

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XV

Capítulo 38

ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO METABÓLICA

ISABELA ALLES¹
ANTÔNIA HAAS HOPPE¹
VALENTINA DA ROCHA NÁCUL¹
ARTHUR MACHADO LIMBERGER¹
LÚCIO MARQUES LEONARDI¹
VÍTOR PETRY THIELE¹

CAMILA FERREIRA OVERBECK¹
LUIZA HAAS JACOBUS¹
MURILO ANTÔNIO BORBA¹
JOÃO HENRIQUE PETRY RECH¹
JÚLIO DA SILVA STRUECKER¹
ARABY AUGUSTO NÁCUL FILHO²

¹Departamento de Medicina, Universidade de Santa Cruz do Sul.

²Departamento de Medicina, Hospital São Vicente de Paulo.

Palavras-chave: Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica; Obesidade; Resistência à Insulina.

INTRODUÇÃO

A doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) constitui atualmente a hepatopatia crônica mais prevalente no mundo, acometendo aproximadamente 30% da população adulta global, com prevalências superiores a 40% em determinadas populações (GHANBARI *et al.*, 2024). Sua crescente ocorrência está estreitamente relacionada ao aumento da obesidade, da resistência à insulina, do diabetes mellitus tipo 2, da dislipidemia e de outros distúrbios metabólicos, configurando um importante problema de saúde pública (CAI *et al.*, 2019; NESHATBINI TEHRANI *et al.*, 2024).

A MASLD caracteriza-se pelo acúmulo ectópico de triglicerídeos nos hepatócitos e apresenta um amplo espectro clínico, que pode variar desde a esteatose hepática isolada até formas progressivas da doença, marcadas por inflamação, fibrose e alterações estruturais do fígado. Em estágios mais avançados, a progressão da fibrose pode resultar em cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular, contribuindo para o aumento da morbimortalidade associada à doença (NOURI-VASKEH *et al.*, 2024). Sua fisiopatologia é complexa e está intimamente relacionada à resistência à insulina e às alterações metabólicas sistêmicas, que favorecem o acúmulo de lipídios no fígado e a ativação de mecanismos inflamatórios envolvidos na progressão da lesão hepática (NESHATBINI TEHRANI *et al.*, 2024).

Apesar de sua elevada prevalência e de seu impacto clínico, o manejo da MASLD permanece um desafio. A mudança do estilo de vida, especialmente por meio da adoção de hábitos alimentares adequados, da prática regular de atividade física e da redução do peso corporal, constitui uma das principais estratégias terapêu-

ticas, embora sua implementação e manutenção possam ser limitadas pela baixa adesão e pela variabilidade da resposta individual (HAIDARI *et al.*, 2020; NOURI-VASKEH *et al.*, 2024). Além disso, a diversidade de intervenções farmacológicas e adjuvantes investigadas, associada à heterogeneidade das respostas terapêuticas, reforça a necessidade de ampliar o conhecimento acerca das opções disponíveis e das evidências relacionadas à sua eficácia.

Nesse contexto, a crescente produção científica sobre diferentes estratégias de manejo da MASLD torna necessária a organização e a avaliação crítica das evidências disponíveis. A identificação de intervenções capazes de promover benefícios hepáticos e metabólicos pode contribuir para o aprimoramento da abordagem clínica da doença, especialmente diante de sua estreita associação com obesidade, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2 e outras alterações cardiometabólicas. Dessa forma, a análise sistematizada das intervenções terapêuticas disponíveis pode auxiliar na compreensão dos benefícios, limitações e lacunas existentes na literatura.

Diante desse cenário, o presente capítulo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura acerca das estratégias terapêuticas utilizadas no manejo da MASLD, com o propósito de identificar e analisar as principais intervenções dietéticas, farmacológicas e adjuvantes investigadas, bem como avaliar suas repercussões sobre parâmetros hepáticos e metabólicos. Buscou-se, ainda, sintetizar as evidências disponíveis quanto à eficácia dessas intervenções, contribuindo para uma compreensão mais ampla das opções terapêuticas atualmente investigadas e das perspectivas para o manejo clínico da MASLD.

MÉTODO

Delineamento do estudo e estratégia de busca

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizada em agosto de 2026. A busca bibliográfica foi conduzida em 12 de agosto de 2026, na base de dados PubMed, a partir de descritores controlados presentes nos vocabulários DeCS/MeSH. Foram utilizados os termos “*Non-alcoholic Fatty Liver Disease*” e “*Metabolic Diseases*”, combinados pelo operador booleano AND. A estratégia de busca identificou 2.595 artigos. Foram considerados estudos publicados nos últimos dez anos, disponíveis na íntegra e em acesso aberto, sem restrições quanto ao idioma ou à localização geográfica.

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que investigassem intervenções terapêuticas ou adjuvantes relacionadas ao manejo da MASLD ou de sua nomenclatura anteriormente utilizada, doença hepática gordurosa não alcoólica. Foram consideradas intervenções dietéticas, farmacológicas ou adjuvantes, incluindo compostos bioativos e estratégias relacionadas à modulação da microbiota intestinal. Foram excluídas revisões narrativas ou sistemáticas, metanálises, relatos e séries de casos, editoriais e cartas ao editor, bem como estudos que não abordassem diretamente intervenções relacionadas ao manejo da doença ou que não apresentassem desfechos pertinentes ao objetivo da revisão.

Seleção dos estudos

Os registros identificados foram importados para a plataforma Rayyan, onde foi realizada a identificação e remoção das duplicatas. Após a desduplicação, a seleção dos estudos foi conduzida de forma independente e cegada por dois

revisores. Inicialmente, foram avaliados títulos e resumos e, posteriormente, os estudos potencialmente elegíveis foram submetidos à leitura do texto completo. As discordâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 10 artigos foram incluídos na revisão.

Síntese dos resultados

Devido à heterogeneidade das populações, intervenções, períodos de acompanhamento, métodos de avaliação e desfechos analisados, os resultados foram apresentados de forma descritiva e qualitativa, abordando os efeitos das intervenções dietéticas, compostos bioativos, simbióticos e terapias farmacológicas sobre parâmetros hepáticos e metabólicos relacionados à MASLD.

RESULTADOS

Entre os dez artigos incluídos, as intervenções dietéticas apresentaram efeitos favoráveis sobre diferentes parâmetros relacionados à MASLD. A restrição de frutose durante seis semanas promoveu redução do conteúdo lipídico intra-hepático em comparação ao controle isocalórico, com diferença de $-0,7$ ponto percentual (SIMONS *et al.*, 2021). O jejum em dias alternados esteve associado à redução de 6,1% do peso corporal após quatro semanas, acompanhada de melhora do perfil lipídico (CAI *et al.*, 2019). A orientação para dieta vegana durante seis meses também esteve associada à melhora das enzimas hepáticas, com normalização global das provas hepáticas em 76,9% dos participantes (CHIARIONI *et al.*, 2021).

A dieta hipocalórica hiperproteica associada à β -criptoxantina durante 12 semanas apresentou resultados favoráveis em dois artigos derivados da mesma população. A intervenção

combinada promoveu remissão da esteatose em 82,6% dos participantes, comparada a 13,0% com dieta hiperproteica isolada, 17,4% com β -criptoxantina isolada e 0% no grupo controle, além de redução das enzimas hepáticas (HAIDARI *et al.*, 2020a). Em publicação complementar, a mesma intervenção esteve associada à redução de marcadores de estresse oxidativo e inflamação, incluindo malondialdeído, proteína C-reativa ultrasensível, interleucina-6 e CK18-M65, acompanhada de aumento da capacidade antioxidante total e da adiponectina (HAIDARI *et al.*, 2020b).

Entre os demais compostos bioativos, a suplementação com extrato de semente de uva durante dois meses reduziu significativamente a gravidade da esteatose em comparação ao placebo ($p=0,002$), além de promover melhora de parâmetros metabólicos e das enzimas hepáticas (GHANBARI *et al.*, 2024). A suplementação com isoflavonas de soja, na dose de 100 mg/dia durante 12 semanas, esteve associada à redução de ALT, AST e do parâmetro de atenuação controlada, além de melhora do grau de esteatose ($p=0,045$), sem alteração significativa do grau de fibrose (NESHATBINI TEHRANI *et al.*, 2024). A administração de piperina, na dose de 5 mg/dia durante 12 semanas, promoveu redução de ALT e AST e melhora da glicemia de jejum e do perfil lipídico em comparação ao placebo; entretanto, a esteatose hepática não foi reavaliada por método de imagem após a intervenção (NOURI-VASKEH *et al.*, 2024).

Entre as estratégias relacionadas à modulação da microbiota intestinal, o uso de simbióticos durante 12 semanas promoveu redução significativa da esteatose hepática ($p=0,046$) e da proteína C-reativa ultrasensível ($p\leq 0,001$) (MITROVIĆ *et al.*, 2024).

Entre as intervenções farmacológicas, o uso de tirzepatida em indivíduos com obesidade e

MASLD esteve associado à redução de 18,2% do índice de fígado gorduroso após três meses ($p<0,001$), acompanhada de redução do peso corporal e melhora dos parâmetros glicêmicos e da resistência à insulina (GALASSO *et al.*, 2026).

DISCUSSÃO

As mudanças no estilo de vida constituem a principal estratégia terapêutica para o manejo da MASLD, tendo como componentes centrais a adequação alimentar, a redução do peso corporal e a prática regular de atividade física (EASL, 2024). Os achados desta revisão reforçam a relevância das intervenções dietéticas, uma vez que diferentes estratégias demonstraram efeitos favoráveis sobre parâmetros hepáticos e metabólicos. A restrição de frutose por seis semanas esteve associada à redução do conteúdo lipídico intra-hepático, enquanto o jejum em dias alternados promoveu redução de 6,1% do peso corporal após quatro semanas, acompanhada de melhora do perfil lipídico (CAI *et al.*, 2019; SIMONS *et al.*, 2021). Da mesma forma, a orientação para dieta vegana esteve associada à melhora das enzimas hepáticas, com normalização global das provas hepáticas em 76,9% dos participantes após seis meses (CHIARIONI *et al.*, 2021). Esses resultados são compatíveis com evidências de que diferentes padrões alimentares podem promover benefícios sobre a esteatose e os marcadores bioquímicos hepáticos, sem que exista evidência suficiente para estabelecer uma única composição dietética como universalmente superior (HAIGH *et al.*, 2022). Em indivíduos com excesso de peso, a magnitude da perda ponderal também apresenta relação com a resposta hepática, sendo recomendada uma redução sustentada de pelo menos 5% do peso corporal para diminuir a esteatose, enquanto

perdas de 7–10% estão associadas a maior benefício sobre a inflamação e reduções superiores a 10% podem proporcionar benefícios adicionais sobre a fibrose (EASL; EASD; EASO, 2024; RINELLA *et al.*, 2023). Dessa forma, mais do que a adoção de um padrão alimentar específico, os resultados sugerem a importância da redução da ingestão energética, da melhora da qualidade da alimentação e da obtenção de perda ponderal sustentada.

Embora os estudos incluídos nesta revisão tenham se concentrado predominantemente em intervenções dietéticas e adjuvantes, a atividade física permanece um componente fundamental do manejo da MASLD e complementa os efeitos obtidos por meio da alimentação. O exercício apresenta efeitos favoráveis sobre a gordura hepática e o metabolismo mesmo quando não ocorre perda ponderal clinicamente significativa (STINE *et al.*, 2023). Uma meta-análise de 17 estudos demonstrou redução absoluta de aproximadamente 3,31% no conteúdo de triglicerídeos intra-hepáticos com a prática de exercício, com benefícios observados mesmo na ausência de emagrecimento significativo, embora a redução da gordura hepática tenha sido maior quando o exercício esteve associado à perda de peso (SARGEANT *et al.*, 2018). Além disso, há evidências de melhora da sensibilidade hepática à insulina, mecanismo particularmente relevante considerando a participação da resistência à insulina na fisiopatologia do acúmulo de gordura hepática e da progressão da doença (PARIS *et al.*, 2017). As recomendações atuais indicam pelo menos 150 minutos semanais de atividade física de intensidade moderada ou 75 minutos de intensidade vigorosa, podendo ser combinados exercícios aeróbicos e resistidos de acordo com as características e preferências do indivíduo (EASL; EASD; EASO, 2024; STINE *et al.*, 2023). Assim, dieta e exercício devem ser compreendidos como

componentes complementares da intervenção sobre o estilo de vida.

Além das mudanças no estilo de vida, os resultados desta revisão demonstram potencial benefício de alguns compostos bioativos como estratégias adjuvantes. O extrato de semente de uva, utilizado por dois meses, reduziu significativamente a gravidade da esteatose em comparação ao placebo, além de promover melhora de parâmetros metabólicos e enzimas hepáticas. Esses efeitos podem estar relacionados ao elevado conteúdo de compostos polifenólicos, particularmente proantocianidinas, que apresentam propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (FOSHATI *et al.*, 2021). Em ensaio clínico randomizado e duplo-cego envolvendo 50 indivíduos com doença hepática esteatótica, a suplementação com 520 mg/dia de extrato de semente de uva durante dois meses promoveu redução da resistência à insulina, dos triglicerídeos, do LDL-colesterol, da ALT e da AST, além de redução da gravidade da esteatose em comparação ao placebo (GHANBARI *et al.*, 2024). Apesar dos resultados favoráveis, o pequeno tamanho amostral e o curto período de acompanhamento limitam a extrapolação dos achados e reforçam a necessidade de estudos com maior número de participantes e seguimento prolongado.

A β -criptoxantina também apresentou resultados promissores, especialmente quando associada à dieta hipocalórica hiperproteica. Após 12 semanas, a intervenção combinada promoveu remissão da esteatose hepática em 82,6% dos participantes, proporção substancialmente superior à observada nos grupos submetidos apenas à dieta hiperproteica (13,0%), à suplementação isolada com β -criptoxantina (17,4%) e ao grupo controle (0%). Além disso, a combinação esteve associada à redução de ALT, AST, fosfatase alcalina e GGT. Em publicação conduzida na mesma

população, a intervenção combinada também promoveu redução de marcadores de estresse oxidativo e inflamação, incluindo malondialdeído, proteína C-reativa ultrasensível, interleucina-6 e CK18-M65, acompanhada de aumento da capacidade antioxidante total e da adiponectina (HAIDARI *et al.*, 2020b). Em conjunto, esses resultados sugerem que os efeitos observados podem envolver não apenas a redução da esteatose, mas também alterações favoráveis em vias relacionadas ao estresse oxidativo e à inflamação. Contudo, a magnitude consideravelmente maior do efeito no grupo que recebeu simultaneamente a dieta hipocalórica hiperproteica e a β -criptoxantina indica uma possível interação entre as intervenções. Dessa forma, os dados disponíveis não permitem atribuir o benefício observado exclusivamente à β -criptoxantina nem definir com precisão a contribuição independente de cada componente, limitando a extrapolação desses resultados para o uso isolado do composto.

Outros compostos bioativos avaliados nesta revisão também apresentaram resultados favoráveis, embora as evidências permaneçam limitadas. A suplementação com isoflavonas de soja durante 12 semanas esteve associada à redução de ALT, AST e do parâmetro de atenuação controlada (CAP), além de melhora do grau de esteatose, sem alterações significativas no grau de fibrose (NESHATBINI TEHRANI *et al.*, 2024). Esses achados sugerem efeitos predominantemente sobre parâmetros bioquímicos e relacionados à esteatose; entretanto, a ausência de melhora significativa da fibrose impede inferir benefício sobre estágios mais avançados da doença. De forma semelhante, a suplementação com piperina durante 12 semanas promoveu melhora das aminotransferases, da glicemia de jejum e do perfil lipídico em comparação ao placebo (NOURI-VASKEH *et al.*, 2024). Contudo, a ausência de reavaliação

da esteatose por método de imagem após a intervenção constitui uma limitação relevante, pois impede determinar se as alterações bioquímicas e metabólicas foram acompanhadas por redução efetiva da gordura hepática. Assim, embora isoflavonas de soja e piperina apresentem potencial como estratégias adjuvantes, estudos com maior tamanho amostral, seguimento prolongado e avaliação objetiva da esteatose e da fibrose são necessários para estabelecer sua relevância clínica no manejo da MASLD.

A modulação da microbiota intestinal também se mostrou uma estratégia adjuvante relevante. Nesta revisão, o uso de simbióticos por 12 semanas esteve associado à redução significativa da esteatose e da proteína C-reativa ultrasensível, sugerindo possível impacto tanto sobre componentes hepáticos quanto inflamatórios da MASLD (MITROVIĆ *et al.*, 2024). A plausibilidade desse efeito pode ser compreendida a partir do eixo intestino-fígado, uma vez que alterações na microbiota intestinal e na integridade da barreira epitelial podem favorecer maior permeabilidade intestinal e translocação de produtos bacterianos para a circulação porta, contribuindo para a ativação de vias inflamatórias hepáticas (SONG; ZHANG, 2022). Nesse contexto, os achados são consistentes com a hipótese de que a modulação da microbiota possa interferir em mecanismos envolvidos na fisiopatologia da doença. Entretanto, apesar da plausibilidade biológica e dos resultados iniciais favoráveis, as evidências disponíveis ainda não permitem estabelecer os simbióticos como terapia isolada nem definir formulações, doses e períodos de tratamento ideais.

Entre as intervenções farmacológicas avaliadas, a tirzepatida apresentou resultados favoráveis em indivíduos com obesidade e MASLD, com redução de 18,2% do índice de fígado

gorduroso após três meses, acompanhada de redução do peso corporal e melhora dos parâmetros glicêmicos e da resistência à insulina (GALASSO *et al.*, 2026). Por atuar como agonista duplo dos receptores de GIP e GLP-1, seus potenciais benefícios na MASLD são particularmente relevantes diante da estreita relação da doença com obesidade, resistência à insulina e outras alterações cardiometabólicas. Estudos mecanísticos também sugerem possíveis efeitos sobre o metabolismo lipídico hepático, incluindo alterações em proteínas relacionadas à captação de ácidos graxos e em vias metabólicas mitocondriais (LI *et al.*, 2025). Esses achados sugerem que os efeitos observados podem envolver, além da perda ponderal e da melhora metabólica sistêmica, mecanismos relacionados ao metabolismo lipídico hepático. Contudo, os resultados ainda devem ser interpretados com cautela, especialmente diante do curto período de acompanhamento do estudo incluído e da utilização de um índice indireto de esteatose hepática, sendo necessários estudos de maior duração e com métodos específicos de avaliação hepática para determinar a persistência dos benefícios e seus efeitos sobre desfechos de maior relevância clínica.

A interpretação dos achados desta revisão deve considerar algumas limitações. Os artigos incluídos apresentaram heterogeneidade quanto às populações, intervenções, períodos de acompanhamento, métodos de avaliação e desfechos analisados, dificultando a comparação direta dos resultados e impossibilitando uma síntese quantitativa. Além disso, duas publicações relacionadas à β -criptoxantina avaliaram diferentes conjuntos de desfechos derivados da mesma população, aspecto que deve ser considerado na interpretação do conjunto das evidências. A mudança recente da nomenclatura de NAFLD/

DHGN para MASLD também contribui para a heterogeneidade entre estudos realizados em diferentes períodos. Adicionalmente, alguns trabalhos apresentaram amostras reduzidas e acompanhamento de curta duração, enquanto determinados estudos utilizaram marcadores bioquímicos ou índices indiretos sem avaliação objetiva de alterações estruturais hepáticas após a intervenção. Diante disso, são necessários estudos com maior tamanho amostral, seguimento prolongado e maior padronização dos métodos diagnósticos e desfechos, permitindo definir com maior precisão a eficácia das intervenções adjuvantes e farmacológicas e contribuir para uma abordagem mais individualizada no manejo da MASLD.

CONCLUSÃO

Portanto, esta revisão observou que intervenções relacionadas ao estilo de vida, especialmente adequação alimentar, perda de peso e prática regular de atividade física, permanecem fundamentais no manejo da MASLD, enquanto compostos bioativos, simbióticos e a tirzepatida apresentaram resultados promissores sobre parâmetros hepáticos, metabólicos e inflamatórios. Entretanto, a heterogeneidade dos estudos, os pequenos tamanhos amostrais e o curto período de acompanhamento ainda limitam conclusões definitivas sobre a eficácia dessas estratégias e seus efeitos em desfechos hepáticos de maior relevância clínica. Dessa forma, novos estudos com maior número de participantes, seguimento prolongado e métodos padronizados de avaliação da esteatose e da fibrose são necessários para confirmar esses benefícios e definir com maior precisão seu papel no manejo individualizado da MASLD.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CAI, H. *et al.* Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterology*, v. 19, n. 1, p. 219, 2019. DOI: 10.1186/s12876-019-1132-8.
- CHIARIONI, G. *et al.* Vegan diet advice might benefit liver enzymes in nonalcoholic fatty liver disease: an open observational pilot study. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, v. 30, n. 1, p. 81-87, 2021. DOI: 10.15403/jgld-3064.
- EASL; EASD; EASO. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Journal of Hepatology*, v. 81, n. 3, p. 492-542, 2024. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.
- FOSHATI, S.; ROUHANI, M.H.; AMANI, R. The effect of grape seed extract supplementation on oxidative stress and inflammation: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, v. 75, n. 11, p. e14469, 2021. DOI: 10.1111/ijcp.14469.
- GALASSO, M. *et al.* Tirzepatide and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in obesity: a real-world multicenter study. *Frontiers in Endocrinology*, v. 17, p. 1855886, 2026. DOI: 10.3389/fendo.2026.1855886.
- GHANBARI, P. *et al.* The effects of grape seed extract supplementation on cardiovascular risk factors, liver enzymes and hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, v. 24, n. 1, p. 192, 2024. DOI: 10.1186/s12906-024-04477-3.
- HAIDARI, F. *et al.* A hypocaloric high-protein diet supplemented with β -cryptoxanthin improves non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterology*, v. 20, n. 1, p. 349, 2020a. DOI: 10.1186/s12876-020-01502-w.
- HAIDARI, F. *et al.* An energy-restricted high-protein diet supplemented with β -cryptoxanthin alleviated oxidative stress and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Nutrition Research*, v. 73, p. 15-26, 2020b. DOI: 10.1016/j.nutres.2019.08.009.
- HAIGH, L. *et al.* The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, v. 41, n. 9, p. 1913-1931, 2022. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.06.037.
- LI, Y. *et al.* Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, alleviates metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease by reducing the expression of CD36 and OBP2A. *Genes & Diseases*, v. 12, n. 6, p. 101761, 2025. DOI: 10.1016/j.gendis.2025.101761.
- MITROVIĆ, M. *et al.* The effects of synbiotics on the liver steatosis, inflammation, and gut microbiome of metabolic dysfunction-associated liver disease patients-randomized trial. *Romanian Journal of Internal Medicine*, v. 62, n. 2, p. 184-193, 2024. DOI: 10.2478/rjim-2024-0004.
- NESHATBINI TEHRANI, A. *et al.* The effect of soy isoflavones on non-alcoholic fatty liver disease and the level of fibroblast growth factor-21 and fetuin A. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 5134, 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-55747-6.
- NOURI-VASKEH, M. *et al.* The impact of piperine on the metabolic conditions of patients with NAFLD and early cirrhosis: a randomized double-blind controlled trial. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 1053, 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-51726-z.
- PARIS, T. *et al.* The effects of diet and lifestyle interventions on insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, v. 29, n. 8, p. 867-878, 2017. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000890.
- RINELLA, M.E. *et al.* A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*, v. 78, n. 6, p. 1966-1986, 2023. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000520.

RINELLA, M.E. *et al.* AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, v. 77, n. 5, p. 1797-1835, 2023. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000323.

SARGEANT, J.A. *et al.* The effect of exercise training on intrahepatic triglyceride and hepatic insulin sensitivity: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, v. 19, n. 10, p. 1446-1459, 2018. DOI: 10.1111/obr.12719.

SIMONS, N. *et al.* Effects of fructose restriction on liver steatosis (FRUITLESS): a double-blind randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 113, n. 2, p. 391-400, 2021. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa332.

SONG, Q.; ZHANG, X. The role of gut-liver axis in gut microbiome dysbiosis associated NAFLD and NAFLD-HCC. *Biomedicines*, v. 10, n. 3, p. 524, 2022. DOI: 10.3390/biomedicines10030524.

STINE, J.G. *et al.* Exercise training is associated with treatment response in liver fat content by magnetic resonance imaging independent of clinically significant body weight loss in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, v. 118, n. 7, p. 1204-1213, 2023. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002098.