

Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício 2017;16(5):304-18

## REVISÃO

### Doença hepática gordurosa não alcoólica, hormônios e exercício físico: uma abordagem fisiológica

#### *Non-alcoholic fatty liver disease, hormones and exercise: a physiological approach*

Waldecir Paula Lima, D.Sc.\*, Ana Laura Rolim Vieira\*\*

*\*Professor Titular do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo (IFSP), Professor e Orientador do Programa de Pós-graduação Stricto sensu em Biomateriais – EM (IFSP), Grupo de Estudos/Pós-graduação em Fisiologia do Exercício – Faculdade de Educação Física de Sorocaba (FEFISO), \*\*Especialista em Fisiologia do Exercício – Faculdade de Educação Física de Sorocaba (FEFISO)*

Recebido em 9 de setembro de 2017; aceito em 30 de outubro de 2017.

**Endereço para correspondência:** Waldecir Paula Lima, Instituto Federal de São Paulo, Rua Pedro Vicente, 625, Canindé, 01109-010 São Paulo SP, E-mail: waldecir@ifsp.edu.br; Ana Laura Rolim Vieira: personalanalaura@gmail.com

## Resumo

Postula-se que a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), reconhecida como a principal causa das patologias hepáticas crônicas em adultos e crianças e que engloba um espectro de lesões hepáticas (com ou sem fibrose) como a esteatose, a esteato-hepatite (EHNA), a cirrose e o carcinoma hepatocelular, apresente vasta relação com diversas alterações do metabolismo hepático e, em adição, com os mais frequentes fatores de risco associados a esta patologia, como a obesidade, a diabetes mellitus tipo 2 e a dislipidemia. É importante ressaltar que muitas destas alterações metabólicas são gerenciadas por ações inadequadas de diversos hormônios, como insulina, adiponectina, leptina, glucagon, peptídeo semelhante ao glucagon ou Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1), grelina, irisina, hormônio de crescimento ou *Growth Hormone* (GH) e de Fator de Crescimento semelhante à Insulina ou *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1), entre outros. No entanto, a literatura é consistente em apontar o exercício físico agudo e crônico (moderado e intenso, de força e resistência muscular, resistidos e não resistidos, com predomínio do metabolismo aeróbio e com alta participação do metabolismo anaeróbio, entre outros aspectos) como uma potente estratégia não farmacológica no combate a estes fatores de riscos associados, como também na regulação das ações hormonais associadas, sugerindo uma investigação mais aprofundada da relação direta entre DHGNA e exercício físico. Assim sendo, o objetivo desta revisão foi discorrer sobre os aspectos fisiopatológicos e as possíveis adaptações que a prática do exercício físico pode promover nos portadores de DHGNA, enfatizando o papel do controle endócrino.

**Palavras-chave:** treinamento de força, treinamento de moderada e alta intensidade, fígado gorduroso.

## Abstract

It is postulated that non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), recognized as the main cause of chronic liver disease in adults and children, encompasses a spectrum of hepatic lesions (with or without fibrosis) such as steatosis, steatohepatitis (NASH), cirrhosis and hepatocellular carcinoma, has a wide relation with several alterations in hepatic metabolism and, in addition, with the most frequent risk factors associated with this pathology, such as obesity, diabetes mellitus type 2 and dyslipidemia. It is important to emphasize that many of these metabolic changes are managed by inappropriate actions of several hormones, such as insulin, adiponectin, leptin, glucagon, Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1), ghrelin, irisin, Growth Hormone (GH) and Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1), among others. However, the literature is consistent in pointing the acute and chronic physical exercise (moderate and intense, muscular strength and endurance, resisted and unresisting, with predominance of aerobic metabolism and with high participation of anaerobic metabolism, among other aspects) as a potent non-pharmacological strategy in combating these associated risk factors, as well as in the regulation of associated hormonal actions, suggesting a more detailed investigation of the direct relationship between NAFLD and physical exercise. Therefore, the objective of this review was

to discuss the pathophysiological aspects and the possible adaptations that physical exercise can promote in patients with NAFLD, emphasizing the role of endocrine control.

**Key-words:** strength training, moderate and high intensity training, fatty liver.

## Introdução

Nos dias atuais, existe uma crescente preocupação com questões relacionadas à qualidade de vida, oriundas de um movimento dentro das ciências biológicas, no sentido de valorizar, entre outros, parâmetros relacionados ao controle de sintomas, a diminuição da mortalidade e aumento da expectativa de vida. Mesmo com a compreensão de que o termo “qualidade de vida” abarca diversos outros aspectos [1], é fato que ter uma boa saúde representa um destacado alicerce para que um indivíduo apresente uma boa qualidade de vida.

Na contramão da busca de uma melhor qualidade de vida observa-se, na sociedade contemporânea, um crescente número de indivíduos acometidos por diversas patologias, principalmente as de característica crônicas não transmissíveis. Segundo dados publicados pelo Ministério da Saúde em parceria com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [2], cerca de 40% da população adulta brasileira, o equivalente a 57,4 milhões de pessoas, possui pelo menos uma doença crônica não transmissível (DCNT). Ademais, os dados publicados neste estudo indicam ainda que as DCNT são responsáveis por mais de 72% das causas de mortes no Brasil.

Neste contexto, é imprescindível atentar para a grande participação (prevalência e incidência) da obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e dislipidemia, também considerados importantes e os mais frequentes fatores de risco para outra patologia que vem crescendo na população: a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA).

Segundo Hafeez e Ahmed [3], a DHGNA foi pela primeira vez reconhecida em 1930, aceita clinicamente em 1950 e, apenas em 1980, caracterizada histopatologicamente. Objetivamente, a DHGNA é definida pela infiltração gordurosa hepática na ausência de ingestão de álcool. Segundo Salgado Júnior *et al.* [4], a prevalência de DHGNA cresce com o aumento da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2, além de ser reconhecida como a principal causa de doença hepática crônica. Estima-se que cerca de 20% a 30% da população do mundo ocidental, mesmo sem ter consciência do diagnóstico, apresente DHGNA.

Estudos atualizados e consistentes [5-8] apontam que a prática aguda e crônica de variados tipos de exercício físico contribui substancialmente para combate a obesidade, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2.

Considerando que estas patologias representam os principais fatores de riscos para o desenvolvimento da DHGNA, há de se questionar se o exercício físico, nas suas mais variadas formas, poderia ser utilizado como uma estratégia não farmacológica na prevenção e tratamento de portadores de DHGNA.

Portanto, o objetivo deste estudo é discorrer sobre os aspectos fisiopatológicos e as possíveis adaptações que a prática do exercício físico pode promover nos portadores de DHGNA, enfatizando o papel do controle endócrino.

## Material e métodos

Para tanto este estudo, caracterizado por uma pesquisa bibliográfica, utilizou-se de um levantamento feito nas seguintes bases de dados especializadas em Ciências Biomédicas e da Saúde: Pubmed, Medline, Lilacs e Scielo. Os artigos utilizados foram selecionados de acordo com sua relevância.

## Resultados e discussão

### *Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA): Características gerais e Fisiopatologia*

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), denominada em inglês como *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) é definida, segundo Ciocca *et al.* [9], pela infiltração gordurosa hepática em mais de 5% dos hepatócitos, na ausência de ingestão de álcool ou outras drogas, assim como na ausência de doenças virais, autoimunes e outros tipos de doenças hepáticas.

Tiniakos *et al.* [10] relatam que a DHGNA é reconhecida como a principal causa da doença hepática crônica em adultos e crianças, englobando um espectro de lesões hepáticas variando de esteatose até esteato-hepatite com ou sem fibrose. Vale salientar que a esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), também conhecida por *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH), representa a forma inflamatória que pode levar à fibrose avançada, cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC).

A Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) aponta que, enquanto uma esteatose isolada é benigna na imensa maioria dos casos, a EHNA pode evoluir, no prazo de duas décadas, para cirrose em até 20% dos pacientes. Assim sendo, a EHNA é considerada, hoje, uma importante causa de cirrose criptogênica.

Entende-se por cirrose criptogênica aquele tipo de cirrose hepática de etiologia desconhecida ou não identificada, caracterizada por um diagnóstico de exclusão. A apresentação clínica deste tipo de cirrose varia desde um achado diagnóstico simples até situações mais complexas, como hipertensão portal e CHC. Portanto, estes pacientes podem apresentar, como causas subjacentes, o surgimento de EHNA prévia não identificada, algumas hepatites virais, hábitos alcoólicos ocultos ou hepatite autoimune silenciosa [11,12].

Ressalta-se, ainda, que em atualizado consenso publicado no ano de 2016, intitulado *Nonalcoholic Fatty Liver Disease Brazilian Society of Hepatology Consensus* [13], a SBH relata resumidamente, entre outros, os seguintes conceitos e recomendações:

- a. A DHGNA caracteriza-se por uma condição clínica multifatorial e de amplo espectro clínico-histológico, que inclui a esteatose, a esteato-hepatite (EHNA), a cirrose e o carcinoma hepatocelular. Ocorre pela infiltração de lípidos no fígado (esteatose), podendo ser diagnosticada por métodos de imagem. Ademais, pode estar relacionada a alterações necro-inflamatórias e a fibrose (EHNA) - diagnosticada por biópsia hepática, podendo evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC). Ocorre em indivíduos sem histórico significativo de abuso de álcool, que não têm outras doenças hepáticas relacionadas à esteatose, e, na maioria dos casos, está associada à síndrome metabólica;
- b. Os fatores de risco mais frequentes para o DHGNA são obesidade, diabetes tipo II e dislipidemia. Contudo, esta condição também pode estar associada ao uso de medicamentos, esteroides anabolizantes, toxinas ambientais e outras doenças como apneia do sono, hipertireoidismo e síndrome do ovário policístico;
- c. A taxa de mortalidade em pacientes com EHNA é maior do que na população normal. As doenças cardiovasculares são as causas mais comuns, seguida por complicações de cirrose e CHC;
- d. O consumo significativo de bebidas alcoólicas (mais de 140g/semana para homens e 70 g/semana para as mulheres) deve ser um critério de exclusão a ser considerado para identificar o DHGNA;
- e. Alguns estudos sugerem que o consumo moderado de álcool (<20 g / dia ou <140 g / semana) pode ter um efeito benéfico no fígado, como o de melhorar a resistência à insulina e as alterações inflamatórias. No entanto, na ausência de ensaios clínicos controlados, o consumo de álcool deve ser evitado por pacientes com DHGNA.

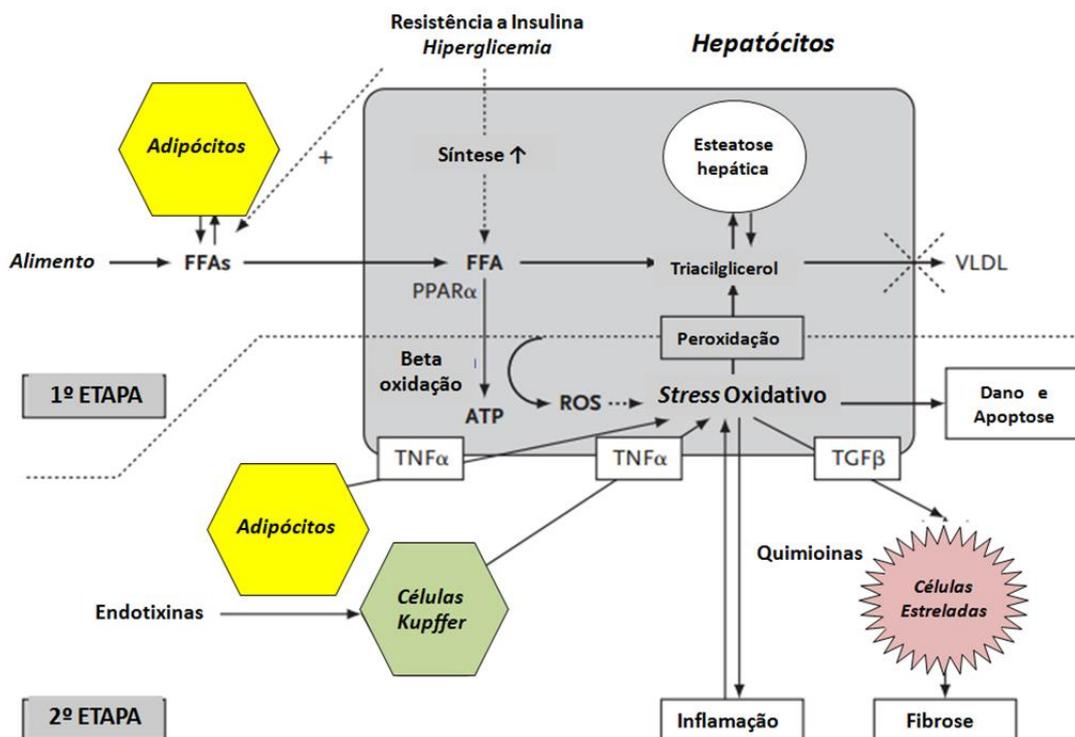
Corroborando o já descrito, Jansen [14] é enfático em afirmar que o fígado gorduroso não alcoólico (FGNA) é caracterizado por apresentar esteatose sem inflamação ou fibrose. É uma condição benigna e reversível. No entanto, em 20% dos casos, a histologia do fígado mostra necro-inflamação e algum grau de fibrose pericelular, caracterizando a EHNA. Desta forma, o FGNA pode ser considerado como uma lesão precursora da EHNA. Isto posto, considera-se que tanto o FGNA como a EHNA são patologias inseridas dentro do grupo de DHGNA. Jansen [14], ainda aponta que o FGNA é altamente prevalente entre os indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias e obesidade (Índice de Massa Corporal (IMC) maior que 30 kg/m<sup>2</sup>), sobretudo com predominância visceral.

A transição da FGNA para EHNA não está claramente determinada. Em ambas as condições, algumas enzimas hepáticas podem ser alteradas e a concentração de gordura do fígado, diagnosticada por ultrassonografia, pode estar semelhante. Contudo, como já apontado, a inflamação e a fibrose (diagnosticada por biópsia hepática – [15]) são características da EHNA.

Conforme mostra a figura 1, na fisiopatologia da EHNA podem ser reconhecidas duas etapas distintas, a primeira, caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado, é considerada

como o "primeiro golpe". A gordura, por si só, não é tóxica e seu acúmulo é, até certo ponto, considerado uma resposta fisiológica. Em muitas espécies, a gordura no fígado constitui uma fonte de energia rapidamente mobilizável. No entanto, a gordura no fígado não é inócua e, seu excesso, pode ser altamente deletério. Além de prejudicar a regeneração hepática, a gordura torna o fígado vulnerável a endotoxinas e a lesão de reperfusão isquêmica [16].

Em adição, Basaranoglu & Neuschwander-Tetri [17] citam que o aumento de gordura no fígado está diretamente relacionado à resistência causada nos hepatócitos em relação à ação da insulina. Neste sentido, Perisco *et al.* [18], em recente estudo, mostra que esta resistência à ação da insulina, dentre outros efeitos, colabora substancialmente para que os pacientes com DHGNA apresentem uma alteração significativa na ação da enzima óxido nítrico sintase do endotélio ou *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS), gerando uma disfunção endotelial que pode contribuir para um maior risco de doenças cardiovasculares.



1ª etapa: Os FFAs (*Free Fat Acid* ou Ácidos Graxos Livres) são captados pelos hepatócitos que são metabolizados via peroxissomal ou mitocondrial, resultando em oxidação ou armazenamento sob a forma de triacilglicerol. A síntese de VLDL (*Very Low Density Lipoprotein* ou Lipoproteína de Baixíssima Densidade) representa um passo determinante na exportação deste triacilglicerol hepático, via corrente sanguínea. Na EHNA esta síntese e exportação são diminuídas. Em adição, a resistência à insulina tem destacado papel como condição inicial para o acúmulo de ácidos graxos no hepatócito, uma vez que favorece a lipogênese e inibe a lipólise, até mesmo no fígado, aumentando excessivamente o aporte de ácidos graxos nesse órgão.

2ª etapa: A oxidação contínua e supérflua dos FFAs nos hepatócitos promove um aumento na síntese de ROS (*Reactive Oxygen Species* ou Espécies Reativas de Oxigênio), resultando em stress oxidativo. Algumas citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$  (*Tumour Necrosis Factor Alpha* ou Fator de Necrose Tumoral do tipo Alfa) produzido tanto nos adipócitos como nas células de Kupffer, também colabora com o aumento do stress oxidativo hepático. Estes eventos metabólicos resultam na síntese do TGF- $\beta$  (*Transforming Growth Factor Beta* ou Fator de Transformação do Crescimento do tipo Beta), fator que estimula as células estreladas hepáticas (ou *Hepatic Stellate Cells* - HSCs) a produzir colágeno e, com isto, causar fibrose hepática, além de promover a conversão dessas células em miofibroblastos, fato que facilita uma maior síntese de colágeno com conseqüente aumento da resistência vascular intra-hepática e hipertensão portal. Ademais, as quimiocinas, a partir do início do processo inflamatório, atraem monócitos e neutrófilos, gerando mais stress oxidativo nos hepatócitos, além de danos e apoptose hepatocelular como resultado final.

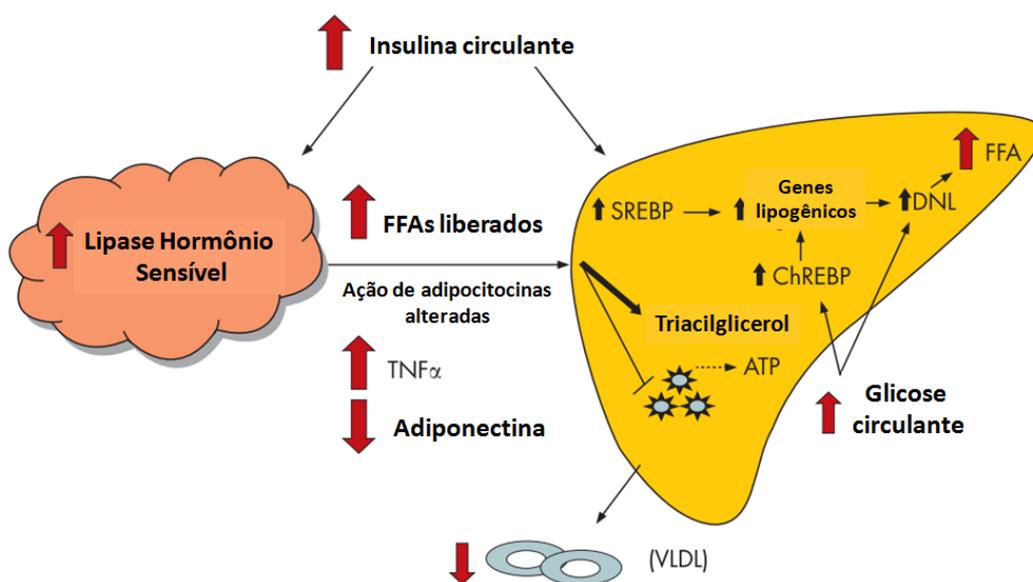
Fonte: Adaptado de Jansen [14].

**Figura 1** - Do acúmulo de gordura até a lesão hepática.

A figura 2 aborda, mais especificamente, os mecanismos para o desenvolvimento do fígado gorduroso relacionados com a resistência à insulina.

Segundo Harrison & Day [19], no que tange a resistência à insulina, ocorre o aumento da atividade da Lipase Hormônio Sensível (ou *Hormone-sensitive Lipase*) do tecido adiposo

que resulta em aumento da lipólise associado a uma grande liberação de Ácidos Graxos Não Esterificados (ou *Non-esterified Fatty Acid* – NEFA) para o fígado. Nos hepatócitos, os NEFAs são preferencialmente esterificados em triacilgliceróis. Adicionalmente, a hiperinsulinemia aumenta a expressão da proteína de ligação do elemento regulador do esteroide (também denominada de *Sterol Regulatory Element-binding Protein* – SREBP), resultando em um aumento da lipogênese “de novo” (ou de novo Lipogenesis – DNL) e uma redução da oxidação dos ácidos gordos. A proteína de ligação ao elemento de resposta de carboidrato (ou *Carbohydrate Response Element-binding Protein* – ChREBP) é induzida por hiperglicemia e conduz a aumentos adicionais na DNL. Em conjunto, pode ocorrer uma diminuição do transporte lipídico, oriundo de lípidos hepáticos, em função da síntese alterada da apolipoproteína B, resultando na diminuição da produção de lipoproteína de baixíssima densidade (ou *Very low density lipoproteins* – VLDL).



Fonte: Adaptado de Harrison & Day [19].

**Figura 2** - Mecanismos para o desenvolvimento de fígado gordo relacionados com a resistência à insulina.

A figura 1 aponta, ainda, que a síntese das ROS e o surgimento da inflamação representam a segunda etapa. Quando em abundância, a partir do aumento da ingestão lipídica, os ácidos graxos presentes no fígado contribuem para a síntese de triacilglicerol e o consequente acúmulo lipídico hepático. Além disso, um aumento exacerbado na oxidação mitocondrial dos ácidos graxos contribui para a geração das ROS [20]. Ressalta-se que alguns ácidos graxos são considerados “ligantes” de alguns fatores de expressão gênica conhecidos como Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxisomas do tipo Alfa (também denominados de *Peroxisomal Proliferator-activated Receptor Alpha* – PPAR- $\alpha$ ), estimulando o aumento da oxidação mitocondrial e a expressão de variados Citocromos P450, em especial os Cyp2E1 e Cyp4A. Segundo Chalasani *et al.* [21], estes citocromos estão elevados nos portadores de EHNA. Contudo, em função do PPAR- $\alpha$  estar diretamente ligado ao aumento do turnover lipídico hepático inibindo o acúmulo de gordura nos hepatócitos, fica evidente a existência da relação inversamente proporcional entre a atividade do PPAR- $\alpha$  e o desenvolvimento da EHNA [22].

Embora a produção de ROS e o estresse oxidativo possam estabelecer o cenário para o desenvolvimento de EHNA, a inflamação é um fator adicional importante na transição de FGNA para EHNA. Em adição, os ácidos graxos também podem desempenhar um papel-chave neste mecanismo, uma vez que alteram diretamente a ação do Fator Nuclear kappa Beta (*Nuclear Factor kappa Beta* – NFkB) e do Inibidor de kappa Beta (*Inhibitor of kappa Beta* – Ikb), fatores envolvidos na cascata de inflamação [23].

Além disso, cabe ressaltar que a hipertrofia do tecido adiposo otimiza a expressão de algumas citocinas inflamatórias, como o TNF- $\alpha$  e a Interleucina-6 (IL-6), mostrando que a

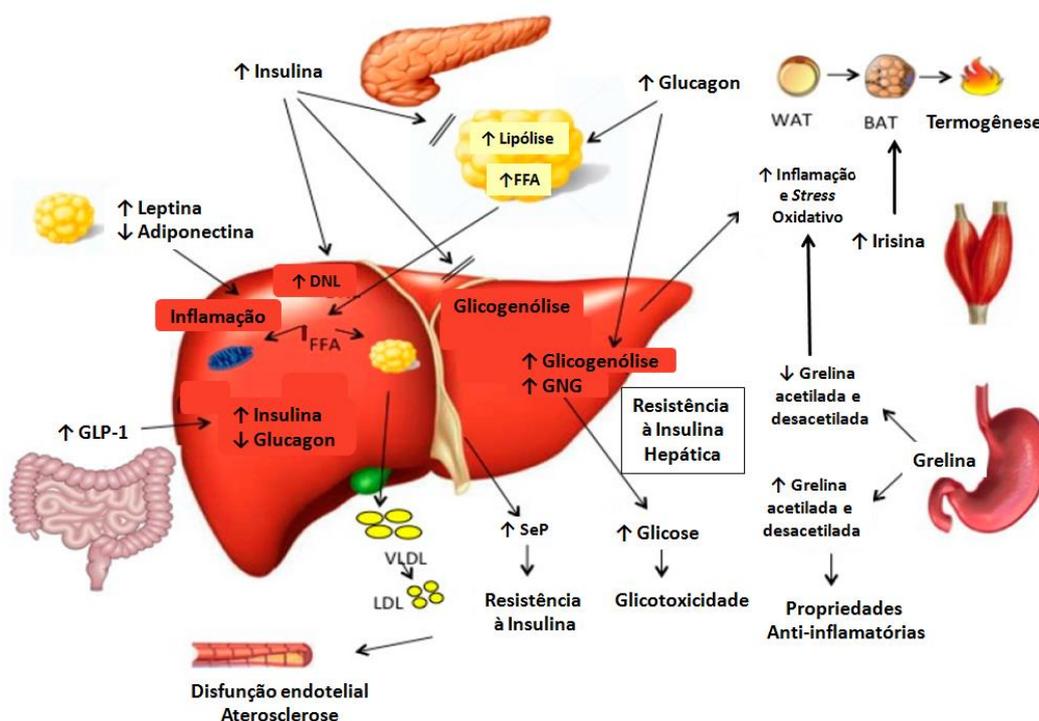
obesidade é uma condição pró-inflamatória e que pessoas com sobrepeso e obesidade aumentam a exposição hepática às citocinas produzidas nos seus respectivos tecidos adiposos [24].

Outrossim, estas citocinas reduzem a atividade da c-Jun N-terminal quinase (ou *c-Jun N-terminal kinases* – JNKs), o que inativa o substrato de receptor de insulina (ou *insulin receptor substrate-1* – IRS-1), com consequente resistência à insulina [25].

Assim, a resistência à insulina poder ser visualizada tanto como causa como consequência da EHNA.

#### *Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA): Alguns hormônios relacionados*

Petta *et al.* [26], em recente estudo denominado *Pathophysiology of Non Alcoholic Fatty Liver Disease*, relatam, entre outras, a relação de alguns hormônios com a DHGNA. Além da insulina, amplamente elucidada neste estudo, destacam-se os hormônios adiponectina, leptina, glucagon, peptídeo semelhante ao glucagon ou Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1), grelina, irisina (Figura 3), hormônio de crescimento ou *Growth Hormone* (GH) e de Fator de Crescimento semelhante à Insulina ou *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1).



O fígado gorduroso é considerado o principal componente hepático da síndrome metabólica. A resistência sistêmica à insulina reduz a síntese de adiponectina e aumenta as concentrações de leptina, enquanto que a lipólise do tecido adiposo não é suprimida (mostrado na figura com o símbolo "/"). Portanto, apesar da concentração elevada de insulina circulante, a concentração plasmática de FFA é aumentada, sobretudo, em função do destacado aumento dos níveis de glucagon em pacientes com DHGNA. Com relação insulina/glucagon estando alterada, ocorre aumento da lipogênese "de novo" (DNL), glicogenólise e gliconeogênese hepática, aumentando assim a produção de glicose e a resistência à insulina hepática. Ademais, vários hormônios secretados pelo trato gastrointestinal regulam o metabolismo da glicose, dos lipídios e a ingestão de alimentos, podendo, assim, estar implicados no desenvolvimento de DHGNA. A secreção prejudicada do peptídeo semelhante ao glucagon ou *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1) e os níveis diminuídos de receptores deste hormônio no fígado, são características apresentadas por indivíduos com DHGNA, prejudicando ainda mais o metabolismo da glicose e dos lipídios hepáticos. A grelina modula o apetite e a secreção de insulina. Contudo, é importante ressaltar que um aumento na proporção entre grelina acilada (ativa) e desacilada (inativa), resultaria em propriedades anti-inflamatórias. O fígado, como órgão endócrino, secreta várias hepatocinas, incluindo a SeP, que aumentam a resistência à insulina, promovem o estresse oxidativo e aumentam a produção de partículas pequenas de LDL (que induzem a aterosclerose). Quanto às adipocinas, o tecido adiposo secreta leptina e adiponectina, importantes hormônios envolvidos na modulação da inflamação, na oxidação de ácidos graxos e gasto energético e na alteração da secreção e da resistência à insulina. As miocinas também podem afetar o metabolismo da glicose e dos lipídios. Neste grupo de hormônios, destaca-se a irisina, cuja secreção é estimulada pelo exercício e apresenta, como principal função, a indução a termogênese. Contudo, o seu papel, no contexto das DHGNA, ainda não foi completamente elucidado. As SelenoProteínas do tipo P (SeP), preferencialmente produzidas pelo fígado, são lançadas para o plasma com a função de transportar selênio. Embora existam evidências que as SeP,

entre outras funções, protejam os astrócitos e o endotélio vascular contra danos oxidativos, estudos apontam que as SeP promovem aumento da resistência a insulina.

WAT: *White Adipose Tissue* ou Tecido Adiposo Branco; BAT: *Brown Adipose Tissue* ou Tecido Adiposo Marrim; FFA: *Free Fatty Acids* ou Ácidos Graxos Livres DNL: *de novo Lipogenesis* ou Lipogênese "de novo"; GLP-1: *Glucagon-Like Peptide-1* ou Peptídeo semelhante ao glucagon; VLDL: *Very low density lipoproteins* ou Lipoproteína de baixíssima densidade; LDL: *Low density lipoproteins* ou Lipoproteína de baixa densidade; SeP: *Selenoprotein P* ou SelenoProteína do tipo P.

Fonte: adaptado de Petta *et al.* [26].

**Figura 3** - Os principais agentes metabólicos e as principais vias patogênicas envolvidas na DHGNA.

Segundo Petta *et al.* [26], a adiponectina é um hormônio produzido, prioritariamente, pelos adipócitos. Sua expressão é determinada, principalmente, pelo tamanho e pela sensibilidade à insulina dos adipócitos, porém os adipócitos maiores, aqueles mais resistentes à insulina, os menos produtivos. É considerada uma adipocitocina "protetora", envolvida na regulação do metabolismo de glicose e lipídios, bem como na inflamação, inibindo a produção de NF $\kappa$ B e TNF- $\alpha$  pelos macrófagos. Suas concentrações séricas estão inversamente relacionadas à resistência à insulina, à obesidade e as DGHNA/EHNA.

Petta *et al.* [26] apontam que a leptina é um hormônio secretado, principalmente, pelo tecido adiposo, com um papel crítico na regulação do peso corporal e da massa gorda. A leptina provoca perda de peso, aumento do gasto energético e oxidação de ácidos graxos, reduzindo o apetite e a síntese de triacilglicerol, neutralizando a ação lipogênica da insulina. Altos níveis de leptina estão associados à diminuição da secreção de insulina, aumento da gliconeogênese e diminuição da captação de glicose, levando à hiperglicemia e, em última instância, contribuindo para o aumento da resistência à insulina. Em adição, a leptina pode afetar negativamente o sistema cardiovascular, exercendo atividades aterogênicas, trombóticas e angiogênicas. Além disto, a leptina pode exercer atividade pró-inflamatória pela diminuição do relaxamento vascular relacionado ao óxido nítrico (em função do aumento do estresse oxidativo e do aumento da expressão da endotelina), potenciando o efeito da angiotensina II, que, por sua vez, aumenta a síntese da própria leptina e de algumas citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$  e IL-6). Estas características poderiam explicar o motivo de a hiperleptinemia ser observada em muitas doenças inflamatórias crônicas, como a aterosclerose. Polyzos *et al.* [27], em recente revisão sistemática, citam que os níveis de leptina circulantes são maiores nos pacientes com DHGNA do que nos controle, corroborando a evidência mencionada acima de dano mediado por inflamação relacionado com a leptina e seu respectivo envolvimento potencial na patogênese da EHNA.

Outro hormônio elencado no estudo de Petta *et al.* [26] é o Glucagon, produzido e secretado pelas células alfa das Ilhotas de Langerhans do pâncreas. Wewer Albrechtsen *et al.* [28], citam que a secreção de glucagon é aumentada, não só no diabetes, mas também em vários estados resistentes à insulina, incluindo DHGNA. Estes mesmos autores ainda relatam que, em algumas situações metabólicas, o papel do glucagon é oposto ao da insulina, estimulando a liberação de glicose por meio da ativação da glicogenólise hepática e estimulando a gliconeogênese pela inibição da glicólise. Em adição, o glucagon também regula o metabolismo dos ácidos graxos por meio da estimulação da lipólise periférica e da inibição da malonil-CoA, otimizando a oxidação dos ácidos graxos. Uma vez estimulando a lipólise e oxidação lipídica e reduzindo a lipogênese, o glucagon foi proposto como uma opção terapêutica para a EHNA [29], embora o impacto deste hormônio na DHGNA ainda não esteja bem elucidado. Em recente estudo, Junker *et al.* [30] evidenciaram que os pacientes com DHGNA apresentam hiperglucagonemia em jejum, independente de seu status de tolerância à glicose. Segundo estes autores, este fato sugere que a DHGNA pode estar envolvido no desenvolvimento de hiperglucagonemia em portadores de diabetes mellitus tipo II.

O Peptídeo semelhante ao glucagon ou *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1) caracteriza-se como um hormônio do tipo incretina produzido, principalmente, pelas células L do intestino em resposta à ingestão de alimentos. Segundo Holst [31], o GLP-1 tem um papel importante na regulação do metabolismo da glicose, uma vez que potencia a secreção de insulina e inibe a liberação de glucagon (conforme apontado na Figura 1). Campbell & Drucker [32] ressaltam que o hormônio GLP-1 exerce o seu efeito por meio da ligação com seus receptores (GLP-1R), que são principalmente expressos no pâncreas e cérebro, mas também no coração, fígado, cólon e rim. Em adição, estes autores apontam outros efeitos do GLP-1, que incluem a supressão central do apetite, a indução da saciedade e retardando o esvaziamento gástrico. Em consonância com estes dados, os autores sugerem um efeito protetor direto do GLP-1 sobre o sistema cardiovascular. Svegliati-Baroni *et al.* [33] demonstraram que, em fígados

humanos de indivíduos com NASH, tanto a expressão como o conteúdo proteico do GLP-1R foram diminuídos em relação aos indivíduos sem NASH. Em função disto, diversos outros estudos [34-37] apontam que, em indivíduos com esteatose hepática, a utilização de "exenatida" (substância sintética classificada como agonista do receptor do GLP-1 – GLP-1A) pode melhorar as funções enzimáticas e, até mesmo, o padrão morfológico hepático, diminuindo a esteatose. Entre os mecanismos que levam à melhora das funções e morfologia hepática estão a perda de peso, redução do fluxo de FFA para o fígado, redução da DNL e das atividades anti-inflamatórias, mencionadas na Figura 1. Portanto, esses achados qualificam GLP-1RA como um potencial candidato para o tratamento da DHGNA.

Segundo Kim *et al.* [38], a grelina é um hormônio peptídico produzido principalmente no estômago, com um papel fundamental na liberação do hormônio de crescimento (por meio da ativação do receptor secretagogo GHS-R1a) e no controle da ingestão de alimentos, induzindo o apetite e controlando o gasto de energia. De acordo com o apontado por Ezquerro *et al.* [39], as moléculas de grelina se apresentam de duas formas endógenas principais: forma acetilada (forma biologicamente ativa) e forma desacetilada (não se liga aos receptores da grelina). A Grelina acetilada é secretada antes de uma refeição e desaparece mais rapidamente do plasma, após a refeição, do que grelina total, apresentando um tempo de eliminação estimado em torno de 30 minutos [26]. Diversos estudos relatam que a enzima grelina aciltransferase-O ou *Ghrelin O-acyltransferase* (GOAT), responsável pela acetilação do hormônio grelina, está relacionada com o metabolismo da glicose, a resistência à insulina e a disfunção do metabolismo lipídico [40], além de também estar relacionada com o processo inflamatório [41]. A GOAT é expressa em vários órgãos, principalmente no trato gastrointestinal, mas também no sistema nervoso central, pâncreas, coração, rim, músculo, língua, testículo, timo e tecido adiposo, mas não no fígado. Segundo Ghigo *et al.* [42], o hormônio grelina também tem várias outras ações fisiológicas, incluindo efeitos sobre as funções pancreáticas exócrinas e endócrinas, o metabolismo de carboidratos, o sistema cardiovascular, a secreção gástrica, a motilidade estomacal e o sono. Zhang e Fan [41], ainda apontam que a grelina, especialmente a acetilada, exerce importante atividade anti-inflamatória em função de promover a supressão da NFκB, reduzindo, assim, a produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF-α. Segundo os autores, estas propriedades anti-inflamatórias indicam o sistema grelina-GOAT como um novo alvo promissor para o tratamento da EHNA.

Outro hormônio que merece destaque é uma miocina recentemente identificada, codificada pelo gene FNDC5, denominada de irisina [43]. A irisina apresenta importante função na regulação da homeostase e do metabolismo energético, promovendo interações entre o músculo esquelético e outros tecidos (Figura 01). Segundo Stanford *et al.* [44], a irisina parece induzir a diferenciação de adipócitos branco em marrons, principalmente por estimular o aumento da expressão e atividade da proteína desacopladora do tipo 1 (*Uncoupling protein 1 - UCP1*), resultando em um aumento na produção de calor. Portanto, a circulação da irisina pode aumentar o gasto energético total, reduzindo assim a obesidade e a resistência à insulina. Segundo Polyzos *et al.* [45], a secreção de irisina foi ligeiramente mais elevada em pacientes com DHGNA e significativamente maior em pacientes com EHNA que apresentaram inflamação portal, em comparação com aqueles pacientes sem inflamação portal. Os dados sobre o aumento da concentração sérica de irisina e sua relação com distúrbios metabólicos, dieta e exercício merecem uma investigação mais aprofundada. Os mecanismos subjacentes aos efeitos metabólicos protetores da irisina não são bem compreendidos e parecem estar relacionados, principalmente, com um maior gasto de energia (calor) e não com atividades anti-inflamatórias, tais como a inativação de NFκB.

Segundo Marino e Jornayvaz [46], a concentração insuficiente de Hormônio de Crescimento (*Growth Hormone - GH*) e de Fator de Crescimento semelhante à Insulina (*Insulin-like Growth Factor-1 - IGF-1*) tem sido recentemente associada com uma maior incidência das DHGNA, podendo progredir para a EHNA e, até mesmo, chegar à cirrose hepática. Os autores ainda citam que as DHGNA são mais comuns em pacientes hipopituitarianos quando comparados aos indivíduos controles, além dos pacientes com deficiência do GH apresentarem maior susceptibilidade para desenvolver estas patologias hepáticas. Chishima *et al.* [47], em estudo recente realizado com 222 japoneses portadores de DHGNA e 55 portadores do vírus da Hepatite-C (VHC), relatam que uma alteração da concentração de GH associada a uma diminuição do IGF-1 e da proteína de ligação ao IGF tipo 3 (ou *IGF-binding protein 3 - IGFBP-3*) podem contribuir para a progressão do DHGNA. Portanto, o eixo GH/IGF-1 pode ser importante no desenvolvimento de DHGNA, embora esta relação não tenha sido observada em pacientes com doenças hepáticas crônicas relacionadas

ao VHC. Corroborando estes resultados, Xu *et al.* [48] verificaram, em um estudo transversal desenvolvido com 7.146 participantes divididos em 2 grupos (1.667: grupo portadores de DHGNA e 5.479: grupo controle), que a baixa concentração plasmática de GH estava significativamente associada a DHGNA, sugerindo que o GH pode desempenhar um papel importante no diagnóstico e no processo fisiopatológico desta patologia. Ademais, Dichtel *et al.* [49], em recente publicação também caracterizada por um estudo transversal retrospectivo desenvolvido com 142 participantes que foram biopsiados, apontam que os níveis baixos de IGF-1 no plasma estão associados ao aumento da gravidade histológica do DHGNA, excluindo-se os indivíduos com cirrose. Em adição, os autores indicam que outras investigações seriam justificadas para determinar os efeitos diferenciais de GH e IGF-1 sobre o desenvolvimento e progressão da DHGNA, que poderiam elucidar de forma mais abrangente os aspectos fisiopatológicos além de identificar alvos terapêuticos.

#### *Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA): relação com o exercício físico*

Os tratamentos farmacológicos para DHGNA, mais precisamente para a EHNA, são limitados. Acredita-se que as intervenções no estilo de vida sejam eficazes na redução das características desta patologia, embora os efeitos do exercício físico regular, independente da mudança na dieta, não estejam totalmente estabelecidos. Contudo, vale lembrar que a literatura acadêmica indica, principalmente nos últimos anos, diversos estudos que apontam o exercício físico, realizado de diversas formas, como uma boa estratégia para a prevenção e tratamento das DHGNA.

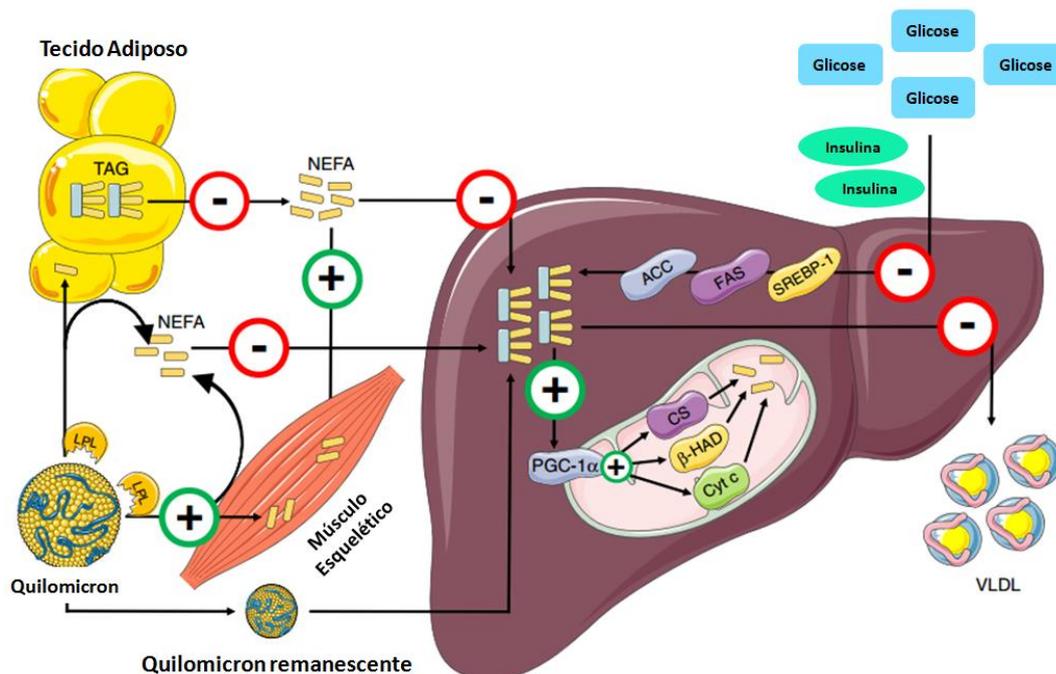
Em recente publicação, Houghton *et al.* [50] relatam, a partir de um ensaio controlado randomizado, que um programa de 12 semanas que contemplou exercícios cardiorrespiratórios e de força, reduziu significativamente o conteúdo de triacilglicerol hepático, gordura visceral e triacilglicerol plasmático nos pacientes com EHNA, embora este mesmo programa de exercícios não tenha promovido alteração nos marcadores circulantes de inflamação e de fibrose neste grupo. Portanto, segundo os autores, os profissionais da área da saúde devem considerar o exercício físico como parte de uma estratégia para tratamento da EHNA.

Preocupados com possíveis respostas diferentes relacionadas aos mais variados tipos de exercícios crônicos, Oh *et al.* [51] propuseram, recentemente, um estudo com 61 homens obesos portadores de DHGNA, comparando os efeitos de 12 semanas de treinamento em três grupos distintos quanto aos tipos destes treinamentos: de força, intervalado de alta intensidade e contínuo de intensidade moderada. Os três grupos foram igualmente eficazes na redução do teor de gordura hepática. Contudo, a rigidez hepática diminuiu apenas no grupo que treinou intervalado de alta intensidade (-16,8%). Esta alteração da rigidez, segundo os autores, foi associada à função fagocítica das células de Kupffer restauradas (+ 17,8%) e a diminuição dos níveis de inflamação, marcadas pela leptina (-13,2%) e ferritina (-14,1%). Portanto, o exercício físico, independente do tipo, parece exercer um efeito benéfico em portadores de DHGNA.

Baseados em uma revisão sistemática, que utilizou trabalhos oriundos do Ovid-Medline, PubMed, EMBASE e Cochrane e teve, como critério de inclusão, a inserção de estudos randomizados e estudos de coorte prospectivos em adultos portadores de NAFLD com idade superior a 18 anos, e que também investigou os efeitos de pelo menos 8 semanas de treinamento somente ou em combinação com dieta e que foram publicados no período entre 2010 e 2016, Golabi *et al.* [52] relatam que não houve diferença entre as intervenções dos exercícios cardiorrespiratório e resistido em pacientes com DHGNA. Ademais, embora tenha sido apontado que a combinação de um programa de exercícios com intervenções na dieta potencialize a melhoria do controle glicêmico, da sensibilidade à insulina e da redução do triacilglicerol intra-hepático, o exercício executado isoladamente promoveu diminuição significativa do conteúdo de lipídios hepáticos.

Objetivando identificar respostas diferenciadas pelos mais diversos tipos de exercício, Linden *et al.* [53] verificaram que a acumulação de 15 minutos ao dia de exercícios vigorosos, durante 12 semanas, teve eficácia semelhante a aplicação de 60 minutos ao dia de exercícios moderados, como estratégia não farmacológica utilizada no tratamento de DHGNA em ratos tipo *Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty* (OLETF), um modelo poligênico caracterizado pela obesidade e hiperfagia apresentados. Esses achados podem ter importantes implicações na saúde, à medida que os esforços caminham no sentido da adequação na prescrição de programas de treinamento para pacientes com DHGNA.

Em recente estudo de revisão, Brouwers *et al.* [54] indicam, na figura 04, algumas vias relacionadas ao metabolismo lipídico hepático, sobretudo em portadores de DHGNA, e alguns possíveis efeitos promovidos pelo exercício físico.



O tecido adiposo libera NEFA no plasma por meio do processo de lipólise. Em adição, o aumento dos NEFAs plasmáticos também pode ser oriundo de um estado de jejum prolongado ou pós-prandial. A gordura proveniente das refeições é transportada pelos quilomícrons. O tecido adiposo e o músculo esquelético absorvem os ácidos graxos oriundos do complexo quilomicron-TAG, por meio da ação da enzima lipase Lipoproteica (LPL), enquanto os quilomícrons remanescentes são absorvidos pelo fígado. No entanto, quando a disponibilidade de gordura na dieta é muito alta, os ácidos graxos liberados acabam no *pool* de NEFA plasmático por meio do *spillover* (efeito de transbordamento) do quilomicron-TAG, enfatizando que esses NEFAs também podem ser absorvidos pelo fígado. Além disso, a hiperinsulinemia aumenta a captação de glicose hepática, ativando a DNL por meio da SREBP-1 e das enzimas Acetil-CoA Carboxilase (ou *Acetyl-CoA carboxylase* – ACC) e Ácido Graxo Sintase (ou *Fatty acid synthase* – FAS). Para compensar o aumento da síntese e liberação de gordura hepática, a secreção de TAG via VLDL e a oxidação mitocondrial de TAG hepático são ativadas. Existem evidências de que o treinamento físico diminui a liberação de NEFA em jejum, muito provavelmente, por promover diminuição da lipólise no tecido adiposo. Além disso, os exercícios agudo e crônico aumentam a captação de NEFA pelo músculo esquelético e, como consequência, reduzem a disponibilidade desses ácidos graxos para o fígado. Este fato decorre em função da maior atividade da LPL no músculo esquelético, promovida pelo exercício físico e pela adaptação ao treinamento. Em associação, o treinamento físico reduz a concentração plasmática de insulina - hormônio-chave para a ativação da DNL – sugerindo que este mesmo treinamento físico pode diminuir a atividade da DNL, principalmente por diminuir a atividade das enzimas ACC e FAS. Além disso, o treinamento físico promove uma diminuição no conteúdo das Lipoproteínas de Densidade Moderada (ou *Intermediate-density lipoprotein* – IDL), aumentando a PGC-1 $\alpha$  e o conteúdo de proteínas mitocondriais (usadas como marcadores da função mitocondrial), destacando-se a Citocromo c (ou *Cytochrome c* - Cyt c), a  $\beta$ -Hidroxiacetil-CoA desidrogenase (ou  *$\beta$ -Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase* -  $\beta$ -HAD) e a Citrato sintase (ou *Citrate synthase* - CS). O treinamento físico também reduz a secreção hepática de VLDL-TAG, possivelmente em função do menor acúmulo de TAG no fígado. Para enfatizar os efeitos promovidos pelo treinamento físico, os círculos vermelhos representam inibição e os círculos verdes representam estimulação de vias metabólicas promovidas pela prática do exercício.

Fonte: adaptado de Brouwers *et al.* [54].

**Figura 4 - Metabolismo lipídico hepático e o efeito do treinamento físico.**

Importante ressaltar que os diversos hormônios que estão associados às DHGNA apresentam grande relação com a prática do exercício e do treinamento físico.

Golbidi e Laher [55] apontam que, em geral, as sessões agudas de exercício com intensidade leve ou moderada em indivíduos saudáveis e magros não afetam os níveis de adiponectina, embora um efeito positivo tenha sido relatado com o exercício crônico. No que tange aos indivíduos inativos e com proeminência abdominal (obesidade visceral), a prática de exercício aeróbio agudo e crônico de curto prazo (uma semana), parece induzir ao aumento significativo da concentração plasmática de adiponectina.

Evidências sugerem que, embora o exercício agudo, de curto-prazo, não afete os níveis de leptina, o exercício com maior volume (pelo menos 60 min) está associado ao aumento do

gasto energético que pode levar à diminuição da leptina [55]. Oh *et al.* [51] apontam que um programa de 12 semanas composto por exercícios de alta intensidade promoveu diminuição de 13,2% na concentração sérica de leptina em obesos com DHGNA.

O exercício aumenta a demanda de glicose na periferia (músculo), o que leva a um aumento da produção endógena de glicose. No entanto, uma vez que a glicose é imediatamente utilizada pelo músculo para sintetizar ATP, as concentrações de glicose ficam geralmente estáveis e, portanto, não há estímulo para um aumento da secreção de insulina. Aliás, diversos estudos, como os de Szewieczek *et al.* [56], Trefts *et al.* [57] e Dela [58] relatam uma diminuição significativa da secreção de insulina durante a prática do exercício. Por outro lado, destaca-se o efeito do exercício na otimização da ação da insulina. Passos *et al.* [59], em estudo com ratos, apontam que o exercício físico modulou positivamente a sinalização da insulina em portadores de EHNA, diminuindo a resistência à ação do hormônio.

Segundo Trefts *et al.* [60], o exercício físico induz o aumento da secreção de glucagon, resultando em maior glicogenólise e gluconeogênese hepáticas. Entretanto, Coggan *et al.* [61] apontam que, durante o exercício vigoroso (aproximadamente 80% do  $VO_2$ máx), a maior liberação de glicose é otimizada, principalmente, em função do aumento das catecolaminas, enquanto as alterações glicêmicas oriundas pela ação do glucagon são menos intensas.

Diversos estudos atualizados, como os de Hallworth *et al.* [62], Hazell *et al.* [63] e Hazell *et al.* [64], relatam que grupos heterogêneos de indivíduos apresentam concentrações plasmáticas aumentadas dos hormônios incretinas, principalmente o GLP-1, durante e após a prática do exercício físico. Em pacientes diabéticos (grupo de risco para EHNA), Lee *et al.* [65] mostram níveis mais elevados de GLP-1 após exercício de alta intensidade quando comparado ao exercício de baixa intensidade.

Existem resultados contraditórios sobre o efeito do exercício físico nas concentrações plasmáticas de grelina. Douglas *et al.* [66], em relevante meta-análise, relatam que em indivíduos magros, o exercício agudo moderado suprime transitoriamente as sensações de apetite, diminuindo a secreção de grelina acetilada. O mesmo estudo mostrou que indivíduos com sobrepeso/obesidade apresentam uma moderada redução na secreção de grelina acetilada após a prática do exercício agudo. Burns *et al.* [67] e Schmidt *et al.* [68] apontam que exercícios com curta duração de corrida e de ciclismo, não alteram a grelina plasmática total. No entanto, Rosenkilde *et al.* [69], em estudo que apresentou uma amostra de 64 homens sedentários com excesso de peso e sem patologias cardiovasculares e metabólicas, divididos em 3 grupos: controle, exercícios com moderado volume/30 minutos e exercícios com alto volume/60 minutos, durante 12 semanas, verificaram que em ambos os grupos que realizaram os exercícios, a grelina plasmática aumentou, em relação ao término do exercício agudo, após o treinamento. Do ponto de vista clínico, isso parece mais razoável, pois o exercício aumenta o apetite estando associado a um aumento dos níveis de grelina (forma total ou acetilada). Portanto, mais estudos são necessários para abordar os diferentes tipos de exercícios, bem como suas principais variáveis (volume, intensidade, duração e frequência) relacionadas à resposta do hormônio grelina.

Embora recentemente identificado, a literatura acadêmica apresenta diversos estudos no sentido da relação entre a concentração plasmática de irisina e a prática dos mais diversos tipos de exercício físico. Os relatos, em algumas situações, são contraditórios. Qiu *et al.* [70], em recente meta-análise, apontam que o exercício crônico (treinamento) promove adaptações que resultam em significativa diminuição da irisina circulante. Por outro lado, Reisi *et al.* [71], utilizando o modelo animal, apresentam resultados que demonstraram um aumento significativo nos níveis de irisina após 8 semanas de treinamento de força. Relacionado ao treinamento de *endurance*, Miyamoto-Mikami *et al.* [70] verificaram, a partir de um estudo realizado com 53 sujeitos jovens e idosos que fizeram 8 semanas de treinamento com carga entre 60 e 70% do  $VO_2$ pico, que a concentração sérica de irisina foi significativamente aumentada no grupo de idosos após o período de intervenção. Os autores observaram uma correlação entre o aumento do hormônio irisina e a diminuição da gordura visceral abdominal (importante fator de risco associado à DHGNA) nos idosos. O grupo constituído por adultos jovens não apresentou qualquer diferença importante. No que tange aos exercícios agudos, Tsuchiya *et al.* [72], em estudo com humanos, verificaram que o grupo que praticou o exercício resistido apresentou um aumento significativo da concentração plasmática de irisina quando comparado ao grupo que realizou apenas o exercício de *endurance* e ao grupo que realizou os exercícios resistido e de *endurance* combinados.

Em estudo clássico, Buckler [73] relata aumento na concentração plasmática de GH em indivíduos praticantes de exercício agudo. Além das funções específicas relacionadas ao

metabolismo lipídico hepático, a literatura evidencia que o GH tem a importante função, também no fígado, de estimular a síntese do IGF-1 [74]. Portanto, durante a prática do exercício, com o aumento na concentração plasmática de GH, ocorre um consequente aumento da concentração plasmática de IGF-1. Em pacientes com DHGNA, este aumento de GH/IGF-1 é extremamente benéfico, atuando, inclusive, no controle das transaminases hepáticas [75]. Botezelli *et al.* [76] sugerem que o exercício crônico é uma ferramenta importante na prevenção e no tratamento da EHNA, da resistência à insulina e da regulação das concentrações de lipídios circulantes. Além do importante efeito sobre o hepatócito no que tange ao aumento da oxidação lipídica promovendo redução na concentração de TAG armazenada, o exercício também propicia um aumento na sensibilidade à insulina e na síntese e secreção do IGF-1, que são potentes ativadores da regeneração hepática e do anabolismo.

## Conclusão

O objetivo desta revisão foi o de elucidar os aspectos fisiopatológicos e as possíveis adaptações que a prática do exercício físico pode promover nos portadores de DHGNA, enfatizando o papel do controle endócrino.

Embora já existam alguns estudos abordando a relação entre DHGNA, exercício físico e ação hormonal, a literatura ainda carece de mais pesquisas, sobretudo no que concerne aos aspectos de volume, intensidade, duração e frequência dos exercícios agudos e crônicos a serem prescritos, além de maiores informações acerca das especificidades dos exercícios de força e cardiorrespiratório para a população portadora de DHGNA.

De todo modo, baseado na literatura atual, o exercício físico parece exercer um importante papel como modulador dos processos metabólicos hepáticos, principalmente por auxiliar no controle da síntese e secreção de vários hormônios que estão associados a este metabolismo. Conclui-se então, que a prática do exercício físico pode abolir, mesmo que parcialmente, alguns dos efeitos deletérios promovidos por alguns tipos de DHGNA aos seus portadores.

## Referências

1. Pereira EF, Teixeira CS, Santos A. Qualidade de vida: abordagens, conceitos e avaliação. *Rev Bras Educ Fís Esporte* 2012;26(2):241-50
2. 57,4 milhões de brasileiros têm pelo menos uma doença crônica. 2014. [citado 2017 Mar 19]. <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/15974-57-4-milhoes-de-brasileiros-tem-pelo-menos-uma-doenca-cronica>.
3. Hafeez S, Ahmed MH. Bariatric surgery as potential treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a future treatment by choice or by chance? *J Obes* 2013;2013:839275
4. Salgado Júnior W, Santos JS, Sankarankutty AK, Silva OC. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity. *Acta Cir Bras* 2006;21(Suppl 1):72-8.
5. Pesta DH, Goncalves RL, Madiraju AK, Strasser B, Sparks LM. Resistance training to improve type 2 diabetes: working toward a prescription for the future. *Nutr Metab* 2017;14:24.
6. Lopes RK, Costa BT, Boufleur JF, Cauduro ROM, Pinto FB, Rech A, Lopez P, Silveira RP, Reischak-Oliveira A. Effect of exercise intensity on postprandial lipemia, markers of oxidative stress, and endothelial function after a high-fat meal. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016;41(12):1278-84.
7. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine—evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports* 2015;25(S3):1-72.
8. Monteiro PA, Chen KY, Lira FS, Saraiva BT, Antunes BM, Campos EZ, Freitas IF Junior. Concurrent and aerobic exercise training promote similar benefits in body composition and metabolic profiles in obese adolescents. *Lipids Health Dis* 2015;14:153.
9. Ciocca M, Ramonet M, Álvarez F. Non-alcoholic fatty liver disease: a new epidemic in children. *Arch Argent Pediatr* 2016;114(6):563-9.
10. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 2010;5:145-71.
11. Maheshwari A, Thuluvath PJ. Cryptogenic cirrhosis and NAFLD: are they related? *Am J Gastroenterol* 2006;101:664-8.
12. Caldwell S. Cryptogenic cirrhosis: what are we missing? *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12:40-8.

13. Cotrim HP, Parise ER, Figueiredo-Mendes C, Galizzi-Filho J, Porta G, Oliveira CP. Nonalcoholic fatty liver disease Brazilian Society of Hepatology Consensus. *Arq Gastroenterol* 2016;53(2):118-22.
14. Jansen PL. Nonalcoholic steatohepatitis. *Neth J Med* 2004;62(7):217-24.
15. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004;24(1):3-20.
16. Ijaz S, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Impairment of hepatic microcirculation in fatty liver. *Microcirculation* 2003;10:447-56.
17. Basaranoglu M, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease: clinical features and pathogenesis. *Gastroenterol Hepatol* 2006;2(4):282-91.
18. Persico M, Masarone M, Damato A, Ambrosio M, Federico A, Rosato V, Bucci T, Carrizzo A, Vecchione C. Non alcoholic fatty liver disease and eNOS dysfunction in humans. *BMC Gastroenterol* 2017;17(1):35.
19. Harrison SA, Day CP. Benefits of lifestyle modification in NAFLD. *Gut* 2007;56(12):1760-69.
20. Pessayre D, Mansouri A, Fromenty B. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G193-9.
21. Chalasani N, Gorski JC, Asghar MS, Asghar A, Foresman B, Hall SD, Crabb DW. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37:544-50.
22. Ip E, Farrell GC, Robertson G, Hall P, Kirsch R, Leclercq I. Central role of PPARalpha dependent hepatic lipid turnover in dietary steatohepatitis in mice. *Hepatology* 2003;38:123-32.
23. Liang H, Zhang L, Wang H, Tang J, Yang J, Wu C, Chen S. Inhibitory effect of gardenoside on free fatty acid-induced steatosis in HepG2 hepatocytes. *Int J Mol Sci* 2015;16(11):27749-56.
24. Abd El-Kader SM, Al-Shreef FM, Al-Jiffri OH. Biochemical parameters response to weight loss in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Afr Health Sci* 2016;16(1):242-9.
25. Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, et al. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem* 2002;277:50230-6.
26. Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, Bugianesi E, Messa P, Miele L et al. Pathophysiology of non alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2016;17(12):2082.
27. Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, Raptis DD, Vasiloglou MF, Mantzoros C.S. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2016;59:30-43
28. Wewer ANJ, Kuhre RE, Pedersen J, Knop FK, Holst JJ. The biology of glucagon and the consequences of hyperglucagonemia. *Biomark Med* 2016;10:1141-51.
29. Hippen AR. Glucagon as a potential therapy for ketosis and fatty liver. *Vet Clin N Am Food Anim Pract* 2000;16:267-82.
30. Junker AE, Gluud L, Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T. Diabetic and nondiabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease have an impaired incretin effect and fasting hyperglucagonaemia. *J Intern Med* 2016;279:485-93.
31. Holst JJ. Enteroendocrine secretion of gut hormones in diabetes, obesity and after bariatric surgery. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:983-88.
32. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* 2013;17:819-37.
33. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, Agostinelli L, Minicis S, Candelaresi C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2011;31:1285-97.
34. Knop FK, Brønden A, Vilsbøll T. Exenatide: pharmacokinetics, clinical use, and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2017;22:1-17.
35. Yamamoto T, Nakade Y, Yamauchi T, Kobayashi Y, Ishii N, Ohashi T, et al. Glucagon-like peptide-1 analogue prevents nonalcoholic steatohepatitis in non-obese mice. *World J Gastroenterol* 2016;22(8):2512-23.
36. Kalra S, Gupta Y. Endocrine and metabolic effects of glucagon like peptide-1 receptor agonists (GLP1RA). *J Pak Med Assoc* 2016;66(3):357-9.

37. Wang Y, Parlevliet ET, Geerling JJ, van der Tuin SJ, Zhang H, Bieghs V, et al. Exendin-4 decreases liver inflammation and atherosclerosis development simultaneously by reducing macrophage infiltration. *Br J Pharmacol* 2014;171(3):723-34.
38. Kim C, Kim S, Park S. Neurogenic effects of ghrelin on the hippocampus. *Int J Mol Sci* 2017;18(3).
39. Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Becerril S, Moncada R, Valentí V, Catalán V et al. Acylated and desacyl ghrelin are associated with hepatic lipogenesis,  $\beta$ -oxidation and autophagy: role in NAFLD amelioration after sleeve gastrectomy in obese rats. *Sci Rep* 2016;6:39942.
40. Kouno T, Akiyama N, Fujieda K, Nanchi I, Okuda T, Iwasaki T et al. Reduced intake of carbohydrate prevents the development of obesity and impaired glucose metabolism in ghrelin O-acyltransferase knockout mice. *Peptides* 2016;86:145-52.
41. Zhang SR, Fan XM. Ghrelin-ghrelin O-acyltransferase system in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2015;21(11):3214-22.
42. Ghigo E, Broglio F, Arvat E, Maccario M, Papotti M, Muccioli G. Ghrelin: More than a natural GH secretagogue and/or an orexigenic factor. *Clin Endocrinol* 2005;62:1-17.
43. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481(7382):463-8.
44. Stanford KI, Middelbeek RJW, Goodyear LJ. Exercise effects on white adipose tissue: being and metabolic adaptations. *Diabetes* 2015;64:2361-8.
45. Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis A.D, Geladari EV, Mantzoros CS. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2014;63:207-17.
46. Marino L, Jornayvaz FR. Endocrine causes of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2015;21(39):11053-76.
47. Chishima S, Kogiso T, Matsushita N, Hashimoto E, Tokushige K. The relationship between the growth hormone/insulin-like growth factor system and the histological features of nonalcoholic fatty liver disease. *Intern Med* 2017;56(5):473-80.
48. Xu L, Xu C, Chaohui Yu, Min Miao, Xuequn Zhang, Zhongwei Zhu, et al. Association between serum growth hormone levels and nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *PLoS One* 2012;7(8): e44136.
49. Dichtel LE, Corey KE, Misdraji J, Bredella MA, Schorr M, Osganian SA et al. The association between IGF-1 levels and the histologic severity of nonalcoholic fatty liverdisease. *Clin Transl Gastroenterol* 2017;8(1):e217.
50. Houghton D, Thoma C, Hallsworth K, Cassidy S, Hardy T, Burt AD et al. Exercise reduces liver lipids and visceral adiposity in patients with nonalcoholic steatohepatitis in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(1):96-102.
51. Oh S, So R, Shida T, Matsuo T, Kim B, Akiyama K et al. High-Intensity aerobic exercise improves both hepatic fat content and stiffness in sedentary obese men with nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2017;22;7.
52. Golabi P, Locklear CT, Austin P, Afdhal S, Byrns M, Gerber L, Younossi ZM. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol* 2016; 22(27):6318-27.
53. Linden MA, Fletcher JA, Morris EW, Meers GM, Laughlin MH, Booth FW, et al. Treating NAFLD in OLETF rats with vigorous-intensity interval exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 2015;47(3):556-67.
54. Brouwers B, Hesselink MKC, Schrauwen P, Schrauwen-Hinderling VB. Effects of exercise training on intrahepatic lipid content in humans. *Diabetologia* 2016;59(10):2068-79.
55. Golbidi S, Laher I. Exercise induced adipokine changes and the metabolic syndrome. *J. Diabetes Res* 2014, 2014;726861.
56. Szewieczek J, Dulawa J, Strzalkowska D, Batko-Szwaczka A, Hornik B. Normal insulin response to short-term intense exercise is abolished in Type 2 diabetic patients treated with gliclazide. *J Diabetes Complications* 2009;23(6):380-6.
57. Trefts E, Williams AS, Wasserman DH. Exercise and the regulation of hepatic metabolism. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015;135:203-25.
58. Dela F. Functional adaptation of the human  $\beta$ -cells after frequent exposure to noradrenaline. *J Physiol* 2015;593(14):3199-206.

59. Passos E, Pereira CD, Gonçalves IO, Rocha-Rodrigues S, Silva N, Guimarães JT et al. Role of physical exercise on hepatic insulin, glucocorticoid and inflammatory signaling pathways in an animal model of non-alcoholic steatohepatitis. *Life Sci* 2015;123:51-60.
60. Coggan AR, Raguso CA, Gastaldelli A, Williams BD, Wolfe RR. Regulation of glucose production during exercise at 80% of  $\text{VO}_2$  peak in untrained humans. *Am J Physiol* 1997;273:E348–E354.
61. Hallworth JR, Copeland JL, Doan J, Hazell TJ. The effect of exercise intensity on total PYY and GLP-1 in healthy females: A pilot study. *J Nutr Metab* 2017;2017:4823102.
62. Hazell TJ, Townsend LK, Hallworth JR, Doan J, Copeland JL. Sex differences in the response of total PYY and GLP-1 to moderate-intensity continuous and sprint interval cycling exercise. *Eur J Appl Physiol* 2017;117(3):431-40.
63. Hazell TJ, Islam H, Hallworth JR, Copeland JL. Total PYY and GLP-1 responses to submaximal continuous and supramaximal sprint interval cycling in men. *Appetite* 2017;108:238-244.
64. Lee SS, Yoo JH, So YS. Effect of the low versus high intensity exercise training on endoplasmic reticulum stress and GLP-1 in adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J Phys Ther Sci* 2015;27:3063-8.
65. Douglas JA, Deighton K, Atkinson JM, Sari-Sarraf V, Stensel DJ, Atkinson G. Acute exercise and appetite-regulating hormones in overweight and obese individuals: A meta-analysis. *J Obes* 2016;2016:2643625.
66. Burns SF, Broom DR, Miyashita M, Mundy C, Stensel DJ. A single session of treadmill running has no effect on plasma total ghrelin concentrations. *J Sports Sci* 2007;25:635-42.
67. Schmidt A, Maier C, Schaller G, Nowotny P, Bayerle-Eder M, Buranyi B, et al. Acute exercise has no effect on ghrelin plasma concentrations. *Horm Metab Res* 2004;36:174-7.
68. Rosenkilde M, Reichkender MH, Auerbach P, Toräng S, Gram AS, Ploug T. Appetite regulation in overweight, sedentary men after different amounts of endurance exercise: a randomized controlled trial. *J Appl Physiol* (1985) 2013;115(11):1599-609.
69. Qiu S, Cai X, Sun Z, Schumann U, Zugel M, Steinacker JM. Chronic exercise training and circulating irisin in adults: A meta-analysis. *Sports Med* 2015;45:1577-88.
70. Reisi J, Ghaedi K, Rajabi H, Marandi SM. Can resistance exercise alter irisin levels and expression profiles of FNDC5 and UCP1 in rats? *Asian J Sports Med* 2016;7(4):e35205.
71. Miyamoto-Mikami E, Sato K, Kurihara T, Hasegawa N, Fujie S, Fujita S et al. Endurance training-induced increase in circulating irisin levels is associated with reduction of abdominal visceral fat in middle-aged and older adults. *PLoS One* 2015;10(3):e0120354.
72. Tsuchiya Y, Ando D, Takamatsu K, Goto K. Resistance exercise induces a greater irisin response than endurance exercise. *Metabolism* 2015;64(9):1042-50.
73. Buckler J. Growth hormone levels with exercise. *Arch Dis Child* 1971;46(247):399.
74. Rosenfeld RG, Hwa V. The growth hormone cascade and its role in mammalian growth. *Horm Res* 2009;71(S2):36–40.
75. Lonardo A, Carani C, Carulli N, Loria P. 'Endocrine NAFLD' a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *J Hepatol* 2006;44(6):1196-1207.
76. Botezelli JD, Mora RF, Dalia RA, Moura LP, Cambri LT, Ghezzi AC et al. Exercise counteracts fatty liver disease in rats fed on fructose-rich diet. *Lipids Health Dis* 2010;9:116.