro-2013-100403>
 25. Godoy-Matos AF, Silva Júnior WS, Valerio CM. **NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes.** *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2020 Dec 14;12(1):60. Available from: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-020-00570-y>
 26. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. **Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases.** *Gut* [Internet]. 2017 Jun;66(6):1138–53. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2017-313884>
 27. Mantovani A, Scorletti E, Mosca A, Alisi A, Byrne CD, Targher G. **Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease.** *Metabolism* [Internet]. 2020 Oct;111:154170. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049520300342>
 28. Pennisi G, Celsa C, Giammanco A, Spatola F, Petta S. **The Burden of Hepatocellular Carcinoma in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Screening Issue and Future Perspectives.** *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Nov 9;20(22):5613. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/22/5613>
 29. Foroughi M, Maghsoudi Z, Khayyatzadeh S, Ghiasvand R, Askari G, Iraj B. **Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and inflammation in patients with non-alcoholic fatty liver.** *Adv Biomed Res* [Internet]. 2016;5(1):28. Available from:

- <http://www.advbiores.net/text.asp?2016/5/1/28/176368>
30. Yeniova AO, Küçükazman M, Ata N, Dal K, Kefeli A, Başığit S, et al. **High-sensitivity C-reactive protein is a strong predictor of non-alcoholic fatty liver disease.** *Hepatogastroenterology* [Internet]. 61(130):422–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24901154>
 31. Jirak P, Stechemesser L, Moré E, Franzen M, Topf A, Mirna M, et al. **Clinical implications of fetuin-A.** In 2019. p. 79–130. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065242318300751>
 32. Banine F, Gangneux C, Mercier L, Le Cam A, Salier J-P. **Positive and negative elements modulate the promoter of the human liver-specific α 2-HS-glycoprotein gene.** *Eur J Biochem* [Internet]. 2000 Feb;267(4):1214–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1432-1327.2000.01119.x>
 33. Dogru T, Kirik A, Gurel H, Rizvi AA, Rizzo M, Sonmez A. **The Evolving Role of Fetuin-A in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Overview from Liver to the Heart.** *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Jun 21;22(12):6627. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/12/6627>
 34. 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* [Internet]. 2020 Feb 4;130(3):1453–60. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/134165>
 35. Mashek DG. **Hepatic lipid droplets: A balancing act between energy storage and metabolic dysfunction in NAFLD.** *Mol Metab* [Internet]. 2021 Aug;50:101115. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212877820301897>
 36. Di Ciaula A, Passarella S, Shanmugam H, Noviello M, Bonfrate L, Wang DQ-H, et al. **Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Mitochondria as Players and Targets of Therapies?** *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 May 20;22(10):5375. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/10/5375>
 37. Hajduch E, Lachkar F, Ferré P, Foufelle F. **Roles of Ceramides in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.** *J Clin Med* [Internet]. 2021 Feb 16;10(4):792. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/4/792>
 38. Sunny NE, Bril F, Cusi K. **Mitochondrial Adaptation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Novel Mechanisms and Treatment Strategies.** *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2017 Apr;28(4):250–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043276016301667>
 39. Karkucinska-Wieckowska A, Simoes ICM, Kalinowski P, Lebiedzinska-Arciszewska M,

- Zieniewicz K, Milkiewicz P, et al. **Mitochondria, oxidative stress and nonalcoholic fatty liver disease: A complex relationship.** Eur J Clin Invest [Internet]. 2021 Jun 15; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.13622>
40. Borrelli A, Bonelli P, Tuccillo FM, Goldfine ID, Evans JL, Buonaguro FM, et al. **Role of gut microbiota and oxidative stress in the progression of non-alcoholic fatty liver disease to hepatocarcinoma: Current and innovative therapeutic approaches.** Redox Biol [Internet]. 2018 May;15:467–79. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213231717309291>
 41. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. **Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview.** Hepatol Commun [Internet]. 2020 Apr;4(4):478–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep4.1479>
 42. Schuster S, Cabrera D, Arrese M, Feldstein AE. **Triggering and resolution of inflammation in NASH.** Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2018 Jun 8;15(6):349–64. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41575-018-0009-6>
 43. Jandhyala SM. **Role of the normal gut microbiota.** World J Gastroenterol [Internet]. 2015;21(29):8787. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i29/8787.htm>
 44. Tiffany CR, Bäumler AJ. **Dysbiosis: from fiction to function.** Am J Physiol Liver Physiol [Internet]. 2019 Nov 1;317(5):G602–8. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpgi.00230.2019>
 45. Brüssow H. **Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis.** Microb Biotechnol [Internet]. 2020 Mar 26;13(2):423–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1751-7915.13479>
 46. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. **Interaction between microbiota and immunity in health and disease.** Cell Res [Internet]. 2020 Jun 20;30(6):492–506. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41422-020-0332-7>
 47. Tremaroli V, Bäckhed F. **Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism.** Nature [Internet]. 2012 Sep 12;489(7415):242–9. Available from: <http://www.nature.com/articles/nature11552>
 48. Semin I, Ninnemann J, Bondareva M, Gimaev I, Kruglov AA. **Interplay Between Microbiota, Toll-Like Receptors and Cytokines for the Maintenance of Epithelial Barrier Integrity.** Front Med [Internet]. 2021 May 28;8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.644333/full>
 49. Mohammad S, Thiernemann C. **Role of Metabolic Endotoxemia in Systemic Inflammation and Potential Interventions.** Front Immunol [Internet]. 2021 Jan 11;11.

- Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.594150/full>
50. Qin Y, Jia L, Liu H, Ma W, Ren X, Li H, et al. **Macrophage deletion of *Noc4l* triggers endosomal TLR4/TRIF signal and leads to insulin resistance.** *Nat Commun* [Internet]. 2021 Dec 21;12(1):6121. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-26408-3>
 51. Moreira APB, Texeira TFS, Ferreira AB, do Carmo Gouveia Peluzio M, de Cássia Gonçalves Alfenas R. **Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia.** *Br J Nutr* [Internet]. 2012 Sep 14;108(5):801–9. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114512001213/type/journal_article
 52. Schumann RR. **Old and new findings on lipopolysaccharide-binding protein: a soluble pattern-recognition molecule.** *Biochem Soc Trans* [Internet]. 2011 Aug 1;39(4):989–93. Available from: <https://portlandpress.com/biochemsoctrans/article/39/4/989/65342/Old-and-new-findings-on-lipopolysaccharidebinding>
 53. Van Parys A, Karlsson T, Vinknes KJ, Olsen T, Øyen J, Dierkes J, et al. **Food Sources Contributing to Intake of Choline and Individual Choline Forms in a Norwegian Cohort of Patients With Stable Angina Pectoris.** *Front Nutr* [Internet]. 2021 May 14;8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.676026/full>
 54. Mehedint MG, Zeisel SH. **Choline's role in maintaining liver function.** *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2013 May;16(3):339–45. Available from: <http://journals.lww.com/00075197-201305000-00016>
 55. Lu SC, Mato JM. **S-adenosylmethionine in Liver Health, Injury, and Cancer.** *Physiol Rev* [Internet]. 2012 Oct;92(4):1515–42. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00047.2011>
 56. Martínez Y, Li X, Liu G, Bin P, Yan W, Más D, et al. **The role of methionine on metabolism, oxidative stress, and diseases.** *Amino Acids* [Internet]. 2017 Dec 19;49(12):2091–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00726-017-2494-2>
 57. Ganguly P, Alam SF. **Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease.** *Nutr J* [Internet]. 2015 Dec 10;14(1):6. Available from: <http://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-14-6>
 58. Santilli F, Davì G, Patrono C. **Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: A mechanistic and clinical perspective.** *Vascul*

- Pharmacol [Internet]. 2016 Mar;78:1–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1537189115001408>
59. Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. **Cardiovascular disease risk profiles.** Am Heart J [Internet]. 1991 Jan;121(1):293–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/000287039190861B>
 60. Lopes R do VC, Castro MA de, Baltar VT, Marchioni DML, Fisberg RM. **Betaine and Choline Intakes are Related to Total Plasma Homocysteine: Health Survey of São Paulo, Brazil.** Int J Cardiovasc Sci [Internet]. 2015;1(1). Available from: <http://www.onlineijcs.org/english/sumario/28/28-1/artigo8.asp>
 61. Obeid R. **The Metabolic Burden of Methyl Donor Deficiency with Focus on the Betaine Homocysteine Methyltransferase Pathway.** Nutrients [Internet]. 2013 Sep 9;5(9):3481–95. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/5/9/3481>
 62. Canyelles M, Tondo M, Cedó L, Farràs M, Escolà-Gil J, Blanco-Vaca F. **Trimethylamine N-Oxide: A Link among Diet, Gut Microbiota, Gene Regulation of Liver and Intestine Cholesterol Homeostasis and HDL Function.** Int J Mol Sci [Internet]. 2018 Oct 19;19(10):3228. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/19/10/3228>
 63. Fennema D, Phillips IR, Shephard EA. **Trimethylamine and Trimethylamine N-Oxide, a Flavin-Containing Monooxygenase 3 (FMO3)-Mediated Host-Microbiome Metabolic Axis Implicated in Health and Disease.** Drug Metab Dispos [Internet]. 2016 Oct 6;44(11):1839–50. Available from: <http://dmd.aspetjournals.org/cgi/doi/10.1124/dmd.116.070615>
 64. Kühn T, Rohrmann S, Sookthai D, Johnson T, Katzke V, Kaaks R, et al. **Intra-individual variation of plasma trimethylamine-N-oxide (TMAO), betaine and choline over 1 year.** Clin Chem Lab Med [Internet]. 2017 Jan 1;55(2). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2016-0374/html>
 65. Tang WHW, Wang Z, Li XS, Fan Y, Li DS, Wu Y, et al. **Increased Trimethylamine N-Oxide Portends High Mortality Risk Independent of Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.** Clin Chem [Internet]. 2017 Jan 1;63(1):297–306. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/63/1/297/5612822>
 66. Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. **Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor?** Eur Heart J [Internet]. 2012 May;33(10):1190–200. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehr453>
 67. Kasper P, Martin A, Lang S, Kütting F, Goeser T, Demir M, et al. **NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review.** Clin Res Cardiol [Internet]. 2021 Jul

- 21;110(7):921–37. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00392-020-01709-7>
68. Wengrofsky P, Lee J, N. Makaryus A. **Dyslipidemia and Its Role in the Pathogenesis of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Implications for Evaluation and Targets for Treatment of Dyslipidemia Based on Recent Guidelines.** In: Dyslipidemia [Internet]. IntechOpen; 2019. Available from: <https://www.intechopen.com/books/dyslipidemia/dyslipidemia-and-its-role-in-the-pathogenesis-of-atherosclerotic-cardiovascular-disease-implications>
 69. Eltoft A, Arntzen KA, Hansen J-B, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Johnsen SH. **C-reactive protein in atherosclerosis – A risk marker but not a causal factor? A 13-year population-based longitudinal study: The Tromsø study.** Atherosclerosis [Internet]. 2017 Aug;263:293–300. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915017311760>
 70. Ma Y, Peng D, Liu C, Huang C, Luo J. **Serum high concentrations of homocysteine and low levels of folic acid and vitamin B12 are significantly correlated with the categories of coronary artery diseases.** BMC Cardiovasc Disord [Internet]. 2017 Dec 21;17(1):37. Available from: <http://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-017-0475-8>
 71. Chernyavskiy I, Veeranki S, Sen U, Tyagi SC. **Atherogenesis: hyperhomocysteinemia interactions with LDL, macrophage function, paraoxonase 1, and exercise.** Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2016 Jan;1363(1):138–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nyas.13009>
 72. Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. **Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk.** N Engl J Med [Internet]. 2013 Apr 25;368(17):1575–84. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1109400>
 73. Wang Z, Tang WHW, Buffa JA, Fu X, Britt EB, Koeth RA, et al. **Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide.** Eur Heart J [Internet]. 2014 Apr 2;35(14):904–10. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehu002>
 74. Geng J, Yang C, Wang B, Zhang X, Hu T, Gu Y, et al. **Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway.** Biomed Pharmacother [Internet]. 2018 Jan;97:941–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332217346255>

75. Rohrmann S, Linseisen J, Allenspach M, von Eckardstein A, Müller D. **Plasma Concentrations of Trimethylamine-N-oxide Are Directly Associated with Dairy Food Consumption and Low-Grade Inflammation in a German Adult Population.** J Nutr [Internet]. 2016 Feb 1;146(2):283–9. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/146/2/283/4630826>
76. Yue C, Yang X, Li J, Chen X, Zhao X, Chen Y, et al. **Trimethylamine N-oxide prime NLRP3 inflammasome via inhibiting ATG16L1-induced autophagy in colonic epithelial cells.** Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 2017 Aug;490(2):541–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X1731207X>
77. Sun X, Jiao X, Ma Y, Liu Y, Zhang L, He Y, et al. **Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome.** Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 2016 Dec;481(1–2):63–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X16318721>
78. Boini KM, Hussain T, Li P-L, Koka SS. **Trimethylamine-N-Oxide Instigates NLRP3 Inflammasome Activation and Endothelial Dysfunction.** Cell Physiol Biochem [Internet]. 2017;44(1):152–62. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/484623>
79. Swanson K V., Deng M, Ting JP-Y. **The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics.** Nat Rev Immunol [Internet]. 2019 Aug 29;19(8):477–89. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41577-019-0165-0>
80. Niyonzima N, Bakke SS, Gregersen I, Holm S, Sandanger Ø, Orrem HL, et al. **Cholesterol crystals use complement to increase NLRP3 signaling pathways in coronary and carotid atherosclerosis.** EBioMedicine [Internet]. 2020 Oct;60:102985. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352396420303613>
81. Mecca MS, Moreto F, Burini FH, Dalanesi RC, McLellan KC, Burini RC. **Ten-week lifestyle changing program reduces several indicators for metabolic syndrome in overweight adults.** Diabetol Metab Syndr [Internet]. 2012 Dec 19;4(1):1. Available from: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-4-1>
82. Moreto F, Kano HT, Torezan GA, de Oliveira EP, Manda RM, Teixeira O, et al. **Changes in malondialdehyde and C-reactive protein concentrations after lifestyle modification are related to different metabolic syndrome-associated pathophysiological processes.** Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]. 2015 Oct;9(4):218–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402115000363>
83. Yamaoka K, Tango T. **Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: a**

- systematic review and meta-analysis.** BMC Med [Internet]. 2012 Dec 14;10(1):138. Available from: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-10-138>
84. Joiner KL, Nam S, Whittemore R. **Lifestyle interventions based on the diabetes prevention program delivered via eHealth: A systematic review and meta-analysis.** Prev Med (Baltim) [Internet]. 2017 Jul;100:194–207. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091743517301536>
 85. Burini RC. **The Brazilian Dynamic-Cohort Study “Moving for Health” as a Proactive model of Evolutionary/Behavioral –Medicine to Non-Communicable Diseases in a community- based subjects.** Int J Heal Sci [Internet]. 2022 Jan 17;2(2):2–23. Available from: <https://www.atenaeditora.com.br/post-artigo/61560>
 86. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. **The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population.** BMC Gastroenterol [Internet]. 2006 Dec 2;6(1):33. Available from: <http://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-6-33>
 87. Gomes L, Luz DO, Tarso P De, Farinatti V. **Revisão Questionário de Prontidão para Atividade Física (PAR-Q).** 2005;4:43–8.
 88. 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.
 89. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. **World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour.** Br J Sports Med [Internet]. 2020 Dec;54(24):1451–62. Available from: <https://bjsm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjsports-2020-102955>
 90. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, Bortolotto LA, Franco RJS, Poli-de-Figueiredo CE, Jardim PCB, Amodeo C, Barbosa ECD, Koch V, Gomes MAM, Paula RB, Póvoa RMS, Colombo FC, Ferreira Filho S, Miranda RD, Machado CA MJH. **7 th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension.** Arq Bras Cardiol. 2016;107(3):1–104.
 91. Heyward, V.H.; Stolarczyk LM. **Avaliação da composição corporal aplicada: fundamentos da composição corporal.** In: Manole, editor. Avaliação da composição corporal aplicada: fundamentos da composição corporal. São Paulo; 2000.
 92. (WHO) WHO. **OBESITY: PREVENTING AND MANAGING THE GLOBAL EPIDEMIC: REPORT OF A WHO CONSULTATION.** In: WORLD HEALTH ORGANIZATION D& SS, editor. WHO Technical Report Series. GENEVA, SWITZERLAND; 2000. p. 1–253.

93. **National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A (Adult TPI. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.** Circulation [Internet]. 2002 Dec 17;106(25):3143–421. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12485966>
94. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. **Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement.** Circulation [Internet]. 2005 Oct 25;112(17):2735–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157765>
95. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. **Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr.** J Appl Physiol. 2000;89(1):81–8.
96. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. **Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico.** Am J Epidemiol. 1998;147(8):755–63.
97. Fisberg RM, Marchioni DML, Colucci ACA. **Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica.** Arq Bras Endocrinol Metabol [Internet]. 2009 Jul;53(5):617–24. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302009000500014&lng=pt&tlng=pt
98. Baranowski T. **24-Hour Recall and Diet Record Methods.** In: **Nutritional Epidemiology [Internet].** Oxford University Press; 2012. p. 49–69. Available from: <https://oxford.universitypressscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780199754038.001.0001/acprof-9780199754038-chapter-4>
99. Tiro J, Lee SJC, Lipshultz SE, Miller TL, Wilkinson JD, Mestre MA, et al. **Nutrition Data System for Research (NDSR).** In: Encyclopedia of Behavioral Medicine [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2013. p. 1348–50. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-1005-9_1683
100. Philippi ST, Latterza AR, Cruz ATR, Ribeiro LC. **Pirâmide alimentar adaptada: guia para escolha dos alimentos.** Rev Nutr [Internet]. 1999 Apr;12(1):65–80. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52731999000100006&lng=pt&tlng=pt
101. Mota JF, Rinaldi AEM, Pereira AF, Maestá N, Scarpin MM, Burini RC. **Adaptação do índice de alimentação saudável ao guia alimentar da população brasileira.** Rev Nutr

- [Internet]. 2008 Oct;21(5):545–52. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732008000500007&lng=pt&tlng=pt
102. Philippi ST. **Tabela de composição de alimentos: Suporte para decisão nutricional**. São Paulo: Manole; 2015. 152 p.
 103. Alvarenga M., Figueiredo M., Timerman F. AC. **Nutrição Comportamental**. São Paulo: Editora Manole; 2016. 624 p.
 104. Ministério da Saúde S de AP à S. **Guia Alimentar para a População Brasileira Guia Alimentar para a População Brasileira**. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde Departamento de Atenção Básica, Secretaria de Atenção Primária à Saúde Departamento de Atenção Básica,. 2014. 156 p.
 105. WR BB. **An experimental study of Air Force personel**. US Armed Forces Med J. 1959;10:675–88.
 106. AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE (ACSM). **ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription**. Lippincott Williams & Wilkins; 2003. 456 p.
 107. Borg GA. **Psychophysical bases of perceived exertion**. Med Sci Sports Exerc [Internet]. 1982;14(5):377–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7154893>
 108. Borg G. **Borg's perceived exertion and pain scales**. Kinetics H, editor. 1998.
 109. Williams N. **The Borg Rating of Perceived Exertion (RPE) scale**. Occup Med (Chic Ill) [Internet]. 2017 Jul;67(5):404–5. Available from: <https://academic.oup.com/occmed/article-lookup/doi/10.1093/occmed/kqx063>
 110. Ferguson B. **ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9th Ed. 2014**. J Can Chiropr Assoc. 2014;58(3):328.
 111. Kraemer, W.J., Ratamess, N.A., Fry, A.C. and French DN. **Strength training: development and evaluation of methodology**. In: Maud P.J. and Foster CC, editor. Physiological assessment of human fitness. Human Kinetics.; 2006. p. 2006.
 112. Kraemer WJ. **Strength training basics: Designing workouts to meet patients' goals**. Phys Sportsmed. 2003;31(8):39–45.
 113. Amarante do Nascimento, M; Borges Januário, RS; Gerage, AM; Mayhew, JL; Cheche Pina, FL, and Cyrino E. **FAMILIARIZATION AND RELIABILITY OF ONE REPETITION MAXIMUM STRENGTH TESTING IN OLDER WOMEN**. J Strength Cond Res. 2013;27(6):1636–42.
 114. Benton, MJ; Raab, S; and Waggener G. **EFFECT OF TRAINING STATUS ON RELIABILITY OF ONE REPETITION MAXIMUM TESTING IN WOMEN**. J Strength Cond Res. 2013;27(7):1885–90.

115. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. **Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge.** Clin Chem [Internet]. 1972 Jun;18(6):499–502. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4337382>
116. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. **Use and Abuse of HOMA Modeling.** Diabetes Care [Internet]. 2004 Jun 1;27(6):1487–95. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.27.6.1487>
117. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. **Correct Homeostasis Model Assessment (HOMA) Evaluation Uses the Computer Program.** Diabetes Care [Internet]. 1998 Dec 1;21(12):2191–2. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.21.12.2191>
118. (ADA) ADA. **Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2018.** Diabetes Care [Internet]. 2018 Jan 8;41(Supplement 1):S1–2. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc18-Sint01>
119. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. **Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors.** Clin Chem [Internet]. 1997 Jul;43(7):1209–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9216458>
120. Khoschsorur GA, Winklhofer-Roob BM, Rabl H, Auer T, Peng Z, Schaur RJ. **Evaluation of a sensitive HPLC method for the determination of malondialdehyde, and application of the method to different biological materials.** Chromatographia. 2000;52(3–4):181–4.
121. Jones DP. **Redox potential of GSH/GSSG couple: Assay and biological significance.** In: Methods in Enzymology [Internet]. 2002. p. 93–112. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0076687902486302>
122. Paroni R, De Vecchi E, Cighetti G, Arcelloni C, Fermo I, Grossi A, et al. **HPLC with o-phthalaldehyde precolumn derivatization to measure total, oxidized, and protein-bound glutathione in blood, plasma, and tissue.** Clin Chem [Internet]. 1995 Mar;41(3):448–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7882521>
123. Beretta G, Aldini G, Facino RM, Russell RM, Krinsky NI, Yeum K-J. **Total antioxidant performance: A validated fluorescence assay for the measurement of plasma oxidizability.** Anal Biochem [Internet]. 2006 Jul;354(2):290–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003269706002508>
124. Ubbink JB, Hayward Vermaak WJ, Bissbort S. **Rapid high-performance liquid chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum.** J Chromatogr B

- Biomed Sci Appl [Internet]. 1991 Apr;565(1–2):441–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0378434791804074>
125. Koehler EM, Schouten JNL, Hansen BE, Hofman A, Stricker BH, Janssen HLA. **External Validation of the Fatty Liver Index for Identifying Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Population-based Study.** Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2013 Sep;11(9):1201–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S154235651300089X>
 126. Jiang Z-Y, Xu C-Y, Chang X-X, Li W-W, Sun L-Y, Yang X-B, et al. **Fatty liver index correlates with non-alcoholic fatty liver disease, but not with newly diagnosed coronary artery atherosclerotic disease in Chinese patients.** BMC Gastroenterol [Internet]. 2013 Dec 8;13(1):110. Available from: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-13-110>
 127. Machado M V., Cortez-Pinto H. **Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal.** J Hepatol [Internet]. 2013 May;58(5):1007–19. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827812008902>
 128. Meffert PJ, Baumeister SE, Lerch MM, Mayerle J, Kratzer W, Völzke H. **Development, External Validation, and Comparative Assessment of a New Diagnostic Score for Hepatic Steatosis.** Am J Gastroenterol [Internet]. 2014 Sep;109(9):1404–14. Available from: <https://journals.lww.com/00000434-201409000-00016>
 129. Calori G, Lattuada G, Ragogna F, Garancini MP, Crosignani P, Villa M, et al. **Fatty liver index and mortality: The cremona study in the 15th year of follow-up.** Hepatology [Internet]. 2011 Jul;54(1):145–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.24356>
 130. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. **The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD.** Hepatology [Internet]. 2007 Apr;45(4):846–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.21496>
 131. Dobiášová M, Frohlich J. **The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apob-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL).** Clin Biochem [Internet]. 2001 Oct;34(7):583–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009912001002636>
 132. Dobiášová M. **[AIP--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice].** Vnitr Lek [Internet]. 2006 Jan;52(1):64–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16526201>
 133. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. **Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories.** Circulation [Internet]. 1998

- May 12;97(18):1837–47. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.97.18.1837>
134. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. **General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care.** *Circulation* [Internet]. 2008 Feb 12;117(6):743–53. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579>
 135. Callegari-Jacques S. **Bioestatística: princípios e aplicações.** ARTMED; 2003. 255 p.
 136. Miot HA. **Análise de correlação em estudos clínicos e experimentais.** *J Vasc Bras* [Internet]. 2018 Nov 29;17(4):275–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492018000400275&lng=pt&tlng=pt
 137. Golabi P, Paik JM, Arshad T, Younossi Y, Mishra A, Younossi ZM. **Mortality of NAFLD According to the Body Composition and Presence of Metabolic Abnormalities.** *Hepatol Commun* [Internet]. 2020 Aug 19;4(8):1136–48. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep4.1534>
 138. Mansour-Ghanaei R, Mansour-Ghanaei F, Naghipour M, Joukar F, Atrkar-Roushan Z, Tabatabaie M, et al. **The role of anthropometric indices in the prediction of non-alcoholic fatty liver disease in the PERSIAN Guilan Cohort study (PGCS).** *J Med Life* [Internet]. 2018 Sep;11(3):194–202. Available from: <https://medandlife.org/wp-content/uploads/JMedLife-11-194.pdf>
 139. Roth Flach RJ, Matevossian A, Akie TE, Negrin KA, Paul MT, Czech MP. **β3-Adrenergic Receptor Stimulation Induces E-Selectin-mediated Adipose Tissue Inflammation.** *J Biol Chem* [Internet]. 2013 Jan;288(4):2882–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925820465536>
 140. Khan RS, Bril F, Cusi K, Newsome PN. **Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease.** *Hepatology* [Internet]. 2019 Jul 19;hep.30429. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.30429>
 141. Yang KC, Hung H-F, Lu C-W, Chang H-H, Lee L-T, Huang K-C. **Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Metabolic Syndrome Independently of Central Obesity and Insulin Resistance.** *Sci Rep* [Internet]. 2016 Jul 1;6(1):27034. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep27034>
 142. Hadizadeh F, Faghihimani E, Adibi P. **Nonalcoholic fatty liver disease: Diagnostic biomarkers.** *World J Gastrointest Pathophysiol* [Internet]. 2017;8(2):11. Available from: <http://www.wjgnet.com/2150-5330/full/v8/i2/11.htm>
 143. Packard CJ, Boren J, Taskinen M-R. **Causes and Consequences of Hypertriglyceridemia.**

- Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2020 May 14;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2020.00252/full>
144. Lee J-H, Lee HS, Cho A-R, Lee Y-J, Kwon Y-J. **Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Is an Independent Risk Factor for LDL Cholesterol Target Level.** Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2021 Mar 26;18(7):3442. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/7/3442>
 145. BABA CS, ALEXANDER G, KALYANI B, PANDEY R, RASTOGI S, PANDEY A, et al. **Effect of exercise and dietary modification on serum aminotransferase levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis.** J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2006 Jan;21(1):191–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1746.2005.04233.x>
 146. Kugelmas M. **Cytokines and NASH: A pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E.** Hepatology [Internet]. 2003 Aug;38(2):413–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1053/jhep.2003.50316>
 147. Chiu S, Mulligan K, Schwarz J-M. **Dietary carbohydrates and fatty liver disease: de novo lipogenesis.** Curr Opin Clin Nutr Metab Care [Internet]. 2018;21(4):277–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29697539>
 148. Deng J, Zhang Y, Bu L, Shi H, Tang H, Wang S, et al. **The Prevalence, Popular Trends, and Associated and Predictive Factors of Non-Obese Fatty Liver Disease.** Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2021 Sep 17;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.744710/full>
 149. Quesada-Vázquez S, Aragonès G, Del Bas JM, Escoté X. **Diet, Gut Microbiota and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Three Parts of the Same Axis.** Cells [Internet]. 2020 Jan 10;9(1):176. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/1/176>
 150. Auguet T, Bertran L, Binetti J. **Intestinal Dysbiosis and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.** In 2021. Available from: <https://www.intechopen.com/books/human-microbiome/intestinal-dysbiosis-and-non-alcoholic-fatty-liver-disease>
 151. Strieder-Barboza C, de Souza J, Raphael W, Lock AL, Contreras GA. **Fetuin-A: A negative acute-phase protein linked to adipose tissue function in periparturient dairy cows.** J Dairy Sci [Internet]. 2018 Mar;101(3):2602–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022030217311840>
 152. Mori K, Emoto M, Yokoyama H, Araki T, Teramura M, Koyama H, et al. **Association of Serum Fetuin-A With Insulin Resistance in Type 2 Diabetic and Nondiabetic Subjects.** Diabetes Care [Internet]. 2006 Feb 1;29(2):468–468. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1484>
 153. Ix JH, Sharma K. **Mechanisms Linking Obesity, Chronic Kidney Disease, and Fatty Liver**

- Disease: The Roles of Fetuin-A, Adiponectin, and AMPK.** J Am Soc Nephrol [Internet]. 2010 Mar;21(3):406–12. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2009080820>
154. Blom HJ, Smulders Y. **Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects.** J Inherit Metab Dis [Internet]. 2011 Feb 4;34(1):75–81. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/s10545-010-9177-4>
 155. Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, Sopková J, Drgová A, Červeňová T, et al. **The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health.** Int J Mol Sci [Internet]. 2016 Oct 20;17(10):1733. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/10/1733>
 156. Mujumdar VS, Aru GM, Tyagi SC. **Induction of oxidative stress by homocyst(e)ine impairs endothelial function.** J Cell Biochem [Internet]. 2001 Sep 1;82(3):491–500. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcb.1175>
 157. Zhang X, Li H, Jin H, Ebin Z, Brodsky S, Goligorsky MS. **Effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production.** Am J Physiol Physiol [Internet]. 2000 Oct 1;279(4):F671–8. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajprenal.2000.279.4.F671>
 158. Krueger ES, Lloyd TS, Tessem JS. **The Accumulation and Molecular Effects of Trimethylamine N-Oxide on Metabolic Tissues: It's Not All Bad.** Nutrients [Internet]. 2021 Aug 21;13(8):2873. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/8/2873>
 159. Teixeira Araújo G, Domenici F, Elias J, Vannucchi H. **Betaine: a potential agent for the treatment of hepatopathy associated with short bowel syndrome.** Nutr Hosp [Internet]. 2014 Jun 1;29(6):1366–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24972476>
 160. Zhou J, Tripathi M, Sinha RA, Singh BK, Yen PM. **Gut microbiota and their metabolites in the progression of non-alcoholic fatty liver disease.** Hepatoma Res [Internet]. 2021 Jan 13;2021. Available from: <https://hrjournal.net/article/view/3869>
 161. Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, Bisogni V, Rossi GP, Calò LA. **The Role of Oxidized Low-Density Lipoproteins in Atherosclerosis: The Myths and the Facts.** Mediators Inflamm [Internet]. 2013;2013:1–13. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2013/714653/>
 162. Roncal C, Martínez-Aguilar E, Orbe J, Ravassa S, Fernandez-Montero A, Saenz-Pipaon G, et al. **Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) Predicts Cardiovascular Mortality in Peripheral Artery Disease.** Sci Rep [Internet]. 2019 Dec 30;9(1):15580. Available from:

- <http://www.nature.com/articles/s41598-019-52082-z>
163. Guasti L, Galliazzo S, Molaro M, Visconti E, Pennella B, Gaudio GV, et al. **TMAO as a biomarker of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis.** Intern Emerg Med [Internet]. 2021 Jan 10;16(1):201–7. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11739-020-02470-5>
 164. Kanitsoraphan C, Rattanawong P, Charoensri S, Senthong V. **Trimethylamine N-Oxide and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality.** Curr Nutr Rep [Internet]. 2018 Dec 25;7(4):207–13. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13668-018-0252-z>
 165. Zhang Z, Gu X, Fang X, Tang Z, Guan S, Liu H, et al. **Homocysteine and the Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Death in Elderly Population: A Community-Based Prospective Cohort Study.** Ther Clin Risk Manag [Internet]. 2020 May;Volume 16:471–81. Available from: <https://www.dovepress.com/homocysteine-and-the-risk-of-cardiovascular-events-and-all-cause-death-peer-reviewed-article-TCRM>
 166. Yang X, Li Y, Li Y, Ren X, Zhang X, Hu D, et al. **Oxidative Stress-Mediated Atherosclerosis: Mechanisms and Therapies.** Front Physiol [Internet]. 2017 Aug 23;8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2017.00600/full>
 167. Khosravi M, Poursaleh A, Ghasempour G, Farhad S, Najafi M. **The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis.** Biol Chem [Internet]. 2019 Jun 26;400(6):711–32. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/hsz-2018-0397/html>
 168. Hallsworth K, Adams LA. **Lifestyle modification in NAFLD/NASH: Facts and figures.** JHEP Reports [Internet]. 2019 Dec;1(6):468–79. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589555919301302>
 169. VIDELA LA, RODRIGO R, ORELLANA M, FERNANDEZ V, TAPIA G, QUIÑONES L, et al. **Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients.** Clin Sci [Internet]. 2004 Mar 1;106(3):261–8. Available from: <https://portlandpress.com/clinsci/article/106/3/261/67865/Oxidative-stressrelated-parameters-in-the-liver-of>
 170. Lu SC. **Glutathione synthesis.** Biochim Biophys Acta. 2013;1830(5):3143–53.
 171. Wu G, Fang Y-Z, Yang S, Lupton JR, Turner ND. **Glutathione metabolism and its implications for health.** J Nutr. 2004;134(3):489–92.

ANEXOS

Anexo 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)
RESOLUÇÃO 466/2012
(Participante maior de 18 anos de idade)

CONVIDO, o Senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado **“O EFEITO DE PROGRAMA PARA MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA NA EVOLUÇÃO DA DOENÇA GORDUROSA HEPÁTICA NÃO-ALCOÓLICA DO OBESO. AÇÕES NA LIPOTOXICIDADE, LIPOAPOPTOSE E NOS AGENTES LIPOTRÓPICOS HEPÁTICOS”**, que será desenvolvido por mim Hugo Tadashi Kano, Biomédico, com orientação do profissional e Professor (a) Roberto Carlos Burini da Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP.

O objetivo deste estudo é analisar o efeito de 10 semanas do programa para mudança do estilo de vida "Mexa-Se Pró-Saúde" sobre a Doença Gordurosa Hepática Não-Alcoólica, onde o(a) senhor(a) fará exercícios físicos de musculação e caminhada. Quanto aos riscos, podem ocorrer queda de pressão arterial, hipoglicemia, lesões musculares e/ou articulares após a prática dos exercícios físicos; possíveis quedas de halteres sob os pés e quedas das esteiras (fatores ambientais), ou quaisquer outras ocorrências inerentes a prática do exercício físico. Lembrando que todos os exercícios físicos serão acompanhados/supervisionados por profissional responsável. No caso de apresentar caso clínico grave durante qualquer momento da intervenção, contamos com médicos residentes na equipe e, caso necessário, você será encaminhado para um atendimento adequado (Posto de Saúde, Pronto-Socorro ou Hospital) o mais próximo e rápido possível. Sendo que, em qualquer momento você poderá contatar nosso centro de pesquisa (Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição – CeMENutri/Unesp).

Além dos exercícios físicos, preciso coletar 5 tubos de sangue (25ml do seu sangue) antes de começar o programa e outros 5 tubos de sangue após 10 semanas do programa para mudança do estilo de vida "Mexa-Se Pró-Saúde". O sangue será utilizado para análises bioquímicas. O risco com a coleta de sangue será a picadinha da agulha e talvez uma pequena mancha roxa que desaparecerá rapidamente.

Informo que o material biológico colhido do(a) Senhor(a), não será usado em sua totalidade e parte dele será armazenado pelos próximos 5 anos no Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição da Faculdade de Medicina de Botucatu, localizada na Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n, UNESP - Campus Botucatu.

O material coletado e o exame de sangue será identificado de forma anônima e em códigos sem expor as suas informações pessoais. Para reutilização do seu sangue será escrito um novo projeto de pesquisa que deverá ser aprovado pelo Comitê de Ética (CEP)/CONEP. Além disso, o sangue só será utilizado com o seu re consentimento por meio de novo Termo de Consentimento Livre Esclarecido referente ao novo projeto de pesquisa (Resolução CNS nº 441 de 2011, item 6).

Solicito também seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar outras informações lá contidas como exames bioquímicos referentes a consultas feitas anteriormente pelo (a) Senhor (a).

Sua participação é importante e pode trazer benefícios para o(a) senhor(a) com relação a melhora da qualidade de vida e ausência da doença, além disso benefícios para a população, os exames de sangue trarão resultados que estudaremos para esclarecer questões sobre a Doença Gordurosa Hepática Não-Alcoólica.

Sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

O senhor(a) e seu representante legal, a qualquer momento e sem quaisquer ônus ou prejuízos, poderá retirar o consentimento de guarda e utilização do sangue armazenado para este estudo. Valendo a desistência a partir da data de formalização da solicitação por escrito e assinada, cabendo-lhe a devolução do material (Resolução CNS nº441 de 2011, item 10).

Qualquer dúvida adicional você terá assistência integral e gratuita (Resolução CNS 466/12). Poderá entrar em contato comigo (14 3880 1753) e com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descrito:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____/____/____

Eu, _____ (Nome por extenso do participante da pesquisa), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar voluntariamente da pesquisa descrita acima.

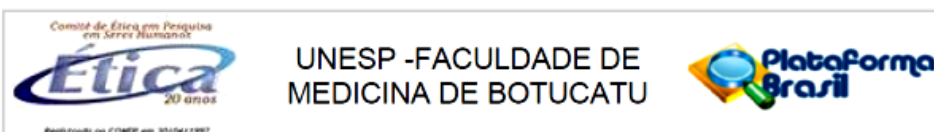
Pesquisador

Assinatura do Participante da Pesquisa

Nome: Hugo Tadashi Kano
Endereço: Rua Silvestre Bartoli, 843
Telefone: 11 9 99459290
Email: hugo.kano@yahoo.com.br

Nome: Roberto Carlos Burini
Endereço: Rua General Telles, 3310
Telefone: 14 3880 1753
Email: burini@fmb.unesp.br

ANEXO 2



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O EFEITO DE PROGRAMA PARA MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA NA EVOLUÇÃO DA DOENÇA GORDUROSA HEPÁTICA NÃO-ALCOÓLICA DO OBESO. AÇÕES NA LIPOTOXICIDADE, LIPOAPOPTOSE E NOS AGENTES LIPOTRÓPICOS

Pesquisador: HUGO TADASHI KANO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 94129118.4.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Patologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.809.762

Apresentação do Projeto:

Será realizado estudo prospectivo e longitudinal, onde os dados serão oriundos de participantes que ingressarão ao MEV "Mexa-Se Pró-Saúde" (Mexa-Se), um estudo de coorte dinâmico e longitudinal que vem sendo conduzido em Botucatu-SP desde 1991. É conduzido por profissionais do Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CeMENutri), vinculado ao Departamento de Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP). Os participantes (acima de 35 anos) de ambos os gêneros (feminino e masculino), em demanda espontânea ou por recomendação médica, procuram o Mexa-Se tanto com intuito de prevenção quanto para mudança de comportamento, por meio de aconselhamento dietético e prática regular de exercícios físicos estruturados e supervisionados.

O Mexa-Se consiste de 10 semanas de intervenção, envolvendo exercícios físicos diariamente supervisionados combinados com aconselhamento dietético. Os participantes serão submetidos à avaliação inicial com a obtenção de dados socioeconômicos-demográficos, avaliação clínica por médico (contemplando as possíveis contraindicações para a prática de exercícios físicos), dados sobre ingestão alimentar habitual (nutricionista); dados de composição corporal, nível de atividade física e análises laboratoriais (pesquisador deste projeto).

O estudo tem como objetivo verificar o efeito de 10 semanas de programa para mudança do estilo de vida "Mexa-Se Pró-Saúde" (Mexa-Se) na evolução da Doença Gordurosa Hepática Não-Alcoólica

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

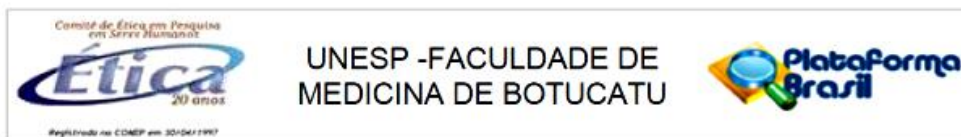
UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1609

CEP: 18.618-970

E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.809.762

(DGHNA) e nas ações de lipotoxicidade, lipoapoptose e agentes lipotrópicos hepáticos. Os indivíduos serão triados inicialmente pela equipe multiprofissional do Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CeMENutri). Serão realizadas avaliações clínica, sócioeconômica e demográfica, composição corporal, ingestão alimentar, coletas sanguíneas com posterior análises laboratoriais (indicadores clínicos, de estresse oxidativo e inflamatório, e agentes lipotrópicos hepáticos) de indivíduos em dois momentos: ao ingressarem no Mexa-Se e 10 semanas após o seu término. O Mexa-Se consistirá de prática regular de exercícios aeróbico e resistido com pesos e aconselhamento nutricional. Após a obtenção e planilhamento dos dados obtidos serão realizadas análises estatísticas seguindo o devido rigor estatístico e o nível de significância considerado será de $p < 0,05$.

Tamanho amostral: 97 participantes.

Objetivo da Pesquisa:

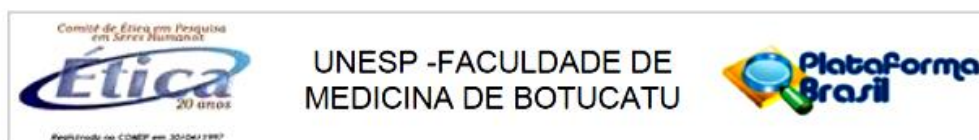
Objetivo Primário: Verificar o efeito de programa para mudança do estilo de vida (MEV) na evolução da doença gordurosa hepática não-alcoólica (DGHNA) do obeso e nas ações de lipotoxicidade, lipoapoptose e agentes lipotrópicos hepáticos.

Objetivo Secundário: • Caracterização clínica, nível de atividade física, composição corporal (antropométrica) e estado nutricional dos ingressantes ao MEV; • Caracterização do estado pró-inflamatório, pró-oxidante e de agentes lipotrópicos da DGHNA dos ingressantes ao MEV; • Avaliar o impacto de 10 semanas do MEV sobre o estado pró-inflamatório, pró-oxidativo, a biodisponibilidade de agentes lipotrópicos e a DGHNA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Quanto aos riscos, podem ocorrer hematomas/dor/desconforto decorrentes da coleta sanguínea; queda de pressão arterial, hipoglicemia, lesões musculares e/ou articulares após a prática dos exercícios físicos; possíveis quedas de halteres sob os pés e quedas das esteiras (fatores ambientais), ou quaisquer outras ocorrências inerentes a prática do exercício físico. Lembrando que todos os exercícios físicos serão acompanhados/supervisionados por profissional responsável. No caso de apresentar caso clínico grave durante qualquer momento da intervenção, haverá a presença de médicos residentes na equipe e, caso necessário, o paciente será encaminhado a um atendimento adequado (Posto de Saúde, Pronto-Socorro ou Hospital) o mais próximo e rápido possível.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
Bairro: Rubião Junior **CEP:** 18.618-970
UF: SP **Município:** BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 **E-mail:** cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.809.762

Benefícios: o estudo poderá trazer benefícios com relação a melhora da qualidade de vida e ausência da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de pesquisa relevante e adequadamente elaborada. O pesquisador informa que haverá um custo de R\$ 7.181,00, com financiamento próprio. Como ocorrerá coleta sanguínea, haverá armazenamento de amostras sanguíneas e posterior análise laboratorial. Essas informações estão descritas no anexo a respeito do biorrepositório.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentação adequada, foram apresentados todos os termos obrigatórios. TCLE adequado e, em forma de convite, de acordo com a Resolução n. 466/2012. No TCLE, consta que haverá armazenamento de amostras para pesquisas futuras e novo TCLE será aplicado aos participantes e novo projeto será enviado ao CEP. Haverá armazenamento de material biológico humano, apresentado regulamento biorrepositório.

Recomendações:

Apresentar relatório final de atividades após conclusão da pesquisa. Haverá armazenamento de amostras para pesquisas futuras, os pesquisadores deverão aplicar novo TCLE aos participantes e novo projeto deverá ser enviado ao CEP para análise ética.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto apresentado encontra-se APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em reunião ordinária do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 06 de agosto de 2018, o projeto encontra-se APROVADO, sem necessidade de envio à CONEP.

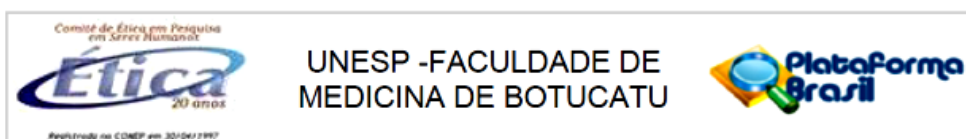
No entanto, informamos que ao final da execução da pesquisa, seja enviado o "Relatório Final de Atividades", na forma de "Notificação", via sistema Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP: 18.618-970
Bairro: Rubião Junior	
UF: SP	Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609	E-mail: cep@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.809.762

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1152639.pdf	02/07/2018 21:03:41		Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	20/06/2018 10:40:53	HUGO TADASHI KANO	Aceito
Outros	analisedeprojectoDGAA.pdf	20/06/2018 10:37:42	HUGO TADASHI KANO	Aceito
Outros	AnuenciaEAPaceito.pdf	20/06/2018 10:36:53	HUGO TADASHI KANO	Aceito
Outros	DeclaracaoHCFMB.Pdf	20/06/2018 10:31:01	HUGO TADASHI KANO	Aceito
Outros	termoanuencia.Pdf	20/06/2018 10:27:45	HUGO TADASHI KANO	Aceito
Outros	Biorrepositorio_HugoKano.docx	07/06/2018 09:50:20	HUGO TADASHI KANO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Doutorado_HugoKano.docx	07/06/2018 09:46:55	HUGO TADASHI KANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HugoKano.docx	07/06/2018 09:45:20	HUGO TADASHI KANO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 09 de Agosto de 2018

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

Telefone: (14)3880-1609

E-mail: cep@fmb.unesp.br

APÊNDICES

Tabela Suplementar 1. Indicadores sócioeconômicos e de aptidão física dos ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde": Geral e separados por ausência e presença de DHGNA.

Parâmetros	Geral (n=567)	sem DHGNA (n=397)	com DHGNA (n=170)	p
	n(%) ou Mediana(mín-máx)	n(%) ou Mediana(mín-máx)	n(%) ou Mediana(mín-máx)	
Gênero				
Feminino	452(79,7)	328(82,6)	124(72,9)*	0,03
Masculino	115(20,3)	69(17,4)	46(27,0)	0,08
Idade				
Adultos	267(47,1)	179(45,1)	88(51,8)*	0,04
Idosos	300(52,9)	218(54,9)	82(48,2)*	0,03
Estado civil				
Casado	370(65,3)	265(66,8)	105(61,8)*	0,03
Não-casado	197(34,7)	132(33,2)	65(38,2)*	0,04
Escolaridade				
Fundamental incompleto	145(25,6)	102(25,7)	43(25,3)*	0,04
Fundamental completo	230(40,6)	168(42,3)	62(36,5)*	0,02
Médio completo	130(22,9)	100(25,2)	30(17,6)*	0,01
Superior completo	62(10,9)	27(6,8)	35(20,6)	0,10
Renda				
≤1 s.m.	110(19,4)	69(17,4)	41(24,1)	0,07
1-4 s.m.	368(64,9)	262(66,0)	106(62,4)*	0,04
≥5 s.m.	89(15,7)	66(16,6)	23(13,5)*	0,03
Estado de saúde				
Ruim	115(20,3)	73(18,4)	42(24,7)	0,07
Regular	357(63,0)	256(64,5)	101(59,4)*	0,03
Bom	95(16,7)	68(17,1)	27(15,9)*	0,02
Tabagismo	56(9,9)	34(8,5)	22(12,9)	0,12
IAS(inadequado)	535(94,3)	368(92,7)	162(95,3)*	0,03
NAF(inadequado)	166(29,3)	99(24,9)	64(37,6)	0,11
NAF (min/sem)	752,3(0,0-4610,0)	809,3(0,0-4610,0)	717,8(0,0-3750,0)	0,23
VO_{2máx}(mL/kg/min)	28,9(16,1-40,7)	29,7(19,8-40,7)	27,6(16,10-35,2)*	0,04
TE(s)	518,5(129,0-980,0)	572,6(240,0-980,0)	472,3(129,00-628,0)*	0,04

DHGNA: Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica. IGH: Índice de Gordura Hepática. DHGNA: IGH≥60. s.m.: salário mínimo. IAS: Índice de Alimentação Saudável NAF: nível de atividade física. NAF inadequado: <150minutos/semana. VO_{2máx}: consumo máximo de oxigênio. TE: tempo de esteira. Comparações entre os grupos ausência e presença de DHGNA. Teste de Qui-Quadrado(X²), teste t independente ou teste U de Mann-Whitney. *: diferença estatística. p<0,05.

Tabela Suplementar 2. Caracterização da composição corporal e dietética dos ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde" Geral e separados por ausência e presença de DHGNA.

	Geral (n=567)	sem DHGNA (n=397)	com DHGNA (n=170)	
Parâmetros	Média±DP ou Mediana(mín-máx)	Média±DP ou Mediana(mín-máx)	Média±DP ou Mediana(mín-máx)	p
Composição Corporal				
Peso(kg)	90,5±18,1	86,1±17,6	93,1±17,5*	0,01
Altura(m)	1,7±0,2	1,6±0,2	1,6±0,1	0,99
IMC(kg/m²)	33,1±5,1	28,7±4,5	35,3±4,2*	0,01
CA(cm)	103,8±15,8	99,7±14,5	104,6±14,2*	0,01
Massa Muscular(kg)	24,2±5,5	24,6±5,5	23,4±5,5	0,23
Massa Muscular(%)	26,3±6,0	27,2±6,0	26,1±6,6	0,26
IMM(kg/m²)	7,3±2,2	8,1±2,2	7,9±1,7	0,31
Dietético				
IAS(pontos)	82,6±20,5	83,7±20,4	82,3±20,7	0,45
ICT(kcal)	1726,5(1010,4-4109,8)	1687,4(1010,4-3527,9)	1889,4(1147,0-4109,8)	0,08
Carboidrato(g)	253,7(155,4-483,9)	251,8(155,4-429,8)	268,9(190,2-483,9)	0,65
Carboidrato(%)	56,4±12,5	56,4±14,1	56,3±12,7	0,71
Açúcar total(g)	83,4(22,9-256,8)	81,3(22,9-225,7)	86,8(31,7-256,8)	0,05
Frutose(g)	11,9(1,2-26,2)	11,5(1,2-21,3)	12,8(1,7-26,2)	0,06
Proteína(g)	86,8±16,0	88,5±15,9	84,5±15,5	0,12
Proteína(%)	22,1±4,5	23,1±4,1	21,0±4,8	0,06
Gorduras Totais(g)	49,5±11,0	48,5±10,0	50,4±10,3	0,37
Gorduras Totais(%)	30,2±8,5	28,9±7,7	30,8±8,1	0,32
Gordura saturada(g)	15,5±4,5	15,0±4,3	18,2±4,5	0,23
Gordura saturada(%)	12,0±3,8	11,4±3,4	12,6±3,7	0,21
MUFA(g)	17,3±5,0	18,0±5,1	16,9±5,0	0,22
MUFA(%)	12,5±3,1	13,1±3,2	11,9±3,2	0,15
PUFA(g)	5,0±1,5	5,9±1,5	4,5±1,0	0,12
PUFA(%)	6,8±1,6	7,4±1,9	6,0±2,0	0,10
Fibras totais(g)	13,7(5,1-33,6)	14,3(6,5-33,6)	12,5(5,1-29,8)	0,15
Fibras solúveis(g)	4,0(0,2-11,1)	4,2(0,4-11,1)	3,7(0,2-9,1)	0,19
Fibras insolúveis(g)	9,0(3,2-26,2)	9,5(3,8-26,2)	8,8(3,2-21,8)	0,15
Álcool(g)	0,0(0,0-14,0)	0,0(0,0-14,0)	0,0(0,0-14,0)	0,99
Lipotrópicos dietéticos				
Metionina(mg)	2165,9(1208,0-3025,5)	2274,0(1785,6-3025,5)	1507,9(1208,0-2015,8)*	0,03
Colina total(mg)	639,8(196,3-910,5)	675,6(196,30-910,5)	587,6(286,9-740,6)	0,07
Fosfatidilcolina(mg)	400,5(121,4-760,7)	415,1(125,4-760,7)	387,2(121,4-620,7)	0,16
Colina livre(mg)	241,3(33,9-390,2)	262,6(33,9-390,2)	215,8(67,6-341,8)	0,09
Betaína(mg)	78,4(45,3-120,9)	87,3(47,5-120,9)	75,3(45,3-105,6)	0,07

IMC: Índice de Massa Corporal. CA: circunferência abdominal. IMM: Índice de Massa Muscular. IAS: Índice de Alimentação Saudável. ICT: ingestão calórica total. MUFA: gordura monoinsaturada. PUFA: gordura poli-insaturada. Comparações entre os grupos ausência e presença de DHGNA. Teste t independente ou teste U de Mann-Whitney. *:diferença estatística. p<0,05.

Tabela Suplementar 3. Prevalências das comorbidades e concentrações dos indicadores laboratoriais dos ingressantes ao "Mexa-Se Pró-Saúde" Geral e separados por ausência e presença de DHGNA.

Comorbidades	Geral(n=567)	sem DHGNA (n=397)	com DHGNA (n=170)	p
	n(%)	n(%)	n(%)	
Obesidade(IMC)				
Eutrófico	96(17,0)	96(24,2)	0(0,0)*	<0,001
Sobrepeso	243(42,8)	243(61,2)	0(0,0)*	<0,001
Obeso	228(40,2)	58(14,6)	170(100,0)*	0,01
Ob. Abdominal	438(77,2)	283(71,3)	155(91,2)	0,05
SM	222(39,1)	132(33,2)	90(52,9)	0,09
DM2	51(9,0)	8(2,1)	43(25,3)*	<0,001
IAP				
Baixo risco(<0,11)	245(43,2)	166(41,8)	79 (46,5)*	0,04
Moderado risco(0,11-0,24)	291(51,3)	223(56,2)	68 (40,0)*	0,01
Elevado risco(>0,24)	31(5,5)	8(2,1)	23 (13,5)*	0,01
Risco de DAC				
Baixo risco(<10%)	364(64,2)	270(68,0)	94(55,3)*	0,02
Moderado risco(10%-20%)	178(31,4)	121(30,5)	57(33,5)*	0,03
Elevado risco(>20%)	25(4,4)	6(1,5)	19(11,2)*	0,01
Parâmetros	Média±DP ou Mediana(mín-máx)	Média±DP ou Mediana(mín-máx)	Média±DP ou Mediana (mín-máx)	p
Glicose(mg/dL)	106,5±25,4	104,2±22,1	115,1±30,3*	<0,001
Insulina(μIU/mL)	11,8(0,10-57,3)	11,2(0,1-41,6)	15,0(0,4-57,3)	0,05
HOMA-IR	5,0(0,70-19,6)	4,6(0,7-16,8)	6,3(1,9-19,6)*	0,04
CT(mg/dL)	205,9±47,5	201,5±44,5	219,4±48,0*	0,01
TG(mg/dL)	149,6±42,2	142,8±38,7	187,6±45,9*	<0,001
HDL-c(mg/dL)	45,5±10,7	47,5±11,5	44,3±9,6	0,08
LDL-c(mg/dL)	128,6±29,3	123,2±26,5	136,8±25,1*	0,04
γ-GT(U/L)	46,5(14,0-275,0)	44,9(14,0-112,0)	68,1(26,0-275,0)*	0,01
AST(U/L)	48,1(12,0-149,6)	42,0(12,0-98,7)	58,5(15,4-149,6)*	0,02
ALT(U/L)	42,5(16,0-171,0)	40,1(16,0-102,3)	68,3(20,4-171,0)*	0,01
Ácido úrico(mg/dL)	4,4±0,8	4,5±0,8	4,1±0,7	0,07
Albumina(g/dL)	4,8±0,8	4,8±0,7	4,1±0,6	0,06
Plaquetas(x10 ⁹ /L)	210,2(107,5-376,8)	207,3(107,5-315,6)	216,2(115,2-376,8)	0,13
PCR-us(mg/dL)	0,53(0,01-1,76)	0,50(0,01-1,14)	0,88(0,01-1,76)*	0,01
MDA(μmol/L)	0,6(0,1-1,6)	0,5(0,1-1,3)	0,8(0,2-1,6)*	0,02
IGH	52,5±15,5	41,7±10,1	81,8±12,0*	<0,001
IFH	-1401,0(-1834,1-0,7)	-1415,7(-1834,1-0,4)	-1383,2(-1629,1- +0,7)	0,37
IAP	0,1(0,01-0,4)	0,07(0,01-0,2)	0,15(0,01-0,4)*	0,01
Framingham	5,7(-13,0- +19,0)	5,1(-13,0 - +15,0)	6,7(-13,0 - +19,0)	0,07
Risco de DAC(%)	11,5(1,0-28,0)	7,8(1,0-21,0)	14,2(1,0-28,0)*	0,03

IMC: Índice de Massa Corporal. Ob. Abdominal: obesidade abdominal pela circunferência abdominal. SM: Síndrome Metabólica. DM2: Diabetes Mellitus tipo 2. HOMA-IR: modelo homeostático de resistência insulínica. CT: colesterol total. TG: triacilglicerol. γ-GT: gama-glutamil transferase. AST: aspartato aminotransferase. ALT: alanina aminotransferase. PCR-us: proteína C-reativa ultrasensível. IGH: Índice de Gordura Hepática. IFH: Índice de Fibrose Hepática. Framingham: Escore de Risco de Framingham expresso em pontos. IAP: Índice Aterogênico Plasmático. DAC: doença arterial coronariana. Risco de DAC: percentual expresso a partir do Escore de Risco de Framingham. Comparações entre os grupos ausência e presença de DHGNA. Teste t independente ou teste U de Mann-Whitney. *: diferença estatística. p<0,05.

Tabela Suplementar 4. Efeito de 10 semanas do "Mexa-Se Pró-Saúde" nos indicadores de composição corporal e aptidão física de todos os ingressantes.

Parâmetros	Geral(n=567)		<i>p</i>
	Basal	Após 10 semanas	
	Média±DP ou Mediana(mín-máx)	Média±DP ou Mediana(mín-máx)	
Peso(kg)	90,5±18,1	87,6±15,6*	0,04
Altura(m)	1,7±0,2	1,7±0,2	1
IMC(kg/m ²)	33,1±5,1	31,9±5,0*	0,04
CA(cm)	103,8±15,8	100,90±15,0*	0,03
Massa Muscular(kg)	24,2±5,5	25,3±5,5	0,26
Massa Muscular(%)	26,3±6,0	27,3±5,9	0,06
IMM(kg/m ²)	7,3±2,2	8,2±2,0	0,10
NAF(min/sem)	752,3(0,0-4610,0)	1237,5(340,5-7950,2)*	0,01
VO _{2máx} (mL/kg/min)	28,9(16,1-40,7)	31,6(18,7-43,5)*	0,01
TE(s)	518,5(129,0-980,0)	655,9(216,9-985,5)*	0,01

IMC: Índice de Massa Corporal. CA: circunferência abdominal. IMM: Índice de Massa Muscular. VO_{2máx} : consumo máximo de oxigênio. TE: tempo de esteira. Teste *t* dependente ou teste de Wilcoxon. *: diferença estatística. *p*<0,05.

Tabela Suplementar 5. Efeito de 10 semanas do "Mexa-Se Pró-Saúde" nos indicadores dietéticos de todos os ingressantes.

Parâmetros	Geral(n=567)		p
	Basal	Após 10 semanas	
	Média±DP ou Mediana(mín-máx)	Média±DP ou Mediana(mín-máx)	
IAS (pontos)	82,6±20,2	89,8±20,7	0,06
ICT (kcal)	1726,5(1010,4-4109,8)	1536,9(1106,7-3214,2)	0,07
Carboidrato (g)	253,7(155,4-483,9)	221,5(136,9-398,2)	0,67
Carboidrato (%)	56,4±12,5	50,1±13,5*	0,03
Açúcar total (g)	83,4(22,9-256,8)	79,5(20,4-198,5)	0,14
Frutose (g)	11,9(1,2-26,2)	9,9(1,0-21,4)	0,11
Proteína (g)	86,8±16,0	89,2±14,2	0,31
Proteína (%)	22,1±4,5	24,5±4,5	0,11
Gorduras Totais (g)	49,5±11,0	46,0±12,0	0,22
Gorduras Totais (%)	30,2±8,5	28,0±7,4	0,34
Gordura saturada (g)	15,5±4,5	13,0±3,8	0,27
Gordura saturada (%)	12,0±3,8	8,5±2,5*	0,04
MUFA(g)	17,3±5,0	15,0±3,5	0,17
MUFA(%)	12,5±3,1	10,2±2,3*	0,04
PUFA(g)	5,0±1,5	8,3±1,5*	0,04
PUFA(%)	6,8±1,6	9,5±1,6*	0,04
Fibras totais (g)	13,7(5,1-33,6)	18,1(8,6-36,4)*	0,03
Fibras solúveis (g)	4,0(0,2-11,1)	7,4(1,5-12,7)*	0,02
Fibras insolúveis (g)	9,0(3,2-26,2)	7,5(5,3-24,2)	0,06
Álcool (g)	0,0(0,0-14,0)	0,0(0,0-10,5)	0,80
Lipotrópicos dietéticos			
Metionina(mg)	2165,9(1208,0-3025,5)	2510,9(1833,5-3415,8)*	0,04
Colina total(mg)	639,8(196,3-910,5)	742,5(205,9-988,5)	0,07
Fosfatidilcolina(mg)	400,5(121,4-760,7)	485,1(156,8-795,3)	0,08
Colina livre(mg)	241,3(33,9-390,2)	276,5(55,2-468,1)	0,16
Betaína(mg)	78,4(45,3-120,9)	93,5(52,5-131,5)	0,10

IAS: Índice de Alimentação Saudável. ICT: ingestão calórica total. MUFA: gordura monoinsaturada. PUFA: gordura poli-insaturada. Teste t dependente ou teste de Wilcoxon. *: diferença estatística. p<0,05.

Tabela Suplementar 6. Efeito de 10 semanas do "Mexa-Se Pró-Saúde" nos indicadores laboratoriais de todos os ingressantes.

Parâmetros	Geral(n=567)		p
	Basal	Após 10 semanas	
	Média±DP ou Mediana(mín-máx)	Média±DP ou Mediana(mín-máx)	
Glicose(mg/dL)	106,5±25,4	97,6±22,5*	<0,001
Insulina(μIU/mL)	11,8(0,10-57,3)	8,8(0,1-49,9)	0,06
HOMA-IR	5,0(0,70-19,6)	3,2(0,3-12,9)*	<0,001
CT(mg/dL)	205,9±47,5	190,5±35,2	0,07
TG(mg/dL)	149,6±42,2	132,9±39,5	0,05
HDL-c(mg/dL)	45,5±10,7	49,5±10,2*	0,04
LDL-c(mg/dL)	128,6±29,3	121,9±28,0	0,11
γ-GT(U/L)	46,5(14,0-275,0)	40,2(15,0-183,5)	0,06
AST(U/L)	48,1(12,0-149,6)	40,9(10,0-76,0)	0,05
ALT(U/L)	42,5(16,0-171,0)	38,5(10,5-95,0)	0,07
Ácido úrico(mg/dL)	4,4±0,8	4,8±0,8	0,05
Albumina(g/dL)	4,8±0,8	4,7±0,7	0,92
Plaquetas(x10 ⁹ /L)	210,2(107,5-376,8)	201,3(130,5-398,9)	0,62
PCR-us(mg/dL)	0,53(0,01-1,76)	0,31(0,01-1,34)*	0,01
MDA(μmol/L)	0,6(0,1-1,6)	0,4(0,1-1,1)*	0,01
IGH	52,5±15,5	42,6±12,6*	0,01
IFH	-1401,0(-1834,1-0,7)	-1445,8(-1805,2-0,7)	0,81
IAP	0,1(0,01-0,4)	0,07(0,01-0,32)*	0,04
Framingham	5,7(-13,0- +19,0)	5,2(-9,0- +15,0)	0,11
Risco de DAC(%)	11,5(1,0-28,0)	8,9(1,0-24,0)*	0,02

HOMA-IR: modelo homeostático de resistência insulínica.. CT: colesterol total. TG: triacilglicerol. γ-GT: gama-glutamil transferase. AST: aspartato aminotransferase. ALT: alanina aminotransferase. PCR-us: proteína C-reativa ultra-sensível. IGH: Índice de Gordura Hepática. IFH: Índice de Fibrose Hepática. Framingham: Escore de Risco de Framingham expresso em pontos. IAP: Índice Aterogênico Plasmático. DAC: doença arterial coronariana. Risco de DAC: percentual expresso a partir do Escore de Risco de Framingham. HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase da resistência insulínica. γ-GT: gama-glutamiltransferase. AST: aspartato aminotransferase. ALT: alanina aminotransferase. Teste t dependente ou teste de Wilcoxon. *: diferença estatística. p<0,05.

Tabela Suplementar 7. Efeito de 10 semanas do "Mexa-Se Pró-Saúde" nos indicadores laboratoriais de todos os ingressantes.

	Geral(n=567)		Evolução(melhora)	p
	Basal	Após 10 semanas		
Comorbidades	n(%)	n(%)		
DHGNA(IGH$\geq$60)	170(30,0)	124(21,9)*	46/170(27,0%)	0,03
Obesidade (IMC>30kg/m²)	228(40,2)	158(27,9)*	70/228(30,7%)	0,01
Obesidade Abdominal(CA: ♀>88cm;♂>102cm)	438(77,2)	325(57,3)*	113/438(25,8%)	0,03
SM(>3 c.a.)	222(39,1)	178(31,4)	44/222(19,8%)	0,06
DM2(glicose>126mg/dL)	51(9,0)	35(6,2)*	16/51(31,4%)	0,01
IAP				
Baixo risco(<0,11)	245(43,2)	342(60,3)*	97/245(39,6%)	<0,001
Moderado risco(0,11-0,24)	291(51,3)	210(37,0)*	81/291(27,8%)	0,03
Elevado risco(>0,24)	31(5,4)	15(2,6)*	16/31(51,6%)	<0,001
Risco de DAC				
Baixo risco(<10%)	364(64,2)	309(54,5)	55/364(15,1%)	0,08
Moderado risco(10%-20%)	178(31,4)	133(23,4)*	45/178(25,3%)	0,04
Elevado risco(>20%)	25(4,4)	15(2,6)*	10/25(40,0%)	<0,001

IMC: Índice de Massa Corporal. Ob. Abdominal: obesidade abdominal expressa pela circunferência abdominal. SM: Síndrome Metabólica. DM2: Diabetes Mellitus tipo 2. Framingham: Escore de Risco de Framingham expresso em pontos. IAP: Índice Aterogênico Plasmático. DAC: doença arterial coronariana. Risco de DAC: percentual expresso a partir do Escore de Risco de Framingham. Teste de Qui-Quadrado(X²). *: diferença estatística. p<0,05.

Tabela Suplementar 8. Variação (Δ) e percentual de aumento/redução dos indicadores de composição corporal e aptidão física nos grupos: Geral, sem DHGNA e com DHGNA.

Parâmetros	10 semanas do "Mexa-Se Pró-Saúde"			<i>p</i>
	Δ (%) Geral	Δ (%) sem DHGNA	Δ (%) com DHGNA	
Peso(kg)	-2,9(3,2)	-1,4(1,7)	-3,2(3,4)*	0,04
IMC(kg/m ²)	-1,2(3,6)	-0,8(2,4)	-1,4(3,9)	0,09
CA(cm)	-2,9(2,8)	-2,4(2,3)	-2,6(2,5)	0,92
Massa Muscular(kg)	1,1(4,5)	1,2(5,2)	1,1(4,7)	0,58
Massa Muscular(%)	1,0(3,8)	0,9(3,3)	1,0(3,8)	0,95
IMM(kg/m ²)	0,9(12,3)	0,9(10,0)	0,6(7,6)	0,09
NAF(min/sem)	385,2(51,2)	445,8(55,0)	482,5(67,6)	0,44
VO _{2máx} (mL/kg/min)	2,2(7,6)	2,0(7,2)	2,3(8,4)	0,20
Tempo de esteira(s)	163,4(31,5)	157,9(27,7)	164,8(35,9)	0,76

Δ : final subtraído do inicial. %: variação em percentual de aumento ou redução. IMC: Índice de Massa Corporal. CA: circunferência abdominal. IMM: Índice de Massa Muscular. IAS: Índice de Alimentação Saudável. NAF: nível de atividade física. VO_{2máx}: consumo máximo de oxigênio. TE: tempo de esteira. Teste *t* independente: comparações entre os Δ dos grupos "sem DHGNA" e "com DHGNA". *: diferença estatística. *p*<0,05.

Tabela Suplementar 9. Variação (Δ) e percentual de aumento/redução dos indicadores dietéticos nos grupos: Geral, sem DHGNA e com DHGNA.

Parâmetros	10 semanas do "Mexa-Se Pró-Saúde"			p
	Δ (%) Geral	Δ (%) sem DHGNA	Δ (%) com DHGNA	
IAS(pontos)	7,2(8,7)	5,7(6,5)	6,9(8,4)	0,09
ICT(kcal)	-189,6(11,0)	-233,5(13,8)	-281,1(14,9)	0,64
Carboidrato(g)	-13,6(5,4)	-11,4(4,5)	-15,3(5,7)*	0,04
Carboidrato(%)	-6,3(11,1)	-6,6(11,4)	-8,4(14,9)	0,21
Açúcar total(g)	-3,9(4,7)	-3,7(4,5)	-4,5(5,2)	0,19
Frutose(g)	-2,0(16,8)	-1,6(13,6)	-2,5(19,5)	0,18
Proteína(g)	2,4(2,8)	3,2(3,5)	3,2(3,8)	0,79
Proteína(%)	2,4(10,8)	3,8(16,5)	2,4(11,4)	0,19
Gorduras Totais(g)	-3,9(5,9)	-2,9(5,6)	-4,2(8,3)	0,15
Gorduras Totais(%)	-3,5(7,1)	-2(6,9)	-2,8(9,1)	0,29
Gordura saturada(g)	-2,5(16,1)	-2(13,1)	-3,1(17,0)	0,12
Gordura saturada(%)	-3,5(29,1)	-3,6(31,3)	-2,9(23,0)	0,22
MUFA(g)	-2,3(13,3)	-3,1(16,4)	-2,8(16,6)	0,56
MUFA(%)	-2,3(18,4)	-1,9(13,9)	-2,3(19,3)	0,63
PUFA(g)	3,3(66,0)	3,1(51,1)	2,7(60,0)	0,43
PUFA(%)	2,7(39,7)	2,3(30,5)	2,6(43,3)	0,72
Fibras totais(g)	4,4(32,1)	4,2(22,0)	4,1(32,8)	0,87
Fibras solúveis(g)	3,4(85,0)	3(69,8)	2,9(78,4)	0,78
Fibras insolúveis(g)	1,5(16,7)	2,5(25,4)	1,2(13,6)*	0,04
Lipotrópicos dietéticos				
Metionina(mg)	345,0(15,9)	338,5(14,9)	348,4(23,1)	0,29
Colina total(mg)	102,7(16,0)	115,4(16,9)	94,3(16,0)	0,40
Fosfatidilcolina(mg)	84,6(21,1)	55,5(13,5)	114,7(29,6)*	0,04
Colina livre(mg)	35,2(14,6)	35,9(13,5)	34,7(16,1)	0,78
Betaína(mg)	15,1(19,3)	13,1(14,9)	14,4(19,1)	0,32

Δ : final subtraído do inicial. %: variação em percentual de aumento ou redução. IAS: Índice de Alimentação Saudável. ICT: ingestão calórica total. MUFA: gordura monoinsaturada. PUFA: gordura poli-insaturada. Teste *t* independente: comparações entre os Δ dos grupos "sem DHGNA" e "com DHGNA". *: diferença estatística. $p < 0,05$.

Tabela Suplementar 10. Variação (Δ) e percentual de aumento/redução dos indicadores laboratoriais nos grupos: Geral, sem DHGNA e com DHGNA.

Parâmetros	10 semanas do "Mexa-Se Pró-Saúde"			p
	Δ (%) Geral	Δ (%) sem DHGNA	Δ (%) com DHGNA	
Glicose(mg/dL)	-7,9(7,4)	-6,0(5,8)	-6,4(5,6)	0,80
Insulina(μ U/mL)	-2,4(20,3)	-2,2(22,1)	-2,7(18)	0,93
HOMA-IR	-1,5(30,0)	-1,5(34,5)	-1,4(22,2)	0,86
CT(mg/dL)	-15,4(7,5)	-14,3(6,9)	-6,8(3,1)*	0,04
TG(mg/dL)	-16,7(11,1)	-7,2(4,9)	-37,4(19,9)*	<0,001
HDL-c(mg/dL)	4,0(8,8)	4,8(9,8)	3,3(7,4)	0,17
LDL-c(mg/dL)	-6,7(5,2)	-8,8(5,7)	-3,7(2,7)	0,28
γ -GT(U/L)	-7,8(16,8)	-4,7(9,5)	-24,2(35,5)*	<0,001
AST(U/L)	-8,9(18,5)	-3,6(8,2)	-28,5(48,7)*	<0,001
ALT(U/L)	-7,1(16,7)	-2,9(6,5)	-33,1(48,4)*	<0,001
Ácido úrico(mg/dL)	0,4(9)	0,3(6,7)	0,5(12,2)	0,08
Albumina(g/dL)	0,0(0,0)	0,0(0,0)	0,1(2,4)*	<0,001
Plaquetas($\times 10^9$ /L)	-2,9(1,4)	-2,7(1,5)	-8,5(3,9)*	<0,001
IGH	-9,9(18,9)	-4,2(10,4)	-13,7(16,7)*	<0,001
IFH	-44,8(3,2)	-49,6(3,8)	-71,9(5,2)	0,10
PCR-us(mg/dL)	-0,22(41,5)	-0,24(47,9)	-0,21(23,8)	0,49
IAP	-0,03(30,0)	-0,03(48,9)	-0,04(26,7)	0,91
Framingham	-0,5(8,8)	-0,3(4,8)	-1,0(14,9)*	0,01
Risco de DAC(%)	-2,6(22,6)	-2,7(34,6)	-2,3(16,2)	0,73

Δ : final subtraído do inicial. %: variação em percentual de aumento ou redução. HOMA-IR: modelo homeostático de resistência insulínica. CT: colesterol total. TG: triacilglicerol. γ -GT: gama-glutamilttransferase. AST: aspartato aminotransferase. ALT: alanina aminotransferase. PCR-us: proteína C-reativa ultra-sensível. IGH: Índice de Gordura Hepática. IFH: Índice de Fibrose Hepática. Framingham: Escore de Risco de Framingham expresso em pontos. IAP: Índice Aterogênico Plasmático. DAC: doença arterial coronariana. Risco de DAC: percentual expresso a partir do Escore de Risco de Framingham. *: diferença estatística. Teste *t* independente: comparações entre os Δ dos grupos "sem DHGNA" e "com DHGNA". $p < 0,05$.

Tabela Suplementar 11. Variação (Δ) e percentual de melhora das comorbidades nos grupos: Geral, sem DHGNA e com DHGNA.

Comorbidades	10 semanas do "Mexa-Se Pró-Saúde"			p
	Δ Geral	Δ sem DHGNA	Δ com DHGNA	
Obesidade(IMC$\geq$30,0kg/m²)	30,7	36,2	31,2	0,89
Obesidade Abdominal(CA: ♀>88cm;♂>102cm)	25,8	27,2	23,7	0,64
SM(>3 c.a.)	19,8	19,7	19,8	0,72
DM2(glicose>126mg/dL)	31,4	45,5	27,5	0,09
IAP				
Baixo risco(<0,11)	39,6	36,7	52,0	0,19
Moderado risco(0,11-0,24)	27,8	25,1	39,1	0,21
Elevado risco(>0,24)	51,6	62,5	46,2	0,13
Risco de DAC				
Baixo risco(<10%)	15,1	10,0	35,5*	0,01
Moderado risco(10%-20%)	25,3	19,8	42,1	0,05
Elevado risco(>20%)	40,0	50,0	45,0	0,81

Δ : prevalência final subtraído do inicial. %: variação em percentual de melhora. IMC: Índice de Massa Corporal. Ob. Abdominal: obesidade abdominal expressa pela circunferência abdominal. SM: Síndrome Metabólica. SM: presença de 3 ou mais componentes alterados. DM2: Diabetes Mellitus tipo 2. Framingham: Escore de Risco de Framingham expresso em pontos. IAP: Índice Aterogênico Plasmático. DAC: doença arterial coronariana. Risco de DAC: percentual expresso a partir do Escore de Risco de Framingham. Teste de Qui-Quadrado (χ^2). Comparações entre os grupos Δ sem DHGNA e Δ com DHGNA. *: diferença estatística. $p<0,05$.

Tabela Suplementar 12. Correlação de Pearson ou Spearman entre IGH e TMAO com as co-variáveis em momento basal (ingressantes) dos indivíduos com DHGNA.

Parâmetros	IGH		Parâmetros	TMAO	
	<i>r</i>	<i>p</i>		<i>r</i>	<i>p</i>
TMAO($\mu\text{mol/L}$)	0,93	<0,001	IGH	0,93	<0,001
LBP($\mu\text{g/mL}$)	0,90	<0,001	IAP	0,91	<0,001
CA(cm)	0,82	<0,001	Risco de DAC(%)	0,86	<0,001
IMC(kg/m^2)	0,79	<0,001	LBP($\mu\text{g/mL}$)	0,86	<0,001
IAP	0,79	<0,001	Homocisteína($\mu\text{mol/L}$)	0,83	<0,001
PCR-us(mg/dL)	0,78	<0,001	MDA($\mu\text{mol/L}$)	0,81	<0,001
γ -GT(U/L)	0,77	<0,001	Framingham(pontos)	0,78	<0,001
MDA($\mu\text{mol/L}$)	0,76	<0,001	CA(cm)	0,75	<0,001
Risco de DAC(%)	0,75	<0,001	IMC(kg/m^2)	0,73	<0,001
Homocisteína($\mu\text{mol/L}$)	0,74	<0,001	Fetuína-A($\mu\text{g/mL}$)	0,63	<0,001
ALT(U/L)	0,68	<0,001	PCR-us(mg/dL)	0,63	<0,001
GSSG($\mu\text{mol/L}$)	0,67	<0,001	GSSG($\mu\text{mol/L}$)	0,57	0,01
HOMA-IR	0,64	<0,001	IFH	0,52	0,02
AST(U/L)	0,63	<0,001	Colina($\mu\text{mol/L}$)	0,45	0,02
Framingham(pontos)	0,63	<0,001	AST(U/L)	0,42	0,03
Fetuína-A($\mu\text{g/mL}$)	0,56	0,01	ALT(U/L)	0,41	0,03
IFH	0,52	0,01	Betaína($\mu\text{mol/L}$)	0,39	0,03
Colina($\mu\text{mol/L}$)	0,28	0,11	γ -GT(U/L)	0,39	0,03
Betaína($\mu\text{mol/L}$)	0,23	0,20	HOMA-IR	0,32	0,05
Ácido úrico(mg/dL)	-0,06	0,87	Ácido úrico(mg/dL)	-0,05	0,91
Folato(ng/mL)	-0,22	0,41	Albumina(g/dL)	-0,31	0,07
Metionina($\mu\text{mol/L}$)	-0,29	0,06	Folato(ng/mL)	-0,36	0,04
Cisteína($\mu\text{mol/L}$)	-0,53	0,02	Metionina($\mu\text{mol/L}$)	-0,37	0,04
Albumina(g/dL)	-0,59	<0,001	Cisteína($\mu\text{mol/L}$)	-0,42	0,04
GSH/GSSG	-0,62	<0,001	GSH/GSSG	-0,58	0,01
GSH($\mu\text{mol/L}$)	-0,65	<0,001	GSH($\mu\text{mol/L}$)	-0,60	<0,001
Glutathiona total($\mu\text{mol/L}$)	-0,69	<0,001	Glutathiona($\mu\text{mol/L}$)	-0,62	<0,001

IMC: Índice de Massa Corporal. CA: circunferência abdominal. HOMA-IR: modelo homeostático de resistência insulínica. γ -GT: gama-glutamilttransferase. AST: aspartato aminotransferase. ALT: alanina aminotransferase. TMAO: N-óxido trimetilamina. PCR-us: proteína C-reativa ultra-sensível. LBP: proteína ligadora de lipopolissacarídeo. IGH: Índice de Gordura Hepática. GSH: glutathiona reduzida. GSSG: glutathiona oxidada. GSH/GSSG: razão glutathiona reduzida/glutathiona oxidada. IFH: Índice de Fibrose Hepática. Framingham: Escore de Risco de Framingham expresso em pontos. IAP: Índice Aterogênico Plasmático. DAC: doença arterial coronariana. Risco de DAC: percentual expresso a partir do Escore de Risco de Framingham. Correlação de Pearson ou Spearman (dependendo da normalidade): valor de *r*. *p*<0,05.

Tabela Suplementar 13. Correlações de Pearson ou Spearman entre IAP e DAC e com as co-variáveis em momento basal (ingressantes) dos indivíduos com DHGNA.

Parâmetros	IAP		Parâmetros	DAC	
	<i>r</i>	<i>p</i>		<i>r</i>	<i>p</i>
Risco de DAC(%)	0,92	<0,001	Framingham(pontos)	0,97	<0,001
TMAO($\mu\text{mol/L}$)	0,90	<0,001	IAP	0,92	<0,001
IGH	0,79	<0,001	TMAO($\mu\text{mol/L}$)	0,87	<0,001
Homocisteína($\mu\text{mol/L}$)	0,72	<0,001	IGH	0,78	<0,001
PCR-u (mg/dL)	0,70	<0,001	Homocisteína($\mu\text{mol/L}$)	0,75	<0,001
LBP($\mu\text{g/mL}$)	0,63	<0,001	PCR-us (mg/dL)	0,68	<0,001
Fetuína-A($\mu\text{g/mL}$)	0,61	<0,001	LBP($\mu\text{g/mL}$)	0,61	<0,001
CA(cm)	0,56	0,01	Fetuína-A($\mu\text{g/mL}$)	0,58	0,01
Framingham(pontos)	0,56	0,01	MDA($\mu\text{mol/L}$)	0,58	0,01
MDA($\mu\text{mol/L}$)	0,55	0,01	GSSG($\mu\text{mol/L}$)	0,54	0,01
IMC(kg/m^2)	0,54	0,01	CA(cm)	0,53	0,01
HOMA-IR	0,54	0,01	IMC(kg/m^2)	0,51	0,01
GSSG($\mu\text{mol/L}$)	0,51	0,01	HOMA-IR	0,50	0,01
AST(U/L)	0,38	0,08	AST(U/L)	0,33	0,16
ALT(U/L)	0,35	0,10	γ -GT(U/L)	0,32	0,14
γ -GT(U/L)	0,35	0,17	ALT(U/L)	0,31	0,18
IFH	0,22	0,31	IFH	0,19	0,38
Ácido úrico(mg/dL)	-0,03	0,91	Ácido úrico(mg/dL)	-0,01	0,92
Albumina(g/dL)	-0,11	0,61	Albumina(g/dL)	-0,10	0,56
Cisteína($\mu\text{mol/L}$)	-0,13	0,52	Folato(ng/mL)	-0,12	0,55
Folato(ng/mL)	-0,16	0,46	Cisteína($\mu\text{mol/L}$)	-0,18	0,33
Colina($\mu\text{mol/L}$)	-0,21	0,32	Colina($\mu\text{mol/L}$)	-0,19	0,51
Betaína($\mu\text{mol/L}$)	-0,22	0,37	Betaína($\mu\text{mol/L}$)	-0,20	0,48
Metionina($\mu\text{mol/L}$)	-0,33	0,13	Metionina($\mu\text{mol/L}$)	-0,27	0,30
GSH($\mu\text{mol/L}$)	-0,40	0,04	GSH/GSSG	-0,40	0,04
Glutaciona total($\mu\text{mol/L}$)	-0,41	0,04	GSH($\mu\text{mol/L}$)	-0,42	0,02
GSH/GSSG	-0,42	0,03	Glutaciona($\mu\text{mol/L}$)	-0,43	0,02

IMC: Índice de Massa Corporal. CA: circunferência abdominal. HOMA-IR: modelo homeostático de resistência insulínica. γ -GT: gama-glutamil transferase. AST: aspartato aminotransferase. ALT: alanina aminotransferase. TMAO: N-óxido trimetilamina. PCR-us: proteína C-reativa ultra-sensível. LBP: proteína ligadora de lipopolissacarídeo. IGH: Índice de Gordura Hepática. GSH: glutaciona reduzida. GSSG: glutaciona oxidada. GSH/GSSG: razão glutaciona reduzida/glutaciona oxidada. IFH: Índice de Fibrose Hepática. Framingham: Escore de Risco de Framingham expresso em pontos. IAP: Índice Aterogênico Plasmático. DAC: doença arterial coronariana. Risco de DAC: percentual expresso a partir do Escore de Risco de Framingham. Correlação de Pearson ou Spearman (dependendo da normalidade): valor de *r*. *p*<0,05.

Tabela Suplementar 14. Variação (Δ) e percentual de aumento/redução dos indicadores laboratoriais nos indivíduos com DHGNA. Análise de regressão múltipla analisando a variação das co-variáveis e o potencial de influência nas reduções do IGH em resposta ao MEV.

Parâmetros	DHGNA (n=170)	IGH	
	10 semanas do MEV	$R^2=0,76$	
	$\Delta(\%)$ com DHGNA	β	p
GSH($\mu\text{mol/L}$)	1,7(29,3)	0,64	<0,001
Glutathiona total($\mu\text{mol/L}$)	1,6(24,2)	0,61	<0,001
GSH/GSSG	1,9(25)	0,61	<0,001
Cisteína($\mu\text{mol/L}$)	81,9(26,8)	0,44	0,04
Metionina($\mu\text{mol/L}$)	3,0(17,3)	0,31	0,14
Ácido úrico(mg/dL)	0,5(12,2)	0,19	0,31
Folato(ng/mL)	0,4(3,6)	0,11	0,30
Albumina(g/dL)	0,1(2,4)	0,01	0,96
Betaína($\mu\text{mol/L}$)	-2,1(6,0)	-0,16	0,32
Colina($\mu\text{mol/L}$)	-0,4(5,6)	-0,18	0,26
ALT(U/L)	-33,1(48,5)	-0,34	0,09
AST(U/L)	-28,5(48,7)	-0,38	0,07
HOMA-IR	-1,4(22,6)	-0,46	0,03
PCR-us(mg/dL)	-0,2(23,9)	-0,53	0,01
Homocisteína($\mu\text{mol/L}$)	-3,3(22,8)	-0,55	0,01
GSSG($\mu\text{mol/L}$)	-0,1(14,3)	-0,59	<0,001
MDA($\mu\text{mol/L}$)	-0,2(25)	-0,66	<0,001
Fetuína-A($\mu\text{g/mL}$)	-554,6(28,1)	-0,69	<0,001
γ -GT(mg/dL)	-24,2(35,5)	-0,72	<0,001
LBP($\mu\text{g/mL}$)	-1,5(20,8)	-0,77	<0,001
TMAO($\mu\text{mol/L}$)	-2,7(27,6)	-0,78	<0,001
CA(cm)	-2,6(2,5)	-0,82	<0,001
IMC(kg/m ²)	-1,4(3,9)	-0,84	<0,001
TG(mg/dL)	-37,4(19,9)	-0,89	<0,001

Δ : final subtraído do inicial. %: variação em percentual de aumento ou redução. LBP: proteína ligadora de lipopolissacarídeo. TMAO: N-óxido trimetilamina. GSH/GSSG: razão glutathiona reduzida/glutathiona oxidada. MDA: malondialdeído. β : potencial de influência de cada variável sobre o IGH. R^2 : percentual de influência nas alterações do IGH. $p<0,05$.