

Brazilian Journal of Development

Esta revista oferece acesso livre imediato ao seu conteúdo, seguindo o princípio de que disponibilizar gratuitamente o conhecimento científico ao público proporciona maior democratização mundial do conhecimento. Recomenda-se aos autores que disponibilizem seus artigos em bases e repositórios institucionais. Fonte: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/about/editorialPolicies#openAccessPolicy>. Acesso em: 12 fev. 2022.

REFERÊNCIA

FÉLIX, Letícia Felipe; FERREIRA, Elaine Barros; ROCHA, Priscilla Roberta Silva. Associação entre a exposição a desreguladores endócrinos e desenvolvimento de doença hepática gordurosa não alcoólica. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 3, p. 13239-13261, mar. 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n3-260. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/7776>. Acesso em: 12 fev. 2022.

Associação entre a exposição a desreguladores endócrinos e desenvolvimento de doença hepática gordurosa não alcoólica

Association between exposure to endocrine deregulators and development of non alcoholic fat hepatic disease

DOI:10.34117/bjdv6n3-260

Recebimento dos originais: 29/02/2020

Aceitação para publicação: 17/03/2020

Leticia Felipe Félix

Residente em Nefrologia

Instituição: Fundação de Ensino e pesquisa em ciências da saúde

Endereço: quadra 11, casa 36 setor oeste – Gama/ DF

E-mail: leticiaunb1@gmail.com

Elaine Barros Ferreira

Doutora em Enfermagem pela Universidade de Brasília

Instituição: Universidade de Brasília

Endereço: Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Campus Darcy

Ribeiro – Asa Norte, Brasília – DF

E-mail: elainebf@unb.br

Priscilla Roberta Silva Rocha

Titulação: Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília

Instituição: Universidade de Brasília

Endereço: Faculdade de Ceilândia, Campus Universitário, s/n, Centro Metropolitano, Brasília

- DF, 72220-275

E-mail: priscillarocha@unb.br

RESUMO

Estudos têm revelado a relação entre a exposição a compostos ambientais e o desenvolvimento de danos hepáticos. **Objetivo:** identificar evidências de associação entre a exposição humana aos desreguladores endócrinos e a ocorrência de desenvolvimento de doença hepática gordurosa não alcoólica. **Método:** revisão integrativa de literatura, as buscas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas Cochrane, PubMed, LILACS, e Science Direct. Foram incluídos estudos primários em humanos, que abordaram o desfecho de interesse, sem restrição temporal, publicados em inglês, português ou espanhol. **Resultados:** de 209 artigos identificados, 12 foram selecionados, todos em língua inglesa, sendo 50% estudos transversais, 33% de coorte e 16% de casos-controle. A mensuração da exposição aos desreguladores endócrinos ocorreu por meio da análise de amostras de urina, sangue ou solo. A exposição ao Bisfenol A e Triolometanos foi associada à ocorrência de acúmulo de gordura hepática, especialmente em indivíduos obesos, do sexo masculino e de origem hispânica. **Conclusão:** os achados desta revisão evidenciam a associação entre exposição a desreguladores endócrinos e a ocorrência de danos hepáticos, indicando a necessidade do desenvolvimento de estratégias para evitar a exposição sobretudo em pacientes de maior risco.

Palavras-chave: “Disruptores Endócrinos”, “Exposição Ambiental”, “Fígado Gorduroso”.

ABSTRACT

Studies have revealed the relationship between exposure to environmental compounds and the development of liver damage. Objective: to identify evidence of an association between human exposure to endocrine disruptors and the occurrence of the development of non-alcoholic fatty liver disease. Method: integrative literature review, searches were performed in the electronic databases Cochrane, PubMed, LILACS, and Science Direct. Primary human studies were included, which addressed the outcome of interest, without time restriction, published in English, Portuguese or Spanish. Results: of 209 identified articles, 12 were selected, all in English, 50% of which were cross-sectional studies, 33% of cohort studies and 16% of control cases. The measurement of exposure to endocrine disruptors occurred through the analysis of urine, blood or soil samples. Exposure to Bisphenol A and Triolometanos was associated with the occurrence of hepatic fat accumulation, especially in obese, male and Hispanic individuals. Conclusion: the findings of this review show the association between exposure to endocrine disruptors and the occurrence of liver damage, indicating the need to develop strategies to avoid exposure, especially in patients at higher risk.

Keywords: "Endocrine Disruptors", "Environmental Exposure", "Fatty Liver".

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma manifestação hepática da síndrome metabólica ^(1,2), considerada a afecção hepática mais comum, acometendo até 33% da população mundial ^(3,4). Caracteriza-se pelo depósito intra-hepático de gordura na ausência de fatores secundários levando ao desenvolvimento de hepatopatia. A DHGNA abrange o espectro da doença, que se inicia pelo acúmulo benigno de gordura, podendo progredir para desenvolvimento de fibrose tecidual, cirrose e culminar no carcinoma hepatocelular ^(1,2,5).

O fígado tem um papel central na metabolização de gorduras, pois atua como um sistema tampão por meio de dois mecanismos: (1) as células hepáticas realizam a lipogênese na presença de insulina e excesso de glicose circulante, bem como (2) realizam a lipólise quando estimuladas pelo glucagon ⁽⁶⁾, a fim de manter a homeostase lipídica.

Em condições normais, os triglicerídeos são armazenados no tecido adiposo e células musculares ⁽⁴⁾, entretanto, fatores como obesidade, aumento na ingestão de carboidratos, metabolismo lipídico inadequado e a exposição a determinados componentes ambientais levam a um acúmulo ectópico de gorduras no fígado ^(2,7). Agentes externos podem contribuir para o desenvolvimento da DHGNA, dentre estes destacam-se os desreguladores endócrinos (DE), os quais consistem em substâncias que interferem na manutenção da homeostase do organismo ⁽⁸⁾.

Os DE interferem na síntese, secreção, metabolismo, ação e eliminação dos hormônios responsáveis pela homeostase, precipitando o desenvolvimento de doenças ou disfunções ao longo da vida. ⁽⁸⁾. DE são classificados como compostos sintéticos ou naturais, originários de diversas fontes, podendo advir da alimentação, ingestão de água contaminada, meio ambiente poluído, produtos de consumo ou serem transmitidos através da via transplacentária ^(8,9). Por serem provenientes de fontes tão diversas, raramente há contaminação por apenas um elemento, levando a uma complexa mistura de compostos no organismo, causando efeitos singulares individuais ⁽⁸⁾.

Os mecanismos de ação dos DE são muito amplos, incluindo receptores nucleares, receptores não esteroides, receptores esteroides não nucleares e vias enzimáticas.

Características individuais como o polimorfismo genético, diferenças no metabolismo e na composição corporal interferem diretamente nos efeitos provocados pela exposição aos DE ^(7,8).

Uma característica importante dos DE é sua prolongada meia vida, o que pode dificultar o decaimento no ambiente, a metabolização e excreção destes compostos. Geralmente, os DE persistentes possuem alta solubilidade em lipídios, causando seu acúmulo no tecido adiposo ^(8,9). Os DE consistem em um significativo problema de saúde pública mundial e o estudo de seus efeitos tem ganhado relevância devido à associação com a obesidade, problemas cardiovasculares e metabólicos, incluindo disfunção insulínica e homeostase da glicose ^(3,8,9).

Considerando que, uma das funções do fígado é realizar processos de oxidação e conjugação de elementos, a fim de possibilitar a excreção de substâncias químicas nocivas presentes do sangue, o órgão está frequentemente exposto a toxinas e compostos com capacidade de desregulação endócrina, o que aumenta o risco de dano hepático ^(7,10).

Estudos animais ⁽¹¹⁻¹³⁾ têm revelado a relação entre a exposição a diversos compostos ambientais e o desenvolvimento de inflamação e dano celular hepático, especialmente se sobreposta aos principais fatores de risco, a obesidade e a resistência insulínica. Os efeitos observados variam desde a predisposição ao desenvolvimento da doença hepática gordurosa não alcoólica, até a progressão da doença para seus níveis mais avançados.

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo identificar junto à literatura evidências de associação entre a exposição humana a desreguladores endócrinos e o risco de desenvolvimento da doença hepática gordurosa não alcoólica.

2 MÉTODOS

Trata-se de revisão integrativa de literatura fundamentada na seguinte pergunta norteadora da pesquisa: “A exposição humana aos desreguladores endócrinos está associada ao maior risco de desenvolvimento da doença hepática gordurosa não alcoólica?”. Para a elaboração da pergunta norteadora, foi utilizada a estratégia PECO ⁽¹⁴⁾, caracterizada pelo acrônimo Paciente, Exposição, Comparação e *Outcomes* (desfecho); seguindo as etapas de uma revisão integrativa ⁽¹⁵⁾.

A busca foi realizada no dia 08 de janeiro de 2019, nas bases de dados Cochrane, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PubMed e Science Direct utilizando os seguintes MeSH terms (Medical Subject Headings), mediada pelos operadores booleanos AND e OR (Quadro 1).

Quadro 1. Estratégia de busca para a revisão

Bases	Estratégia de Busca
Pubmed	Humans AND Disruptors, Endocrine OR Endocrine Disrupting Chemicals OR Endocrine Disruptor Effect OR Exposure, Environmental AND Non alcoholic Fatty Liver Disease OR NAFLD OR Fatty Liver, Nonalcoholic OR Liver, Nonalcoholic Fatty OR Nonalcoholic Steatohepatitis OR Nonalcoholic Steatohepatitides OR Steatohepatitides, Nonalcoholic OR Steatohepatitis, Nonalcoholic
Lilacs	“Humans” AND “Disruptors, Endocrine” OR “Endocrine Disrupting Chemicals” OR “Endocrine Disruptor Effect” OR “Exposure, Environmental” AND “Non alcoholic Fatty Liver Disease” OR “NAFLD” OR “Fatty Liver, Nonalcoholic” OR “Liver, Nonalcoholic Fatty” OR “Nonalcoholic Steatohepatitis” OR “Nonalcoholic Steatohepatitides” OR “Steatohepatitides, Nonalcoholic” OR “Steatohepatitis, Nonalcoholic”
Science Direct	Humans AND Disruptors, Endocrine OR Endocrine Disrupting Chemicals OR Endocrine Disruptor Effect OR Exposure, Environmental AND Non alcoholic Fatty Liver Disease OR NAFLD OR Fatty Liver, Nonalcoholic OR Liver, Nonalcoholic Fatty OR Nonalcoholic Steatohepatitis OR Nonalcoholic Steatohepatitides OR Steatohepatitides, Nonalcoholic
Cochrane	Humans AND Disruptors, Endocrine OR Endocrine Disrupting Chemicals OR Endocrine Disruptor Effect OR Exposure, Environmental AND hepatic disease

Fonte: busca realizada em 08.01.2019

Após a busca, os artigos foram exportados para o gerenciador de referências Endnote®, as referências duplicadas foram excluídas de modo eletrônico e manual, para posterior triagem dos artigos, através da leitura pareada e independente de títulos e resumos disponíveis. Divergências sobre a aplicação dos critérios foram solucionadas pelo terceiro autor.

Foram incluídos artigos originais, com delineamento observacional, realizados em humanos, sem restrição temporal, disponíveis gratuitamente na íntegra nos idiomas inglês, espanhol e português. Para exclusão utilizou-se os seguintes critérios: 1 - estudos de revisão, editoriais, estudos de caso; 2 - estudos *in vitro* ou desenvolvidos com animais; 3 - estudos que não avaliaram o desfecho de interesse (primário: desenvolvimento de esteatose hepática e/ou doença hepática gordurosa não alcoólica); 4 - Estudos com participantes com potenciais confundidores, como: hepatites virais, gravidez, histórico de abuso de substâncias lícitas e ilícitas, doenças autoimunes, demais doenças hepáticas diagnosticadas.

Os artigos selecionados na triagem foram submetidos à leitura na íntegra e análise detalhada, a fim de reavaliar o cumprimento aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Foi realizada a extração das principais informações, definidas pelos autores, através de instrumento próprio, abrangendo os seguintes dados: autor e ano de publicação, país de desenvolvimento do estudo, metodologia empregada, objetivos, sujeitos do estudo, composto biológico avaliado, DE avaliado e método de análise de quantificação de exposição, resultados encontrados e principais conclusões. Os estudos foram categorizados de acordo com o nível de evidência ⁽¹⁴⁾ (Quadro 2), e as informações extraídas foram agrupadas para discussão.

Quadro 2. Níveis de evidência propostos por Melnyk e Fineout-Overholt ¹⁴

Nível de Evidência	Tipo de Estudo
I	Revisões sistemáticas ou metanálise de relevantes ensaios clínicos
II	Evidências de pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado
III	Ensaio clínico bem delineado sem randomização
IV	Estudos de coorte e de caso-controle bem delineados
V	Revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos
VI	Evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo
VII	Opinião de autoridades ou relatório de comitês de especialistas

Fonte: Melnyk BM, Fineout-Overholt E. ¹⁴

3 RESULTADOS

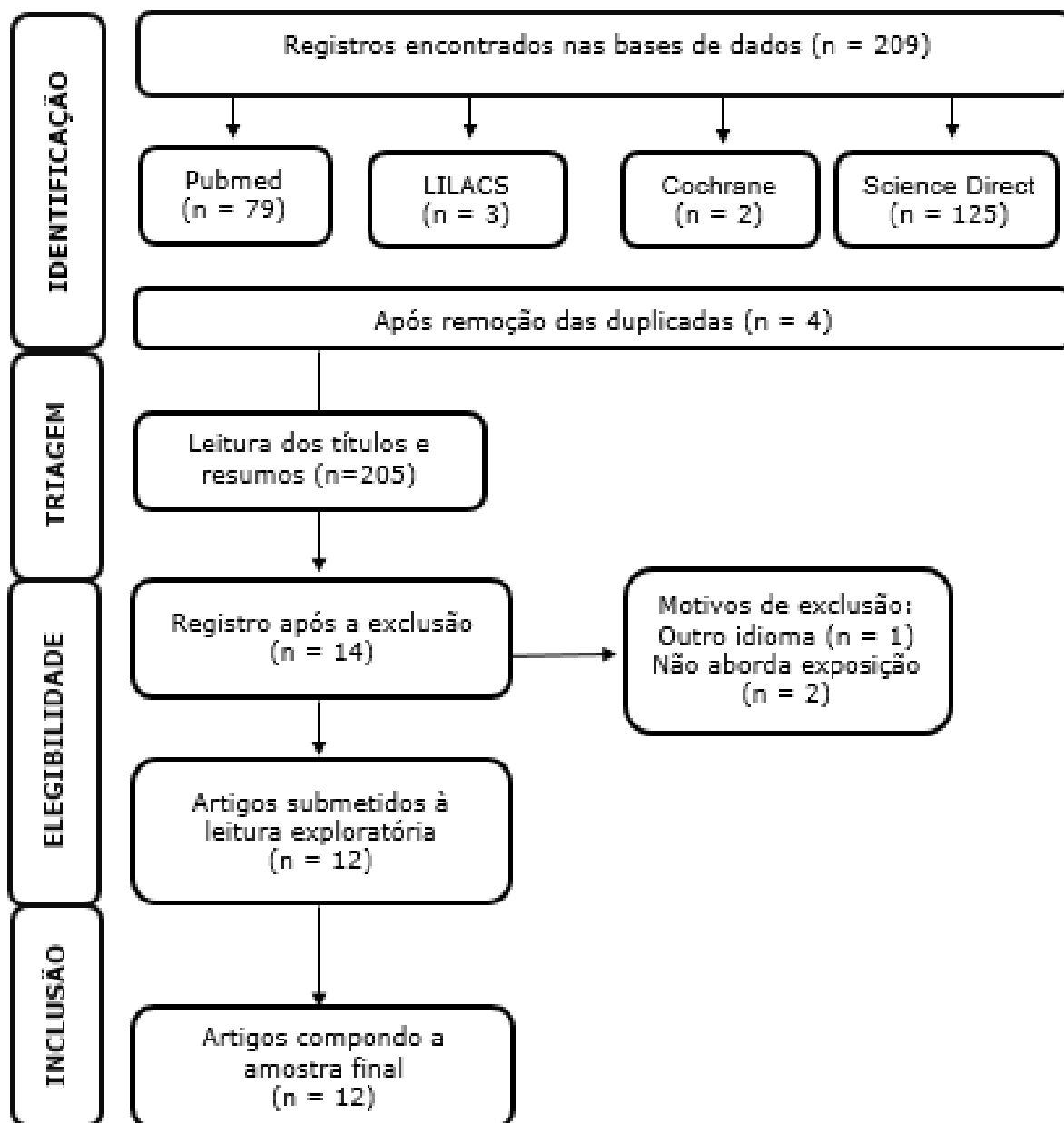
Foram identificadas 209 referências nas quatro bases de dados eletrônicas selecionadas. Após a remoção das duplicatas, restaram 205 artigos os quais foram submetidos à leitura dos títulos e resumos de forma pareada e independente, após a triagem 14 estudos foram selecionados para a leitura na íntegra. Destes, um foi excluído devido ao idioma da publicação e outro devido a não abordar a exposição estudada, totalizando 12 artigos para composição da amostra final e análise de dados (Figura 1).

Dos 12 artigos incluídos na amostra final, todos foram publicados em língua inglesa, entre os anos de 1999 a 2018, 66% (n=8) nos últimos 5 anos. Países do continente americano foram responsáveis pelo maior número de publicações (n=8), destes 2 foram desenvolvidos no Brasil, seguidos pelo continente asiático (n=3) e europeu (n=1). Foram incluídos estudos observacionais, sendo 6 (50%) estudos transversais, 4 (33%) estudos de coorte e 2 (16%) de casos-controle. O nível de evidência das pesquisas foi IV (50%) ou VI (50%).

Quanto aos sujeitos, 16% (n=2) dos estudos avaliaram crianças ⁽¹⁶⁾ e adolescentes ⁽¹⁷⁾, com obesidade/sobrepeso. Um dos artigos não apresentou análise quantitativa de exposição a DE, foi considerado o histórico de exposição crônica às substâncias ⁽¹⁸⁾. Nos demais estudos, a quantificação da exposição se deu pela análise de urina (n=5) ^(16,17,19-21), sangue (n=3) ⁽²²⁻²⁴⁾, ou ambos (n=2) ^(25,26), ou análise do solo (n=1) ⁽²⁷⁾

Os estudos abrangeram diversos desreguladores endócrinos, com destaque ao Bisfenol A (BPA) ^(16,17,26) e ao Triolometanos (THM) ^(20,24). Arsênico ⁽¹⁹⁾, cádmio ⁽²¹⁾, ferro ⁽²²⁾, metais pesados ⁽²⁷⁾, produtos petroquímicos ⁽¹⁸⁾, chumbo, mercúrio e bifenilos policlorados (PCB) ⁽²⁵⁾ e éter butílico metil terciário (MTBE) ⁽²³⁾ também foram avaliados. Artigos que avaliaram a exposição à sobrecarga de ferro ⁽²²⁾ e ao MTBE ⁽²³⁾ não observaram associação positiva com o desfecho estudado. A síntese dos estudos incluídos nesta revisão foi apresentada no quadro 2.

Figura 1 – Fluxograma segundo critérios de seleção dos estudos. Brasília, DF, Brasil, 2019.



Fonte: adaptação fluxograma PRISMA

Quadro 2 - Caracterização dos estudos incluídos (n = 12). Brasília, DF, Brasil, 2019.

Autor e ano de publicação, país	Método/ nível de evidência	Objetivos	Sujeitos do estudo	Composto biológico e Método de análise, DE avaliado	Principais resultados e conclusões
Khalil, 2014 ¹⁶ EUA	Transversal VI	Examinar a relação de BPA e medidas antropométricas, clínicas e hormonais em crianças obesas/com sobrepeso.	39 crianças obesas ou com sobrepeso, entre 3-8 anos*	Urina – HPLC BPA	Níveis de BPA diminuíram com a idade ($\beta=-0.71$, SE (0.2), $p=0.029$) e associaram à diminuição da insulina de jejum (β (SE) $=-0.36$, $= 0.10$, $p = 0.022$) e HOMA-IR ($\beta= -0.39$ SE (0.10), $p = 0.006$), em meninos. Associou à elevação de ALT ($\beta = 3.35$, SE (1.4), $p = 0.032$) e da PAD ($\beta = 3.34$, SE (1.1), $p = 0.011$).
Verstraete, 2018 ¹⁷ EUA	Transversal VI	Explorar a relação entre exposição ao BPA e suspeita de DHGNA, estratificando por raça e etnia.	944 adolescentes entre 12 e 19 anos*	Urina – HPLC BPA	A exposição ao BPA aumentou o risco de DHGNA (OR 6.12, 95% C.I. 1.62–23.15). de suspeita de DHGNA em relação ao primeiro quartil (OR 4.23, 95% CI 1.44–12.41), especialmente em hispânicos. Em obesos/sobrepeso, essa associação também

					foi presente (OR 5.56, 95% C.I. 1.28–24.06) segundo quartil vs (OR 6.85, 95% C.I. 1.02–46.22) quarto quartil. ^c
Cotrim, 1999 ¹⁸ Brasil	Coorte (descritivo) IV	Identificar EHNA em trabalhadores petroquímicas e observar o curso da EHNA se retirados do ambiente.	112 trabalhadores assintomáticos com alteração nas enzimas hepáticas*	Histórico de exposição – questionário + biopsia - microscopia eletrônica. Produtos petroquímicos*	Os indivíduos com longa exposição tinham enzimas hepáticas pelo menos 1.5 vezes superior ao limite normal. Houve redução de ASL, ALT e GGT, e melhora da estrutura hepática mostrada na biópsia, após suspensão da exposição.
Frediani, 2018 ¹⁹ EUA	Transversal VI	Avaliar a associação entre arsênico e risco de DHGNA	8.518 Participantes do NHANES maiores de 12 anos*	Urina – HPLC Sangue – ALT As	ALT esteve significativamente elevada ($p < 0.0001$) em homens, maiores de 20 anos, mexicanos e obesos. Indivíduos expostos a maiores concentrações de arsênio (Quartil 4) apresentam 2.0 mais chances (OR 2.0, IC: 1.3-3.4) de aumento de ALT quando comparado ao quartil 1, especialmente mexicanos (OR 2.0, IC 1.3-3.1) e obesos (OR 1.5, IC 1.1-2.0). ^a

Makris, 2016 ²⁰ Chipre	Caso controle IV	Avaliar a associação entre níveis BrTHM e DM2; e entre BrTHM e ALT sérico.	Casos: 34 pacientes com DM2 Controles: 61 indivíduos saudáveis. > 30 anos*	Sangue – ELISA Urina - Método U.S. EPA 551.1-1 THM	Níveis séricos de ALT foram maiores nos casos [19.5 IU/L x 15.0 IU/L (p < 0.001)], relevando sua associação com aumento das chances de DM ² [OR 5.05, 95% CI: 1.98, 15.15 (p = 0.002)]. O risco elevação de ALT) [OR 6.38, 95% CI: 1.11– 42.84 (p = 0.044)] aumentou mediante a maior concentração de TBM urinário. ^b
O Hyder, 2013 ²¹ EUA	Coorte IV	Avaliar a associação entre cádmio e lesão hepática, mortes por causa hepática ou câncer de fígado.	12,732 participantes do NHANES III, maiores de 20 anos *	Urina - analisador Beckman ASTRA Sangue – analisador Hitachi 737 Cádmio	A maior exposição ao cádmio aumentou o risco para NI (OR 2.21, CI 1.64–3.00), DHGNA (OR 1.30, CI 1.01–1.68) e EHNA (OR 1.95, CI 1.11– 3.41). Em mulheres, as chances de microinflamação tb aumentou (OR=1.26, 95 % CI 1.01–1.57; P=0.04). ^d O risco de morte por causa hepática, foi 3 vezes maior (OR 3.42, CI 1.12–10.47), sem associação ao risco de mortalidade por câncer de fígado (OR 1.25, CI 0.37–4.27). ^e
Deguti,	Coorte	Investigar evidencias	32 pacientes com	DNA - técnica	ALT estava aumentada e concentração sérica de

2003 ²² Brasil	IV	de sobrecarga de ferro e mutação HFE em pacientes com EHNA	esteatohepatite não alcoólica (EHNA)	padrão. Realizado bioquímica sanguínea e biopsia hepática Fe	ferro estava normal em 93,5% dos pacientes. Saturação de transferrina e ferritina estavam normais na maioria dos participantes. Não houve associação entre sobrecarga de ferro com lesão hepática e mutação HFE.
Yang, 2016 ²³ China	Transversal VI	Avaliar a relação entre a exposição a MTBE e prevalência de DHGNA.	71 trabalhadores de posto de gasolina há mais de 3 anos.	Sangue - Cromatografia gasosa DHGNA - USG MTBE	Ampliação da exposição ao MTBE no segundo, terceiro e quarto quartis não está associada a maior risco de DHGNA, com OR de 1.31 (IC 0.85–1.54; $p > 0.05$), 1.14 (IC: 0.81–1.32; $p > 0.05$), 1.52 (IC 0.93–1.61; $p > 0.05$). ^g
Burch, 2015 ²⁴ EUA	Transversal VI	Testar se a exposição a THM está associada a lesão hepática	2.781 participantes do NHANES (99-06), maiores de 21 anos *	Sangue - Cromatografia gasosa e espectrometria de massa. ALT – método enzimático THM	Pacientes com ALT elevada tiveram 1.35 mais chances de níveis séricos de DBCM maior do que a média (OR 1.35, 95% CI: 1.02, 1.79). Entre não etilistas, a elevação de ALT aumento de 3 a 4 vezes o risco de exposição a DBCM (OR: 3.30, 95% CI: 1.37, 7.90), bromofórmio (OR: 2.88, 95% CI: 1.21, 6.81) e BTHM (OR: 4.00, 95% CI: 1.31, 12.1). ^h
Cave, 2010	Transversal	Determinar se	4.582 adultos *	Concentração	Houve elevação de ALT em mulheres ($p = 0.02$),

25 EUA	IV	poluentes estão associados a elevação de ALT e suspeita de DHGNA		sérica dos poluentes foi ajustada por lipídios, e a urinária ajustada pela creatinina. ALT - Beckman Synchron LX20. PCB, Hg, Pb	obesos ($p < 0.001$) e hispânicos, enquanto negros não hispânicos tiveram a menor prevalência ($p < 0.001$). O risco de elevação de ALT 1.6 maior no quartil 4 de chumbo (OR 1.6, IC 1.1–2.3), quando comparado ao 1°. Com mercúrio, este risco cresceu no 2° (OR 2.0, IC 1.3-3.2), 3° (OR 2.2, IC 1.4-3.5) e 4° quartis (OR 1.6, IC 1.1-2.4). No 4° quartil do total de PCB sérico, participantes obtiveram 4.3 mais chances de elevação de ALT (OR 4.3, IC 1.8-10.1). ^f
Dallio, 2018 ²⁶ Itália	Caso-controle IV	Avaliar as concentrações séricas e urinárias de BPA em pacientes com DHGNA	Casos: 60 diagnosticados com DHGNA por biópsia. Controles: 60 indivíduos saudáveis.*	Urina e sangue – HPLC BPA	Os casos tinham maior IMC, CA, colesterol, TG, ALT e AST ($p < 0.0001$) e maiores níveis de BPA ($p < 0.0001$) na urina e plasma dos em comparação com controles. O BPA foi significativamente associado e a severidade da inflamação hepática ($p = 0.032$). Retirado a exposição, houve significativa redução plasmáticos ($p = 0.016$) de BPA nos DHGNA, sem redução urinária ($p = 0.221$).

Lin, 2016 ²⁷ Taiwan	Transversal VI	Observar a correlação entre grau de DHGNA e concentrações de metais pesados no solo do município.	1137 pacientes * maiores de 20 anos e diagnosticados com DHGNA por USG abdominal	Solo – método água régia e extração de HCl 0,1 N AS, Hg, Cr, Cu, Ni, Pb, Zn	DHGNA moderada/grave foi significativamente mais prevalente em homens, magros, com síndrome metabólica e alterações de ALT, AST e LDL (p < 0.001). A exposição a metais pesados foi fator de risco para aumento da severidade de DHGNA em homens (OR 1.83, IC 1.16-2.89, p=0.009), em comparação com mulheres (OR 1.05, IC 0.57-1.95, p=0.858), especialmente em homens magros (OR 5.059, IC 1.62-15.72, p<0.05
-----------------------------------	-------------------	---	--	--	---

ALT: alanina aminotransferase. As: arsênico. AST: aspartato aminotransferase. BPA: bisfenol A. BrTHM: trihalometanos bromados. CA: circunferência abdominal. CK-18: Cytokeratin-18. Cr: crômio. Cu: cobre. DBCM: dibromoclorometano. DHGNA: doença hepática gordurosa não alcoólica. DM2: diabetes melitos tipo 2. EHNA: esteatohepatite não alcoólica. EUA: Estados Unidos da América. Fe: ferro. GGT: gama glutamil transferase. Hg: mercúrio. IC: intervalo de confiança. IMC: índice de massa corporal. MTBE: éter butílico metil terciário. NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey. Ni: níquel. OR: odds ratio. PAD: pressão arterial diastólica; Pb: chumbo. PCB: bifenilos policlorados. RHM: ressonância magnética. SE: standart error. TBM: tribromometanos. TG: triglicerídios. THM: trihalometanos. TNF-a: fator de necrose tumoral alfa. THM: total de trihalometanos. USG: ultrassonografia. Zn: zinco.* Excluídos participantes com possíveis confundidores: hepatites virais, gravidez, histórico de abuso de substâncias, doenças autoimunes, demais doenças hepáticas diagnosticadas, e outros.^a: por idade, ciclo do estudo, gênero, renda, IMC e raça/etnia. ^b: por sexo, idade, creatinina e leptina. ^c: por idade, sexo, raça, pais de

nascimento, renda, ciclo do estudo, exposição ao tabaco e ingesta calórica. ^d: por idade, raça e etnia, educação, tabagismo, estilo de vida sedentário, IMC, colesterol, consumo de álcool. ^e: por idade, sexo, raça e consumo de álcool. ^f: por idade, sexo, raça, renda, HOMA e IMC. ^g: por idade, sexo, atividade física, IMC, pressão arterial sistólica e diastólica, ALT, células brancas, colesterol, triglicerídios, LDL e HDL. ^h: por idade, raça, tabagismo, IMC, consumo de álcool, pressão arterial, colesterol e albumina.

4 DISCUSSÃO

4.1 FATORES ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DA DHGNA

A DHGNA é reconhecida como a doença hepática mais comum em países ocidentais, alcançando proporções epidêmicas nas últimas duas décadas ^(28,29). A prevalência exata no Brasil não é conhecida, sendo estimada em aproximadamente 18% da população ⁽³⁰⁾. Um estudo transversal realizado em 2007 no Distrito Federal revelou uma prevalência de 35,2% na população acima de 55 anos de idade ⁽³¹⁾, valor condizente com dados epidemiológicos mundiais ^(3,4).

Além de fatores genéticos predisponentes, a DHGNA tem forte influência de fatores ambientais. A relação entre a obesidade, diabetes mellitus e o desenvolvimento de DHGNA já é bem estabelecida na literatura, alcançando entre 50% a 80% dessa população ^(32,33). Dois grandes estudos transversais ^(19,25) incluídos nesta pesquisa sugerem que a obesidade está significativamente associada à elevação de ALT.

Vale ressaltar que a exposição a determinadas substâncias químicas, conhecidas como DE, pode provocar a progressão da DHGNA para suas formas mais graves de esteatohepatite e cirrose ^(21,26,27). Na população obesa, a chance de desenvolver DHGNA mediante a maior exposição a DE é 50% maior ⁽²⁵⁾. Em diabéticos de tipo 2 ⁽²⁰⁾, o risco de dano hepático, evidenciado pela elevação de ALT, aumenta em 5 vezes quando comparados a indivíduos saudáveis. Tal relação pode ser explicada pelo aumento da disponibilidade de ácidos graxos livres e aumento da síntese hepática em indivíduos obesos e insulinoresistentes ⁽³⁴⁾.

Em indivíduos obesos ^(17,19,25), do sexo masculino ^(16,19,21,27) e de origem hispânica ^(17,19,25) houve maior risco de desenvolvimento de DHGNA pela interação com DE. Entretanto, alguns dos estudos apontaram que mulheres ^(21,25) e indivíduos magros ⁽²⁷⁾ também possuem este risco, entretanto em menor grau. Uma das possíveis razões dessa diferença é o efeito protetor exercido pelo estrogênio, através de ações anti-inflamatórias e imunomodulatórias ⁽³⁵⁾. Esta associação pode ser evidenciada pelo pico de prevalência de DHGNA em mulheres após os 60 anos de idade, 20 anos mais tarde que o pico masculino, relacionada à diminuição dos hormônios ovarianos que ocorre na menopausa ^(28,36).

Quanto à etnia, o maior risco de desenvolvimento de DHGNA foi observado em hispânicos ^(17,19,25), com menor risco em afro-americanos ⁽²⁵⁾. Corroborando os achados desta revisão, estudos ^(37,38), apontam uma prevalência de 45% em hispânicos, comparada a 24% em negros, fenômeno atribuído à maior prevalência de obesidade e resistência a insulina neste grupo étnico ⁽³⁸⁾. Em crianças e adolescentes, os achados epidemiológicos foram semelhantes

aos adultos, com maior prevalência de alteração de ALT em meninos ⁽¹⁶⁾, obesos e hispânicos ⁽¹⁷⁾.

Dentre os estudos incluídos nesta revisão, dois ^(18,26) demonstraram a importância da diminuição da exposição aos DE, uma vez que a diminuição da concentração sérica do DE reduziu significativamente ($p=0.016$) os marcadores hepáticos e melhorando a estrutura do fígado, evidenciado por biópsia hepática ⁽¹⁸⁾.

4.2 EFEITOS HEPÁTICOS DA EXPOSIÇÃO AOS DE

As moléculas identificadas como DE são diversas e incluem substâncias sintéticas e naturais. Embora os principais efeitos documentados sejam observados no sistema reprodutor, o estudo de efeitos endócrinos tem ganhado relevância devido à associação dos DE à obesidade, problemas cardiovasculares e metabólicos, incluindo disfunção na insulina, homeostase da glicose, alteração de enzimas hepáticas e acúmulo de enzimas hepáticas ^(8,16,39).

Estudos ^(16,19-21,24,25) sugerem que a maior exposição aos DE aumenta o risco de desenvolvimento de DHGNA, observado pela elevação das transaminases, especialmente a alanina aminotransferase (ALT). Dentre os DE avaliados nesta revisão que apresentam associação com a DHGNA, destacam-se: BPA (OR 4.23, IC 1.44–12.41)⁽¹⁷⁾, arsênico (OR 2.0, IC 1.3, 3.4)⁽¹⁹⁾, THM (OR 6.38, IC 1.11–42.84)⁽²⁰⁾, cádmio (OR 2.21, CI 1.64–3.00)⁽²¹⁾, PCB (OR 4.3, IC 1.8-10.1)⁽²⁵⁾, mercúrio (OR 2.2, IC 1.4-3.5)⁽²⁵⁾ e chumbo (OR 1.6, IC 1.1–2.3)⁽²⁵⁾.

Dentre os estudos incluídos nesta revisão, aqueles que avaliaram a exposição ao BPA foram os mais numerosos e significativamente associados ($p < 0.05$) a ocorrência de acúmulo de lipídeo hepático ^(16,17,26). O BPA é um monômero plástico considerado como onipresente, devido à presença em inúmeros artefatos do dia a dia. É considerado uma molécula obesogênica, que pode ativar o PPAR γ (receptor nuclear) que auxilia no aumento da captação de glicose, lipogênese e secreção de adipocinas, entre elas a adiponectina, essencial à sensibilização à insulina ^(8,40-43).

Em estudos realizados com crianças e adolescentes ^(16,17), as concentrações de BPA foram significativamente associadas à diminuição da insulina, elevação de ALT e elevação da pressão arterial diastólica. A maior exposição ao DE aumentou em cinco vezes a chance de suspeita de DHGNA. Esses dados revelam a intensa associação do BPA a eventos metabólicos e cardiovasculares nesta faixa etária. Em adultos, um estudo de caso-controle ⁽²⁶⁾ identificou que os maiores níveis de BPA foram encontrados em pacientes portadores de DHGNA, com

associação significativa entre as concentrações do DE e a severidade da inflamação hepática, sugerindo um efeito dose-dependente já descrito da literatura ⁽⁴⁰⁾.

Dois estudos desta revisão ^(20,24) avaliaram os efeitos da exposição aos Trihalometanos (THM), os quais consistem em compostos halogenados gerados a partir do contato de desinfetantes com matéria orgânica, encontrados principalmente na água potável. Existem quatro espécies de THM: triclorometano (TCM) e os compostos bromados (BrTHM): bromodiclorometano (BDCM), dibromoclorometano (DBCM) e tribromometano (TBM). De acordo com estes estudos, indivíduos com ALT elevado foram 35% mais propensos a terem maiores concentrações de DBCM ⁽²⁴⁾, especialmente entre não etilistas, onde o risco de exposição foi 3 a 4 vezes maior. Além disso, a chance de elevação de ALT aumentou a cada acréscimo de unidade nos níveis de TBM na urina ⁽²⁰⁾.

A compreensão da relação entre a exposição aos compostos bromados e a lesão hepática em humanos ainda é limitada devido à quantidade de estudos sobre o tema. Entretanto, modelos desenvolvidos em roedores ^(44,45) demonstram que a exposição crônica ao BDCM aumenta a peroxidação lipídica e a geração de radicais livres, associada ao aumento significativo de interleucinas, leptina e TNF-A, resultando em estresse oxidativo, ativação das células de Kupffer, indução de autofagia e necroinflamação hepática.

Indivíduos com exposição laboral a pesticidas, fungicidas e produtos químicos possuem risco aumentado de desenvolvimento de disfunções hepáticas devido à exposição constante aos desreguladores ⁽⁸⁾. Trabalhadores de petroquímicas ⁽¹⁸⁾ foram acompanhados e foi observado que todos aqueles com enzimas hepáticas alteradas tinham histórico de longa exposição às substâncias químicas com potencial desregulador. Quando retirados do ambiente de exposição, apresentaram diminuição das enzimas hepáticas e melhora da estrutura hepática. Semelhantemente, indivíduos submetidos a um mês de dieta livre de BPA apresentaram significativa redução dos níveis plasmáticos de DE, acompanhada de diminuição de marcadores de estresse oxidativo ⁽²⁶⁾. Esses estudos sugerem que a diminuição da exposição aos DE pode minimizar os efeitos deletérios causados pelos mesmos.

Uma potencial limitação desta revisão foi a heterogeneidade das amostras (faixa etária, sexo, etnia), métodos distintos de avaliação de exposição aos DE e diferentes classes de DE também dificultaram a identificação de relações significativas. Além das pesquisas se concentrarem mais no continente americano, o que dificulta generalizar os resultados aqui encontrados em decorrência a das diferenças culturais e de exposição.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O grande número de artigos publicados nos últimos 5 anos revela a crescente relevância do tema. Apesar de países americanos terem sido responsáveis pelo maior número de publicações, existe uma lacuna de estudos brasileiros que consigam refletir a realidade de exposição aos DE em nosso país.

A revisão elucida que existe associação entre a exposição a diversos DE e o processo de acúmulo de lipídeo hepático, e que em indivíduos obesos, do sexo masculino e de origem hispânica há aumento do risco. Os principais DE associados à DHGNA foram o BPA e o THM, por aumentarem o estresse oxidativo celular, mecanismo chave do desenvolvimento de DHGNA. Observou-se também que a DHGNA relacionada aos DE é uma condição potencialmente reversível, quando reduzido o nível de exposição.

REFERÊNCIAS

1. El-Zayadi AR. Hepatic steatosis: a benign disease or a silent killer. *World J Gastroenterol*. 2008 Jul;14(26):4120-6. DOI: [10.3748/wjg.14.4120](https://doi.org/10.3748/wjg.14.4120)
2. Nassir F, Rector RS, Hammoud GM, Ibdah JA. Pathogenesis and Prevention of Hepatic Steatosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015 Mar; 11(3): 167–175. PMC4836586
3. Foulds CE, Treviño LS, York B, Walker CL. Endocrine-disrupting chemicals and fatty liver disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Aug;13(8):445-457. DOI: [10.1038/nrendo.2017.42](https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.42).
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012 Jun;55(6):2005-23. DOI: [10.1002/hep.25762](https://doi.org/10.1002/hep.25762).
5. 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*. 2016 Jul;64(1):73-84. DOI: [10.1002/hep.28431](https://doi.org/10.1002/hep.28431).
6. Guyton AC. Digestão e assimilação de carboidratos, gorduras e proteínas. In: Guyton AC. *Fisiologia Humana*. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;1988, 413-428.

7. Treviño LS, Katz TA. Endocrine Disruptors and Developmental Origins of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Endocrinology*. 2018 Jan 1;159(1):20-31. DOI: 10.1210/en.2017-00887.
8. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2009 Jun;30(4):293-342. DOI: 10.1210/er.2009-0002.
9. Endocrine Society. Introduction to endocrine disrupting chemicals (EDCS). A guide for public interest organizations and policy-makers. An Endocrine society – Hormone Science to health, 2014. Disponível em: <https://www.endocrine.org/topics/edc/introduction-to-edcs>
10. Al-Eryani L, Wahlang B, Falkner KC, Guardiola JJ, Clair HB, Prough RA, Cave M. Identification of Environmental Chemicals Associated with the Development of Toxicant-associated Fatty Liver Disease in Rodents. *Toxicol Pathol*. 2015 Jun; 43(4):482- 497. DOI: 10.1177/0192623314549960.
11. Das S, Seth RK, Kumar A, Kadiiska MB, Michelotti G, Diehl AM, Chatterjee S. Purinergic receptor X7 is a key modulator of metabolic oxidative stress-mediated autophagy and inflammation in experimental nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013 Dec;305(12):950-963. DOI: 10.1152/ajpgi.00235.2013.
12. Rönn M, Kullberg J, Karlsson H, Berglund J, Malmberg F, Orberg J, Lind L, Ahlström H, Lind PM. Bisphenol A exposure increases liver fat in juvenile fructose-fed Fischer 344 rats. *Toxicology*. 2013 Jan; 303:125-32. DOI: 10.1016/j.tox.2012.09.013.
13. Shan Q, Huang F, Wang J, Du Y. Effects of co-exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and polychlorinated biphenyls on nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Environ Toxicol*. 2015 Dec;30(12):1364-74. DOI: 10.1002/tox.22006.
14. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Evidence based practice in nursing and healthcare. 3 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins, 2014, 35-37.
15. Soares CB, Hoga LAK, Peduzzi M, Sangaleti C, Yonekura T, Silva DRAD. Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem. *Rev Esc Enferm USP*. 2014; 48(2):335-45. DOI: 10.1590/S0080-623420140000200020.
16. Khalil N, Ebert JR, Wang L, Belcher S, Lee M, Czerwinski SA, Kannan K. Bisphenol A and cardiometabolic risk factors in obese children. *Sci Total Environ*. 2014 Feb 1;470-471:726-32. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.09.088. [incluído na revisão]

17. Verstraete SG, Wojcicki JM, Perito ER, Rosenthal P. Bisphenol a increases risk for presumed non-alcoholic fatty liver disease in Hispanic adolescents in NHANES 2003–2010. *Environ Health*. 2018 Feb 1;17(1):12. DOI: 10.1186/s12940-018-0356-3. [incluído na revisão]
18. Cotrim HP1, Andrade ZA, Parana R, Portugal M, Lyra LG, Freitas LA. Nonalcoholic steatohepatitis: a toxic liver disease in industrial workers. *Liver*. 1999 Aug;19(4):299-304. [incluído na revisão]
19. Frediani JK, Naioti EA, Vos MB, Figueroa J, Marsit CJ, Welsh JA. Arsenic exposure and risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) among U.S. adolescents and adults: an association modified by race/ethnicity, NHANES 2005-2014. *Environ Health*. 2018 Jan 15;17(1):6. DOI: 10.1186/s12940-017-0350-1. [incluído na revisão]
20. Makris KC, Andrianou XD, Charisiadis P, Burch JB, Seth RK, Ioannou A, Picolos M, Christophi CA, Chatterjee S. Association between exposures to brominated trihalomethanes, hepatic injury and type II diabetes mellitus. *Environ Int*. 2016 Jul-Aug;92-93:486-493. DOI: 10.1016/j.envint.2016.04.012. [incluído na revisão]
21. Hyder O, Chung M, Cosgrove D, Herman JM, Li Z, Firoozmand A, Gurakar A, Koteish A, Pawlik TM. Cadmium Exposure and Liver Disease among US Adults. *J Gastrointest Surg*. 2013 Jul;17(7):1265-73. DOI: 10.1007/s11605-013-2210-9. [incluído na revisão]
22. Deguti MM, Sipahi AM, Gayotto LCC, Palácios SA, Bittencourt PL, Goldberg AC, Laudanna AA, Carrilho FJ, Cañado ELR. Lack of evidence for the pathogenic role of iron and HFE gene mutations in Brazilian patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Braz J Med Biol Res*. 2003 Jun; 36(6): 739-745. DOI:10.1590/S0100-879X2003000600009. [incluído na revisão]
23. Yang J, Wei Q, Peng X, Peng X, Yuan J, Hu D. Relationship between Methyl Tertiary Butyl Ether Exposure and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study among Petrol Station Attendants in Southern China. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Sep 23;13(10):946-954. DOI: 10.3390/ijerph13100946. [incluído na revisão]
24. Burch JB, Everson TM, Seth RK, Wirth MD, Chatterjee S. Trihalomethane exposure and biomonitoring for the liver injury indicator, alanine aminotransferase, in the United States population (NHANES 1999-2006). *Sci Total Environ*. 2015 Jul 15;521-522:226-34. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2015.03.050. [incluído na revisão]
25. Cave M, Appana S, Patel M, Falkner KC, McClain CJ, Brock G. Polychlorinated biphenyls, lead, and mercury are associated with liver disease in American adults:

- NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect.* 2010 Dec;118(12):1735-42. DOI: 10.1289/ehp.1002720. [incluído na revisão]
26. Dallio M, Masarone M, Errico S, Gravina AG, Nicolucci C, Di Sarno R, Gionti L, Tuccillo C, Persico M, Stiuso P, Diano N, Loguercio C, Federico A. Role of bisphenol A as environmental factor in the promotion of non-alcoholic fatty liver disease: in vitro and clinical study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Mar;47(6):826-837. DOI: 10.1111/apt.14499. [incluído na revisão]
27. Lin Y-C, Lian I-B, Kor C-T, Chang C-C, Su P-Y, Chang W-T, Liang Y-F, Su W-W, Soon M-S. Association between soil heavy metals and fatty liver disease in men in Taiwan: a cross sectional study. *BMJ Open* 2017;7:e014215. DOI:10.1136/bmjopen-2016-014215. [incluído na revisão]
28. Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Ma JX, Lu LG, Shi SL, Chen MH, Hu PJ. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. *World J Gastroenterol.* 2007 Dec 21;13(47):6419-24. DOI:10.3748/wjg.v13.i47.6419
29. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology.* 2007 Aug;46(2):582-9. DOI:10.1002/hep.21768
30. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. Doença Gordurosa Não Alcoólica Do Fígado: Reunião Monotêmica da SBH. Mai 2012. Disponível em: http://www.sbhepatologia.org.br/pdf/reuniao_monotematica_dhgna_2012.pdf
31. Karnikowski M, Córdova C, Oliveira RJe, Karnikowski MGO, Nóbrega OT. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults. *Sao Paulo Med. J.* 2007 Nov ; 125(6): 333-337. DOI: 10.1590/S1516-31802007000600006.
32. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015 Apr;62(1 Suppl):S47-64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
33. Targher G, Byrne CD. Clinical Review: Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;98(2):483-95. DOI: 10.1210/jc.2012-3093.
34. Silva GH, Escanhoela CAF. Doença hepática gordurosa não alcoólica: patogênese e achados histológicos com ênfase nas alterações mitocondriais. *Rev. Ciênc. Méd, Campinas.* 2009; 18 (5/6): 269-279.

35. Huang JC, Lin HY, Lim LM, Chen SC, Chang JM, Hwang SJ, Tsai JC, Hung CC, Chen HC. Body mass index, mortality, and gender difference in advanced chronic kidney disease. *PLoS One*. 2015 May 5;10(5): e0126668. DOI: 10.1371/journal.pone.0126668
36. Cheng HY, Wang HY, Chang WH, Lin SC, Chu CH, Wang TE, Liu CC, Shih SC. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Prevalence, Influence on Age and Sex, and Relationship with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Int J Gerontol*. 2013; 3(4): 194-198. DOI: [10.1016/j.ijge.2013.03.008](https://doi.org/10.1016/j.ijge.2013.03.008)
37. WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION GLOBAL GUIDELINE. Doença hepática gordurosa não alcoólica e esteatohepatite não alcoólica. Jun 2012. Disponível em: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/nafld-nash/nafld-nash-portuguese>
38. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004 Dec;40(6):1387-95. DOI: [10.1002/hep.20466](https://doi.org/10.1002/hep.20466)
39. Menale C, Piccolo MT, Cirillo G, Calogero RA, Papparella A, Mita L, Del Giudice EM, Diano N, Crispi S, Mita DG. Bisphenol A effects on gene expression in adipocytes from children: association with metabolic disorders. *J Mol Endocrinol*. 2015 Jun;54(3):289-303. DOI: 10.1530/JME-14-0282.
40. Lee S, Lee HA, Park B, Han H, Park BH, Oh SY, Hong YS, Ha EH, Park H. A prospective cohort study of the association between bisphenol A exposure and the serum levels of liver enzymes in children. *Environ Res*. 2018 Feb;161:195-201. DOI: 10.1016/j.envres.2017.11.007.
41. Fontenele EGP, Martins MRA, Quidute ARP, Júnior Montenegro RM. Environmental contaminants and endocrine disruptors. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010; 54(1): 6-16. DOI: [10.1590/S0004-27302010000100003](https://doi.org/10.1590/S0004-27302010000100003)
42. Polyzos SA, Kountouras J, Deretzi G, Zavos C, Mantzoros CS. The emerging role of endocrine disruptors in pathogenesis of insulin resistance: a concept implicating nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Mol Med*. 2012 Jan;12(1):68-82. DOI: [10.2174/156652412798376161](https://doi.org/10.2174/156652412798376161)
43. Bertoli S, Leone A, Battezzati A. Human Bisphenol A Exposure and the "Diabesity Phenotype". *Dose Response*. 2015 Jul 31;13(3):1559325815599173. DOI: 10.1177/1559325815599173.

44. Das S, Kumar A, Seth RK, Tokar EJ, Kadiiska MB, Waalkes MP, Mason RP, Chatterjee S. Proinflammatory adipokine leptin mediates disinfection byproduct bromodichloromethane-induced early steatohepatic injury in obesity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2013 Jun 15;269(3):297-306. DOI: 10.1016/j.taap.2013.02.003.
45. Seth RK, Kumar A, Das S, Kadiiska MB, Michelotti G, Diehl AM, Chatterjee S. Environmental toxin-linked nonalcoholic steatohepatitis and hepatic metabolic reprogramming in obese mice. *Toxicol Sci.* 2013 Aug;134(2):291-303. DOI: 10.1093/toxsci/kft104.