



MESTRADO

NUTRIÇÃO CLÍNICA

Avaliação da ingestão nutricional associada à presença de esteatose hepática numa amostra de adultos do distrito do Porto

Nuno Jorge Fernandes dos Santos

M

2017



Nuno Santos. Av. da Ing. Nut. Assoc. Esteatose hepática em adultos do Porto



M.FCNAUP 2017

Avaliação da ingestão nutricional associada à presença de esteatose hepática numa amostra de adultos do distrito do Porto.

Nuno Jorge Fernandes dos Santos

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO





FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

**Avaliação da ingestão nutricional associada à presença de esteatose
hepática numa amostra de adultos do distrito do Porto**

Nutrient intake related to hepatic steatosis in adults from Porto district

Nuno Jorge Fernandes dos Santos

Orientado por: Prof^a. Doutora Carla Pedrosa

Trabalho de Investigação

2º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Porto, 2017

| ÍNDICE GERAL

Índice de gráficos	ii
Índice de tabelas.....	ii
Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas	iii
Resumo	iv
Abstract.....	v
Introdução	1
Objetivos	7
Objetivo Geral.....	7
Objetivos Específicos	7
Metodologia.....	9
Amostra	9
Material e Métodos	9
<i>Dados Clínicos</i>	9
<i>Dado Analíticos</i>	10
<i>Dados Antropométricos</i>	10
<i>Hábitos de Consumo Alimentar e Alcoólico</i>	11
<i>Ecografia Abdominal</i>	12
Análise Estatística	12
Resultados	15
Discussão e conclusão	27
Referências bibliográficas	33

| ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribuição da amostra quanto aos scores médios da esteatose hepática, por grupos etários.	21
Gráfico 2: Distribuição da amostra quanto aos scores médios da esteatose hepática, por classes de IMC.	21

| ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Caracterização da amostra quanto à idade, sexo, dados antropométricos, dados analíticos e score da esteatose hepática.	16
Tabela 2: Distribuição da amostra quanto à ingestão nutricional e aos hábitos de consumo alcoólico.	17
Tabela 3: Caracterização da amostra de indivíduos com consumo moderado de álcool (< 20g mulheres, < 30g homens).	18
Tabela 4: Caracterização da amostra de indivíduos com consumo excessivo de álcool (≥ 20g mulheres, ≥ 30g homens).	19
Tabela 5: Caracterização da amostra quanto à esteatose hepática.	20
Tabela 6: Correlações entre esteatose hepática e consumo de álcool.	22
Tabela 7: Correlação entre esteatose hepática e dados analíticos.	22
Tabela 8: Correlação entre esteatose hepática, dados antropométricos e ingestão nutricional.	23
Tabela 9: Fatores preditivos de esteatose hepática – Modelo 1.	24
Tabela 10: Fatores preditivos de esteatose hepática – Modelo 2.	25
Tabela 11: Fatores preditivos de esteatose hepática – Modelo Final.	25

| LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS E SIGLAS

AcAnti-HBc	Anticorpo para o antígeno do <i>core</i> do vírus da hepatite B
AcAnti-HBs	Anticorpo para o antígeno HBs
AcAnti-HCV	Anticorpo para o vírus da hepatite C
AG	Ácidos gordos
AgHBs	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
AGMI	Ácidos gordos monoinsaturados
AGPI	Ácidos gordos polinsaturados
ALT	Alanina transaminase
apo A-1	Apolipoproteína A-1
apo B	Apolipoproteína B
AST	Aspartato transaminase
AUDIT	<i>Alcohol Use Disorders Identification Test</i>
DCV	Doenças cardiovasculares
DFGNA	Doença do fígado gordo não alcoólico
DHA	Doença hepática alcoólica
EH	Esteatose hepática
EHNA	Esteato-hepatite não alcoólica
FGNA	Fígado gordo não alcoólico
GGT	Gama glutamil transpeptidase
HC	Hidratos de carbono
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
HOMA	<i>Homeostasis model assessment</i>
IMC	Índice de massa corporal
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
Lp(a)	Lipoproteína (a)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PC	Perímetro da cintura
QFA	Questionário de frequência alimentar
RIBA	<i>Recombinant immunoblot assay</i>
USF	Unidade de saúde familiar
VET	Valor energético total
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade

| RESUMO

A esteatose hepática define-se pela acumulação de gordura no fígado, para a qual contribuem diversos fatores, que podem ser genéticos, ambientais ou de estilos de vida, em que se incluem os hábitos alimentares e de consumo alcoólico. O desenvolvimento da esteatose hepática está relacionado com diversas doenças hepáticas, incluindo-se a doença do fígado gordo não alcoólico e a doença hepática alcoólica.

O presente trabalho teve como objetivo relacionar os hábitos de ingestão nutricional e alcoólica com a esteatose hepática, em indivíduos adultos.

A amostra incluiu 132 indivíduos entre os 19 e os 77 anos. Foi realizada ecografia abdominal e a recolha de dados clínicos, analíticos e antropométricos. Os participantes foram inquiridos quanto aos seus hábitos de consumo alimentar e de consumo alcoólico, utilizando-se, para esse fim, questionários validados. A análise dos dados foi realizada através do programa *IBM SPSS® 23.0* para *Windows*.

Os resultados obtidos demonstraram haver uma correlação positiva da esteatose hepática com a resistência à insulina, com os níveis séricos de triglicérides e com a gama glutamil transpeptidase. Relativamente aos hábitos de ingestão nutricional, a ingestão proteica e de ácidos gordos polinsaturados foram identificados como fatores preditivos de esteatose hepática. Não se verificou associação entre o consumo excessivo de álcool e a prevalência de esteatose hepática.

Este estudo contribuiu para reforçar a importância dos hábitos alimentares no desenvolvimento da esteatose hepática e dos fatores de risco associados.

Palavras-chave: esteatose hepática, fígado gordo não alcoólico, doença hepática alcoólica, ingestão nutricional

| ABSTRACT

The hepatic steatosis is defined by an excessive liver fat accumulation, to which contributes a variety of environmental, genetic and lifestyle factors, including the dietary and alcoholic habits. The development of hepatic steatosis is related to several liver diseases, including the non-alcoholic fatty liver disease and the alcoholic liver disease.

The aim of the present study was to relate the nutritional and alcohol intake to the hepatic steatosis findings in a sample of adults.

The sample included 132 individuals aged between 19 and 77. Abdominal ultrasound was performed to these patients and clinical, anthropometric and analytic data were collected. Validated questionnaires for both food frequency and alcohol consumption were applied. Statistical analysis was performed through *IBM SPSS® for Windows* version 23.0.

The results obtained revealed a positive correlation between hepatic steatosis and insulin resistance, serum triglyceride levels and liver enzyme gama glutamil transpeptidase. Regarding nutritional intake, higher protein and unsaturated fatty acids were identified as hepatic steatosis predictive factors. The excessive alcohol consumption, on the other hand, did not show any association with the hepatic steatosis prevalence.

This study contributed to reinforce the importance of dietary habits in the development of hepatic steatosis and its associated risk factors.

Keywords: hepatic steatosis, non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, nutritional intake

| INTRODUÇÃO

A esteatose hepática define-se pela presença de gordura em mais de 5% dos hepatócitos⁽¹⁾. A correta determinação da percentagem de hepatócitos com vacúolos lipídicos deve ter em conta a esteatose macro e mediovesicular. Na primeira, o vacúolo preenche praticamente todo o hepatócito, enquanto, na segunda, apenas se observam pequenos vacúolos no citoplasma⁽²⁾. Esta acumulação resulta de um desequilíbrio entre a deposição e a remoção de lípidos a nível hepático, causado pela síntese de triglicérides e pela lipogénese *de novo*⁽³⁾. Este processo está associado a diversas condições clínicas, como hepatite vírica ou autoimune, uso de medicação esteatogénica, jejum prolongado, doença de Wilson ou outras doenças raras⁽²⁾. Pode também ocorrer pela combinação entre fatores ambientais, genéticos e de estilo de vida, levando ao desenvolvimento de doença hepática alcoólica (DHA) ou de doença do fígado gordo não alcoólica (DFGNA)⁽⁴⁾.

A DFGNA define-se pela presença de esteatose hepática não associada a causas secundárias, como consumo excessivo de álcool (≥ 20 ou ≥ 30 g/dia para mulheres e homens, respetivamente), hepatites víricas ou autoimunes⁽⁵⁾, uso de medicação esteatogénica e fatores genéticos. Esta doença engloba duas condições distintas, o fígado gordo não-alcoólico (FGNA) e a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA). O FGNA caracteriza-se pela presença de esteatose hepática, sem evidência de lesão inflamatória hepatocelular. Na EHNA, para além da esteatose hepática, ocorre inflamação dos hepatócitos, podendo desenvolver-se fibrose⁽⁶⁾. A EHNA representa um maior risco de progressão para doença hepática avançada, como a cirrose e o carcinoma hepatocelular⁽⁷⁾. O diagnóstico definitivo da EHNA só é possível através de biópsia hepática, evidenciando presença de esteatose, balonização dos hepatócitos e inflamação lobular⁽⁵⁾.

Atualmente, a biópsia hepática é considerada a técnica *gold standard* no diagnóstico e estadiamento da DFGNA, visto ser o melhor método de avaliação direta da esteatose hepática e da fibrose⁽⁸⁾. No entanto, sendo a biópsia uma prática invasiva, suscetível de complicações médicas e de erros de diagnóstico,

esta tem sido substituída por exames imagiológicos não invasivos⁽⁵⁾. A ultrassonografia apresenta uma sensibilidade de 60 a 94% e uma especificidade de 66 a 97%, apesar de ser pouco precisa na deteção da esteatose ligeira⁽⁸⁾, visto que permite estimar com eficácia a gordura no fígado apenas quando esta é igual ou superior a 20%⁽⁹⁾. No entanto, tendo em conta a sua acessibilidade e eficiência económica⁽¹⁾, a ultrassonografia é, atualmente, recomendada como exame de diagnóstico de primeira linha para a DFGNA⁽⁵⁾.

A prevalência global de DFGNA é de 25%, sendo mais elevada no Médio Oriente e na América do Sul e mais baixa em África. Na Europa, a DFGNA afeta cerca de 25% da população e representa a doença hepática mais comum nos países ocidentais. O aumento da sua incidência e prevalência acompanha o aumento global da obesidade e da diabetes. A prevalência aumenta para 30 a 50% em doentes diabéticos, para 80 a 90% em adultos obesos e para 90% em doentes com dislipidemia. A DFGNA é considerada, atualmente, a manifestação hepática da síndrome metabólica, coexistindo, frequentemente, com a obesidade (51%), a diabetes *mellitus* tipo 2 (22%), a dislipidemia (69%), a hipertensão (39%) e a síndrome metabólica (42%). A prevalência de EHNA não é tão bem conhecida, devido ao facto do diagnóstico se confirmar apenas por biópsia, mas estima-se ser de 2 a 16%. A mortalidade por complicações hepáticas é consideravelmente superior na EHNA (12 em 1000 pessoas/ano) do que na DFGNA (1 por 1000 pessoas/ano), assim como a mortalidade global (26 e 15 por 1000 pessoas/ano, respetivamente)^(7, 10-13).

A DFGNA é, geralmente, uma doença de evolução lenta, sendo a progressão da fibrose o fator determinante no seu prognóstico⁽⁵⁾. Os doentes com níveis de fibrose moderada ou severa têm uma taxa de sobrevivência significativamente menor do que com fibrose ligeira. Ao contrário da DFGNA, a EHNA está associada a um aumento da taxa de mortalidade, quando comparada com a da população geral⁽¹⁴⁾.

Os fatores de risco mais relevantes para a DFGNA são a obesidade, a diabetes *mellitus* tipo 2, a resistência à insulina e a dislipidemia.⁽⁷⁾ Em comparação com a população saudável, estes doentes apresentam valores mais elevados de índice de massa corporal, de perímetro da cintura (indicador da gordura

visceral) e de pressão arterial. Apresentam, também, aumento dos valores séricos de glicose e insulina, maior resistência à insulina, valores mais baixos de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e mais altos de triglicerídeos⁽¹⁵⁾. Estas condições estão apontadas como fatores de risco de doença cardiovascular (DCV) e incluem-se na síndrome metabólica⁽¹⁶⁾. Assim, a DFGNA, apesar de não estar associada a um aumento da taxa de mortalidade, associa-se a um maior risco de DCV, especificamente, de doença arterial coronária, hipertensão e aterosclerose⁽¹⁷⁾. Segundo *Motamed et al.*, o risco de desenvolver uma DCV, em 10 anos, nos doentes com DFGNA, aumenta significativamente, induzida pela calcificação das artérias coronárias, espessamento das carótidas, aumento da rigidez das artérias e disfunção endotelial⁽¹⁸⁾.

A dislipidemia é reconhecida como um dos principais fatores de risco para DCV. O seu tratamento passa, em grande parte, pelo controlo dos níveis das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), no entanto, metade dos eventos cardiovasculares ocorre em indivíduos com níveis normais ou baixos de colesterol. Assim sendo, tem sido estudado o valor prognóstico para DCV de outros biomarcadores lipídicos, como a lipoproteína(a) [Lp(a)], a apolipoproteína B (apo B) e a razão entre a apolipoproteína B e a apolipoproteína A1 (apo A-1)⁽¹⁹⁾.

As lipoproteínas são partículas transportadoras de colesterol e triglicerídeos, distinguindo-se por diferentes densidades. A Lp(a) é uma lipoproteína de tamanho e densidade semelhantes à LDL, estando associada, quando em níveis elevados, a um maior risco de morte por DCV⁽²⁰⁾.

As apolipoproteínas são proteínas ligadas à superfície das lipoproteínas, podendo intervir em mecanismos celulares ou em reações enzimáticas. A apo A-1 encontra-se ligada às HDL e tem um efeito antioxidante e anti-inflamatório. A apo B, por sua vez, está presente na superfície de toda a família de lipoproteínas aterogénicas (lipoproteínas não-HDL) e representa um melhor marcador de risco de DCV do que o colesterol total e LDL⁽¹⁹⁾. A razão apo B/apo A-1 reflete uma proporção relativa entre o número de partículas aterogénicas e o efeito protetor da apo A-1, mostrando ser um método mais viável do que a razão colesterol total/HDL, na avaliação do risco de morte por

enfarte agudo do miocárdio⁽²¹⁾. Um estudo de *Zelber-Sagi et al.* demonstrou que níveis aumentados de apo B, associados ao aumento das lipoproteínas não-HDL, para além de representarem um fator de risco para DCV, são também um preditor independente de DFGNA⁽²²⁾.

Os ácidos gordos livres são incorporados no fígado, provenientes, essencialmente, da gordura visceral, de fontes alimentares e da lipogénese *de novo* de hidratos de carbono ou de aminoácidos. São metabolizados no fígado, podendo ser armazenados nos hepatócitos, em forma de triglicerídeos, ou libertados na corrente sanguínea, como lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). A acumulação de triglicerídeos nos hepatócitos induz a sua inflamação e está associada ao aumento da resistência à insulina, que, por sua vez, promove a síntese de triglicerídeos a nível hepático e, conseqüentemente, o desenvolvimento da esteatose hepática. Assim, o excesso de ácidos gordos livres representa um dos fatores mais importantes no desenvolvimento da resistência à insulina e, conseqüentemente, na progressão da DFGNA^(23, 24).

Nem todos os doentes obesos apresentam DFGNA, no entanto, a sua prevalência em doentes obesos com resistência à insulina, ou diabéticos, aumenta para perto dos 100%, o que reflete a importância da resistência à insulina como fator determinante da DFGNA⁽²⁵⁾.

Outro fator determinante é o tecido adiposo visceral, que está associado, de forma independente, à DFGNA e à síndrome metabólica. O perímetro da cintura, que reflete a gordura visceral, é influenciado pelo aumento das VLDL, consequência da acumulação de gordura hepática, resultando na elevação dos níveis séricos de triglicerídeos e na diminuição da concentração de HDL. Em adição, a resistência à insulina diminui a *clearance* das LDL, favorecendo a sua deposição na parede arterial, o que resulta no aumento da pressão arterial. A combinação destes fatores, e a forma como os mecanismos se entrelaçam, constitui a síndrome metabólica e explica a sua forte associação com a DFGNA⁽²⁵⁾.

A DFGNA pode levar a alterações da função hepática, refletindo-se, por vezes, em alterações das enzimas hepáticas aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT) e gama glutamil transpeptidase (GGT). O aumento das

enzimas hepáticas é detetado em, aproximadamente, 20% dos doentes com DFGNA. Embora normalmente os indivíduos com níveis ligeiros ou moderados de esteatose hepática apresentem valores normais destas enzimas, em estádios mais avançados de esteatose, cerca de 50% dos doentes apresentam elevação da ALT. O aumento desta enzima está indicado como um fator preditivo independente de EHNA e de fibrose avançada⁽²⁶⁾.

A DFGNA é uma doença multifatorial, na qual está envolvida uma complexa interação de fatores genéticos, nutricionais e de estilo de vida⁽²⁷⁾. A ingestão energética excessiva, a alimentação desequilibrada e a baixa atividade física, são apontados como os principais fatores, associados ao estilo de vida, causadores da DFGNA⁽³⁾. Os principais alimentos e nutrientes que têm sido relacionados com a DFGNA incluem os refrigerantes, os alimentos ricos em frutose, em hidratos de carbono refinados e em ácidos gordos saturados. São também apontados, como hábitos potenciadores da doença, os que refletem uma baixa ingestão de ácidos gordos polinsaturados e um consumo elevado de proteína e de carnes vermelhas⁽²⁷⁾. Assim, é recomendada, com elevado grau de evidência, a avaliação dos hábitos alimentares e de atividade física como parte do rastreio da DFGNA⁽⁵⁾.

Atualmente não existe um tratamento farmacológico indicado para o tratamento da DFGNA. A combinação de alterações dos hábitos alimentares e o aumento da atividade física permanece a principal recomendação para o tratamento desta doença⁽²⁷⁾.

Todos os doentes que apresentem esteatose hepática e/ou alterações das enzimas hepáticas, especialmente quando a AST surge mais elevada do que a ALT, devem ser sujeitos a uma avaliação dos hábitos de consumo alcoólico. Está recomendado, não só a estimativa da quantidade de álcool ingerida diariamente, por entrevista, mas também a aplicação de um questionário validado para avaliação dos hábitos de consumo e de problemas associados ao consumo de álcool, como o *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT)⁽²⁸⁾. Situações em que a presença de esteatose hepática é associada a consumos médios diários de álcool iguais ou superiores a 20g nas mulheres ou 30g nos homens, indicam doença hepática alcoólica (DHA)⁽⁵⁾.

A DHA é a causa mais prevalente de doença hepática avançada nos países ocidentais. Engloba várias condições hepáticas, desde a esteatose, a hepatite alcoólica e a fibrose, até à cirrose e ao carcinoma hepatocelular, representando uma das principais indicações para transplante hepático na Europa e nos Estados Unidos⁽²⁹⁾.

A taxa de sobrevivência é significativamente menor nos doentes com DHA do que nos doentes com DFGNA. Enquanto a doença cardiovascular representa a principal causa de morte em doentes com DFGNA, na DHA, a principal causa de morte recai sobre complicações hepáticas⁽¹⁴⁾. Sendo que, qualquer forma de DHA pode progredir para doenças hepáticas terminais⁽⁴⁾.

Nos doentes com DHA está presente um maior risco de desnutrição, verificando-se, em muitos casos, depleção de massa muscular, perda de peso involuntária e deficiências nutricionais específicas. O estado de desnutrição, nestes doentes, está correlacionado com maior probabilidade de desenvolverem complicações hepáticas e de morte, estando, por isso, indicada a avaliação do seu estado nutricional e dos seus hábitos de ingestão alimentar⁽²⁹⁾.

A intervenção nutricional representa uma parte crucial no tratamento dos doentes com DHA, pois contribui na redução do tempo de internamento, na recuperação de intervenções cirúrgicas e na melhoria das complicações associadas à doença⁽²⁹⁾.

Os fatores ambientais e de estilo de vida, como os hábitos alimentares e de atividade física, combinados com fatores genéticos, contribuem para as condições metabólicas associados à doença hepática alcoólica e à doença do fígado gordo não alcoólica⁽⁴⁾. A partir desta assunção compreende-se a importância do papel da alimentação na patogénese destas doenças, reforçando, assim, a necessidade de estudar os hábitos de consumo nutricional nestes doentes.

| OBJETIVOS

| Objetivo Geral |

- Identificar associações entre os hábitos de ingestão nutricional e de consumo alcoólico com a doença do fígado gordo.

| Objetivos Específicos |

- Avaliar a ingestão nutricional de uma amostra de indivíduos adultos residentes no distrito do Porto;
- Comparar os dados clínicos, antropométricos, analíticos e de ingestão nutricional entre grupos de indivíduos com e sem consumo excessivo de álcool;
- Avaliar a associação da esteatose hepática com os dados antropométricos, analíticos e com os hábitos de consumo alcoólico e nutricional;
- Identificar fatores preditivos de esteatose hepática.

| METODOLOGIA

Este é um estudo transversal retrospectivo, integrado num estudo multicêntrico da prevalência de esteatose hepática em Portugal. A colheita de dados foi realizada entre dezembro de 2013 e janeiro de 2015.

| Amostra |

A amostra incluiu utentes selecionados aleatoriamente em três centros de saúde do distrito do Porto, especificamente na Unidade de Saúde Familiar (USF) Aldoar, USF São João do Porto e USF Viver Mais (Maia), que aceitaram participar num estudo de rastreio de fígado gordo. No primeiro contacto foi feita a recolha da história clínica, dos dados sociodemográficos e a prescrição de análises clínicas. Posteriormente, os mesmos participantes foram convocados para o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, para realização de ecografia abdominal, avaliação antropométrica e dos hábitos de consumo alimentar e alcoólico. Foi definido, como critério de inclusão, doentes com idade entre os 18 e os 79 anos. História de doença hepática foi designada como critério de exclusão.

| Material e Métodos |

Foi realizada a recolha de dados clínicos, analíticos, antropométricos, imagiológicos, de hábitos de consumo alimentar e alcoólico.

Dados Clínicos

Na primeira abordagem, em contexto de consulta de medicina geral e familiar, foi feita a recolha dos dados sociodemográficos, dos antecedentes pessoais de doença, da medicação habitual e da pressão arterial.

Dado Analíticos

Foram requisitados pelos médicos de medicina geral e familiar os seguintes parâmetros analíticos: enzimas hepáticas (ALT, AST e GGT), perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL e triglicéridos) e outros marcadores de risco cardiovascular [Lp(a), apo A-1 e apo B], concentrações plasmáticas de glicose, insulina, albumina, creatinina e marcadores víricos [antigénio de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs), anticorpo para o antigénio HBs (AcAnti-HBs), anticorpo para o antigénio do core do vírus da hepatite B (AcAnti-HBc), anticorpo para o vírus da hepatite C (AcAnti-HCV) e o *recombinant immunoblot assay* (RIBA)].

Para resultados positivos de AgHBs (≥ 1000 UI/ml) assumiu-se presença de infeção pelo vírus da hepatite B⁽³⁰⁾. A infeção pelo vírus da hepatite C, por sua vez, só se considerou verdadeira quando um resultado positivo para o AcAnti-HCV fosse confirmado por um resultado positivo do RIBA^(31, 32).

Para avaliar a resistência à insulina (RI) foi utilizado o *homeostasis model assessment* (HOMA)⁽³³⁾, usando a fórmula $RI = \text{insulina} + \text{glicose} / 22,5$, com as unidades da insulina em mU/L e da glicose em mmol/L.

Os critérios para a determinação da síndrome metabólica, segundo o NCEP-ATP III, incluíram a presença de 3 dos seguintes 5 parâmetros: perímetro da cintura ≥ 102 cm nos homens e ≥ 88 cm nas mulheres; pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg ou toma de medicação anti-hipertensora; glicose em jejum ≥ 100 mg/dL ou toma de antidiabéticos orais; HDL < 40 mg/dL nos homens e < 50 mg/dL nas mulheres ou toma de hipolipemiantes; triglicéridos ≥ 150 mg/dL ou toma de hipolipemiantes⁽³⁴⁾.

Dados Antropométricos

A avaliação antropométrica foi realizada por nutricionistas, respeitando as normas internacionais para a avaliação antropométrica (ISAK)⁽³⁵⁾. Para a medição da altura (cm) e do peso (kg) recorreu-se à utilização de uma balança decimal de *Jofre* com estadiómetro incorporado, registando-se os valores

aproximados às décimas. Posteriormente foi calculado o índice de massa corpora (IMC), pelo quociente entre o peso (kg) e o quadrado da altura (m²), com base na fórmula de *Quetelet*, utilizando-se a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS)⁽³⁶⁾. O perímetro da cintura (PC) foi determinado com recurso a uma fita métrica flexível não extensível, registando-se o valor aproximado ao centímetro no ponto médio entre o limite inferior da grelha costal e a crista ilíaca.

Hábitos de Consumo Alimentar e Alcoólico

Os hábitos de consumo alimentar foram avaliados através da aplicação de um questionário de frequência alimentar (QFA), validado para a população portuguesa⁽³⁷⁾, considerando o consumo habitual no ano prévio. Este questionário permite classificar dentre nove frequências de consumo, desde “nunca ou menos de uma vez por mês” a “6 ou mais vezes por dia”, de 82 alimentos, ou conjuntos de alimentos, que se encontram subdivididos em oito grupos: I – Lácteos; II – Ovos, Carnes e Peixes; III – Óleos e Gorduras; IV – Pão, Cereais e Similares; V – Doces e Patéis; VI – Hortaliças e Legumes; VII – Frutos; VIII – Bebidas e Miscelâneas. Ingestões regulares de alimentos não contidos nesta lista foram também registadas e contabilizadas no processo de codificação. Para a conversão em nutrientes (g/dia) utilizou-se o programa *Food Processor Plus*®, recorrendo-se à tabela de composição de alimentos portugueses⁽³⁸⁾ para valores de alimentos tipicamente portugueses. Esta análise dos dados foi realizada pelo Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto. Para melhor compreensão dos resultados optou-se por converter os macronutrientes e o álcool em percentagem do valor energético total (VET).

A avaliação dos hábitos de consumo alcoólico foi realizada pela aplicação do *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT), questionário desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde⁽³⁹⁾, com versão portuguesa validada por *Cunha* em 2002⁽⁴⁰⁾, como instrumento de deteção precoce de hábitos de consumo alcoólico de risco. O AUDIT é constituído por dez questões, envolvendo os domínios do consumo, comportamento e problemas relacionados com o álcool. As respostas a cada questão são pontuadas de 0 a

4, totalizando uma pontuação máxima possível de 40. Os pontos de corte apresentados pela Direção-Geral da Saúde, para interpretação dos resultados deste questionário, são⁽⁴¹⁾:

- 0 – 7: Baixa probabilidade de consumo excessivo de álcool;
- 8 – 15: Consumo de álcool em níveis de risco;
- 16 – 19: Consumo nocivo de álcool;
- 20 – 40: Dependência alcoólica

O consumo diário de álcool (g) foi determinado a partir dos resultados obtidos no QFA, considerando-se consumo excessivo ≥ 20 g/dia e ≥ 30 g/dia para mulheres e homens, respetivamente⁽⁵⁾.

Ecografia Abdominal

A avaliação da esteatose hepática foi realizada por um médico especialista em gastroenterologia, recorrendo a um aparelho de ultrassonografia (Aloka® SSD- $\alpha 5$, Aloka Co., Ltd., Tóquio, Japão). O resultado desta avaliação foi registado sob a forma de *score*, utilizando o método desenvolvido por *Hamaguchi et al.* Este pode variar entre 0 e 6 (números inteiros), resultando da soma das pontuações obtidas em três categorias, nomeadamente: a) brilho do fígado e eco contraste hepatorenal (pontuação de 0 a 3); b) atenuação profunda (0 a 2); c) desvanecimento dos vasos (0 ou 1). Para valores iguais ou superiores a 2 assume-se presença de esteatose hepática⁽⁴²⁾.

| Análise Estatística |

A análise dos dados foi realizada através do programa *IBM SPSS® 23.0* para *Windows*.

Na análise descritiva da amostra incluíram-se as médias (M), os desvios-padrão (s), as frequências absolutas (n) e as frequências relativas (%).

O estudo da normalidade das distribuições das variáveis cardinais foi realizado pelo critério de Assimetria e Curtose, tendo-se identificado distribuições não

normais nas seguintes variáveis: LDL, Lp(a), glicose, HOMA, AST, ALT, GGT, creatinina, álcool (% VET), ácidos gordos polinsaturados (% VET), colesterol (% VET), hidratos de carbono complexos (% VET) e frutose (% VET).

As associações entre pares de variáveis cardinais ou ordinais foram analisadas pelo coeficiente de correlação de Pearson (R), para variáveis cardinais com distribuição normal, ou pelo coeficiente de correlação de Spearman (ρ), para as restantes variáveis, considerando-se⁽⁴³⁾:

- Correlação muito fraca quando $|R|$ ou $|\rho| \in [0; 0,25[$;
- Correlação fraca quando $|R|$ ou $|\rho| \in [0,25; 0,5[$;
- Correlação moderada quando $|R|$ ou $|\rho| \in [0,5; 0,75[$;
- Correlação forte quando $|R|$ ou $|\rho| \in [0,75; 0,9[$;
- Correlação muito forte quando $|R|$ ou $|\rho| \in [0,9; 1]$.

As diferenças das médias foram analisadas pelo teste *t-Student*, para variáveis cardinais com distribuição normal, ou pelo teste de *Mann-Whitney* para variáveis cardinais sem distribuição normal e variáveis ordinais. As proporções entre grupos, de variáveis nominais, foram comparadas pelo teste de χ^2 .

Realizaram-se modelos de regressão logística, pelo método de recuo passo a passo, usando a razão de verosimilhança como critério e a presença de esteatose hepática como variável dependente. Deste modo obtiveram-se os preditores independentes de esteatose hepática, ajustados para os restantes fatores.

Para todos os testes estatísticos rejeitou-se a hipótese nula quando o nível de significância crítico (p) foi inferior a 0,05.

| RESULTADOS

A amostra inicial era constituída por 138 indivíduos, dos quais se excluíram 6 por revelarem resultados positivos de marcadores víricos, sugestivos de presença de hepatite B.

A amostra em estudo incluiu 132 indivíduos, 55 do sexo feminino e 77 do sexo masculino, com idades entre os 19 e os 77 anos (52 ± 17 anos). Esta amostra foi dividida em dois grupos, o primeiro (Grupo 1), constituído pelos indivíduos com consumo de álcool moderado, incluiu todas as mulheres e 49 homens, com idades compreendidas entre os 19 e os 76 anos. Os restantes 28 homens, com idades entre os 31 e os 77 anos, constituíram o grupo de participantes com consumo excessivo de álcool (Grupo 2).

Na Tabela 1 são apresentadas as diferenças entre os dois grupos, relativas aos dados antropométricos, à pressão arterial, aos dados analíticos e à esteatose hepática.

A média de idades dos indivíduos com consumo alcoólico excessivo é significativamente maior do que a dos restantes (59 ± 15 vs 50 ± 17 ; $p = 0,010$).

Os resultados da avaliação antropométrica revelaram valores de IMC entre os 17,7 e os 38,7 kg/m^2 ($26,7 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$) e de perímetro da cintura entre 75,0 e 131,0 cm ($9,6 \pm 10,1$ cm), não se verificando diferenças significativas entre os dois grupos. Distribuindo a amostra por classes de IMC identificam-se 2 (1,5%) indivíduos com magreza, 43 (32,6%) normoponderais, 63 (47,7%) com sobrepeso, 17 (12,9%) com obesidade grau I e 7 (5,3%) com obesidade grau II.

Os indivíduos com consumo excessivo de álcool apresentam uma pressão arterial sistólica mais elevada do que os restantes ($139,9 \pm 20,1$ vs $124,3 \pm 19,6$ mmHg; $p < 0,001$).

Comparando os dois grupos, observam-se diferenças significativas apenas em relação às enzimas hepáticas e à creatinina, com valores mais elevados nos indivíduos do grupo 2, de AST ($23,2 \pm 6,4$ vs $19,4 \pm 5,4$ U/L), de GGT ($43,0 \pm 29,7$ vs $21,6 \pm 14,7$ U/L) e de creatinina ($0,88 \pm 0,20$ vs $0,77 \pm 0,17$ mg/dL).

Tabela 1: Caracterização da amostra quanto à idade, sexo, dados antropométricos, dados analíticos e score da esteatose hepática.

	Grupo 1 (n = 104)	Grupo 2 (n = 28)	p
Idade (a)	50 ± 17	59 ± 15	0,010
Sexo (M/F)	49/55	28/0	<0,001
Peso (kg)	71,6 ± 12,8	74,0 ± 11,1	0,350
Altura (m)	1,63 ± 0,09	1,67 ± 0,06	0,004
IMC (kg/m ²)	26,9 ± 4,2	26,3 ± 4,2	0,578
PC (cm)	95,8 ± 10,2	98,1 ± 9,6	0,290
PA sistólica (mmHg)	124,3 ± 19,6	139,9 ± 20,1	<0,001
PA diastólica (mmHg)	81,2 ± 10,7	85,5 ± 12,0	0,065
Colesterol total (mg/dL)	195,1 ± 35,2	197,0 ± 34,2	0,796
HDL (mg/dL)	54,7 ± 14,8	57,5 ± 16,0	0,388
LDL (mg/dL)	121,3 ± 31,3	119,8 ± 29,1	0,958
Triglicerídeos (mg/dL)	116,2 ± 54,9	123,6 ± 61,0	0,535
Lp(a) (mg/L)	36,8 ± 43,1	25,6 ± 30,0	0,091
apo B/apo A-1	1,7 ± 0,5	1,8 ± 0,5	0,664
Glicose (mg/dL)	92,5 ± 22,3	93,0 ± 17,2	0,601
HOMA	2,6 ± 2,4	2,3 ± 2,2	0,211
AST (U/L)	19,4 ± 5,4	23,2 ± 6,4	0,001
ALT (U/L)	19,7 ± 10,4	24,6 ± 13,0	0,060
GGT (U/L)	21,6 ± 14,7	43,0 ± 29,7	<0,001
Creatinina (mg/dL)	0,77 ± 0,17	0,88 ± 0,20	0,008
TFG	99,6 ± 18,8	93,1 ± 19,7	0,111
SM (%)	19 (18,3)	5 (17,9)	0,960
Score da EH	1,56 ± 1,66	1,68 ± 1,66	0,733
Presença de EH (%)	46 (44,2)	15 (53,6)	0,379

Grupo 1: doentes com consumo alcoólico moderado; Grupo 2: doentes com consumo alcoólico excessivo; Resultados apresentados em % para as variáveis nominais e em média ± desvio padrão para as restantes; IMC: índice de massa corporal; PC: perímetro da cintura; PA: pressão arterial; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; Lp(a): lipoproteína A; apo B/apo A-1: razão entre apolipoproteína-B e apolipoproteína-A1; HOMA: *homeostasis model assessment*; AST: aspartato transaminase; ALT: alanina transaminase; GGT: gama glutamil transpeptidase; TFG: taxa de filtração glomerular; SM: síndrome metabólica; EH: esteatose hepática.

Na Tabela 2 observam-se os valores relativos à ingestão nutricional nos sujeitos dos grupos 1 e 2. O VET, consumido pela amostra total, foi em média de 2487 ± 733 kcal, tendo sido mais elevado no grupo 2 (2826 ± 731 vs 2396 ± 710 kcal; p = 0,005). Relativamente à ingestão de proteína, apresentada em percentagem do VET, esta foi mais elevada no grupo 1 (17,5 ± 3,0 vs 14,6 ± 2,5; p<0,001). Quanto à ingestão de hidratos de carbono (HC), verificou-se um

consumo mais elevado no grupo 1, tanto de HC totais ($45,4 \pm 8,9$ vs $40,2 \pm 6,2$; $p = 0,001$), como de HC complexos ($14,2 \pm 4,4$ vs $12,3 \pm 4,1$; $p = 0,009$). O consumo diário de gorduras totais não diferiu entre os dois grupos. No entanto, os indivíduos do grupo 1, comparados com os do grupo 2, apresentaram uma ingestão mais elevada em ácidos gordos saturados ($9,7 \pm 2,3$ vs $8,7 \pm 1,9$; $p = 0,043$). Em relação ao consumo de álcool, e como seria expectável, os sujeitos do grupo 2 apresentaram uma ingestão significativamente mais elevada e mais problemas associados à sua ingestão ($p < 0,001$).

Relativamente à esteatose hepática, não se observam diferenças significativas, entre ambos os grupos, nem quanto à média dos scores, nem quanto à prevalência de esteatose.

Tabela 2: Distribuição da amostra quanto à ingestão nutricional e aos hábitos de consumo alcoólico.

	Grupo 1 (n = 104)	Grupo 2 (n = 28)	p
Energia (kcal)	2396 ± 709	2826 ± 731	0,005
Proteína (%)	17,5 ± 3,0	14,6 ± 2,5	<0,001
HC (%)	45,4 ± 8,9	40,2 ± 6,2	0,001
HC complexos (%)	14,2 ± 4,4	12,3 ± 4,1	0,009
HC simples (%)	14,5 ± 4,3	13,2 ± 4,2	0,078
Frutose (%)	4,8 ± 2,5	3,9 ± 2,0	0,074
Fibra insolúvel (g)	16,8 ± 7,9	16,3 ± 6,4	0,756
Fibra solúvel (g)	7,1 ± 3,5	6,7 ± 2,6	0,595
Gordura total (%)	37,1 ± 9,2	34,5 ± 6,3	0,088
AG saturados (%)	9,7 ± 2,3	8,7 ± 1,9	0,043
AG monoinsaturados (%)	18,4 ± 6,5	17,7 ± 4,9	0,598
AG polinsaturados (%)	6,0 ± 1,8	5,4 ± 1,1	0,153
Colesterol (mg)	318 ± 136	335 ± 153	0,991
AG n-3 (g)	1,58 ± 0,56	1,59 ± 0,60	0,911
AG n-6 (g)	12,8 ± 7,3	13,1 ± 6,0	0,808
Álcool (g)	6,1 ± 7,3	47,6 ± 16,1	<0,001
Álcool (%)	1,9 ± 2,4	12,4 ± 5,2	<0,001
AUDIT	2,7 ± 2,5	5,1 ± 2,6	<0,001

Grupo 1: doentes com consumo alcoólico moderado; Grupo 2: doentes com consumo alcoólico excessivo; Resultados apresentados em média ± desvio padrão; %: percentagem do valor energético total; HC: hidratos de carbono; AG: ácidos gordos; AUDIT: *alcohol use disorders identification test*.

Os indivíduos com esteatose hepática e com consumo de álcool moderado apresentam idade, peso, IMC e perímetro da cintura significativamente superiores aqueles sem esteatose, conforme se observa na Tabela 3. A pressão arterial sistólica e diastólica, bem como os níveis séricos de triglicerídeos, glicose, GGT, ALT e razão apo B/apo A-1 e a resistência à insulina apresentaram-se significativamente superiores nos indivíduos com esteatose. Pelo contrário, os níveis séricos de HDL foram significativamente inferiores. A prevalência de síndrome metabólica foi superior nos indivíduos com esteatose (32,6 vs 6,9 %; $p < 0,001$). Em relação à ingestão nutricional, os doentes com esteatose hepática apresentaram maior ingestão proteica ($p = 0,014$) e menor de hidratos de carbono ($p = 0,038$) e frutose ($p = 0,048$).

Tabela 3: Caracterização da amostra de indivíduos com consumo moderado de álcool (< 20g mulheres, < 30g homens).

GRUPO 1	Sem EH (n = 58)	Com EH (n = 46)	P
Idade (a)	47 ± 18	54 ± 14	0,012
Sexo (M/F)	23/35	26/20	0,087
Peso (kg)	67,0 ± 10,3	77,3 ± 13,3	<0,001
IMC (kg/m ²)	25,4 ± 3,6	28,6 ± 4,2	<0,001
PC (cm)	92,7 ± 9,4	99,7 ± 10,0	<0,001
PA sistólica (mmHg)	119,7 ± 19,6	130,0 ± 18,1	0,007
PA diastólica (mmHg)	78,1 ± 10,3	85,0 ± 10,0	0,001
PA elevada [n(%)]	20 (34,5)	33 (71,7)	<0,001
HDL (mg/dL)	58,9 ± 16,1	59,3 ± 11,0	0,001
Triglicerídeos (mg/dL)	99,4 ± 44,6	143,8 ± 54,4	<0,001
apo B/apo A-1	1,8 ± 0,58	1,6 ± 0,45	0,045
Glicose (mg/dL)	88,3 ± 25,2	97,8 ± 16,9	<0,001
HOMA	1,7 ± 1,2	3,7 ± 3,1	<0,001
ALT (U/L)	17,8 ± 9,3	22,1 ± 11,4	0,013
GGT (U/L)	16,9 ± 9,2	27,7 ± 17,9	<0,001
SM [n(%)]	4 (6,9)	15 (32,6)	0,001
Proteína (% do VET)	16,8 ± 2,4	18,3 ± 3,5	0,014
HC (% do VET)	47,0 ± 8,5	43,4 ± 9,1	0,038
Frutose (% do VET)	5,3 ± 2,8	4,2 ± 2,1	0,048

Resultados apresentados em média ± desvio padrão; EH: esteatose hepática; IMC: índice de massa corporal; PC: perímetro da cintura; PA: pressão arterial; apo B/apo A-1: razão entre apolipoproteína-B e apolipoproteína-A1; HOMA: *homeostasis model assessment*; ALT: alanina transaminase; GGT: gama glutamil transpeptidase; SM: síndrome metabólica; VET: valore energético total; HC: hidratos de carbono.

Nos indivíduos com consumo excessivo de álcool, o peso, IMC e perímetro da cintura são mais elevados nos que apresentam esteatose hepática (Tabela 4). A presença de esteatose neste grupo está associada a níveis séricos mais elevados de triglicerídeos ($p = 0,029$), de glicose ($p = 0,010$) e maior resistência à insulina ($p = 0,010$). Não foram identificadas diferenças com significado estatístico em relação aos hábitos de ingestão nutricional.

Tabela 4: Caracterização da amostra de indivíduos com consumo excessivo de álcool ($\geq 20g$ mulheres, $\geq 30g$ homens).

GRUPO 2	Sem EH (n = 13)	Com EH (n = 15)	<i>p</i>
Idade (a)	61 \pm 15	58 \pm 15	0,474
Peso (kg)	67,3 \pm 7,2	79,9 \pm 10,7	0,001
IMC (kg/m ²)	23,8 \pm 2,6	28,5 \pm 4,2	0,002
PC (cm)	93,3 \pm 6,4	102,2 \pm 10,2	0,012
Triglicerídeos (mg/dL)	101,8 \pm 44,9	142,5 \pm 68,0	0,029
Glicose (mg/dL)	84,1 \pm 8,7	100,8 \pm 19,1	0,010
HOMA	1,4 \pm 0,6	3,2 \pm 2,7	0,010

Resultados apresentados em média \pm desvio padrão; EH: esteatose hepática; IMC: índice de massa corporal; PC: perímetro da cintura; HOMA: *homeostasis model assessment*.

No que respeita à classificação da esteatose hepática (Tabela 5), observa-se que, relativamente aos resultados da ecografia abdominal, 71 (53,8%) indivíduos obtiveram pontuações de 0 ou 1, por isso, não tinham esteatose hepática, e 61 (46,2%) tiveram scores ≥ 2 , ou seja, apresentavam esteatose hepática. Não existem diferenças significativas entre a prevalência de esteatose hepática nas mulheres (36,4%) e nos homens (53,2%), mas há um número significativamente maior de mulheres com score 0 de esteatose hepática ($p = 0,008$).

Tabela 5: Caracterização da amostra quanto à esteatose hepática.

Score de EH	Sem Esteatose Hepática		Com Esteatose Hepática	
	n (M/F)	% (M/F)	n (M/F)	% (M/F)
0	52 (23/29)	39,4 (29,9/52,7)	71 (36/35)	53,8 (46,8/63,6)
1	19 (13/6)	14,4 (16,9/10,9)		
2	25 (16/9)	18,9 (20,8/16,4)	61 (41/20)	46,2 (53,2/36,4)
3	13 (11/2)	9,8 (14,3/3,6)		
4	16 (10/6)	12,1 (13,0/10,9)		
5	5 (4/1)	3,8 (5,2/1,8)		
6	2 (-/2)	1,5 (-/3,6)		

EH: esteatose hepática.

Quanto à distribuição da esteatose hepática por faixas etárias, representada no Gráfico 1, verifica-se uma distribuição em forma de v invertido, na qual os indivíduos na faixa etária dos 18 aos 34 anos têm valores de esteatose hepática mais baixos do que os restantes. Em oposição, os indivíduos entre os 34 e os 64 anos apresentam valores mais elevados de esteatose hepática.

Relativamente à distribuição dos scores de esteatose hepática pelas classes de IMC, verifica-se, pelo Gráfico 2, que há um aumento significativo dos valores nos indivíduos com sobrepeso e nos indivíduos com obesidade grau II. A prevalência de esteatose nos indivíduos com IMC < 25kg/m² foi de 21,7%, aumentando para 54,8% nos indivíduos com sobrepeso e para 70,8% nos obesos.

Gráfico 1: Distribuição da amostra quanto aos scores médios da esteatose hepática, por grupos etários.

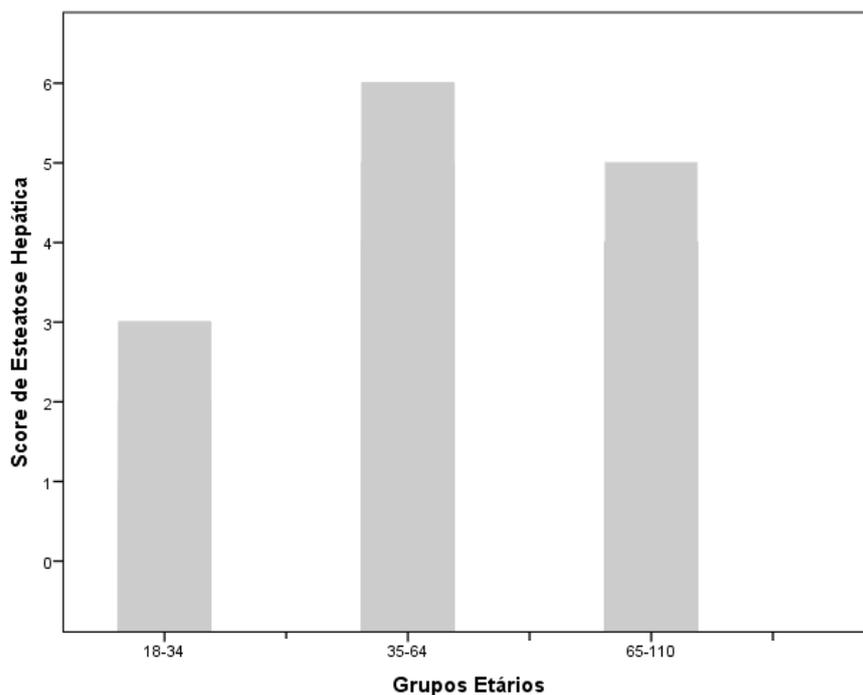
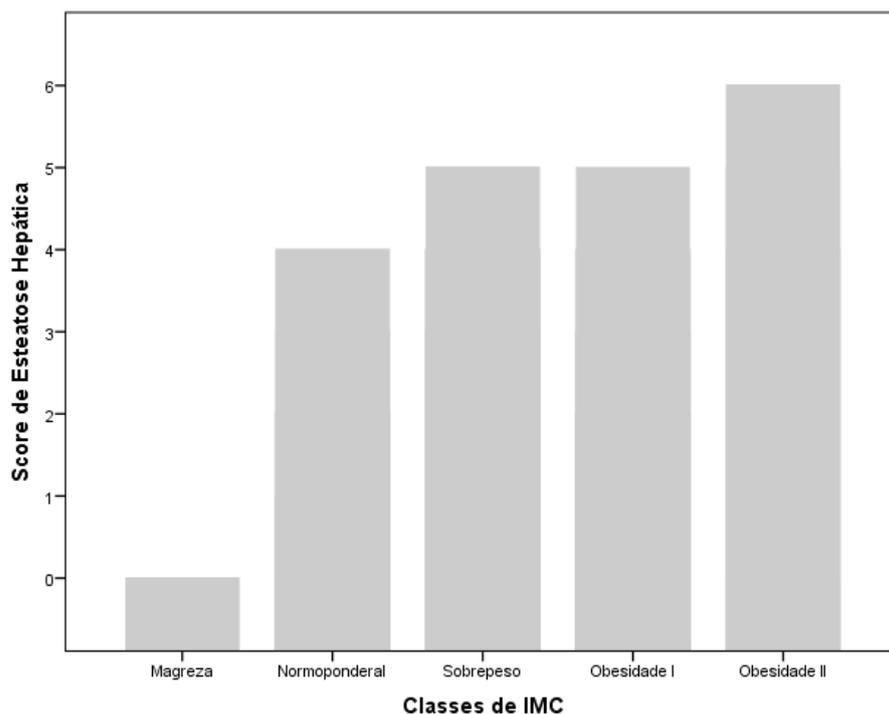


Gráfico 2: Distribuição da amostra quanto aos scores médios da esteatose hepática, por classes de IMC.



Quanto ao consumo de álcool, na Tabela 6 verifica-se a ausência de correlação estatisticamente significativa entre este e a esteatose hepática. Neste teste incluíram-se dois parâmetros associados ao consumo de álcool, o AUDIT e a quantidade diária de álcool ingerido (em gramas).

Tabela 6: Correlações entre esteatose hepática e consumo de álcool.

	Esteatose Hepática	
	ρ^*	p
AUDIT	0,093	0,278
Álcool (g/dia)	0,061	0,476

*Coeficiente de correlação de Spearman; AUDIT: *Alcohol Use Disorders Identification Test*

As correlações estatisticamente significativas entre os valores de esteatose hepática e os dados analíticos, antropométricos e de ingestão de nutrientes estão representadas nas Tabelas 7 e 8.

Tabela 7: Correlação entre esteatose hepática e dados analíticos.

	Esteatose Hepática	Glicose	HOMA	ALT	GGT	HDL-c	TG
	ρ^* (p)					R** (p)	
Glicose	0,479 (<0,001)	-	-	-	-	-	-
HOMA	0,554 (<0,001)	0,631 (<0,001)	-	-	-	-	-
ALT	0,310 (<0,001)	0,161 (0,065)	0,350 (<0,001)	-	-	-	-
GGT	0,385 (<0,001)	0,308 (<0,001)	0,249 (0,004)	0,586 (<0,001)	-	-	-
HDL	-0,376 (<0,001)	-0,213 (0,014)	-0,227 (0,009)	-0,170 (0,052)	-0,143 (0,102)	-	-
TG	0,506 (<0,001)	0,173 (0,047)	0,280 (0,001)	0,113 (0,196)	0,282 (0,001)	-0,337 (<0,001)	-
apo B/apo A1	-0,200 (0,022)	-0,168 (0,054)	-0,087 (0,323)	-0,131 (0,135)	-0,132 (0,132)	0,618 (<0,001)	-0,132 (0,133)

*Coeficiente de correlação de Spearman; **Coeficiente de correlação de Pearson;

HOMA: *homeostasis model assessment*; ALT: alanina aminotransferase; GGT: gama glutamil transpeptidase; HDL: lipoproteínas de alta densidade; TG: triglicerídeos; apo B/apo A1: razão entre apolipoproteína-B e apolipoproteína-A1.

Pode-se verificar que não existem correlações fortes nem muito fortes, havendo apenas três correlações de nível moderado, nomeadamente entre a esteatose hepática e a resistência à insulina ($\rho = 0,554$), os triglicéridos ($\rho = 0,506$) e o peso ($\rho = 0,554$). Obtiveram-se, também, correlações negativas dos valores de esteatose hepática com o HDL ($\rho = - 0,376$) e a razão apo B/apo A-1 ($\rho = - 0,200$), mas de nível fraco e muito fraco, respetivamente.

Em relação à ingestão nutricional, apenas se observa uma correlação positiva, embora muito fraca, com as proteínas ($\rho = 0,200$). Por outro lado, verifica-se uma correlação inversa da ingestão de hidratos de carbono ($\rho = - 0,173$) e de hidratos de carbono simples ($\rho = - 0,232$) com a esteatose hepática, embora esta também, de nível muito fraco.

Tabela 8: Correlação entre esteatose hepática, dados antropométricos e ingestão nutricional.

	Esteatose Hepática	IMC	Peso	PC	Proteínas (% VET)	HC (% VET)
	ρ^* (p)	R^{**} (p)				
IMC	0,493 (<0,001)	-	-	-	-	-
Peso	0,507 (<0,001)	0,778 (<0,001)	-	-	-	-
PC	0,441 (<0,001)	0,851 (<0,001)	0,768 (<0,001)	-	-	-
Proteínas (% VET)	0,200 (0,021)	0,175 (0,045)	0,051 (0,559)	-0,031 (0,725)	-	-
HC (% VET)	-0,173 (0,047)	-0,144 (0,100)	-0,247 (0,004)	-0,131 (0,134)	0,182 (0,037)	-
HC-s (% VET)	-0,232 (0,008)	-0,129 (0,142)	-0,218 (0,012)	-0,144 (0,100)	0,169 (0,053)	0,729 (<0,001)

*Coeficiente de correlação de Spearman; **Coeficiente de correlação de Pearson;

IMC: índice de massa corporal; PC: perímetro da cintura; VET: valor energético total; HC: hidratos de carbono; HC-s: hidratos de carbono simples.

Os fatores preditivos de esteatose hepática foram analisados através da criação de modelos de regressão logística. Tendo em conta o número elevado de variáveis em estudo, optou-se pela construção de dois modelos iniciais, com diferentes variáveis, dos quais resultaram os fatores que constituíram o modelo final.

O modelo 1 correlaciona a presença de esteatose hepática com o sexo, a idade, os dados antropométricos e a ingestão nutricional (energia, álcool, proteína, HC complexos, frutose, HC simples sem frutose, AG saturados, AG monoinsaturados, AG polinsaturados e colesterol). Estas variáveis foram incluídas no primeiro passo deste modelo, resultando nas variáveis preditivas de esteatose hepática representadas na tabela 9. Este modelo classifica corretamente 74,2% dos casos.

Tabela 9: Fatores preditivos de esteatose hepática – Modelo 1.

	B*	OR**	p
Sexo (M/F)	-	3,151	0,018
IMC (kg/m ²)	0,303	-	<0,001
Energia (Kcal)	0,001	-	0,057
Proteína (% VET)	0,174	-	0,038
AGMI (% VET)	-0,090	-	0,079
AGPI (% VET)	0,444	-	0,021

*Coeficiente de regressão; ***Odds ratio* = Exp(B);

IMC: índice de massa corporal; % VET: percentagem do valor energético total; AGMI: ácidos gordos monoinsaturados; AGPI: ácidos gordos polinsaturados.

No modelo 2, a presença de esteatose hepática foi correlacionada com os dados analíticos (HDL, LDL, triglicérideos, Lp(a), apo B, apo A11, glicose, HOMA, AST, ALT, GGT, creatinina e TFG), estando também ajustada para o sexo, a idade e o IMC. Os resultados obtidos no último passo deste modelo estão representados na tabela 10. Este modelo classifica corretamente 81,5% dos casos.

Tabela 10: Fatores preditivos de esteatose hepática – Modelo 2.

	B*	p
TG (mg/dL)	0,017	0,001
HOMA-IR	0,738	<0,001
GGT (U/L)	0,032	0,018

*Coeficiente de regressão;

TG: triglicerídeos; HOMA: *homeostasis model assessment*; GGT: gama glutamil transpeptidase

No modelo final incluíram-se as variáveis que resultaram dos modelos 1 e 2 e uma nova variável, nominal, relativa à ingestão excessiva de álcool. Assim, no primeiro passo deste modelo consideraram-se as seguintes variáveis: sexo, álcool excessivo, IMC, energia, proteína, AG monoinsaturados, AG polinsaturados, triglicerídeos, HOMA e GGT. No último passo deste modelo obtiveram-se os fatores preditivos de esteatose hepática, apresentados na tabela 11, sendo que este modelo classifica corretamente 83,3% dos casos.

O resultado obtido no modelo final aponta a ingestão de proteína e de ácidos gordos polinsaturados, a resistência à insulina e os níveis séricos de triglicerídeos e de GGT como fatores preditivos para a esteatose hepática.

Tabela 11: Fatores preditivos de esteatose hepática – Modelo Final.

	B*	p
Proteína (% VET)	0,253	0,005
AGPI (% VET)	0,354	0,022
TG (mg /dL)	0,016	0,002
HOMA-IR	0,693	<0,001
GGT (U/L)	0,049	0,003

*Coeficiente de regressão;

% VET: percentagem do valor energético total; TG: triglicerídeos; HOMA: *homeostasis model assessment*; GGT: gama glutamil transpeptidase

| DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O aumento progressivo da esteatose hepática, especialmente da DFGNA, tem levado à realização de um grande número de estudos, pelo interesse de melhor se compreender os mecanismos e os fatores de risco associados. Os hábitos alimentares são um dos fatores que têm sido apontados como preponderantes no desenvolvimento desta doença⁽⁴⁴⁾. Desta forma surge o interesse da realização deste trabalho, no qual pretendemos identificar associações entre a ingestão nutricional e alcoólica com a esteatose hepática, numa amostra de indivíduos adultos.

O presente estudo foi estruturado de forma a permitir a análise e comparação dos dados entre indivíduos consumidores de álcool em excesso e indivíduos não consumidores de álcool em excesso. Assim, respeitando os valores limite apontados como pontos de corte para a ingestão nociva de álcool (20g para as mulheres e 30g para os homens, por dia)⁽⁵⁾, estabeleceram-se dois grupos entre os quais se avaliaram as diferenças significativas. Nesta avaliação verificaram-se hábitos de consumo excessivo de álcool em 21,2% dos indivíduos, todos estes do sexo masculino. Este grupo apresentou valores mais elevados de AST e GGT, o que está normalmente associado a doença hepática alcoólica⁽⁴⁵⁾. Não se registaram diferenças significativas quanto à prevalência de esteatose hepática entre os dois grupos. Isto pode dever-se ao facto de o álcool não ser o único fator que contribui para o desenvolvimento da esteatose hepática, havendo outros fatores potenciadores da progressão e severidade da DHA, nos quais se incluem o excesso de peso e a obesidade^(45, 46).

O grupo de indivíduos com consumo excessivo de álcool apresenta uma ingestão proporcionalmente mais baixa de proteína, de hidratos de carbono e de ácidos gordos saturados. Visto que uma alimentação rica em ácidos gordos saturados e em hidratos de carbono parece estar associada a um aumento da esteatose hepática^(27, 47, 48), o seu consumo em maior quantidade, em relação ao VET, pode ter contribuído para a presença de esteatose hepática no primeiro grupo.

Comparando a amostra de indivíduos com consumo alcoólico moderado (abaixo dos limites estabelecidos), estabeleceram-se comparações dos dados entre os que não tinham esteatose e os que apresentavam esteatose hepática. A prevalência de esteatose registou-se em 46,2%. O IMC e o perímetro da cintura estão correlacionados positivamente com a DFGNA⁽⁵⁾, facto que nesta amostra também se mostrou evidente. Confirmou-se, também, a associação da esteatose com um perfil metabólico alterado, resultando, inclusive, numa maior prevalência de síndrome metabólica nestes indivíduos, tal como descrito por outros autores⁽⁴⁹⁾. Pela comparação dos dados relativos à ingestão nutricional, observou-se uma maior ingestão proteica praticada pelos indivíduos com esteatose. O consumo de hidratos de carbono e, especificamente, de frutose, revelou-se inferior nos doentes com esteatose, contrariando o que tem sido demonstrado por outros autores⁽⁵⁰⁾. A ingestão elevada de hidratos de carbono, principalmente de frutose, tem sido associada à DFGNA⁽²⁷⁾, isto porque a frutose contribui para o aumento da resistência à insulina e a lipogénese *de novo* e, conseqüentemente, a síntese de triglicéridos⁽³⁾, o que promove o desenvolvimento da esteatose hepática^(24, 51). Porém, uma vez que os dados da investigação não foram ajustados para potenciais confundidores, poder-se-á explicar este resultado pela possível associação entre o consumo de fruta e um estilo de vida mais saudável.

O tratamento da DFGNA passa, em grande parte, por modificações dos hábitos de vida que incluam a adesão a hábitos alimentares saudáveis, com aumento da ingestão de ácidos gordos monoinsaturados, polinsaturados n-3 e de fibra, diminuição da ingestão de gorduras saturadas e hidratos de carbono simples e um consumo moderado de álcool⁽⁵²⁾. O efeito destas mudanças é, normalmente, visível na melhoria histológica do padrão hepático⁽⁵³⁾.

O consumo de álcool em excesso representa um dos principais fatores de risco para doença hepática alcoólica, incluindo doença do fígado gordo alcoólico, por se considerar que o excesso de álcool promove a acumulação de triglicéridos hepáticos e, por isso, o desenvolvimento de esteatose hepática⁽⁴⁶⁾. No entanto, como já foi referido, outros fatores parecem contribuir para esta doença, a par do consumo excessivo de álcool. Assim, optou-se pela análise dos dados na amostra de indivíduos com consumo excessivo de álcool, estabelecendo

comparações entre os que apresentavam esteatose e os que não apresentavam esteatose. Nesta amostra, nenhuma associação foi identificada entre a presença de esteatose hepática e a ingestão nutricional. No entanto, verificaram-se valores mais elevados de IMC nos indivíduos com esteatose hepática, reforçando a importância do excesso de peso no desenvolvimento de DHA. Não se verificaram diferenças na quantidade de álcool ingerido, podendo, o tempo de consumo excessivo de álcool, representar um fator mais significativo para a ocorrência de esteatose hepática.

Verificou-se que a prevalência de esteatose hepática na amostra total é superior no sexo masculino. A categorização da esteatose hepática permitiu identificar valores mais elevados na faixa etária dos 35 aos 64 anos. Tendo em conta que a esteatose hepática é um processo de evolução lenta⁽⁵⁾ e que os maus hábitos alimentares se prolongam, por vezes, desde a infância ou da adolescência, compreende-se que os níveis de esteatose hepática se tenham apresentado mais elevados nesta faixa etária do que na anterior, entre os 18 e ou 34 anos⁽²⁸⁾.

Foi, também, evidente o aumento significativo dos níveis de esteatose hepática com o IMC, tendo-se verificado uma prevalência significativamente mais elevada nos indivíduos obesos, em relação aos normoponderais (77% vs 22%), o que reforça a relação da obesidade com o desenvolvimento da esteatose⁽²³⁾.

Um resultado inesperado que resultou deste estudo recai sobre o facto de, na amostra total, não se ter verificado qualquer correlação entre o consumo de álcool e a presença de esteatose hepática. Este resultado pode levar-nos a considerar a globalidade dos hábitos alimentares como sendo mais relevantes para o desenvolvimento da esteatose hepática do que o consumo de álcool isoladamente. No entanto, não se pode descartar a hipótese da não veracidade das respostas dadas por alguns participantes aquando da aplicação dos questionários de frequência alimentar e de consumo alcoólico, o que pode ter influenciado estes resultados.

As correlações encontradas entre alguns parâmetros bioquímicos e os níveis de esteatose hepática, parecem reforçar o efeito dos indicadores metabólicos no desenvolvimento desta condição⁽⁴⁹⁾, confirmado pela associação com a

resistência à insulina e com os níveis séricos de triglicérides e HDL. Verificou-se, ainda, a correlação da esteatose hepática com uma razão apo B/apo A-1 diminuída, o que é compatível com um perfil lipídico mais aterogénico, que pode levar à ocorrência de complicações cardiovasculares decorrentes da deposição destas lipoproteínas na parede arterial, aumentando o risco de DCV⁽²¹⁾.

O desenvolvimento de esteatose hepática, especialmente em estádios mais avançados, e pela sua relação com a ocorrência de processos inflamatórios a nível hepático, pode contribuir para a elevação das enzimas hepáticas⁽²⁶⁾. Neste estudo, os níveis séricos de ALT e de GGT correlacionaram-se significativamente com o aumento da esteatose hepática.

O peso corporal e a gordura visceral, avaliada pelo perímetro da cintura, para além de contribuírem para uma prevalência aumentada de esteatose hepática, como já descrito atrás, correlacionam-se também com o nível de esteatose hepática, o que parece confirmar o seu papel na progressão da doença. No entanto, nenhum destes parâmetros foi identificado como fator preditivo de esteatose hepática, como se verificou pelos modelos de regressão logística.

Na realidade, a regressão logística aplicada permitiu identificar os fatores que, de forma independente, contribuem para o desenvolvimento da esteatose hepática. Uma vez mais, a resistência à insulina apresentou-se como fator preponderante na ocorrência de esteatose hepática, resultando no fator preditivo mais forte, o que reflete o seu papel fundamental na patofisiologia da esteatose hepática⁽²⁵⁾.

Em relação aos nutrientes, a ingestão (em proporção do VET) proteica e de ácidos gordos polinsaturados apresentaram-se também como fatores preditores de esteatose. Na literatura, os AGPI surgem habitualmente descritos como um fator protetor de DFGNA, pelo seu efeito regulador do perfil lipídico e anti-inflamatório, nomeadamente, dos AGPI n-3⁽⁵⁴⁾. Estes resultados podem ficar a dever-se à ingestão elevada de AGPI n-6, em detrimento dos AGPI n-3, o que se observou na amostra total. Este desequilíbrio tem sido apresentado como tendo um impacto negativo associado à esteatose hepática⁽⁵⁵⁾.

O presente estudo apresenta algumas limitações de ordem prática, visto estar dependente da experiência dos profissionais que nele colaboraram, nomeadamente no que concerne à avaliação da esteatose hepática e na avaliação antropométrica. Outra limitação deste estudo, já mencionada, recai sobre a subjetividade das repostas dos inquiridos, quanto aos hábitos alimentares e de consumo alcoólico, estando dependente da sua memória e da veracidade das suas respostas, o que pode ter influenciado, de forma significativa, os resultados obtidos.

Como alguns pontos fortes do estudo destacam-se, uma amostra constituída por um número razoável de indivíduos e a utilização de instrumentos validados para a avaliação da ingestão nutricional e alcoólica.

Em conclusão, neste trabalho foram avaliados dados antropométricos, analíticos, clínicos e os hábitos nutricionais. Os resultados obtidos coincidiram, em parte, com o esperado, verificando-se uma relação consistente da esteatose hepática com a obesidade, as enzimas hepáticas, marcadores de DCV e com indicadores metabólicos, como a obesidade visceral, a resistência à insulina, a hipertensão arterial, a hipertrigliceridemia e a diminuição do colesterol HDL. Em relação à ingestão nutricional, a ingestão proteica e de ácidos gordos polinsaturados foram identificados como fatores preditivos da presença de esteatose hepática. Assim, estes resultados reforçam a importância da aquisição de hábitos alimentares saudáveis e da manutenção do peso corporal adequado na prevenção, não só da obesidade e das complicações associadas, bem como da esteatose hepática.

| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhu JZ, Hollis-Hansen K, Wan XY, Fei SJ, Pang XL, Meng FD, et al. Clinical guidelines of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22(36):8226-33.
2. Bedossa P. Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2017; 37 Suppl 1:85-89.
3. Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2016; 63(6):2032-43.
4. Yeh MM, Brunt EM. Pathological features of fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014; 147(4):754-64.
5. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016; 64(6):1388-402.
6. 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*. 2012; 142(7):1592-609.
7. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2017; 37 Suppl 1:81-84.
8. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *Journal of Hepatology*. 2013; 58(5):1007-19.
9. Dasarathy S, Dasarathy J, Khandari A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *Journal of Hepatology*. 2009; 51(6):1061-7.

10. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2016; 64(1):73-84.
11. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*. 2010; 28(1):155-61.
12. Hyysalo J, Mannisto VT, Zhou Y, Arola J, Karja V, Leivonen M, et al. A population-based study on the prevalence of NASH using scores validated against liver histology. *Journal of Hepatology*. 2014; 60(4):839-46.
13. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nature reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2013; 10(11):686-90.
14. Hafliadottir S, Jonasson JG, Norland H, Einarsdottir SO, Kleiner DE, Lund SH, et al. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. *BMC Gastroenterology*. 2014; 14:166.
15. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2005; 42(1):44-52.
16. Day C BC, Fitzmaurice D, McGill I, Moore K, Mullish B, Newsome P, Pardela T, Pryke R, Putsey J, van Mourik I, Williams B. Non-alcoholic fatty liver disease: assessment and management. National Institute for Health and Care Excellence. 2016
17. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2016; 6:33386.
18. Motamed N, Rabiee B, Poustchi H, Dehestani B, Hemasi GR, Khonsari MR, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2017; 41(1):31-38.

19. Dallmeier D, Koenig W. Strategies for vascular disease prevention: the role of lipids and related markers including apolipoproteins, low-density lipoproteins (LDL)-particle size, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA(2)) and lipoprotein(a) (Lp(a)). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014; 28(3):281-94.
20. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European Heart Journal*. 2010; 31(23):2844-53.
21. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet (London, England)*. 2001; 358(9298):2026-33.
22. Zelber-Sagi S, Salomone F, Yeshua H, Lotan R, Webb M, Halpern Z, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol independently predicts new onset of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2014; 34(6):e128-35.
23. Milic S, Lulic D, Stimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20(28):9330-7.
24. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*. 2013; 5(5):1544-60.
25. Abenavoli L, Milic N, Di Renzo L, Preveden T, Medic-Stojanoska M, De Lorenzo A. Metabolic aspects of adult patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22(31):7006-16.
26. Popescu M, Popescu IA, Stanciu M, Cazacu SM, Ianosi NG, Comanescu MV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease - clinical and histopathological aspects. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2016; 57(4):1295-302.

27. Nseir W, Hellou E, Assy N. Role of diet and lifestyle changes in nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20(28):9338-44.
28. Torruellas C, French SW, Medici V. Diagnosis of alcoholic liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20(33):11684-99.
29. Rossi RE, Conte D, Massironi S. Diagnosis and treatment of nutritional deficiencies in alcoholic liver disease: Overview of available evidence and open issues. *Digestive and Liver Disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2015; 47(10):819-25.
30. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2012; 57(1):167-85.
31. Damen M, Zaaijer HL, Cuypers HT, Vrieling H, van der Poel CL, Reesink HW, et al. Reliability of the third-generation recombinant immunoblot assay for hepatitis C virus. *Transfusion*. 1995; 35(9):745-9.
32. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology*. 2017; 66(1):153-94.
33. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28(7):412-9.
34. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16):1640-5.
35. Stewart A, Marfell-Jones, M., Olds, T., and de Ridder, H. International standards for anthropometric assessment (2011). ISAK: Lower Hutt, New Zealand.

36. BMI Classification. World Health Organization; 2006. Disponível em: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html; 10/01/2017.
37. Lopes C. Reproducibility and validity of a semi-quantitative food frequency questionnaire. In: Diet and acute myocardial infarction: a community based case-control study. Porto; 2000.
38. Ferreira F, Graça, M. Tabela de composição de alimentos portugueses. 2nd ed. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge; 1985.
39. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction* (Abingdon, England). 1993; 88(6):791-804.
40. Cunha J. Validação da versão portuguesa dos questionários AUDIT e Five-Shot para identificação de consumo excessivo de álcool.: Lisboa: Internato Complementar de Clínica Geral da Zona Sul; 2002.
41. Detecção Precoce e Intervenção Breve no Consumo Excessivo de Álcool. Direção-Geral da Saúde. 2014(Norma nº 030/2012 de 28/12/2012 atualizada a 18/12/2014)
42. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, Harano Y, Fujii K, Nakajima T, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *The American journal of gastroenterology*. 2007; 102(12):2708-15.
43. Finney D. *Statistics for Biologists*. London: Chapman and Hall; 1980.
44. Jia Q, Xia Y, Zhang Q, Wu H, Du H, Liu L, et al. Dietary patterns are associated with prevalence of fatty liver disease in adults. *European journal of clinical nutrition*. 2015; 69(8):914-21.
45. Liangpunsakul S, Haber P, McCaughan GW. Alcoholic Liver Disease in Asia, Europe, and North America. *Gastroenterology*. 2016; 150(8):1786-97.
46. Williams JA, Manley S, Ding WX. New advances in molecular mechanisms and emerging therapeutic targets in alcoholic liver diseases. *World journal of gastroenterology*. 2014; 20(36):12908-33.

47. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2003; 37(4):909-16.
48. Yki-Jarvinen H. Nutritional Modulation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2015; 7(11):9127-38.
49. Kanwar P, Nelson JE, Yates K, Kleiner DE, Unalp-Arida A, Kowdley KV. Association between metabolic syndrome and liver histology among NAFLD patients without diabetes. *BMJ open gastroenterology*. 2016; 3(1):e000114.
50. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Blendis L, Halpern Z, et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *Journal of hepatology*. 2007; 47(5):711-7.
51. Nseir W, Nassar F, Assy N. Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*. 2010; 16(21):2579-88.
52. Abenavoli L, Milic N, Peta V, Alfieri F, De Lorenzo A, Bellentani S. Alimentary regimen in non-alcoholic fatty liver disease: Mediterranean diet. *World journal of gastroenterology*. 2014; 20(45):16831-40.
53. Bellentani S, Dalle Grave R, Suppini A, Marchesini G. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: The need for a multidisciplinary approach. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2008; 47(2):746-54.
54. Green CJ, Hodson L. The influence of dietary fat on liver fat accumulation. *Nutrients*. 2014; 6(11):5018-33.
55. Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H, Lopes C, Moura MC, Camilo ME. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2006; 25(5):816-23.