

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora,
o texto completo desta tese será
disponibilizado somente a partir
de 28/06/2026



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Câmpus de São José do Rio Preto

Maria Fernanda Lopes Ferreira

**Análises metabólica do efeito do exercício físico em indivíduos com
esteatose hepática**

São José do Rio Preto
2024

Maria Fernanda Lopes Ferreira

**Análises metabólica do efeito do exercício físico em indivíduos com
esteatose hepática**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biofísica Molecular do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto como parte dos requisitos para obtenção do Título de Doutora.

Financiadora: CAPES – Demanda Social
Proc. 88882.434372/2019-01

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Fatima Pereira de Souza
Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Andres Fossey
Coorientador: Prof. Dr. Ícaro Putinhon Caruso

São José do Rio Preto
2024

F383a	<p>Ferreira, Maria Fernanda Lopes</p> <p>Análises metabólica do efeito do exercício físico em indivíduos com esteatose hepática / Maria Fernanda Lopes Ferreira. -- São José do Rio Preto, 2024</p> <p>147 p.</p> <p>Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto</p> <p>Orientadora: Fatima Pereira de Souza</p> <p>Coorientador: Marcelo Andres Fossey</p> <p>1. Esteatose hepática não alcoólica. 2. Exercício físico. 3. Metabólica. I. Título.</p>
-------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto

Maria Fernanda Lopes Ferreira

**Análises metabólica do efeito do exercício físico em indivíduos com
esteatose hepática**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biofísica Molecular do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto como parte dos requisitos para obtenção do Título de Doutora.

Financiadora: CAPES – Demanda Social
Proc. 88882.434372/2019-01

Comissão Examinadora

Prof^ª. Dr^ª. Fatima Pereira de Souza
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto
Orientadora

Prof. Dr. Alexandre Tanimoto
UNINOVE – Universidade Nove de Julho

Prof^ª. Dr^ª. Flávia Cristina Rodrigues Lisoni
UNESP – Câmpus de Ilha Solteira

Prof^ª. Dr^ª. Ana Lucia Barreto
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto

Prof^ª. Dr^ª. Madileine Francely Americo
UFMT – Câmpus de Araguaia

São José do Rio Preto
28 de Junho de 2024

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família, em especial aos meus pais Shirley e Orlando que sempre me deram todo apoio e a base para um bom caráter. Dedico também ao meu namorado Glauber e aos meus amigos que me motivam a seguir em frente e superar os obstáculos que me possibilitam crescer.

EPÍGRAFE

“A menos que modifiquemos à nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo”

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que me ilumina e me garante a vitória em todas as lutas. Sou eternamente grata aos diretores, colegas, professores, participantes do projeto, meus pais e meu namorado, que permitiram que este trabalho fosse realizado.

Minha gratidão também aos professores do Laboratório de Centro Multiusuário de Inovação Biomolecular (CMBI) da UNESP, em especial ao Prof. Dr. Ícaro Putinhon Caruso, Prof. Dr. Marcelo Andres Fossey, Jessica Maróstica, e Jeferson Busso por dividir e conquistar conhecimentos juntos, e pela disposição em me ajudar sempre.

Em especial, gostaria de expressar meus agradecimentos ao Dr. Fabio R. de Moraes e ao Especialista Igor Salvioni pelo suporte fornecido durante a fase experimental. Suas contribuições foram essenciais para a finalização deste trabalho.

Agradeço muito à equipe do Laboratório CMBI e Programa de Pós-graduação em Biofísica Molecular, aos meus colegas de sala pela união, apoio e companheirismo e aos professores pelos ensinamentos.

Agradeço a todos os meus alunos, que diariamente me ensinam que o exercício físico e o esporte sempre valem a pena e que todos, independentemente da dificuldade, conseguem aprender, recebendo, assim, todos os benefícios por isso.

Agradeço imensamente à minha orientadora Prof^ª. Dr^ª. Fatima Pereira de Souza, por me aceitar, acreditar em mim e, de maneira acolhedora, me permitir desbravar o mundo da pesquisa científica, respeitando meu conhecimento, meus limites e meus objetivos.

Reitero meus votos de agradecimentos à banca examinadora da qualificação: Prof^ª. Dr^ª. Gislane Lelis Vilela de Oliveira, Prof^ª. Dr^ª. Madileine Francely Americo, Prof^ª. Dr^ª. Lilian Castiglioni, Prof^ª. Dr^ª. Celia Regina Nogueira e Prof^ª. Dr^ª. Fatima Pereira de Souza.

Por fim, sou imensamente grata à banca examinadora da defesa: Prof^ª. Dr^ª. Fatima Pereira de Souza, Prof^ª. Dr^ª. Flávia Cristina Rodrigues Lisoni, Prof^ª. Dr^ª. Madileine Francely Americo, Prof. Dr Alexandre Tanimoto, Prof^ª. Dr^ª. Lilian Castiglioni, Prof^ª. Dr^ª. Celia Regina Nogueira, Prof^ª. Dr^ª. Celia Regina Nogueira, Prof^ª. Dr^ª. Ana Lucia Barreto.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES), sob o processo nº 88882.434372/2019-01.

RESUMO

A doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica (DHGDM) é uma crescente causa de doença hepática crônica, multifatorial e associada à epidemia de obesidade em curso. A sua prevalência global está estimada em 25%, dessa forma, a modificação do estilo de vida é, hoje, aceita como a primeira linha para seu tratamento, já que o exercício físico pode ajudar a reduzir o risco de sua progressão. O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar os efeitos do exercício físico em pessoas com a doença hepática gordurosa não alcoólica, verificando dados antropométricos, qualidade de vida e metabólitos presente na urina. Participaram desse estudo 81 pessoas com e sem o diagnóstico da doença estudada, sendo divididos em 4 Grupos: Grupo 1, sem esteatose e praticante de atividade física; Grupo 2, sem esteatose e sedentário; Grupo 3, com esteatose e praticante de atividade física; e Grupo 4, com esteatose e sedentário. Os participantes foram avaliados em três períodos diferentes: no início do estudo; 06 e 12 meses após. Durante tais avaliações foram aferidas as medidas corporais e aplicados os questionários de Qualidade de vida e de Frequência Alimentar; foram coletadas amostras de urina e aplicados exercícios físicos para o Grupo 1 e 3. Os resultados obtidos mostraram que o Grupo 03, com esteatose e praticante de atividades físicas, comparado ao Grupo 04, também com esteatose, porém, sedentários, apresentou melhores resultados, com os seguintes valores de P: 0,009 (Peso Corporal); 0,001(IMC); 0,028 (RCQ) e 0,0002 (Circunferência Abdominal). Quanto aos resultados, foi possível constatar ainda uma melhora na qualidade de vida dos participantes e mudança na frequência do consumo de alimentos que agravam tal doença hepática. Os resultados obtidos das amostras de urina também mostraram uma diferença entre os Grupos estudados quanto aos metabólitos fenilalanina, anserina, trigonelina, glicina, lactato, dimetilamina, creatina fosfato e creatina, evidenciando que o exercício físico pode propiciar a melhora nas vias envolvidas no processo de inflamação. O estudo mostrou também um efeito positivo e significativo para os dados antropométricos, de qualidade de vida, de frequência alimentar e das mudanças nos metabólitos, confirmando a importância e a necessidade da prática de exercício físico como parte do tratamento dessa doença.

Palavras-chave: Exercício físico. Fígado Gorduroso. Antropometria. Metabolômica.

ABSTRACT

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a growing cause of chronic liver disease, is multifactorial, and is associated with the ongoing obesity epidemic. Its global prevalence is estimated at 25%, therefore, lifestyle modification is now accepted as the first line of treatment for its treatment, as physical exercise can help reduce the risk of its progression. The objective of this study was to evaluate and compare the effects of physical exercise in people with non-alcoholic fatty liver disease, checking anthropometric, quality of life and metabolic data present in urine. 81 people with and without a diagnosis of the disease studied participated in this study, being divided into 4 groups: Group 1, without steatosis and practicing physical activity; Group 2, without steatosis and sedentary; Group 3, with steatosis and practicing physical activity; and Group 4, with steatosis and sedentary. Participants were assessed at three different periods: at the beginning of the study; 06 and 12 months later. During these assessments, body measurements were taken and the Quality of Life and Food Frequency questionnaires were applied; urine samples were collected, and physical exercises were applied to groups 1 and 3. The results collected demonstrated that Group 03, with steatosis and practicing physical activities, compared to Group 04, also with steatosis, but sedentary, presented better results, with the following P values: 0.009 (Body Weight); 0.001(BMI); 0.028 (WHR) and 0.0002 (Abdominal Circumference). Regarding the results, it was also possible to observe an improvement in the quality of life of the participants and a change in the frequency of consumption of foods that aggravate this liver disease. The urine samples also revealed a difference between the groups studied in terms of metabolites, highlighting the theory that physical exercise has the ability to improve the pathways involved in the inflammation process. The study also showed a positive and significant effect on anthropometric data, quality of life and eating frequency, confirming the extreme importance and urgent need for physical exercise as part of the treatment of this disease.

Keywords: Exercise. Fatty Liver. Anthropometry. Metabolomics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Comparação da diferença do peso corporal no início e no final da coleta dos Grupos ativos 1 sem DHGNA com o Grupo 3 com DHGNA.	50
Figura 2: Comparação da diferença do início e do final da coleta para o peso corporal dos Grupos sedentários 2 sem DHGNA e o Grupo 4 com DHGNA.	50
Figura 3: Comparação da diferença do início e do final da coleta para o peso corporal dos Grupos 3 com DHGNA ativos e o Grupo 4 com DHGNA sedentários.	51
Figura 4: Comparação da diferença do início e do final da coleta para do IMC do Grupo 1 ativo sem DHGNA e o Grupo 3 com DHGNA.	52
Figura 5: Comparação da diferença do início e do final da coleta para do IMC do Grupo ativo 2 sem DHGNA sedentários e o Grupo 4 com DHGNA ativo.	52
Figura 6: Comparação da diferença do início e do final da coleta para do IMC do Grupo 3 com DHGNA ativo e o Grupo 4 com DHGNA sedentário.	53
Figura 7: Comparação da diferença do início e do final da coleta para a circunferência abdominal dos Grupos 1 ativos sem DHGNA e o Grupo 3 com DHGNA.	53
Figura 8: Comparação da diferença do início e do final da coleta para a circunferência abdominal do Grupo 2 com DHGNA ativo e o Grupo 4 com DHGNA sedentário.	54
Figura 9: Comparação da diferença do início e do final da coleta para a circunferência abdominal do Grupo 3 com DHGNA ativo e o Grupo 4 com DHGNA sedentário.	54
Figura 10: Diferença do percentual de gordura entre os Grupos com esteatose, o Grupo 3 ativo e o Grupo 4 sedentários.	55
Figura 11: Diferença do início ao final da Capacidade Física entre o Grupo 1 ativo sem esteatose e o Grupo 3 ativo com esteatose.	59
Figura 12: Diferença do início ao final da Limitação Física entre o Grupo 2 sem esteatose e o Grupo 4 com esteatose, ambos sedentários.	59
Gráfico 13: Mostra a diferença do início ao final da Limitação Física entre o Grupo 3 ativo com esteatose e o Grupo 4 sedentários com esteatose.	60
Figura 14: Avaliação da diferença do perfil metabólico entre os grupos 1 e 2 pelas técnicas de PCA (A) e sPLS-DA (B). A técnica de PCA mostra grande sobreposição entre os grupos, enquanto que a técnica de sPLS-DA indica uma tendência de separação, com maior evidência na coleta 2.	63
Figura 15: Desempenho de classificação do algoritmo <i>Random Forest</i> para diferenciar os grupos 1 e 2 na primeira e segunda coleta. O desempenho na segunda coleta foi superior, indicando que a diferença do perfil metabólico aumentou ao longo das coletas.	64
Figura 16: Avaliação da diferença do perfil metabólico entre os grupos 1 e 3 pelas técnicas de PCA (A) e sPLS-DA (B).	65
Figura 17: Avaliação da diferença do perfil metabólico entre os grupos 1 e 4 pelas técnicas de PCA (A) e sPLS-DA (B).	66
Figura: Avaliação da diferença do perfil metabólico entre os grupos 2 e 3 pelas técnicas de PCA (A) e sPLS-DA (B).	67

Figura 19: Avaliação da diferença do perfil metabólico entre os grupos 2 e 4 pelas técnicas de PCA e sPLS-DA. **67**

Figura 20: Avaliação da diferença do perfil metabólico entre os grupos 3 e 4 pelas técnicas de PCA e sPLS-DA. **68**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Número de amostras que foram coletadas em espectrômetro de RMN.	39
Tabela 2: Distribuição do gênero dos participantes em cada Grupo e InterGrupos.	43
Tabela 3: Análise do Teste Qui-Quadrado InterGrupo para sexo.	43
Tabela 4: Análise da idade dos participantes de cada Grupo.	43
Tabela 5: Análise dos participantes nos níveis socioeconômico de cada Grupo e interGrupos.	44
Tabela 6: Análise do Teste Qui-Quadrado para o nível socioeconômico InterGrupos.	44
Tabela 7: Distribuição da escolaridade dos participantes.	44
Tabela 8: Distribuição da ocupação dos participantes de cada Grupo e interGrupo.	45
Tabela 9: Análise do Teste Qui-Quadrado Para A Situação Ocupacional InterGrupos.	45
Tabela 10: Análise descritiva das três coletas para cada Grupo das medidas antropométricas.	48
Tabela 11: Análise de variância IntraGrupo medidas antropométricas.	49
Tabela 12: Análise IntraGrupo de cada domínio do SF-36 para cada Grupo.	57
Tabela 13: Análise InterGrupo para cada domínio das três coletas.	57
Tabela 14: Análise dos domínios do questionário SF-36 para as três coletas de cada Grupo.	58
Tabela 15: Apresenta os metabolitos encontrados na urina, que foram significativos nas análises do grupo 1 e do grupo 3	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACSM	Colégio Americano de Medicina do Esporte
AF	Atividade Física
AICAR	Aminoidazol Carboxamida Ribonucleotídeo
ALT	Alanina Aminotransferase
AMPK	Proteína Quinase Ativada
ANGPT	Angiopietina 4
ANOVA	Análise de Variância
AST	Aspartato
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CMIB	Centro Multiusuário de Inovação Biomolecular
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CRF	Aptidão Cardiorrespiratória
DAMPS	Padrões Moleculares Associados a Danos
DHGDM	Doença Hepática Gordurosa associada a Disfunção Metabólica
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
DNL	Lipogênese de Novo
EHDM	Esteato Hepatite associado a Disfunção Metabólica
EUA	Estados Unidos da América
FFAs	Ácidos Graxos Livres
FGF-21	Fibroblasto Fator 21
FGF21	Fator de Crescimento de Fibroblastos 21
FS-36	Short Form Health Survey-36
G1	Grupo 1

G2	Grupo 2
G3	Grupo 3
G4	Grupo 4
GGT	Gamaglutamiltransferase
GLUT4	Transportador de Glicose 4
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HFD	Dieta Rica em Gordura
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
HSP70	Proteína de choque térmico de 70 kD
HSR	Proteínas de Choque Térmicos
IBILCE	Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas - Câmpus de SJRP/SP
IL-1β	Interleucina
IL- 6	Interleucina-6
IL-10	Células T Reguladoras
IL-1RA	Antagonista do Receptor de Interleucina-1
IMC	Índice De Massa Corporal
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i>
LPL	Atividade Lipase Lipoproteica
LRMN	Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear
M1	Macrófagos 1
M2	Macrófagos 2
MOTS-C	Mitocôndria Modificada-C
NaN3	Azida de sódio, Azida Sódica, Azeto de Sódio, Azoteto de Sódio
NASH	Esteato Hepatite Não Alcoólica
NEFA	Mobilização dos Ácidos Graxos Livres
NF-κB	Transcrição Nuclear Kappa-B

OMS	Organização Mundial de Saúde
pH	Potencial Hidrogeniônico
PNPLA3	Patatin-Like Phospholipase-3
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
QQV	Questionário de Qualidade de Vida
QS	Questionário sociodemográfico
RCQ	Relação Cintura-Quadril
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Teste KS	Teste Kolmogorov-Smirnov
TG	Triglicerídeos
UNESP	Universidade Estadual Paulista
VLDLs	Lipoproteína de Densidade Muito Baixa
VO2 MÁX	Volume de Oxigênio Máximo

LISTA DE SÍMBOLOS

\leq Menor ou Igual

\geq Maior ou Igual

$^{\circ}\text{C}$ Grau Celsius

% Por cento

cm Centímetro

g Gramas

kg quilograma

mg Miligramas

mm Milímetro

n^o Número

μL Amostra de Urina

Th1 Linfócitos T1

Th17 Linfócitos T17

TLR4 Toll-like receptor 4

TNF- α Fator de Necrose Tumoral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
1.1. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA)	22
1.2. Exercício físico e doença hepática gordurosa não alcoólica	25
1.3. Metabolômica da urina por ressonância magnética nuclear	31
2 OBJETIVOS	33
3 MATERIAL E MÉTODO	34
3.1 Participantes	34
3.2 Critérios de exclusão	35
3.3 Questionários	36
3.4 Programa de exercícios físicos	36
3.5 Antropometria	36
3.6 Amostras de urina	37
3.7 Análise estatística	38
3.8 Análise estatística entre os Grupos dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	38
3.9 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	38
3.10 Identificação de Metabólitos	41
4 RESULTADO E DISCUSSÕES	43
4.1 Características Sociodemográficas	43
4.2 Dados antropométricos	46
4.3 Análise comparativa do início ao final da coleta dos dados antropométricos.	49
4.4 Análise da qualidade de vida	56
4.5 Análise comparativa do início ao final da coleta do questionário SF-36	58
4.6 Questionário de frequência alimentar	61
4.7 Análise metabólica por ressonância magnética nuclear	63

4.8 Discussão dos Metabólitos	68
5 CONCLUSÕES	85
REFERÊNCIAS	86
APÊNDICE A - Questionário Sócio-Demográfico	96
APÊNDICE B – Questionário de Frequência Alimentar Adulto	98
APÊNDICE C – Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida - SF-36	99
APÊNDICE D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	102
APÊNDICE E – Instruções Para Coleta de Urina- Mulheres	107
APÊNDICE F – Folha de Rosto de Aprovação do CEP / Plataforma Brasil	108
ANEXO 1 – Análise intraGrupo antropométrica, que passaram no teste de normalidade das médias, desvio padrão, erro padrão, valores máximos e mínimos e o valor de P, dos parâmetros peso corporal, IMC, RCQ, circunferência abdominal e percentual de gordura, para as três análises de cada Grupo.	110
ANEXO 2 - Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Do Peso Corporal Do Grupo 1 e o Grupo 3.	111
ANEXO 3 - Valor De R E O Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Do Peso Corporal Do Grupo 2 e o Grupo 4.	111
ANEXO 4 – Valor De R e O Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Do Peso Corporal Do Grupo 3 e o Grupo 4.	112
ANEXO 5 - Valor De R e o Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Do IMC Do Grupo 1 e o Grupo 3.	112
ANEXO 6 - Valor De R e o Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Do IMC Do Grupo 2 e o Grupo 4.	113
ANEXO 7 - Valor De R e o Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Do IMC Do Grupo 3 e o Grupo 4.	113

ANEXO 8 – Valor De R e o Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Da Circunferência Abdominal Do Grupo 1 e o Grupo 3.	114
ANEXO 9 – Valor De R e o Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Da Circunferência Abdominal Do Grupo 2 e o Grupo 4.	114
ANEXO 10 – Valor De R e o Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Da Circunferência Abdominal Do Grupo 3 Com O Grupo 4.	115
ANEXO 11 – Valor De R e o Resumo Dos Dados Da Média, Diferença De Pontos, Desvio Padrão, Erro Padrão, E Valores Mínimos E Máximos Do Método Kolmogorov E Smirnov Para A Diferença Do Percentual De Gordura Do Grupo 3 Com O Grupo 4.	115
ANEXO 12 - Análise Descritiva Do Questionário De Qualidade De Vida SF-36, Dos Valores Das Médias, O Desvio Padrão, A Variância De Cada Grupo Para Cada Domínio Em Cada Coleta.	116
ANEXO 13 – Dados Da Frequência De Consumo Dos Alimentos Da Análise Descritiva Da Frequência Alimentar, Que Mostra A Frequência De Consumo De Cada Grupo Em Cada Coleta.	118
ANEXO 14 – Dados InterGrupos Do Teste Do Qui-Quadrado E Kappa Para Os Valores Do Qui-Quadrado, Razão De Verossimilhança, Associação Linear Por Linear E As Medidas Simétricas, Medida De Concordância, Para Cada Coleta De Cada Tipo De Alimento.	122
ANEXO 15- Desempenho de classificação do algoritmo <i>Random Forest</i> para diferenciar os grupos 1 e 3 na primeira e segunda coleta. O desempenho na segunda coleta foi superior, indicando que a diferença do perfil metabólico aumentou ao longo das coletas.	134
ANEXO 16 - Desempenho de classificação do algoritmo <i>Random Forest</i> para diferenciar os grupos 1 e 4 na primeira e segunda coleta. O desempenho na segunda coleta foi superior, indicando que a diferença do perfil metabólico aumentou ao longo das coletas.	135
ANEXO 17 - Desempenho de classificação do algoritmo <i>Random Forest</i> para diferenciar os grupos 2 e 3 na primeira e segunda coleta. O desempenho na segunda coleta foi superior, indicando que a diferença do perfil metabólico aumentou ao longo das coletas.	136
ANEXO 18 - Desempenho de classificação do algoritmo <i>Random Forest</i> para diferenciar os grupos 2 e 4 na primeira. O desempenho na segunda coleta foi	137

superior, indicando que a diferença do perfil metabólico aumentou ao longo das coletas.

ANEXO 19 - Desempenho de classificação do algoritmo *Random Forest* para diferenciar os grupos 3 e 4 na primeira. O desempenho na segunda coleta foi superior, indicando que a diferença do perfil metabólico aumentou ao longo das coletas. 138

ARTIGO 1138

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica (DHGDM), anteriormente conhecida como doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma doença multissistêmica caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado. (Rinella, *et al.*, 2023).

Caracterizada pela presença de acúmulo anormal de lipídios nas células do fígado na ausência de consumo significativo de álcool, a DHGDM é uma crescente causa de doença hepática crônica em todo o mundo. Sua prevalência global é estimada em 25%, sendo maior no Sul da Ásia com 33%, Oriente Médio com 32% e na América do Sul com 30%, e a menor prevalência está na África com 13%. Já a prevalência de Esteatose hepática associada a disfunção metabólica (EHDM) varia entre 6% a 18% entre os obesos mórbidos (Park, Lim, e Park, 2022; Tsuchida *et al.*, 2018; Younossi *et al.*, 2018).

Embora a maioria dos pacientes com DHGDM tenham apenas esteatose sem progressão, uma fração considerável desenvolve EHDM, podendo levar à fibrose, de 20% a 40% dos casos; dos quais, 10% podem progredir para cirrose, sendo que entre 1% e 5% desenvolvem Carcinoma Hepatocelular (CHC). Com o aumento da idade, a prevalência eleva, a idade média desse aumento é de 53 anos, mas a condição pode ocorrer em qualquer idade, inclusive durante a infância e adolescência (Tsuchida *et al.*, 2018; Sebastiani *et al.*, 2015; Z. Younossi *et al.*, 2018; Younossi, *et al.*, 2016)

As complicações metabólicas mais graves como, por exemplo, hiperglicemia/diabetes, dislipidemia/síndrome metabólica e hipoadiponectinemia estão associadas ao desenvolvimento de EHDM e de fibrose hepática (Marra & Lotersztajn, 2013; Takahashi & Fukusato, 2014; Thyfault & Rector, 2020), e os fatores ambientais e genéticos interagem diretamente na causa da DHGDM.

Considera-se importante ressaltar que, no Brasil, ainda não há estudos epidemiológicos completos para NASH, com dados sugerindo sua importância no país, como a análise retrospectiva de quase 10 mil exames de ultrassom de abdômen realizados em um hospital privado em São Paulo, na qual foi detectada esteatose hepática em 19,2% dos casos. Importante ressaltar que esse número está muito próximo do estudo de Parise *et al.* (2003), no qual foi constatada 16% de prevalência de NASH na cidade de Salvador. A avaliação de mais de 3 mil executivos, submetidos ao exame de checkup na cidade de São Paulo, identificou que 32% deles eram portadores de esteatose não alcoólica, relacionada à prevalência de síndrome metabólica e obesidade (Parise *et al.*, 2003; Matteoni, L, Boente, L, Leal, 2011).

1.1. Doença Hepática Gordurosa associada a Disfunção Metabólica (DHGDM)

Pessoas com DHGDM apresentam níveis de triglicerídeos e LDL elevados e o HDL reduzido em exames bioquímicos. Nesse sentido, os sinais da doença estão associados a DHGDM e está comumente associado a outras comorbidades metabólicas, incluindo obesidade, dislipidemia, diabetes tipo 2 e hipertensão arterial, apneia obstrutiva do sono, doenças cardiovasculares e doença renal crônica (Guo, *et al.*, 2022; Buzzetti *et al.*, 2016).

Dentro desse contexto, os estudos sugerem que a DHGDM é considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica e está associada a obesidade, a dislipidemia e a diabetes mellitus do tipo 2. A hipótese mais amplamente aceita implica a resistência à insulina como o principal mecanismo que leva ao acúmulo excessivo de triglicerídeos no fígado e o subsequente desenvolvimento de DHG. Quando a esteatose está presente, alguns propuseram que um segundo ataque ou uma lesão oxidativa adicional seria necessária para manifestar o componente necroinflamatório observado na esteato-hepatite. Nesse sentido, deficiência de antioxidantes, ferro hepático, hormônios lipídicos, incluindo leptina, adiponectina e resistina, e bactérias intestinais foram implicadas como prováveis estressores oxidativos (Guo, *et al.*, 2020; Buzzetti *et al.*, 2016).

Também, é importante considerar que existem vários mecanismos para identificar indivíduos com DHGDM e EHDM. Nessa área, a biópsia hepática é o padrão-ouro para o diagnóstico; no entanto, é invasivo e tem um custo elevado, tornando inacessível para uso em larga escala. Considerando, portanto, que avaliar a mudança na DHGNA e EHDM requer que os parâmetros de avaliação sejam em série, para comparação da evolução, tanto positiva quanto negativa (Brunner *et al.*, 2019), a biópsia hepática torna-se inviável nesse contexto.

Contudo, várias tecnologias podem ser utilizadas na identificação da DHGDM, incluindo técnicas de imagem tradicionais como: ultrassom, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética. Patologicamente, a DHGDM é frequentemente classificada pelo escore de atividade da doença. Biomarcadores sanguíneos também são usados, tais como os níveis elevados de aspartato ou de alanina aminotransferase (AST ou ALT), e/ou de Gamaglutamiltransferase (GGT), Bilirrubina total e frações, Fosfatase alcalina, Albumina sérica e Fragmentos de citoqueratina-18. Nesse contexto são igualmente utilizados modelos de diagnóstico, como o DHGDM *Fibrosis Score*, que incorpora vários parâmetros clínicos e de sangue. A tabela abaixo demonstra a pontuação de atividade da doença hepática gordurosa não alcoólica, e sua classificação (Brunner *et al.*, 2019).

Item	Classificação
------	---------------

	0
	1
Esteatose	2
	3
	0
Balonamentos de hepatócitos	1
	2
	0
Inflamação do lóbulo	1
	2
	3

(adaptado de Duseja et al 2015).

Ressaltando que, embora tenham menor sensibilidade e especificidade em comparação às ferramentas baseadas em imagem, tais métodos são válidos. Já a EHDM, por definição, requer a presença de inflamação na histologia hepática e atualmente não pode ser diagnosticada de forma confiável sem o uso de biópsia hepática para identificar a inflamação. (Brunner *et al.*, 2019).

A esteatose hepática está ligada a um balanço energético positivo constante associado à obesidade, à expansão da adiposidade e ao armazenamento ectópico de gordura em tecidos não adiposos. Embora seja indubitável que a maior obesidade esteja correlacionada ao armazenamento de gordura intra-hepática no exame de um grande número de pacientes, o grau de gordura intra-hepática entre indivíduos com o mesmo índice de massa corporal (IMC) varia amplamente. Assim, certos polimorfismos genéticos, tais como *patatin-like phospholipase-3* (PNPLA3), diferenças étnicas parecem desempenhar um papel na prevalência de fígado gorduroso nos EUA, sendo as pessoas hispânicas mais afetados que as brancas (Kure *et al.*, 2019 e Thyfault e Rector, 2020; Welsh et al, 2013).

Desse modo, é possível, portanto, encontrar pacientes que, mesmo com peso nos padrões recomendados pelo OMS, desenvolveram a esteatose hepática. Além disso, o maior armazenamento de gordura intra-hepática nem sempre se correlaciona com resultados patológicos como a resistência à insulina, destacando ainda mais a heterogeneidade dessa condição. Portanto, a composição e as espécies lipídicas presentes no fígado além do acúmulo total de triglicerídeos (TG) são outros fatores de extrema importância a serem considerados (Thyfault e Rector, 2020).

Nessa perspectiva, é possível considerar que a esteatose hepática por ser causada por múltiplos níveis de distúrbios metabólicos, já que o armazenamento ectópico de gordura no fígado não é necessariamente patológico, e pode ter sido concebido como resultante de uma

condição transitória, na qual os ácidos graxos livres (FFAs) aumentam drasticamente. (Thyfault e Rector, 2020 e Kure *et al.*, 2019).

Dessa maneira, a resistência sistêmica à insulina contribui para a esteatose por meio da supressão prejudicada da lipólise do tecido adiposo e na entrega sistêmica de FFAs ao fígado durante o jejum e nas condições pós-absortivas. Nessa sequência, o aumento da entrega de FFAs obriga o fígado a aumentar a esterificação de TG e a oxidação, ou ambos. Nesse sentido, a resistência sistêmica à insulina também está associada à hiperinsulinemia, que leva ao aumento de nova lipogênese (DNL) e da síntese hepática de TG, assim, a insulina promove a lipogênese e inibe a lipólise, e também estimula a síntese de lipoproteínas LDL e da lipoproteína lipase de membrana para facilitar a disponibilidade de ácidos graxos no tecido adiposo para a lipogênese. (Thyfault e Rector, 2020).

Considerando, portanto, que a capacidade de livrar o fígado do excesso de substratos também está comprometida na esteatose hepática, já que o fígado prontamente empacota e exporta TG sistemicamente em lipoproteína de densidade muito baixa (VLDLs). Nesse contexto, várias linhas de evidência mostram que a exportação de TG é comprometida com a esteatose hepática, de modo que a exportação de VLDL-TG se torna saturada, apesar do aumento dos lipídios intra-hepáticos (Arvidsson Kvissberg *et al.*, 2022 e Fabbrini & Magkos, 2015).

Nesse contexto, é possível considerar que, embora o excesso de balanço energético, de fatores sistêmicos hormonais e de substrato aumentem a suscetibilidade à esteatose hepática, os mecanismos celulares específicos do fígado provavelmente também afetam esse risco (Thyfault e Rector, 2020).

O fígado, como um órgão metabólico ativo, tem importantes funções de bioenergia e de desintoxicação xenobiótica (compostos químicos não pertencentes a um organismo), e a interrupção de sua função pode levar a diferentes estados patológicos. Realizando o papel fundamental da rede mitocondrial no metabolismo e na produção de energia celular, na regulação da homeostase iônica e na sinalização redox, bem como na remodelação e na adaptação celular. Dessa forma, é possível concluir que a disfunção das mitocôndrias hepáticas tem uma contribuição importante para o desenvolvimento das doenças hepáticas (Stevanović *et al.*, 2020). Nesse sentido, as mitocôndrias são reconhecidas como importantes fontes e alvos de espécies reativas de oxigênio (ROS) associadas a doenças hepáticas.

A degeneração mitocondrial hepática tem sido associada à morte e à inflamação dos hepatócitos, contribuindo de forma direta para os processos degenerativos. Além de possuir um papel central no metabolismo lipídico celular e no estresse oxidativo, sendo a disfunção da rede

mitocondrial proposta como um dos primeiros eventos ocorridos durante o desenvolvimento da DHGDM (Stevanović *et al.*, 2020).

Dessa maneira, é possível considerar que a incapacidade das mitocôndrias de coordenação dos processos metabólicos subcelulares no fígado resulta na regulação prejudicada do metabolismo lipídico hepático e conseqüentemente no acúmulo de lipídios nos hepatócitos. A perturbação da homeostase da mitocôndria e do retículo endoplasmático que ativa diferentes vias de sinalização relacionadas à progressão da DHGDM leva à sinalização e a alterações metabólicas, como também causa a perda de interações físicas ou funcionais entre essas duas organelas extremamente relevantes e relacionadas ao metabolismo celular (Stevanović *et al.*, 2020; e Arvidsson Kvissberg *et al.*, 2022).

Contudo, as organizações de saúde a defenderem a modificação do estilo de vida, adotando dieta saudável e praticando exercício físico, como base para o tratamento dessa doença. Felizmente, a DHGDM e a EHDM são doenças reversíveis, assim como a fibrose hepática, especialmente antes que a cirrose esteja bem estabelecida. Portanto, o estilo de vida e os hábitos alimentares resultam em uma modificação considerável, seja na prevalência ou na regressão da DHGDM (Choi *et al.*, 2022).

1.2. Exercício físico e doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica

A inflamação desempenha papéis diretos e indiretos no desenvolvimento e na progressão de muitas doenças. A citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral (TNF- α), de interleucina-1 β (IL-1 β) e de interleucina-6 (IL-6), entre outras, providenciam a adiposidade para o sangue e circulam, estimulando a inflamação em tecidos distantes, como as células inflamatórias residentes nas placas de ateroma ou na interferência inicial com a sinalização da insulina no músculo esquelético em relação à inflamação adiposidade a outros tecidos. Nesse sentido, constitui-se como mecanismo importante por ser a chave que liga o aumento da adiposidade a doenças crônicas associadas à inflamação de baixo grau e à obesidade (Miles, Wilson, e Yeoman, 2019; Passos *et al.*, 2015).

Além disso, as alterações no tecido adiposo visceral e subcutâneo aumentam o risco de inflamação de baixo grau, sendo o tecido adiposo visceral normalmente de maior atividade inflamatória do que o subcutâneo. Dessa forma, o aumento do tamanho dos adipócitos pode induzir à disfunção tecidual potencialmente desencadeada pelo estresse ao retículo endoplasmático, causado pelo grande volume celular, provocando a disfunção e a produção de proteínas que atuam como Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMPs). Estimulando, dessa maneira, o acúmulo de macrófagos 1 (M1), bem como o de linfócitos T (Th1 e Th17),

criando assim uma inflamação local, que contribui para que sejam alcançados os níveis de inflamação sistêmica. É possível concluir, portanto, que indivíduos com elevado tecido adiposo subcutâneo ou circunferência abdominal possuem níveis mais elevados de biomarcadores de inflamação de combinação, que são a citocina receptores solúveis, e da citocina de proteína na fase aguda. (Miles, Wilson, e Yeoman, 2019.)

Torna-se imprescindível ressaltar que o exercício físico já é conhecido como um modulador do estado inflamatório, amplamente recomendado como ferramenta na prevenção e no tratamento de doenças inflamatórias relacionadas. Dentro dessa perspectiva, segundo Lemos Muller *et al* (2017), indica alguns dos principais mecanismos sugeridos para os efeitos anti-inflamatórios do exercício são: i-redução da massa de gordura visceral, com subsequente diminuição da liberação de adipocinas inflamatórias e da ativação crônica do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA); ii- ativação aguda do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do sistema nervoso simpático, causando inibição do TNF- α pelos monócitos; iii-liberação de miocinas, tais como IL-6, pela contração do músculo esquelético, induzindo vários efeitos anti-inflamatórios, tais como a diminuição do TNF- α e o aumento da IL-1RA); vi-aumento da liberação de IL-10 (células T reguladoras); v-redução da infiltração de macrófagos e mudança do fenótipo de macrófago M1 para M2; vi-*downregulation* do *Toll-like* receptor 4 (TLR4), que causa ativação das vias inflamatórias; vii-aumento da capacidade antioxidante, reduzindo assim a atividade dos fatores nucleares dependentes de redox inflamatórios, como a transcrição nuclear kappa-B (NF- κ B); viii-aumento das proteínas de choque térmicos (HSR) e consequentemente da expressão do gene HSP70, diminuindo, assim, a relação HSP70/iHSP70 (Collao *et al.*, 2020).

Lembrando que além de atuarem como principais fontes bioenergéticas de alimentação do músculo esquelético durante o exercício, as mitocôndrias também estão ativamente envolvidas na transmissão dos sinais induzidos pelo exercício para os outros órgãos. Os músculos secretam miocinas, como a irisina e a miocina, em resposta ao exercício que medeiam a comunicação e a coordenação entre órgãos. Embora o efeito do exercício físico na regulação da produção e secreção da mitocôndria modificada-c (MOTS-c) seja desconhecido, seus efeitos benéficos na dieta rica em gordura (HFD) são espelhados pelo MOTS-c (Scheffer & Latini, 2020).

Além disso, é preciso considerar que o MOTS-c aumenta os níveis celulares de aminoidazol carboxamida ribonucleotídeo (AICAR), que é um agonista da AMPK, e ativa a Proteína Quinase Ativada (AMPK), que é um regulador do exercício físico bem descrito. Dessa forma, é preciso considerar o MOTS-c como um grande alvo em potencial no tratamento de

síndromes metabólicas, regulando a fisiologia muscular e gordurosa, e até prolongando a vida saudável (Szymczak *et al.*, 2022; Lee, Kim, e Cohen, 2016).

Com isso, tanto o exercício físico quanto a atividade física (AF) referem-se a movimentos voluntários que gastam mais calorias do que uma posição de repouso, porém o exercício físico é uma forma de AF especificamente planejada, estruturada, repetitiva e regular, que busca melhorar a aptidão cardiorrespiratória, força muscular e resistência, flexibilidade, agilidade, equilíbrio e/ou composição corporal e mudanças fisiológicas agudas e crônicas (Ertek & Cicero, 2012).

Contudo pequenas contribuições de múltiplos mecanismos se acumulam o tempo todo da mesma forma: ocorrendo as adaptações para a atividade física ou exercício físico, além da diminuição da adiposidade visceral, do aumento das miocinas e das adipocinas anti-inflamatórias. Também, observa-se que a melhora da função da barreira intestinal e da composição da microbiota intestinal, bem como a atenuação da glicemia pré e pós prandial e lipídica. Dentro desse contexto, todas essas contribuições atuam como mecanismos potenciais, os quais podem agir individualmente ou induzir à conversão de fenótipos de alta para baixa inflamação. (Miles, Wilson, e Yeoman, 2019.)

Nesta perspectiva, torna-se imprescindível lembrar que o comportamento sedentário, também conhecido como inatividade física, mantém fortes relações epidemiológicas, fisiológicas e moleculares, associadas à obesidade, à inflamação sistêmica, à resistência à insulina, à diabetes mellitus tipo II e à depressão. Além disso, é necessário ressaltar que o aumento do comportamento sedentário está se tornando um problema crescente na população em geral, já identificado como um fator de risco independente de DHGDM (Romero-Gómez, Zelber-Sagi, e Trenell, 2017).

Sob outro prisma, é preciso lembrar que o exercício físico regular já é amplamente aceito como tratamento coadjuvante e ferramenta não farmacológica contra outros recursos isolados, incluídos na NASH, como a esteatose hepática e a inflamação hepática, melhorando a sensibilidade à insulina no fígado e a homeostase da glicose (Passo, *et al.*, 2015).

O estudo realizado por Romero e colaboradores em 2017, mostraram o efeito do exercício físico, importante na redução do tecido adiposo visceral, o qual está diretamente ligado ao fígado, à inflamação e à fibrose, independente da resistência à insulina e da esteatose hepática. É necessário considerar que uma pequena diminuição, cerca de 5% a menos do peso corporal inicial, já pode reduzir a esteatose, beneficiando a saúde em geral com reduções clinicamente significativas nos triglicerídeos, na glicose sanguínea e no risco de

desenvolvimento de diabetes tipo 2 e de doenças cardíacas (Romero-Gómez, Zelber-Sagi, e Trenell, 2017).

Dessa maneira, é possível concluir que o exercício físico pode produzir resultados significativos na gordura do fígado, independentemente da perda de peso, já que, sem a redução do peso, é possível observar o treinamento aeróbico de curto prazo, segundo os estudos, que demonstram uma redução no conteúdo lipídico hepático, avaliado por ressonância magnética (Choi *et al.*, 2022).

Há também evidências de estudos que constataam que o exercício resistido pode reduzir a gordura hepática, aumentando a sensibilidade à insulina e melhorando a flexibilidade metabólica de participantes com DHGDM, independentemente da perda de peso. Tais estudos sugerem, portanto, que a redução no teor de gordura hepática é possível com o exercício, mesmo na ausência de uma mudança considerável no peso corporal (Farzanegi *et al.*, 2019).

Assim, o exercício físico pode resultar na resolução da DHGDM existente, particularmente quando combinada com a redução do IMC. Dessa maneira, é possível considerar que a manutenção ou a melhoria do exercício físico, mesmo que por um curto período de tempo, pode trazer benefícios na prevenção e na resolução da DHGDM (Xiong *et al.*, 2021).

Considerando a realização de práticas de exercícios físicos, evidências demonstram que o treinamento físico, aeróbio ou resistido, independentemente das reduções de peso, pode reduzir de modo efetivo, os lipídios intra-hepáticos em 20% a 40%. Já os exercícios de alta intensidade, com volume de oxigênio máximo (VO₂ máx.) em 80%, podem reduzir os lipídios intra-hepáticos em 37% em comparação com uma redução de, apenas, 20%, com exercícios de moderada intensidade, 55% do VO₂ máx. A intensidade do exercício pode estar, ainda, relacionada à prevalência da DHGDM avançada, incluindo a EHDm e a fibrose (Thyfault, e R. Scott Rector, 2020).

Os efeitos tanto do exercício físico quanto a capacidade aeróbia regulam, positivamente, as vias oxidativas hepáticas, dadas as demandas de energia exigidas pelo exercício, na captação e na síntese da energia nas vias associadas ao sistema oxidativo do exercício. Já os efeitos do exercício crônico aumentam a capacidade dos musculoesqueléticos de eliminar a glicose muscular, a qual pode desempenhar um papel importante nas adaptações de proteção do fígado (Choi *et al.*, 2022; Gao *et al.*, 2020; Farzanegi *et al.*, 2019).

Desse modo, os efeitos do exercício físico levam à redução dos níveis de insulina e à diminuição do estresse oxidativo, causados pelo sedentarismo e pelo consumo inadequado das calorias. Além disso, é preciso lembrar que o exercício físico foi o único comportamento

associado à diminuição da fibrose avançada à DHGDM, indicando a necessidade de se colocar o exercício físico como ferramenta de tratamento em foco (Heredia *et al.*, 2022).

Além do mais, o exercício regular aumenta a sensibilidade da insulina, no que diz respeito ao transporte de glicose para o músculo e, também, reduz a insulina em jejum e a da alimentação, devido à sensibilidade sistêmica, aprimorada, diminuindo, assim, a capacidade de promover as vias de síntese de lipídios no fígado. Desse modo, esses efeitos sistêmicos atuam na redução da gordura intra-hepática, diminuindo a exposição hepática dos substratos usados para sintetizar lipídios e para reduzir a regulação positiva da transcrição da maquinaria para sintetizar o lipídio (Gao *et al.*, 2020).

O músculo esquelético tem um papel metabólico no corpo humano e serve de local para o armazenamento de glicose, tanto em repouso quanto na prática do exercício físico, é preciso compreender que, durante o exercício físico, atua como fonte de combustível. O músculo utiliza tanto os estoques de glicogênio muscular, quanto a glicose plasmática circulante (Jensen *et al.*, 2011; Merz & Thurmond, 2020b, 2020a).

Dessa maneira, o exercício físico contínuo e regular aumenta a capacidade oxidativa do músculo esquelético e a biogêneses mitocondrial, já o treinamento de resistência promove o tráfego de ácidos graxos dietéticos para uma via de oxidação aumentada do transporte de ácidos graxos de miócitos emparelhados com aumento de ácidos graxos nas mitocôndrias de adultos com peso normal e com sobrepeso (Thyfault & Bergouignan, 2020).

Os níveis de circulantes de IL-6 aumentam rapidamente em respostas a uma sessão aguda de exercício físico. Sua secreção parece ser influenciada pela carga de trabalho mecânico do exercício físico, quando acontece o uso do conteúdo de glicogênio do músculo esquelético e potencialmente, a ingestão de glicose e/ou os níveis de glicose plasmática. Possibilitando, assim, a liberação da IL-6 pelo exercício, que atuará como um sensor de energia e estimulante da mobilização de triacilglicerol intramuscular, da oxidação de ácidos graxos, da translocação de GLUT4 do citosol para a membrana e da melhora da sensibilidade do músculo esquelético à insulina (Piccirillo, 2019).

Nesse sentido, a exigência de captação de glicose para o músculo em exercício físico deve ser, portanto, combinada com taxas aumentadas da produção de glicose hepática para manter a glicemia. Dessa forma, primeiramente, o exercício aumenta a mobilização do glicogênio hepático no plasma, seguido por taxas aumentadas da gliconeogênese durante as sessões de exercícios mais longos. Além disso, ele também aumenta a absorção dos precursores gliconeogênicos: lactato, piruvato e glicerol (Pino-de la Fuente *et al.*, 2022; Trefts *et al.*, 2015).

As alterações da gliconeogênese induzida pelo exercício dependem do aumento do glucagon e da queda da insulina, que ocorrem durante o exercício. Dessa maneira, o exercício estimula uma redução nos processos lisogênicos e um aumento simultâneo na oxidação lipídica, provocando, assim, os efeitos necessários para a prevenção da DHGDM e da redução do armazenamento de lipídios intra-hepáticos (Thyfault & Bergouignan, 2020).

Considerando, portanto, que as alterações no metabolismo hepático durante o exercício são reguladas em partes pelas miocinas liberadas pelo exercício. A IL-6 aumenta a oxidação da gordura hepática e a produção de glicose durante o exercício e, dessa maneira, as miocinas também melhoram o metabolismo lipídico sistêmico. Além disso, durante e imediatamente após o exercício, são liberados hepatócitos hepáticos incluindo FGF21, folistatina e proteínas do tipo angiopoietina 4 (ANGPT), que estão envolvidos na regulação das concentrações de triacilglicerol circulante, na massa e força muscular esqueléticas e no metabolismo (Hu *et al.*, 2020).

Uma sessão aguda de exercício físico aumenta a atividade lipase lipoproteica (LPL), a qual estimula o armazenamento de gordura no tecido adiposo por meio de um aumento no efeito na pressão sistêmica e pela atividade muscular da LPL, ocorrendo, assim, a progressão da absorção de gordura pelo músculo e esse efeito dura de 12-18h após uma única sessão de exercício físico (Del Vecchio *et al.*, 2020).

Ademais, é fundamental observar que, o treinamento físico leva a uma pequena redução na adiposidade mesmo na ausência de perda de peso, porém também diminui duas variáveis com resultados negativos para a saúde metabólica: a adiposidade central e o tamanho das células adiposas quando associadas ao déficit calórico (Laurens, Bergouignan, *et al.*, 2020).

Nesse sentido, estudos sugerem que as alterações induzidas pelo exercício físico na inflamação adiposa são mínimas, a menos que combinadas com restrição calóricas para a perda de peso. Dessa maneira, é possível concluir que as adaptações do tecido adiposo ao exercício contribuem para melhorar a homeostase metabólica sistêmica e o desempenho no exercício (Laurens, Parmar, *et al.*, 2020; Stanford & Goodyear, 2016).

O músculo esquelético provoca o aumento da liberação de IL-6, o crescimento de fibroblasto fator 21 (FGF-21) e de irisina, em resposta ao exercício e também influencia o metabolismo tecidual adiposo, pela capacidade oxidativa e pela captação de glicose. Dentro desse contexto, a IL-6 pode estimular a lipólise do tecido adiposo e a mobilização dos ácidos graxos livres (NEFA) durante o exercício físico, desempenhando um papel importante na redução do tecido adiposo visceral em resposta ao treinamento físico (Chen *et al.*, 2019; Wedell-Neergaard *et al.*, 2019).

Destaca-se o potencial do exercício físico de melhorar a qualidade de vida, o humor e a saúde mental em indivíduos com obesidade e DHGDM. A qualidade de vida é considerada um instrumento útil ao conceito de saúde e estado funcional, contudo, as evidências apresentam uma qualidade de vida prejudicada em pessoas com DHGDM, associada com baixa massa muscular corporal, limitações físicas e bem-estar emocional. Dessa forma, é possível considerar que exercícios físicos focados em diminuição da gordura visceral e no aumento do consumo de oxigênio e da massa muscular poderão beneficiar as perspectivas físicas e mentais (Wang, L. *et al.*, 2022; Samala *et al.*, 2020; Weinstein, 2022).

Relatos na literatura científica da área, evidencia que os sintomas depressivos elevados estão altamente relacionados à inatividade física, tanto em gravidade quanto em frequência, já que muitos estudos mostram uma relação bidirecional entre estilo de vida sedentário e sintomas depressivos, sendo considerada a inatividade física como um fator de risco para sintomas depressivos e vice-versa (Glass Weinstein *et al.*, 2022).

Tal relação de risco pode, portanto, ser explicada pelos fatores potenciais incluindo a presença de diabetes e de obesidade, ambos fatores de risco para DHGDM e depressão. Nesse contexto, outro fator possivelmente relacionado é justamente o aumento das citocinas inflamatórias circulantes tanto na depressão quanto na DHGDM (Shea *et al.*, 2021, 2023).

A inatividade física também é um fator de risco para depressão e NAFLD (Weinstein *et al.*, 2022), contudo, a atividade física é um princípio determinante de controle metabólico, sendo, comumente, recomendado para pessoas com DHGDM, geralmente associado à perda de peso e à mudança dietética (Romero-Gómez, Zelber-Sagi, e Trenell, 2017).

1.3. Metabolômica da urina por ressonância magnética nuclear

A urina é um biofluido muito usado na metabolômica, fácil de obter grandes volumes com grandes partes livres de proteínas e de lipídios interferentes e químicos complexos. Atuando como resíduo biológico, a urina normalmente contém substâncias metabólicas dos produtos de decomposição de uma ampla gama de alimentos, bebidas, medicamentos, contaminantes ambientais e de resíduos endógenos (Bouatra, S. *et al.*, 2013).

Os metabólitos são resultados das reações bioquímicas que ocorrem no organismo e desempenham um papel muito importante na conexão das diferentes vias metabólicas que operam dentro de uma célula viva. Dessa maneira, a utilização da RMN tem um papel importante, para avaliar os metabólitos presentes em um biofluido, por exemplo, para subsequentemente identificar mediadores de rotas metabólicas envolvidas em uma doença ou

efeito de tratamento, e assim descrever biomarcadores de doenças ou de efeito de tratamentos (Sasaqui *et al.*, 2018).

A metabolômica é um método de alto rendimento na investigação abrangente de metabólitos endógenos. Sendo um método universal, a RMN é amplamente aplicada por exigir pouca preparação, por ser não destrutivo e também não invasivo para diagnosticar a DHGDM (Chashmnam, S. *et al.*, 2019; Moolla, A. *et al.* 2020).

Considerando, portanto, que a modificação do estilo de vida é aceita atualmente como a primeira linha de tratamento para o manejo da DHGNA, a perda de peso torna-se aliada forte na terapia eficaz para o tratamento da doença.

Nesse sentido, o exercício físico é uma terapia significativa para pacientes com várias doenças crônicas, resultando não apenas no aumento do consumo de energia e de força muscular, mas também, na melhora da composição corporal, da qualidade de vida e vias metabólicas. Esses efeitos são considerados positivos principalmente para pessoas com doenças de síndrome metabólicas, incluindo a doença hepática gordurosa não alcoólica.

Contudo, mesmo o exercício físico sendo um dos pilares do tratamento da DHGDM e da EHDM, as evidências ainda deixam grandes lacunas a serem esclarecidas. Por essa razão, torna-se necessário e imprescindível conhecer e compreender os biomarcadores metabólicos envolvidos na progressão da NASH para fibrose hepática, e por terapêuticos, que respondam à modulação e à diminuição do processo inflamatório no fígado pelo exercício físico.

5 CONCLUSÕES

Nesse sentido, é possível concluir que o presente estudo apresentou o efeito qualitativo e quantitativo do exercício físico nas pessoas com DHGDM de forma significante na relação do peso corporal, no IMC, na RCQ e na circunferência abdominal, a qual é um marcador para o risco de doenças cardiovasculares. Atingindo, dessa maneira, a alteração no percentual de gordura corporal e também uma mudança no consumo dos alimentos que provocam uma piora da doença e de outras. Houve efeito quantitativo das análises dos metabólitos da urina, as quais, identificaram metabólitos de aminoácidos e compostos orgânicos. Houve diferença estatística nos metabólitos presentes na urina, mostrando que há mudança após a intervenção do exercício físico, os quais, alguns deles, estão envolvidos na via metabólica do efeito do exercício físico,

Considerando os resultados aqui apresentados, torna-se possível considerar que o presente estudo evidenciou e corroborou o efeito do exercício físico no tratamento DHGDM e seus vários benefícios metabólicos, como a aptidão cardiorrespiratória. Dentro dessa perspectiva, é preciso considerar que os dados do presente estudo consolidaram a teoria de que o exercício físico, com seus efeitos fisiológicos e psicológicos, é de suma importância a toda a população, em especial às pessoas com DHGDM.

Dessa maneira, o presente estudo sustenta os esforços globais de promoção da atividade física e do exercício físico, de minimizar o consumo de alimentos ultraprocessados, em troca de alimentos frescos e dos minimamente processados, para enfrentar o ônus social dessa doença e de muitas outras.

Nesse sentido, é possível concluir que o presente estudo conseguiu alcançar os seus objetivos e se consolidar como mais uma evidência científica, com grande relevância social, já que apresenta dados que apresentam ferramentas que podem melhorar muito a qualidade de vida e a saúde da população em geral.

REFERÊNCIAS

- ABDELBASSET, W. K., TANTAWY, S. A., KAMEL, D. M., ALQAHTANI, B. A., & SOLIMAN, G. S. (2019). A randomized controlled trial on the effectiveness of 8-week high intensity interval exercise on intrahepatic triglycerides, visceral lipids, and health-related quality of life in diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (United States)*, 98(12). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014918>
- ACSM_CMS. "Physical Activity Guidelines Resources". Acessado 5 de janeiro de 2023. <https://www.acsm.org/education-resources/trending-topics-resources/physical-activity-guidelines>.
- ADAMS, S., CHE, D., QIN, G., FAROUK, M. H., HAILONG, J., & RUI, H. (2018). Novel Biosynthesis, Metabolism and Physiological Functions of L-Homoarginine. *Current Protein & Peptide Science*, 20(2). <https://doi.org/10.2174/1389203719666181026170049>
- ALVES, A., BASSOT, A., BULTEAU, A. L., PIROLA, L., & MORIO, B. (2019). Glycine metabolism and its alterations in obesity and metabolic diseases. *Nutrients*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/nu11061356>
- ARVIDSSON KVISSBERG, M. E., HU, G., CHI, L., BOURDON, C., LING, C., CHENMI, Y. Y., GERMAIN, K., VAN PEPPER, I. P., WEISE, L., ZHANG, L., DI GIOVANNI, V., SWAIN, N., JONKER, J. W., KIM, P., &
- BESSMAN, S. P., & CARPENTER, C. L. (1985). The creatine-creatine phosphate energy shuttle. *Annual Review of Biochemistry*, VOL. 54. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.54.070185.004151>
- BOUATRA, S., AZIAT, F., MANDAL, R., GUO, A. C., WILSON, M. R., KNOX, C., BJORND AHL, T. C., KRISHNAMURTHY, R., SALEEM, F., LIU, P., DAME, Z. T., POELZER, J., HUYNH, J., YALLOU, F. S., PSYCHOGIOS, N., DONG, E., BOGUMIL, R., ROEHRING, C., & WISHART, D. S. (2013). The Human Urine Metabolome. *PLoS ONE*, 8(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073076>
- BREIMAN L. RANDOM FORESTS, MACHINE LEARNING, 2001, vol. 45 (pg. 5-32).
- BROOKS, G. A. (2018). The Science and Translation of Lactate Shuttle Theory. In *Cell Metabolism* (Vol. 27, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.008>
- BROOKS, G. A. (2020). Lactate as a fulcrum of metabolism. In *Redox Biology* (Vol. 35). <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101454>
- BROSNAN, J. T., & BROSNAN, M. E. (2006). Branched-chain amino acids: Enzyme and substrate regulation. *Journal of Nutrition*, 136(1). <https://doi.org/10.1093/jn/136.1.207s>
- BROSNAN, J. T., & BROSNAN, M. E. (2007). Creatine: Endogenous metabolite, dietary, and therapeutic supplement. In *Annual Review of Nutrition* (Vol. 27). <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093621>
- BRUNNER, K. T., HENNEBERG, C. J., WILECHANSKY, R. M., & LONG, M. T. (2019). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Obesity Treatment. In *Current Obesity Reports* (Vol. 8, Issue 3). <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00345-1>
- BUZZETTI, E., PINZANI, M., & TSOCHATZIS, E. A. (2016). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism: Clinical and Experimental*, 65(8). <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>

- CHASHMNIAM, S., MIRHAFEZ, S. R., DEHABEH, M., HARIRI, M., AZIMI NEZHAD, M., & NOBAKHT M. GH, B. F. (2019). A pilot study of the effect of phospholipid curcumin on serum metabolomic profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, 73(9). <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0386-5>
- CHEN, K., DELA CRUZ, M., LOPEZ, T., & ROY, H. K. (2019). Sa1337 – Exercise-Induced Myokines As a Mechanism for Pancreatic Cancer Protection: Potential Therapeutic Implications. *Gastroenterology*, 156(6). [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(19\)37624-3](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(19)37624-3)
- CHMIELEWSKA, K., DZIERZBICKA, K., INKIELEWICZ-STĘPNIAK, I., & PRZYBYŁOWSKA, M. (2020). Therapeutic Potential of Carnosine and Its Derivatives in the Treatment of Human Diseases. *Chemical Research in Toxicology*, 33(7). <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00010>
- CHO, C. E., TAESUWAN, S., MALYSHEVA, O. V., BENDER, E., TULCHINSKY, N. F., YAN, J., SUTTER, J. L., & CAUDILL, M. A. (2017). Trimethylamine-N-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: A randomized controlled trial. *Molecular Nutrition and Food Research*, 61(1). <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600324>
- CHOI, HYO-IN, MI YEON LEE, HYUNAH KIM, BYEONG KIL OH, SEUNG JAE LEE, JEONG GYU KANG, SUNG HO LEE, et al. “Effect of Physical Activity on the Development and the Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver in Relation to Body Mass Index”. *BMC Public Health* 22, n° 1 (5 de abril de 2022): 655. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13128-6>
- CURRAN, M., DRAYSON, M. T., ANDREWS, R. C., ZOPPI, C., BARLOW, J. P., SOLOMON, T. P. J., & NARENDRAN, P. (2020). The benefits of physical exercise for the health of the pancreatic β -cell: a review of the evidence. *Experimental Physiology*, 105(4). <https://doi.org/10.1113/EP088220>
- DAVIDSON, M., RASHIDI, N., NURGALI, K., & APOSTOLOPOULOS, V. (2022). The Role of Tryptophan Metabolites in Neuropsychiatric Disorders. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 17). <https://doi.org/10.3390/ijms23179968>
- DE FAVARI SIGNINI, É., CASTRO, A., REHDER-SANTOS, P., CRISTINA MILLAN-MATTOS, J., MAGALHÃES DE OLIVEIRA, J., MINATEL, V., BIANCA FALASCO PANTONI, C., SOBREIRO SELISTRE DE ARAÚJO, H., FABRIZZI, F., PORTA, A., GILBERTO FERREIRA, A., VINCENZI OLIVEIRA, R., & MARIA CATAI, A. (2022). Integrative perspective of the healthy aging process considering the metabolome, cardiac autonomic modulation and cardiorespiratory fitness evaluated in age groups. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25747-5>
- DEL VECCHIO, F. B., COSWIG, V. S., CABISTANY, L. D., ORCY, R. B., & GENTIL, P. (2020). Effects of exercise cessation on adipose tissue physiological markers related to fat regain: A systematic review. In *SAGE Open Medicine* (Vol. 8). <https://doi.org/10.1177/2050312120936956>
- DIMOU, A., TSIMIHODIMOS, V., & BAIRAKTARI, E. (2022). The Critical Role of the Branched Chain Amino Acids (BCAAs) Catabolism-Regulating Enzymes, Branched-Chain Aminotransferase (BCAT) and Branched-Chain α -Keto Acid Dehydrogenase (BCKD), in Human Pathophysiology. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 7). <https://doi.org/10.3390/ijms23074022>
- DUELL PB, WELTY FK, MILLER M, et al; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on the kidney in Cardiovascular disease; Council on lifestyle and cardiometabolic health; and council on peripheral vascular disease nonalcoholic fatty.

DUSEJA, A., SINGH, S. P., SARASWAT, V. A., ACHARYA, S. K., CHAWLA, Y. K., CHOWDHURY, S., DHIMAN, R. K., JAYAKUMAR, R. V., MADAN, K., MISRA, S. P., MISHRA, H., MODI, S. K., MURUGANATHAN, A., SABOO, B., SAHAY, R., & UPADHYAY, R. (2015). Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome-position paper of the Indian National Association for the study of the liver, endocrine society of India, Indian college of cardiology and Indian society of gastroenterology. In *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* (Vol. 5, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2015.02.006>

ERTEK, S., & CICERO, A. (2012). Impact of physical activity on inflammation: Effects on cardiovascular disease risk and other inflammatory conditions. In *Archives of Medical Science* (Vol. 8, Issue 5). <https://doi.org/10.5114/aoms.2012.31614>

FABBRINI, E., & MAGKOS, F. (2015). Hepatic steatosis as a marker of metabolic dysfunction. In *Nutrients* (Vol. 7, Issue 6). <https://doi.org/10.3390/nu7064995>

FARZANEGI, P., DANA, A., EBRAHIMPOOR, Z., ASADI, M., & AZARBAYJANI, M. A. (2019). Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Roles of oxidative stress and inflammation. In *European Journal of Sport Science* (Vol. 19, Issue 7). <https://doi.org/10.1080/17461391.2019.1571114>

GAO, Y., ZHANG, W., ZENG, L. Q., BAI, H., LI, J., ZHOU, J., ZHOU, G. Y., FANG, C. W., WANG, F., & QIN, X. J. (2020). Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy. *Redox Biology*, 36. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101635>

GLADDEN, L. B. (2004). Lactate metabolism: A new paradigm for the third millennium. In *Journal of Physiology* (Vol. 558, Issue 1). <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.058701>

GLASS, O., LIU, D., BECHARD, E., GUY, C. D., PENDERGAST, J., MAE DIEHL, A., & ABDELMALEK, M. F. (2022). Perceptions of Exercise and Its Challenges in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Survey-Based Study. *Hepatology Communications*, 6(2). <https://doi.org/10.1002/hep4.1808>

GONZALEZ, K. C., SAGEBIN, F. R., OLIVEIRA, P. G., GLOCK, L., & THIESEN, F. V. (2010). A retrospective study analysis of urinary hippuric acid levels in occupational toxicology exams. *Ciencia e Saude Coletiva*, 15(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1590/s1413-81232010000700075>

GUO J, CHEN S, ZHANG Y, LIU J, JIANG L, HU L, YAO K, YU Y, CHEN X. Cholesterol metabolism: physiological regulation and diseases. *MedComm* (2020). 2024 Feb 24;5(2):e476. doi: 10.1002/mco2.476. PMID: 38405060; PMCID: PMC10893558

HENNEY, A. E., GILLESPIE, C. S., ALAM, U., HYDES, T. J., & CUTHBERTSON, D. J. (2023). Ultra-Processed Food Intake Is Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Nutrients* (Vol. 15, Issue 10). <https://doi.org/10.3390/nu15102266>

HEREDIA, N. I., ZHANG, X., BALAKRISHNAN, M., DANIEL, C. R., HWANG, J. P., MCNEILL, L. H., & THRIFT, A. P. (2022). Physical activity and diet quality in relation to non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study in a representative sample of U.S. adults using NHANES 2017–2018. *Preventive Medicine*, 154. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106903>

HU, C., HOENE, M., PLOMGAARD, P., HANSEN, J. S., ZHAO, X., LI, J., WANG, X., CLEMMESSEN, J. O., SECHER, N. H., HÄRING, H. U., LEHMANN, R., XU, G., & WEIGERT, C. (2020). Muscle-liver substrate fluxes in exercising humans and potential effects on hepatic metabolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(4). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz266>

JANSSENS, G. E., GREVENDONK, L., PEREZ, R. Z., SCHOMAKERS, B. V., DE VOGEL-VAN DEN BOSCH, J., GEURTS, J. M. W., VAN WEEGHEL, M., SCHRAUWEN, P., HOUTKOOPEER, R. H., & HOEKS, J. (2022). Healthy aging and muscle function are positively associated with NAD⁺ abundance in humans. *Nature Aging*, 2(3). <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00174-3>

JENSEN, J., RUSTAD, P. I., KOLNES, A. J., & LAI, Y. C. (2011). The role of skeletal muscle glycogen breakdown for regulation of insulin sensitivity by exercise. In *Frontiers in Physiology: Vol. 2 DEC*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00112>

KALUŻNA-CZAPLIŃSKA, J., GAȚAREK, P., CHIRUMBOLO, S., CHARTRAND, M. S., & BJØRKLUND, G. (2019). How important is tryptophan in human health? In *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* (Vol. 59, Issue 1). <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1357534>

KEIBLER, M. A., DONG, W., KORTHAUER, K. D., HOSIOS, A. M., MOON, S. J., SULLIVAN, L. B., LIU, N., ABBOTT, K. L., AREVALO, O. D., HO, K., LEE, J., PHANSE, A. S., KELLEHER, J. K., ILIOPOULOS, O., COLOFF, J. L., VANDER HEIDEN, M. G., & STEPHANOPOULOS, G. (2021). Differential substrate use in EGF- and oncogenic KRAS-stimulated human mammary epithelial cells. *FEBS Journal*, 288(19). <https://doi.org/10.1111/febs.15858>

KOO BK, KIM D, JOO SK, KIM JH, CHANG MS, KIM BG, LEE KL, KIM W. Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. *J Hepatol*. 2017 Jan;66(1):123-131. doi: 10.1016/j.jhep.2016.08.019. Epub 2016 Sep 4. PMID: 27599824.

KOUTNY, F., AIGNER, E., DATZ, C., GENSLUCKNER, S., MAIERON, A., MEGA, A., IGLSEDER, B., LANGTHALER, P., FREY, V., PAULWEBER, B., TRINKA, E., & WERNLY, B. (2023). Relationships between education and non-alcoholic fatty liver disease. *European Journal of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.07.039>

KURE, T., MAWATARI, S., IMAMURA, Y., ODA, K., KUMAGAI, K., HIRAMINE, Y., MIYAHARA, H., KANMURA, S., MORIUCHI, A., UTO, H., HORIUCHI, M., & IDO, A. (2019). Nonalcoholic fatty liver disease is associated with both subcutaneous and visceral adiposity: A cross-sectional study. *Medicine*, 98(46). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017879>

LAMÔNICA-GARCIA, V. C., MARIN, F. A., LERCO, M. M., MORETO, F., HENRY, M. A. C. A., & BURINI, R.C. (2008). Níveis plasmáticos de taurina e de seus precursores em pacientes com câncer de esôfago. *Arquivos de Gastroenterologia*, 45(3). <https://doi.org/10.1590/S0004-28032008000300006>

LAURENS, C., BERGOUIGNAN, A., & MORO, C. (2020). Exercise-Released Myokines in the Control of Energy Metabolism. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 11). <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00091>

LAURENS, C., PARMAR, A., MURPHY, E., CARPER, D., LAIR, B., MAES, P., VION, J., BOULET,

N., FONTAINE, C., MARQUÈS, M., LARROUY, D., HARANT, I., THALAMAS, C., MONTASTIER, E., CASPAR-BAUGUIL, S., BOURLIER, V., TAVERNIER, G., GROLLEAU, J. L., BOULOUMIÉ, A., MORO, C. (2020). Growth and differentiation factor 15 is secreted by skeletal muscle during exercise and promotes lipolysis in humans. *JCI Insight*, 5(6). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.131870>

LÊ CAO KA, BOITARD S, BESSE P. Sparse PLS discriminant analysis: biologically relevant feature selection and graphical displays for multiclass problems. *BMC Bioinformatics* 12, 253 (2011). <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-253>.

LEE, C., KIM, K. H., & COHEN, P. (2016). MOTS-c: A novel mitochondrial-derived peptide regulating muscle and fat metabolism. In *Free Radical Biology and Medicine* (Vol. 100). <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.05.015>

LIN, X., LIANG, W., LI, L., XIONG, Q., HE, S., ZHAO, J., GUO, X., XIANG, S., ZHANG, P., WANG, H., YING, C., YAO, Y., & ZUO, X. (2022). The Accumulation of Gut Microbiome derived Indoxyl Sulfate and P-Cresyl Sulfate in Patients With End-stage Renal Disease. *Journal of Renal Nutrition*, 32(5). <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2021.09.007>

LIU, W., MI, S., RUAN, Z., LI, J., SHU, X., YAO, K., JIANG, M., & DENG, Z. (2017). Dietary Tryptophan Enhanced the Expression of Tight Junction Protein ZO-1 in Intestine. *Journal of Food Science*, 82(2). <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13603>

LO, E. K. K., FELICIANNA, XU, J. H., ZHAN, Q., ZENG, Z., & EL-NEZAMI, H. (2022). The Emerging Role of Branched-Chain Amino Acids in Liver Diseases. In *Biomedicines* (Vol. 10, Issue 6). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061444>

MARRA, F., & LOTERSZTAJN, S. (2013). Pathophysiology of NASH: Perspectives for a Targeted Treatment. *Current Pharmaceutical Design*, 19(29). <https://doi.org/10.2174/13816128113199990344>

MASQUIO DCL, CAMPOS RMDS, NETTO BDM, CARVALHO-FERREIRA JP, BUENO CR JR, ALOUAN S, POLETTO GT, GANEN AP, TUFIK S, DE MELLO MT, NARDO N JR, DÂMASO AR. (2023). Interdisciplinary Therapy Improves the Mediators of Inflammation and Cardiovascular Risk in Adolescents with Obesity. *Int J Environ Res Public Health*. Nov 27;20(23):7114. doi: 10.3390/ijerph20237114. PMID: 38063544; PMCID: PMC10706419.

MATTEONI, L, BOENTE, L, LEAL, R. et al. (2011). Doença hepática gordurosa não- alcoólica: importância da ultra-sonografia abdominal no diagnóstico. *Gazeta Médica Da Bahia*, 81(1).

MEMBREZ, M., MIGLIAVACCA, E., CHRISTEN, S., YAKU, K., TRIEU, J., LEE, A. K., MORANDINI, F., GINER, M. P., STINER, J., MAKAROV, M. V., GARRATT, E. S., VASILOGLOU, M. F., CHANVILLARD, L., DALBRAM, E., EHRLICH, A. M., SANCHEZ-GARCIA, J. L., CANTO, C., KARAGOUNIS, L. G., TREEBAK, J. T., FEIGE J. N. (2024). Trigonelline is an NAD⁺ precursor that improves muscle function during ageing and is reduced in human sarcopenia. In *Nature Metabolism* (Vol. 6, Issue 3).

MERZ, K. E., & THURMOND, D. C. (2020a). Role of skeletal muscle in insulin resistance and glucose uptake. *Comprehensive Physiology*, 10(3). <https://doi.org/10.1002/cphy.c190029>

MERZ, K. E., & THURMOND, D. C. (2020b). Role of Skeletal Muscle in Insulin Resistance and Glucose Uptake Didactic Synopsis Major teaching points. *Compr Physiol*, 10.

MILES, MARY P., STEPHANIE WILSON, E CARL J. YEOMAN. “Physical Activity and Inflammation Phenotype Conversion”. *Journal of Clinical Exercise Physiology* 8, nº 2 (1º de junho de 2019): 64–73. <https://doi.org/10.31189/2165-6193-8.2.64>.

MITCH, W. E., COLLIER, V. U., & WALSER, M. (1980). Creatinine metabolism in chronic renal failure. *Clinical Science*, 58(4). <https://doi.org/10.1042/cs0580327>

NEELAKANTAN, N., NARAYANAN, M., DE SOUZA, R. J., & VAN DAM, R. M. (2014). Effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) intake on glycemia: A meta-analysis of clinical trials. In *Nutrition Journal* (Vol. 13, Issue 1). <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-7>

NEINAST, M. D., JANG, C., HUI, S., MURASHIGE, D. S., CHU, Q., MORSCHER, R. J., LI, X., ZHAN, L., WHITE, E., ANTHONY, T. G., RABINOWITZ, J. D., & ARANY, Z. (2019). Quantitative Analysis of the Whole- Body Metabolic Fate of Branched-Chain Amino Acids. *Cell Metabolism*, 29(2). <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.10.013>

OVERMYER, K. A., THONUSIN, C., QI, N. R., BURANT, C. F., & EVANS, C. R. (2015). Impact of anesthesia and euthanasia on metabolomics of mammalian tissues: Studies in a C57BL/6J mouse model. *PLoS ONE*, 10(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117232>

PANG Z, LU Y, ZHOU G, HUI F, XU L, VIAU C, SPIGELMAN AF, MACDONALD PE, WISHART DS, LI S, XIA J. MetaboAnalyst 6.0: towards a unified platform for metabolomics data processing, analysis and interpretation. *Nucleic Acids Res.* 2024 Apr 8:gkae253. doi: 10.1093/nar/gkae253.

PARISE, EDISON R., ANA LÚCIA DE A. SALGADO, RITA SECAF, LUCIANA CERRI, E GIOVANNI CERRI. “Prevalência de esteatose hepática em ultra-sonografia de abdome”. *GED gastroenterol. endosc. dig*, 2003, 235–37.

PARK, J. H., LIM, N. K., & PARK, H. Y. (2022). Protective Effect of Leisure-Time Physical Activity and Resistance Training on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Nationwide Cross-Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(4). <https://doi.org/10.3390/ijerph19042350>

PASSOS, E., PEREIRA, C. D., GONÇALVES, I. O., ROCHA-RODRIGUES, S., SILVA, N., GUIMARÃES, J. T., NEVES, D., ASCENSÃO, A., MAGALHÃES, J., & MARTINS, M. J. (2015). Role of physical exercise on hepatic insulin, glucocorticoid and inflammatory signaling pathways in an animal model of non- alcoholic steatohepatitis. *Life Sciences*, 123. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.12.013>

PENG, X., LI, J., ZHAO, H., LAI, J., LIN, J., & TANG, S. (2022). Lifestyle as well as metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an umbrella review of evidence from observational studies and randomized controlled trials. *BMC Endocrine Disorders*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01015-5>

PICCIRILLO, R. (2019). Exercise-induced myokines with therapeutic potential for muscle wasting. *Frontiers in Physiology*, 10(MAR). <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00287>

PIETZKE, M., MEISER, J., & VAZQUEZ, A. (2020). Formate metabolism in health and disease. In *Molecular Metabolism* (Vol. 33). <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.05.012>

PINO-DE LA FUENTE, F., BÓRQUEZ, J. C., DÍAZ-CASTRO, F., ESPINOSA, A., CHIONG, M., & TRONCOSO, R. (2022). Exercise regulation of hepatic lipid droplet metabolism. In *Life Sciences* (Vol. 298). <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120522>

PRUSS, K. M., CHEN, H., LIU, Y., VAN TREUREN, W., HIGGINBOTTOM, S. K., JARMAN, J. B., FISCHER, C. R., MAK, J., WONG, B., COWAN, T. M., FISCHBACH, M. A., SONNENBURG, J. L., & DODD, D. (2023). Host-microbe co-metabolism via MCAD generates circulating

metabolites including hippuric acid. *Nature Communications*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36138-3>

RAZMPOUR, F., DARYABEYGI-KHOTBEHSARA, R., SOLEIMANI, D., ASGHARNEZHAD, H., SHAMSI, A., BAJESTANI, G. S., NEMATY, M., POUR, M. R., MADDISON, R., & ISLAM, S. M. S. (2023). Application of machine learning in predicting non-alcoholic fatty liver disease using anthropometric and body composition indices. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32129-y>

REINELLA, ME, NEUSCHWANDER-TETRI BA, SIDDIQUI MS, et al. ASSDL practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023 May 1;77(5):197-835.

REIS, T. O., FEROLLA, S. M., LIMA, M. L. P., FAUSTO, M. A., ALBRICKER, A. C. L., ARMILIATO, G. N. DE

A., CAMELO, C. G., GOMES, L. P. H., FERRARI, T. C. A., & COUTO, C. A. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study focusing on treatment response to nutritional counseling. *Medical Express*, 2(2). <https://doi.org/10.5935/medicalexpress.2015.02.04>

ROBERGS, R. A., GHIASVAND, F., & PARKER, D. (2004). Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. In *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* (Vol. 287, Issues 3 56-3). <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00114.2004>

ROCHA, R., COTRIM, H. P., CARVALHO, F. M., SIQUEIRA, A. C., BRAGA, H., & FREITAS, L. A. (2005). Body mass index and waist circumference in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 18(5). <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2005.00634.x>

ROMERO-GÓMEZ, M., ZELBER-SAGI, S., & TRENELL, M. (2017). Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. In *Journal of Hepatology* (Vol. 67, Issue 4). <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.016>

ROSA, F. T., FREITAS, E. C., DEMINICE, R., JORDÃO, A. A., & MARCHINI, J. S. (2014). Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: A double-blind, placebo-controlled study. *European Journal of Nutrition*, 53(3). <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0586-7>

SAMALA, N., DESAI, A., VILAR-GOMEZ, E., SMITH, E. R., GAWRIEH, S., KETTLER, C. D., PIKE, F., & CHALASANI, N. (2020). Decreased Quality of Life Is Significantly Associated With Body Composition in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(13), 2980-2988.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.046>

SASQUI, C. S., LIMA, K. S. C., SOUSA, R. B., DE ARAÚJO, N. A., PINTO, J. C. C. S., PIERUCCI, A. P., & LIMA, A. L. S. (2018). Metabolomics of physical exercise: A powerful assessment tool. *Revista Virtual de Química*, 10(5). <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20180084>

SCHAFFER, S., & KIM, H. W. (2018). Effects and mechanisms of taurine as a therapeutic agent. In *Biomolecules and Therapeutics* (Vol. 26, Issue 3). <https://doi.org/10.4062/biomolther.2017.251>

SCHEFFER, D. DA L., & LATINI, A. (2020). Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. In *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* (Vol. 1866, Issue 10). <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165823>

SEBASTIANI, G., ALSHAALAN, R., WONG, P., RUBINO, M., SALMAN, A., METRAKOS, P., DESCHENES, M., & GHALI, P. (2015). Prognostic value of non-invasive fibrosis and steatosis tools, hepatic venous pressure gradient (HVPG) and histology in nonalcoholic steatohepatitis. *PLoS ONE*, 10(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128774>

SHEA, S., LIONIS, C., KITE, C., ATKINSON, L., CHAGGAR, S. S., RANDEVA, H. S., & KYROU, I. (2021). Non- alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and potential links to depression, anxiety, and chronic stress. In *Biomedicines* (Vol. 9, Issue 11). <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111697>

SHEA, S., LIONIS, C., KITE, C., ATKINSON, L., LAGOJDA, L., CHAGGAR, S. S., KYROU, I., & RANDEVA, H. S. (2023). Challenges in the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Towards a Compassionate Approach. In *Livers* (Vol. 3, Issue 3). <https://doi.org/10.3390/livers3030031>

SMITH, E. L. (1966). Formate metabolism. *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*, 28, 105-150. Smith, E. L. (1966). Formate metabolism. *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*, 28, 105-150.

STANFORD, K. I., & GOODYEAR, L. J. (2016). Exercise regulation of adipose tissue. In *Adipocyte* (Vol. 5, Issue 2). <https://doi.org/10.1080/21623945.2016.1191307>

STEVANOVIĆ, J., BELEZA, J., COXITO, P., ASCENSÃO, A., & MAGALHÃES, J. (2020). Physical exercise and liver “fitness”: Role of mitochondrial function and epigenetics-related mechanisms in non- alcoholic fatty liver disease. In *Molecular Metabolism* (Vol. 32). <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.11.015>

STRUMIA, E., PELLICCIA, F., & D’AMBROSIO, G. (2012). Creatine phosphate: Pharmacological and clinical perspectives. In *Advances in Therapy* (Vol. 29, Issue 2). <https://doi.org/10.1007/s12325-011-0091->

SZYMCZAK, Ł., PODGÓRSKI, T., LEWANDOWSKI, J., JANIĄK, A., MICHALAK, E., & DOMASZEWSKA, K. (2022). Physical Fitness and Inflammatory Response to the Training Load of Wheelchair Rugby Players. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(4). <https://doi.org/10.3390/ijerph19042228>

TAHIR, F., MAJID, Z., MAJID, B., AHMED, J., ZAMAN, A., TARIQ, M., IMTIAZ, F., & TAHIR, S. A. (2020). Anthropometric Measurements and Lifestyle Characteristics of Individuals with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.7016>

TAKAHASHI, Y., & FUKUSATO, T. (2014). Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(42). <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i42.15539>

TANG, W. H. W., WANG, Z., LEVISON, B. S., KOETH, R. A., BRITT, E. B., FU, X., WU, Y., & HAZEN, S. L. (2013). Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *New England Journal of Medicine*, 368(17). <https://doi.org/10.1056/nejmoa1109400>

THÉVENOT EA, ROUX A, XU Y, EZAN E, JUNOT C. Analysis of the Human Adult Urinary Metabolome Variations with Age, Body Mass Index, and Gender by Implementing a Comprehensive Workflow for Univariate and OPLS Statistical Analyses. *J Proteome Res*. 2015 Aug 7;14(8):3322-35. doi: 10.1021/acs.jproteome.5b00354.

THYFAULT, J. P., & BERGOUIGNAN, A. (2020). Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle. In *Diabetologia* (Vol. 63, Issue 8). <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05177-6>

THYFAULT, J. P., & SCOTT RECTOR, R. (2020). Exercise combats hepatic steatosis: Potential mechanisms and clinical implications. *Diabetes*, 69(4). <https://doi.org/10.2337/dbi18-0043>

TREFTS, E., WILLIAMS, A. S., & WASSERMAN, D. H. (2015). Exercise and the Regulation of Hepatic Metabolism. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 135. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.07.010>

TRYGG J, WOLD S. Orthogonal projection to latent structures (O-PLS) *J. Chemom.* 2002, 16 (3) 119– 12839

TSUCHIDA, T., LEE, Y. A., FUJIWARA, N., YBANEZ, M., ALLEN, B., MARTINS, S., FIEL, M. I., GOOSSENS, N., CHOU, H. I., HOSHIDA, Y., & FRIEDMAN, S. L. (2018). A simple diet- and chemical-induced murine NASH model with rapid progression of steatohepatitis, fibrosis and liver cancer. *Journal of Hepatology*, 69(2). <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.011>

UEDA, K., SANBONGI, C., YAMAGUCHI, M., IKEGAMI, S., HAMAOKA, T., & FUJITA, S. (2017). The effects of phenylalanine on exercise-induced fat oxidation: A preliminary, double-blind, placebo- controlled, crossover trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0191-x>

VAN SPRONSEN, F. J., VAN WEGBERG, A. M., AHRING, K., BÉLANGER-QUINTANA, A., BLAU, N., BOSCH, A. M., BURLINA, A., CAMPISTOL, J., FEILLET, F., GIŻEWSKA, M., HUIJBREGTS, S. C., KEARNEY, S., LEUZZI, V., MAILLOT, F., MUNTAU, A. C., TREFZ, F. K., VAN RIJN, M., WALTER, J. H., & MACDONALD, A. (2017). Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. In *The Lancet Diabetes and Endocrinology* (Vol. 5, Issue 9). [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30320-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30320-5)

VILAR-GOMEZ, E., NEPHEW, L. D., VUPPALANCHI, R., GAWRIEH, S., MLADENOVIC, A., PIKE, F., SAMALA, N., & CHALASANI, N. (2022). High-quality diet, physical activity, and college education are associated with low risk of NAFLD among the US population. *Hepatology*, 75(6), 1491–1506. <https://doi.org/10.1002/hep.32207>

WALLIMANN, T., TOKARSKA-SCHLATTNER, M., & SCHLATTNER, U. (2011). The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. In *Amino Acids* (Vol. 40, Issue 5). <https://doi.org/10.1007/s00726-011-0877-3>

WANG, L., ZHANG, J., LIU, Y., ZHOU, H., YAN, W., & REN, H. (2022). The Relationship

between Health-Related Fitness and Quality of Life in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(21). <https://doi.org/10.3390/ijerph192114215>

WANG, W., WU, Z., DAI, Z., YANG, Y., WANG, J., & WU, G. (2013). Glycine metabolism in animals and humans: Implications for nutrition and health. *Amino Acids*, 45(3). <https://doi.org/10.1007/s00726-013-1493-1>

WARE, J. E., & SHERBOURNE, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (Sf-36): I. conceptual framework and item selection. *Medical Care*, 30(6). <https://doi.org/10.1097/00005650-199206000-00002>

WEDELL-NEERGAARD, A. S., LANG LEHRSKOV, L., CHRISTENSEN, R. H., LEGAARD, G. E., DORPH, E., LARSEN, M. K., LAUNBO, N., FAGERLIND, S. R., SEIDE, S. K., NYMAND, S., BALL, M., VINUM, N., DAHL, C. N., HENNEBERG, M., RIED-LARSEN, M., NYBING, J. D., CHRISTENSEN, R., ROSENMEIER, J. B., KARSTOFT, K., ... KROGH-MADSEN, R. (2019). Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial. *Cell Metabolism*, 29(4). <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.007>

WEINSTEIN, ALI A, LEYLA DE AVILA, SAISRUTHI KANNAN, JAMES M PAIK, PEGAH GOLABI, LYNN H GERBER, E ZOBAIR M YOUNOSSI. "Interrelationship between physical activity and depression in nonalcoholic fatty liver disease". *World Journal of Hepatology* 14, n° 3 (27 de março de 2022): 612–22. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i3.612>.

WELSH JA, KARPEN S, VOS MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United State adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J Pediatr*. 2013 Mar; 162(3):496-500.e1

WU, G. (1998). Intestinal mucosal amino acid catabolism. *Journal of Nutrition*, 128(8). <https://doi.org/10.1093/jn/128.8.1249>

WYSS, M., & KADDURAH-DAOUK, R. (2000). Creatine and creatinine metabolism. In *Physiological Reviews* (Vol. 80, Issue 3). <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.3.1107>

XIONG, Y., PENG, Q., CAO, C., XU, Z., & ZHANG, B. (2021). Effect of different exercise methods on non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis and meta-regression. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(6). <https://doi.org/10.3390/ijerph18063242>

YAMORI, Y., TAGUCHI, T., HAMADA, A., KUNIMASA, K., MORI, H., & MORI, M. (2010). Taurine in health and diseases: Consistent evidence from experimental and epidemiological studies. *Journal of Biomedical Science*, 17(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1186/1423-0127-17-S1-S6>

YOUNOSSI ZM, KOENING AB, ABDELATIF D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul; 64(1):73-84.

YOUNOSSI, Z. M., COREY, K. E., & LIM, J. K. (2022). AGA Clinical Practice Update on Lifestyle Modification Using Diet and Exercise to Achieve Weight Loss in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology*, *160*(3). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.051>

YOUNOSSI, Z. M., STEPANOVA, M., LAWITZ, E. J., REDDY, K. R., WONG, V. W. S., MANGIA, A., MUIR, A. J., JACOBSON, I., DJEDJOS, C. S., GAGGAR, A., MYERS, R. P., YOUNOSSI, I., NADER, F., & RACILA, A. (2019). Patients with nonalcoholic steatohepatitis experience severe impairment of health-related quality of life. *American Journal of Gastroenterology*, *114*(10), 1636–1641. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000375>

YOUNOSSI, Z., ANSTEE, Q. M., MARIETTI, M., HARDY, T., HENRY, L., ESLAM, M., GEORGE, J., & BUGIANESI, E. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. In *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* (Vol. 15, Issue 1). <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>