

Renata Belém Pessoa de Mélo Seixas

Avaliação da esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso e sua associação com a resistência à insulina

**Brasília**  
**2010**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DE SAÚDE**

Renata Belém Pessoa de Mélo Seixas

Avaliação da esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso e sua associação com a resistência à insulina

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Medicina.

Orientador: Francisco de Assis da Rocha Neves

Brasília  
2010

Renata Belém Pessoa de Mélo Seixas

Avaliação da esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso e sua associação com a resistência à insulina

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Medicina.

Aprovada em 31 de julho de 2010

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ORIENTADOR:

Dr. Francisco de Assis da Rocha Neves

MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Elisa de Carvalho

Prof. Dr. Aristides Schier

## FICHA CATALOGRÁFICA

SEIXAS, Renata Belém Pessoa de Mélo.

Avaliação da esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso e sua associação com a resistência à insulina / Renata Belém Pessoa de Mélo seixas, Brasília, 2010.

Número de Páginas (95).

Dissertação (Mestrado) – Universidade de Brasília. Faculdade de Ciências da Saúde, 2010.

1. Esteatose hepática 2. Resistência à insulina 3. Síndrome metabólica 4. Doença hepática gordurosa não alcoólica 5. Criança e adolescente.

Dedico este trabalho a meu esposo Lucas e aos meus filhos Lucas, Júlia e Luísa que me realizam como esposa e mãe me fazendo ter esperanças e força para vencer as vicissitudes da vida.

Aos meus pais, Bonifácio e Carmen, que me ensinaram à importância da amizade e da perseverança.

“A maravilhosa disposição e harmonia do universo só pode ter tido origem segundo o plano de um Ser que tudo sabe e tudo pode. Isso fica sendo a minha última e mais elevada descoberta.”

Isaac Newton

## AGRADECIMENTOS

À Deus, por me amparar nos momentos difíceis, me dar força interior para superar as dificuldades, mostrar caminhos nas horas incertas e me suprir de todas as minhas necessidades.

À Profa. Dra. Elisa de Carvalho, por acreditar em mim, pô ter me mostrado o caminho da ciência, pela paciência, amizade, espírito crítico, apoio, dedicação e exemplo profissional, o meu respeito, carinho e admiração.

Ao Prof. Dr. Francisco de Assis da Rocha Neves, um agradecimento especial pelo apoio, confiança e por ter proporcionado a oportunidade de realizar este trabalho.

Ao Prof. Dr Luiz Alberto Simeoni pelo estímulo e apoio durante a realização desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Aristides Schier, membro da banca examinadora, por ter atendido o convite para desempenhar este papel, dispondo de seu tempo e conhecimento para analisar este trabalho.

À Profa. Vera Bezerra, por ter lido meus escritos e pelas críticas pertinentes.

À amiga, Dra. Ana Cristina Bezerra pela disponibilidade imediata em colaborar com este estudo, pela transparência, simplicidade e, sobretudo pela amizade.

À toda equipe de endocrinologia pediátrica do Hospital de Base do Distrito Federal e do Hospital Regional da Asa Sul pela confiança em encaminhar os pacientes e pelo apoio científico bastante solicitado durante toda a elaboração deste projeto.

Ao estatístico César Camelo, pela ajuda e compreensão dos dados estatísticos.

A Dra. Liliane Paiva, pelo apoio e estímulos na tarde das quinta feiras no ambulatório de obesidade.

A todos os colegas da equipe de gastroenterologia pediátrica do Hospital de base do Distrito Federal que, além da amizade e companheirismo, em muitos

momentos trabalharam dobrados para que eu pudesse fazer o curso e preparar a dissertação. A vocês, minha profunda gratidão.

À Equipe de gastroenterologia do Hospital de Base do Distrito Federal, chefiada pelo Dr. Columbano Junqueira por ter cedido o espaço e pela confiança na realização dos exames de ultra-sonografia.

À todos os colegas da unidade de pediatria do Hospital de Bases do Distrito Federal, agradeço pela compreensão, pelo carinho, pelo incentivo, pela torcida sempre calorosa, pelo convívio e pela amizade.

Aos secretários da pediatria do Hospital de Base do Distrito Federal: Francisco, Janete e Adailza, pelo profissionalismo, ética, dedicação e empenho em realizar suas funções.

À diretoria e a todos os funcionários do Hospital de Base do Distrito Federal pelo apoio e liberação do material para a realização da pesquisa.

À universidade de Brasília e aos demais mestres pelo apoio institucional e pelas oportunidades oferecidas.

Ao Dr Marion lima e a Dra. Marilda Teles, por ter feito parte da minha formação, agradeço por todo conhecimentos fornecido, pelo carinho em que me acolheram, pela amizade, a minha eterna gratidão.

À todos os mestres e professores que participaram de minha formação, agradeço pelo convívio e aprendizado.

Aos pacientes, elementos fundamentais deste estudo.

A minha irmã, Ana Cláudia e meus irmãos André e Leonardo pela compreensão, confiança e incentivo.

A minha sogra Estelita, minha cunhada Poliana e meu cunhado Rafael pelo apoio prestado nas horas mais difíceis, pelas palavras de incentivo e pela compreensão nos momentos de ausência.



A dona Ester e a Tiago pelo carinho, apoio e por estarem presentes num dos momentos mais importante da minha vida.

À Heitor, pelo apoio na elaboração das tabelas e gráficos e pela ajuda com meus filhos, o que me possibilitou ter mais tempo para elaborar a dissertação e a Charlene, sua esposa, pela compreensão e a pronta disposição em ajudar no que for necessário.

Por fim, à minha família e a todos os meus amigos que fizeram parte deste momento sempre me ajudando e incentivando.

## LISTA DE SIGLAS

<b>AAMFR</b>	Anticorpos Antifração Microsomal Fígado/Rim
<b>AAML</b>	Anticorpo Anti Músculo Liso
<b>AAN</b>	Anticorpo Antinúcleo
<b>ACTH</b>	Hormônio Adrenocorticotrópico
<b>AGL</b>	Ácidos Graxos Livres
<b>ALT</b>	Alanina Aminotransferase
<b>Anti-HBc</b>	Anticorpo Contra o Antígeno do Core do Vírus da Hepatite B
<b>Anti-HVC</b>	Anticorpo Contra o Vírus da Hepatite C
<b>AST</b>	Aspartato Aminotransferase
<b>CDC</b>	<i>Center for Disease Control</i>
<b>CETP</b>	<i>Cholesterylester Transfer Protein</i>
<b>Cm</b>	Centímetro
<b>IDBSM</b>	I Diretriz Brasileira de Prevenção e Tratamento da Síndrome Metabólica
<b>DF</b>	Distrito Federal
<b>DHGNA</b>	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>EDTA</b>	Ácido Etileno Diamino Tetra Acético
<b>EHNA</b>	Esteatohepatite Não Alcoólica
<b>ENDEF</b>	Estudo Nacional da Despesa Familiar
<b>EROs</b>	Espécies Reativas de Oxigênio
<b>ET</b>	Elastografia Ttransitória
<b>FA</b>	Fosfatase Alcalina
<b>FMUSP</b>	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<b>G/I</b>	Relação Glicemia pela insulina
<b>GGT</b>	Gamaglutamiltransferase
<b>HAS</b>	Hipertensão Arterial Sistêmica
<b>HBDF</b>	Hospital de Base do Distrito Federal
<b>HBsAg</b>	Antígeno de Superfície do Vírus da Hepatite B
<b>HDL</b>	<i>High Density Lipoproteins</i>
<b>HOMA</b>	<i>Homeostase Model Assesment</i>
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>IC</b>	Intervalo de Confiança
<b>IFI</b>	Imunofluorêscencia Indireta
<b>IL- 6</b>	Interleucina 6
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corpórea
<b>INR</b>	<i>International Normalized Ratio</i>
<b>Kg</b>	Quilograma
<b>LDC</b>	<i>Low Density Lipoproteins</i>
<b>LHS</b>	Lípase Hormônio Sensível

<b>M</b>	Metro
<b>MHz</b>	Mega Hertz
<b>NCEP-ATP-III</b>	<i>National Cholesterol Education Program's Adult Treatment</i>
<b>NHCS</b>	<i>National Center for Health Statistic</i>
<b>NHANES</b>	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>OPAS</b>	Organização Pan-americana da Saúde
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>PAI-1</b>	Ativador de Palminogênio 1
<b>PAD</b>	Pressão Arterial Diastólica
<b>PAS</b>	Pressão Arterial Sistólica
<b>PCR</b>	Reação em Cadeia da Polimerase
<b>POF</b>	Pesquisa de Orçamento Familiar
<b>PPV</b>	Pesquisa Padrão de Vida
<b>RI</b>	Resistência à Insulina
<b>RNM</b>	Ressonância Nuclear Magnética
<b>SAOS</b>	Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono
<b>SM</b>	Síndrome Metabólica
<b>SOCS</b>	<i>Sppressors of Cytokine Signaling</i>
<b>SOP</b>	Síndrome de Ovário Policísticos
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package For Social Sciences</i>
<b>SREBP-1c</b>	<i>Sterol Regulatory Element Binding Protein</i>
<b>TAP</b>	Tempo de Ativação de Protrombina
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>TG</b>	Triglicerídeos
<b>T4 livre</b>	Tetraiodotironina Livre
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Fator de Necrose Tumoral Alfa
<b>TSH</b>	<i>Tyroid Stimulating Hormone</i>
<b>USG</b>	Ultrassonografia
<b>VLDL</b>	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
<b>zCA</b>	Escore Z da Circunferência Abdominal
<b>zIMC</b>	Escore z do Índice de Massa Corporal

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Representação esquemática do tecido gorduroso como órgão endócrino.	5
<b>Figura 2.</b>	Associação da esteatose hepática com a Obesidade.	11
<b>Figura 3.</b>	Fisiopatologia da esteatose hepática e da esteatohepatite.	16
<b>Figura 4.</b>	Corpúsculo de mallory e balonização de hepatócitos.	20
<b>Figura 5.</b>	Fibrose pericelular.	20
<b>Figura 6.</b>	Fibrose periportal.	20
<b>Figura 7.</b>	Correlação entre o zIMC e o zCA nos pacientes obesos e com sobrepeso.	35
<b>Figura 8.</b>	Associação da relação entre G/I e HOMA IR.	38
<b>Figura 9.</b>	Distribuição das características da síndrome metabólica.	41

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Critérios diagnósticos para síndrome metabólica em adultos	8
Tabela 2.	Critérios diagnósticos para síndrome metabólica em crianças e adolescentes	9
Tabela 3.	Critérios diagnósticos para a realização de biópsia hepática na DHGNA	19
Tabela 4.	Critérios histológicos da EHNA	19
Tabela 5.	Características físicas antropométricas das crianças analisadas	31
Tabela 6.	Estatística descritivas dos sintomas relatados pelos pacientes	32
Tabela 7.	Estatística descritiva dos antecedentes familiares e hábitos de vida dos pacientes estudados	33
Tabela 8.	Comparação das médias das variáveis contínuas clínicas e metabólicas entre grupos de crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso	34
Tabela 9.	Prevalência de sobrepeso e obesidade em relação ao sexo	34
Tabela 10.	Classificação de PAS de acordo com os percentis nos pacientes estudados	35
Tabela11.	Classificação de PAD de acordo com os percentis nos pacientes estudados	35
Tabela 12.	Valores de médias das variáveis em crianças e adolescentes com sobrepeso pré-púbere, púbere e obeso pré púbere e púbere	36
Tabela 13.	Valores de medianas das variáveis em crianças e adolescentes com sobrepeso pré-púbere e púbere e obeso pré-púbere e púbere	36
Tabela14.	Descrição dos valores laboratoriais dos pacientes estudados	37
Tabela15.	Associação da RI com acantose nigricans nos pacientes obesos e com sobrepeso	38
Tabela 16.	Análise estatística da associação da RI com exames laboratoriais nos pacientes obesos e com sobrepeso	39
Tabela 17.	Análise estatística da associação da RI com esteatose hepática nas crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso	39
Tabela18.	Análise estatística da associação da RI com zIMC, dislipidemias e HAS nos pacientes obesos e com sobrepeso	40
Tabela 19.	Associação da síndrome metabólica com idades, zIMC, zCA nos pacientes com obesos e com sobrepeso	40
Tabela 20.	Associação da síndrome metabólica com o aumento do triglicérideo, ALT, GGT e PCR nos pacientes obesos e com sobrepeso	41

Tabela 21.	Análise estatística das variáveis qualitativas dos pacientes obesos e com sobrepeso com DHGNA	42
Tabela 22.	Associação da DHGNA com características físicas dos pacientes obesos e com sobrepeso com DHGNA	42
Tabela 23.	Associação da esteatose hepática com a acantose nigricans, aumento do PCR nos pacientes estudados	42
Tabela 24.	Associação dos fatores de risco de DCV com DHGNA nos pacientes estudados	43
Tabela 25.	Associação do grau de esteatose hepática com SM, RI, HAS, Hepatomegalia, aumento da AST e do PCR nos pacientes estudados.	43
Tabela 26.	Valores da média e mediana do grau de esteatose em relação ao colesterol total, TG, HDL, LDL, a glicemia, a insulina nos pacientes analisados.	44

## RESUMO

O presente trabalho tem como objetivo avaliar a presença de esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso e sua associação com resistência à insulina e à síndrome metabólica. Pacientes e Métodos: Por meio de estudo transversal analítico, foram avaliadas 90 crianças e adolescentes com idades entre cinco e dezesseis anos com sobrepeso e obesidade. O diagnóstico de sobrepeso e obesidade foi estabelecido por meio do escore Z do índice de massa corporal (zIMC). A esteatose hepática foi diagnosticada pelo exame de ultrassonografia (USG). O diagnóstico da resistência à insulina (RI) foi realizado pela relação da glicemia de jejum/insulinemia basal (G/I) e pelo *Homeostase Model Assesments* (HOMA IR); os pacientes foram classificados como resistentes à insulina quando a relação G/I era  $<7$  e quando o índice de HOMA fosse  $>2,5$ . O diagnóstico da síndrome metabólica (SM) foi considerado quando estavam presentes três ou mais das seguintes alterações:  $zIMC \geq 2$ , triglicérides  $>110\text{mg/dL}$ , pressão arterial  $>P95$  para idade, sexo e estatura, *High Density Lipoproteins* (HDL)  $<40\text{mg/dL}$  e glicemia de jejum entre 100 e 126mg/dL. Os pacientes foram submetidos a dosagens séricas da ALT (alanina transaminase), aspartato transaminase (AST), gamaglutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), bilirrubinas, *International Normalized Index* (INR), proteína C reativa (PCR) e lipidograma, bem como excluídas outras doenças hepáticas. Resultado: dos pacientes estudados, 63,3% eram do sexo masculino e a média de idade foi de  $\pm 10,1$  anos. A síndrome metabólica esteve presente em 24,4% dos pacientes, mas não apresentou associação estatística significativa com a esteatose hepática. A esteatose hepática foi diagnosticada em 52,2% das crianças; destas 32,2% apresentaram RI, demonstrando uma associação positiva entre estas duas variáveis ( $p=0,046$  e *odds ratio* de 2,65). A esteatose hepática também apresentou associação com acantose nigricans, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e com PCR alterado. Conclusão: A prevalência da SM nesse estudo foi de 24,4%. As crianças e adolescentes com obesidade ou sobrepeso com esteatose hepática apresentaram 2,65 vezes mais chance de apresentar resistência à insulina em relação aos pacientes sem esteatose. Com isso, chamamos a atenção da necessidade de um melhor acompanhamento e avaliação destas crianças, de tal forma que possamos atuar na prevenção de doença cardiovascular futura.

**Palavras-Chave:** obesidade; sobrepeso; resistência insulínica; síndrome metabólica; esteatose hepática.

## ABSTRACT

This study aims to evaluate the presence of fatty liver disease in children and adolescents overweight or obese and to evaluate its correlation with insulin resistance and metabolic syndrome. Patients and Methods: In a transversal analytical study were evaluated of 90 children and adolescents aged between five and 16 years overweight and obesity. The diagnosis of overweight and obesity was established across the BMI Z score (zIMC). Hepatic steatosis was diagnosed by ultrasound examination. The diagnosis of insulin resistance (IR) was carried out by the ratio of fasting glucose / basal insulin and the homeostasis model assessments (HOMA IR); patients were classified as insulin resistant when this ratio was less than 7 and when the index HOMA was  $> 2.5$ . The diagnosis of metabolic syndrome (MS) was considered present when they were three or more of the following changes:  $zIMC \geq 2$ , triglycerides  $> 110\text{mg/dL}$ , blood pressure  $> 95\text{th}$  percentile for age, sex and height, high density lipoproteins (HDL)  $< 40\text{ mg / dL}$  and fasting glucose between 100 and 126 mg / dL. Patients underwent serum alanine transaminase (ALT), aspartat transaminase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT), bilirubin, international normalized index (INR), C-reactive protein (CRP) and serum lipids and excluded other liver diseases. Results: Of the patients, 63.3% were male and mean age was 10.1 years  $\pm$ . Metabolic syndrome was present in 24.4% of patients, most showed no statistically significant association with steatosis. Hepatic steatosis was diagnosed in 52.2% of children showed that 32.2% IR, showing a positive association between these two variables ( $p = 0.046$  and odds ratio of 2.65). Hepatic steatosis was also associated with acanthosis nigricans, hypertension and CRP changes. Conclusion: The prevalence of MS in this study was high. Children and adolescents with obesity or overweight with fatty liver were 2.65 times more likely to show insulin resistance compared to patients without steatosis. With this, we draw attention to the need for better monitoring and evaluating these children, so that we can act to prevent future cardiovascular disease.

**Keywords:** obesity, overweight, insulin resistance, syndrome metabolic, hepatic steatosis.



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	4
2.1. Obesidade .....	4
2.2. Síndrome Metabólica .....	7
2.3. Doença Hepática Gordurosa não Alcólica.....	11
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	22
3.1. Objetivo Geral .....	22
3.2. Objetivos Específicos .....	22
<b>4. CASUÍSTICA E METODOLOGIA</b> .....	23
4.1. Desenho do Estudo.....	23
4.2. Casuística.....	23
4.2.1. História Clínica .....	24
4.2.2. Antecedentes Familiares .....	24
4.2.3. Medidas Antropométricas.....	24
4.2.3.1. Estatura .....	24
4.2.3.2. Peso .....	25
4.2.3.3. Índice de Massa Corporal.....	25
4.2.3.4. Circunferência Abdominal .....	25
4.2.4. Exame Físico.....	25
4.2.4.1. Pressão Arterial.....	26
4.2.4.2. Classificação do Estadio Puberal .....	26
4.2.5. Exames Laboratoriais.....	26
4.2.6. Resistência à Insulina.....	28
4.2.7. Dislipidemia .....	29

4.2.8. Síndrome Metabólica.....	29
4.2.9. Exame de Imagem .....	29
4.2.10. Estatística.....	30
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>31</b>
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>45</b>
6.1. Diagnóstico da Obesidade e do Sobrepeso .....	45
6.2. Classificação Púbere e Pré-Púbere .....	46
6.3. Diagnóstico da Resistência à Insulina.....	47
6.4. Diagnóstico da Síndrome Metabólica.....	50
6.5. Diagnóstico da Esteatose Hepática.....	50
6.6. Discussão de Resultados.....	51
6.6.1. População .....	51
6.6.2. Sintomas Relatados .....	52
6.6.3. Antecedentes Familiares e Estilo de Vida .....	52
6.6.4. Exame Físico.....	53
6.6.5. Características Físicas e Metabólicas das Crianças e Adolescentes Portadoras de Sobrepeso e Obesidade.....	53
6.6.6. Valores de Médias e Medianas das Variáveis Metabólicas e Físicas dos Pacientes com Sobrepeso Pré-Púbere e Púbere e Obeso Pré-Púbere e Púbere .....	54
6.6.7. Exames Laboratoriais.....	55
6.6.8. Resistência à Insulina.....	56
6.6.9. Síndrome Metabólica.....	56
6.6.10. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica .....	57
<b>7. CONCLUSÕES .....</b>	<b>59</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>60</b>

<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>85</b>
------------------------	-----------

# 1. INTRODUÇÃO

A obesidade é um distúrbio metabólico e energético, no qual ocorre armazenamento excessivo de energia sob a forma de triglicérides no tecido adiposo<sup>(1)</sup>, A prevalência da obesidade vem aumentando nos últimos vinte anos, tornando-se uma epidemia mundial, tanto em adultos como em crianças. Nos Estados Unidos, dados de inquéritos nacionais constataram que a obesidade em crianças de seis a onze anos aumentou nas últimas duas décadas em 67% nos meninos e 41% nas meninas.<sup>(2)</sup>

No Brasil, o sobrepeso atinge 38 milhões de adultos com mais de vinte anos de idade e mais 10 milhões são considerados obesos. Dados de 2003 da pesquisa de orçamento familiar (POF) revelaram que o excesso de peso afeta 41% dos homens e 40% das mulheres, e a obesidade atinge 8,9% e 13,1%, respectivamente. Segundo dados de pesquisa do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), realizada em 2002/2003 pelo ministério da saúde, 16,7% dos adolescentes entre dez e dezenove anos têm sobrepeso e 2,3% obesidade.<sup>(3)</sup>

A relação entre obesidade e doença cardiovascular (DCV) é bem conhecida em adultos. Embora a DCV não seja frequente na faixa etária pediátrica, as crianças e adolescentes obesas e com sobrepeso apresentam maior risco de DCV, com destaque para o desenvolvimento precoce da Hipertensão Arterial (HAS), Triglicerídeo (TG) e glicemia de jejum significativamente mais alto e *High Density Lipoproteins* (HDL) significativamente mais baixa. Além disso, o risco dessas alterações aumenta com o grau da obesidade. A consequência é a deposição precoce de placas de gorduras nas artérias coronárias dos adolescentes, o que acarreta maior incidência na vida adulta de mortalidade prematura por causa cardiovascular nos indivíduos que eram obesos na infância.<sup>(4)</sup>

A obesidade está associada à Síndrome Metabólica (SM), também conhecida como síndrome X ou síndrome da resistência à insulina (RI), que é caracterizada pela coexistência de alterações fenotípicas, como obesidade e hiperinsulinemia, dislipidemia e HAS.<sup>(4)</sup>

Ferreira e colaboradores, estudando a prevalência da SM em 1.550 estudantes brasileiros com excesso de peso, detectaram que 8% das crianças estavam com sobrepeso e deste grupo 17,3% delas tinham SM.<sup>(5)</sup>

Na fisiopatologia da SM acredita-se que a RI, frequentemente identificada nesses indivíduos, leva a uma hiperinsulinemia que parece ter um papel importante na etiologia da SM e na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).<sup>(6)</sup>

A DHGNA é uma doença hepática crônica que pode evoluir para esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), cirrose e insuficiência hepática. Está associada à presença de obesidade em até 90% dos casos, diabetes *mellitus* (principalmente do tipo 2), dislipidemias, tendo como fator comum a presença de resistência à insulina e a hiperinsulinemia, que também estão presentes na SM. Alguns autores consideram a DHGNA como uma manifestação hepática da SM, pois ambas as doenças apresentam semelhanças em suas fisiopatologias.<sup>(7)</sup>

O Diagnóstico da DHGNA, em virtude do maior conhecimento da classe médica sobre essa doença e pelo crescente aumento da prevalência mundial da obesidade é cada vez mais frequente. Estudos mostram uma prevalência em adultos que varia entre 10% e 24% na população geral e de 24% a 57,5% nos obesos. Na faixa etária pediátrica estima-se prevalência geral de 2,6% e em crianças obesas de 22,5% a 52%.<sup>(8)</sup>

A ultrassonografia (USG) hepática é o método de imagem mais utilizado no diagnóstico da esteatose hepática. As vantagens do seu uso incluem baixo custo, ausência de exposição à radiação e facilidade de execução. Embora seja usada no diagnóstico inicial de gordura no fígado, sua principal limitação é não distinguir a DHGNA da EHNA, além de ser um método “operador dependente”.<sup>(9)</sup>

O padrão ouro para o diagnóstico da EHNA consiste na biópsia hepática. Tal procedimento é realizado em pacientes que cursam com o aumento persistente das transaminases e que tenham indicações precisas com o objetivo de estabelecer o diagnóstico definitivo da DHGNA e EHNA, bem como definir a gravidade da EHNA e o diagnóstico diferencial.<sup>(10)</sup>

Nesse contexto, e sabendo que a expectativa de vida aumentou, é importante prevenir doenças na infância e assegurar o crescimento e desenvolvimento normal até a idade adulta. A prevalência crescente da obesidade na faixa etária pediátrica, junto com o aumento dos fatores de risco cardiovascular, dentre eles a SM, apresenta um desafio importante para os pediatras.

Embora haja evidências de que a obesidade está associada ao aumento do risco cardiovascular pela SM, somente 10% a 30% das crianças com obesidade e sobrepeso preenchem critérios para SM. A gravidade da obesidade muitas vezes não

é o suficiente para explicar o porquê de algumas crianças não apresentarem SM. Dessa forma, é importante identificar outros fatores que expliquem esta diferença e alguns autores sugerem que a deposição de gordura no fígado pode ser um deles. <sup>(11)</sup>

A maior causa de morte acima dos 40 anos em todo o mundo é a DCV, ultrapassando câncer e causas externas (acidentes, violência e guerras). É alarmante o aumento da incidência dessa doença em todas as faixas etárias, e está diretamente ligado à epidemia de obesidade que se transformou no principal problema de saúde pública na maior parte dos países.

Nas crianças e adolescentes com sobrepeso e obesas, a DHGNA pode estar associada à RI e à HAS. Dessa forma é necessário identificar precocemente essas crianças para prevenir o aparecimento de DCV no adulto.

Este estudo visa identificar e avaliar a presença de esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso e analisar sua associação com a resistência à insulina e com a síndrome metabólica.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Obesidade

A obesidade é definida como um excesso de gordura corporal acumulada no tecido adiposo, podendo ter implicações para a saúde. É provavelmente o mais antigo distúrbio metabólico, havendo relatos de sua ocorrência em múmias egípcias e em esculturas gregas; na idade média e no renascimento, o padrão estético feminino ainda privilegiava a mulher com formas arredondadas pelo excesso de peso. Nos dias atuais é considerada uma doença crônica e epidêmica. <sup>(12)</sup>

Estudos longitudinais de coorte mostram uma forte associação entre o excesso de peso na infância e a alta taxa de morbimortalidade na vida adulta por DCV. Must e colaboradores analisaram adolescentes no estudo de Harvard Growth, acompanhados durante 55 anos, e verificaram que 52% dos indivíduos que apresentaram excesso de peso quando adolescentes permaneceram neste estado nutricional 55 anos após, e o risco relativo para doenças coronarianas foi aproximadamente duas vezes maior nestes pacientes. <sup>(13)</sup>

A prevalência da obesidade vem aumentando nos últimos 20 anos, tornando-se uma epidemia mundial, em adultos e na faixa etária pediátrica, tanto nos países desenvolvidos como também nos em desenvolvimento. Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), nos Estados Unidos, 30% dos adolescentes estão acima do peso e destes 15% são obesos. <sup>(14)</sup>

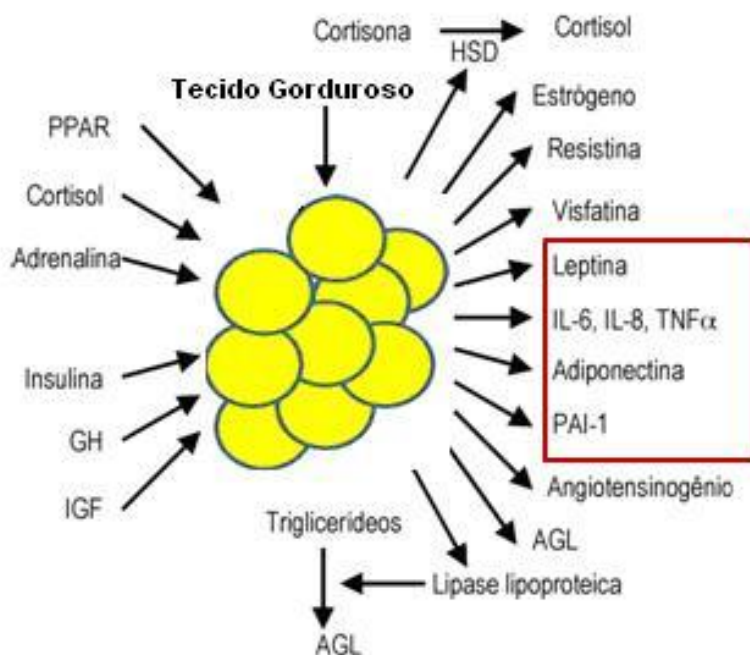
No Brasil, tem ocorrido um processo de transição nutricional nas últimas décadas. Comparando-se os dados do Estudo Nacional da Despesa Familiar (ENDEF), realizado em 1974 e 1975, com os dados da pesquisa sobre padrão de vida (PPV), realizada em 1996 e 1997, nas regiões Sudeste e Nordeste, verificou-se um aumento na prevalência de sobrepeso e obesidade de 4,1% para 13,9% em crianças e adolescentes de seis a dezoito anos, enquanto que a prevalência de desnutrição reduziu em cerca de 50%. <sup>(15)</sup>

Estudos realizados em cidades brasileiras mostram que o sobrepeso e a obesidade já atingem mais de 20% das crianças e adolescentes, como em Recife, alcançando 35% dos escolares avaliados. <sup>(16)</sup>

Do ponto de vista fisiopatológico, a obesidade é uma condição de etiologia multifatorial. Resulta do desequilíbrio entre a ingestão calórica e o gasto energético, podendo ser determinada por fatores genéticos, psicológicos, fisiopatológicos, endocrinometabólicos e ambientais, como o aumento do consumo de alimentos ricos em açúcares simples e gordura com alta densidade energética, e a diminuição da prática de atividade física e exercício físicos, proporcionando o acúmulo excessivo de energia sob a forma de gordura no organismo.<sup>(17)</sup>

O tecido adiposo, antigamente visto apenas como depósito de gordura, hoje é considerado um importante órgão endócrino e metabólico, pois os adipócitos produzem e secretam vários hormônios que são responsáveis pela saciedade, fome e o gasto energético.

Muitos desses hormônios (adipocitocinas) também produzem substâncias inflamatórias e ateroscleróticas, tais como o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), leptina, interleucina 6 (IL-6), angiotensinogênio e inibidor do ativador de palminogênio (PAI-1) como demonstrado na **Figura 1**.<sup>(17)</sup>



**Figura 1.** Representação esquemática do tecido adiposo como órgão endócrino. PPAR: *Peroxisome proliferator activated receptor*. GH: Hormônio de crescimento. IGF-1: *Insulin growth factor1*. AGL: Ácidos graxos livre. PAI-1: *Plasminogen ativador inibitor 1*. IL: Interleucina. TNF: Fator de necrose tumoral. HSD: *Hidroxiesteróide desidrogenase*.



A leptina é um hormônio protéico, produzida pelos adipócitos e o produto do *Gene ob*, tendo influência na redução da saciedade e no aumento do gasto energético, por meio de sua ação no hipotálamo. Funciona como regulador da quantidade de gordura depositada no organismo, promovendo tanto a oxidação de ácidos graxos como a glicólise.<sup>(18)</sup>

Houve grande expectativa em relação ao tratamento da obesidade com a descoberta da leptina e muitas pesquisas foram feitas a partir desta substância. Entretanto, os estudos em humanos verificaram que, quando são comparados obesos e não obesos (adultos e crianças), os obesos apresentam níveis séricos aumentados de leptina e esse aumento está diretamente proporcional à massa de tecido adiposo, sugerindo que esses indivíduos apresentem uma maior resistência a este hormônio.<sup>(17)</sup>

Estudo realizado na faixa etária pediátrica, que incluiu 1264 crianças obesas chinesas, demonstrou que crianças com níveis elevados de leptina apresentavam valores significativamente mais elevados das variáveis da SM, tais como: insulina, TG, *low density lipoproteins* (LDL), colesterol total, pressão arterial sistólica (PAS) e níveis baixos de HDL, quando comparadas com crianças obesas com nível normal deste peptídeo.<sup>(18)</sup>

A ghrelina é outro peptídeo importante. Descoberta em 1999, secretada principalmente pelas células do estômago, atua no sistema nervoso central, no centro da fome, estimulando o neuropeptídeo Y e sinalizando a necessidade de ingerir alimentos. A secreção da ghrelina é inibida principalmente pela leptina, interleucina-beta-1, hormônio do crescimento e dieta hiperlipídica.<sup>(17)</sup>

Estudos encontraram uma associação negativa entre a ghrelina circulante com a leptina, o índice de massa corpórea (IMC), o peso corporal, a insulina e a massa gorda, tendo baixas concentrações em indivíduos magros.<sup>(17)</sup>

De acordo com a distribuição da gordura corporal, a obesidade pode ser classificada em andróide (obesidade central) ou ginecóide (deposição de gordura no quadril ou na região inferior). Estudos prospectivos realizados nas últimas décadas demonstraram fortes evidências de que a obesidade central, se associada com dislipidemias, HAS, RI, diabetes *mellitus* tipo 2 e DHGNA, sendo os três primeiros componentes da SM ou síndrome X, o que pode aumentar o risco do desenvolvimento de DVC.<sup>(6)</sup>

A obesidade central e a hiperinsulinemia estão associados a um perfil trombogênico com concentração aumentada de fibrinogênio e do PAI-1, levando ao

aumento do risco de trombose nestes indivíduos e a um perfil inflamatório com níveis elevados de marcadores inflamatórios bem como a IL-6, o TNF $\alpha$  e a proteína C reativa (PCR).<sup>(19)</sup>

O tratamento da obesidade consta de uma dieta com restrição calórica, aumento da atividade física e apoio psicológico. Apesar de parecer simples, não é uma tarefa fácil, nem para os médicos, nem para a família, nem para os pacientes, pois é necessária uma modificação do estilo de vida, o que implica na alteração de hábitos alimentares e físicos.<sup>(20)</sup>

Nesse contexto, é necessário que a criança receba apoio e reforço social, por meio de mensagens positivas, para que ela possa melhorar sua autoestima e sentir-se mais segura de si mesma. É importante conhecer os hábitos alimentares da criança e sua família. A partir disso, pode-se detectar melhor o que provoca a obesidade da criança e planejar o tratamento adequado.<sup>(20)</sup>

## 2.2 Síndrome Metabólica

A SM, é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco para doença cardiovascular e diabetes *mellitus* tipo 2, usualmente relacionados à deposição de gordura central e a resistência à insulina. É importante destacar a associação com a DCV, que aumenta a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a cardiovascular em cerca de 2,5 vezes.<sup>(21)</sup>

Estudos epidemiológicos, como o de Bogalusa *Heart Study*, tem conduzido pesquisas sobre fatores de risco para DCV. Esse estudo mostrou que havia presença de aterosclerose na aorta e nas artérias coronarianas de crianças e adolescentes, sugerindo que a doença se inicia na infância, assim tais fatores de risco já estariam atuando desde a faixa etária pediátrica.<sup>(22)</sup>

A real prevalência da SM tem variação conforme os critérios utilizados e da população estudada. Um estudo realizado comparando a prevalência de síndrome metabólica utilizando os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) e da *Adult National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) mostrou resultados semelhantes. A prevalência da SM em adultos de acordo com o NCEP-ATP III foi de 15% na Europa e 24% nos Estados Unidos.<sup>(23)</sup>

Na faixa etária pediátrica, a mais recente análise do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) data de 1999 a 2002. Esse estudo

demonstrou uma prevalência da SM em 7,8% em crianças com sobrepeso e em 44% de adolescentes obesos<sup>(24)</sup>. Um estudo realizado em 6.700 crianças com idades entre cinco e dezessete anos demonstrou que 39% das crianças tinham SM. Entretanto, quando avaliaram apenas indivíduos com o IMC maior de 99%, este mesmo estudo demonstrou que a prevalência da SM aumentou para 59%. Recentemente, Lee e colaboradores relataram que a prevalência da SM variou de 24% a 51% em crianças obesas, dependendo do critério utilizado para o diagnóstico.<sup>(25)</sup>

Estudo realizado por Marilisa e colaboradores no hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), no período de 2000 a 2005, demonstrou prevalência de 40 % da SM, no grupo de pacientes adolescentes obesos.<sup>(26)</sup>

Nas últimas décadas, diversas organizações desenvolveram diferentes critérios para o diagnóstico da síndrome metabólica. A OMS preconiza como ponto principal na sua caracterização a presença de resistência à insulina ou alteração no metabolismo da glicose. De modo diferente, o NCEP-ATPIII considera um paciente portador da síndrome metabólica quando apresenta três ou mais das características demonstradas a Tabela 1.<sup>(27)</sup>

**Tabela 1.** Critérios diagnósticos para síndrome metabólica em adultos

---

Obesidade central
➤ Homens:cintura>102 cm
➤ Mulheres:cintura>88 cm
Glicemia de jejum: entre 110 e 126 mg/dL
Pressão arterial ≥ 130/80 mmHg
Triglicérides >150 mg/dL
HDL:
➤ Homens<110 mg/dL
➤ mulheres<50 mg/dL

---

HDL= *High Density Lipoproteins*.

Para o diagnóstico da SM em crianças e adolescentes, a I Diretriz Brasileira de Prevenção e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM, 2004) recomenda a utilização dos critérios estabelecidos pelo *National program's Adult Treatment Panel III* modificado, que apresenta algumas alterações do NCEP-ATP III e também incorpora o conceito de normalidade glicêmica entre 70 e 100 mg/dL. Baseado nestes critérios define-se SM a presença de três ou mais parâmetros especificados na Tabela 2.<sup>(26)</sup>

**Tabela 2.** Critérios diagnósticos para síndrome metabólica em crianças e adolescentes

- Obesidade: zIMC  $\geq 2$
- Glicemia de jejum:  $>110$  e  $<126$  mg/dl
- Pressão arterial: percentil  $>95$  para idade e sexo
- Triglicérides  $>110$  mg/dL
- HDL  $<40$  mg/dL

HDL= *High density lipoproteins*; zIMC= Escore z do índice de massa corporal.

A etiologia e a fisiopatologia da SM têm relação com fatores hereditários e adquiridos, alguns não totalmente esclarecidos, sendo comum à presença da RI. A hiperinsulinemia consequente seria, então, um dos responsáveis pelo desenvolvimento da HAS, intolerância à glicose e pela dislipidemia, que caracterizam a síndrome. Por sua vez, tudo indica que a RI tem como principal fator predisponente a presença de obesidade central, na qual a gordura visceral é mais sensível aos efeitos lipolíticos das catecolaminas do que aos efeitos antilipolíticos da insulina, comparativamente à gordura subcutânea.<sup>(28)</sup>

A adiposidade visceral mantém elevada a atividade da lipase hormônios sensíveis (LHS), mesmo na presença da ação antagônica da hiperinsulinemia. Nessas circunstâncias, o excesso de tecido adiposo e a atividade da LHS concorrem para um aumento considerável de ácidos graxos livres (AGL), acarretando menor sensibilidade dos tecidos periféricos à ação da insulina, principalmente na musculatura esquelética, com consequente desenvolvimento de hiperinsulinemia compensatória, a fim de manter a homeostase da glicemia. Esse excesso de ácidos graxos, que chegam ao fígado via circulação porta, reduz também a ação inibitória da insulina na gliconeogênese hepática, o que acarreta aumento da produção de glicose.

A redução simultânea na utilização periférica de glicose, poderá, após um determinado período, não ser mais compensada pela hiperinsulinemia, resultando em hiperglicemia, caracterizando, de acordo com a sua intensidade, os estágios de intolerância à glicose ou diabetes *mellitus* tipo 2.

A associação entre nível elevado de insulina sérica e acúmulo central de gordura (obesidade central) também tem sido descrita em crianças e adolescentes<sup>(29)</sup>. Na puberdade, a distribuição da gordura corporal entre os sexos é diferente. Nos meninos, ocorre um acúmulo de gordura das extremidades para o tronco; nas meninas, dá-se o inverso. A diferença decorre de modificações hormonais

relacionadas aos níveis de estrógeno e testosterona, respectivamente. Contudo, Moreno relatou que, o excesso de gordura em adolescentes é preferencialmente central e independe do gênero.<sup>(30)</sup>

A elevação da pressão arterial na SM teria relação com a RI, conforme foi demonstrado no estudo de Ferranni et al<sup>(31)</sup>, no qual indivíduos obesos e hipertensos tinham uma redução da sensibilidade à insulina.

Os mecanismos que podem explicar a relação da hiperinsulinemia com a HAS são: a reabsorção renal de sódio aumentada, a maior ativação do sistema nervoso simpático, a diminuição da atividade da enzima Na-K-ATPase, o aumento do acúmulo do cálcio celular e o estímulo dos fatores de crescimento.

A maior liberação de AGL na veia porta, verificada em indivíduos com obesidade central, parece também ter uma relação com a fisiopatologia da hipertensão ao inibir a ação do óxido nítrico; os AGL no sistema aumentam a pressão arterial, não somente pela vasoconstricção, mas também pela diminuição do reflexo de relaxamento vascular.<sup>(32)</sup>

A dislipidemia consiste em alterações no metabolismo das gorduras que pode repercutir sobre os níveis séricos das lipoproteínas, caracterizada por hipertrigliceridemia, HDL diminuído e valores do LDL com moderada elevação.

A hipertrigliceridemia tem relação com a excessiva oferta de AGL ao fígado e consequente superprodução de *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) as quais são ricas em triglicérides. A diminuição da concentração do HDL decorre do aumento da atividade da *Cholesterylester Transfer Protein* (CETP) intensificando, no plasma, a troca de ésteres de colesterol das HDL pelas triglicérides das VLDL, reduzindo assim o conteúdo de colesterol das partículas de HDL e, conseqüentemente, a concentração plasmática do HDL.

O valor do LDL é modulado também pela ação da CEPT, com aumento da troca de ésteres de colesterol pelos triglicérides das VLDL, o que diminui o conteúdo de colesterol das LDL e, portanto, a concentração plasmática do LDL. Por sua vez, a ação das lipases hepática e lipoprotéica sobre as partículas das LDL, hidrolisando as triglicérides, as transforma em partículas pequenas e mais densas de colesterol, ricas em apoproteína B (partículas do tipo B). Diante do exposto, entendemos porque este tipo de dislipidemia é chamado de aterogênica.<sup>(33, 34)</sup>

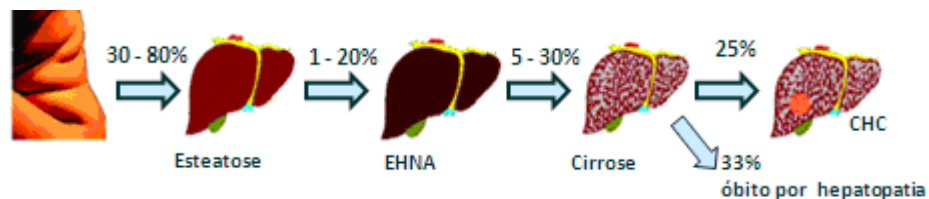
As células gordurosas concentradas na região abdominal estimulam um estado inflamatório crônico pela secreção de uma variedade de moléculas biologicamente

ativas, conhecidas como adipocitocinas: resistina, leptina e adiponectina<sup>(35, 36, 37)</sup>. Esse processo inflamatório pode ser identificado por níveis elevados de IL-6, TNF $\alpha$  e PCR. Além disso, encontram-se aumentadas as concentrações de fibrinogênio e do PAI-1, caracterizando a tendência prótrombótica desse processo.<sup>(38, 39)</sup>

Essas moléculas são determinantes da evolução do processo de aterogênese, atualmente aceito como um processo inflamatório crônico. Nesse particular, é importante conhecer que a presença desses indicadores já pode ser detectada em crianças e adolescentes com sobrepeso/obesidade. Assim, Ford e colaboradores<sup>(40)</sup> avaliaram 5.305 crianças e adolescentes entre seis e dezoito anos, e observaram níveis elevados de PCR em 24,2% dos meninos e 31,9% das meninas com IMC acima do percentil 95.

### 2.3. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

A DHGNA é a causa mais comum de doença crônica do fígado em adultos e crianças. Está fortemente associada à presença de obesidade e da síndrome metabólica, doenças com prevalências crescentes. Trata-se de uma doença hepática crônica que pode evoluir para EHNA, cirrose e hepatocarcinoma caso não haja tratamento adequado, como demonstrado na Figura 2.<sup>(41)</sup>



**Figura 2.** Associação da esteatose hepática com a obesidade e evolução para esteatohepatite, cirrose e hepatocarcinoma.  
EHNA = esteatohepatite não alcoólica; HCC=hepatocarcinoma.

O termo DHGNA abrange um amplo espectro de doenças existentes, não relacionadas ao uso de álcool, incluindo a esteatose hepática simples e esteatose macrovesicular em hepatócitos sem inflamação (fígado gorduroso) e a esteatohepatite, termo utilizado para designar um processo onde há acúmulo de gordura em hepatócitos com inflamação, fibrose e com ou sem cirrose, sendo considerada uma forma de evolução da DHGNA.<sup>(42)</sup>

A DHGNA pode ser dividida em dois grupos distintos:

- Primária: a doença está relacionada à obesidade e à resistência à insulina.
- Secundária: relacionada com outras causas específicas como o uso de medicações, desordens metabólicas, a cirurgia para tratamento de obesidade mórbida (*bypass* jejuno-ileal) e exposição às toxinas.<sup>(43)</sup>

A DHGNA primária está associada à presença de obesidade em 90% dos casos, diabetes *mellitus* (principalmente do tipo 2), dislipidemias, tendo como fator comum a presença de RI e a hiperinsulinemia. Estes são os principais fatores de riscos para o desenvolvimento da doença. Entretanto, estudos recentes revelam que a DHGNA pode acometer até 10% dos indivíduos não pertencentes a qualquer fator de risco.<sup>(44)</sup>

Ludwig e colaboradores, em 1980, foram os primeiros que descreveram a EHNA, ao analisar pacientes adultos que apresentavam quadro histológico semelhante ao da hepatite alcoólica sem história de ingestão de álcool. Eles observaram que a maioria era assintomática, notando-se alta prevalência em obesidade (90%).<sup>(42)</sup>

A prevalência real da DHGNA não é totalmente conhecida, pois a maioria dos estudos da DHGNA se baseia em populações selecionadas de pacientes com obesidade ou com diabetes *mellitus* tipo 2.

Na população geral, estima-se que nos Estados Unidos a prevalência DHGNA em pacientes adultos seja em torno de 20 a 30 % e 10% na faixa etária pediátrica.<sup>(45,46)</sup>

Schwimmer e colaboradores estudaram 954 autópsias de crianças na faixa etária de dois a dezenove anos e acharam alterações histopatológicas compatíveis com EHNA em 9,6% delas. Quando avaliaram apenas em crianças obesas a prevalência aumentou para 38%.<sup>(47)</sup>

Tominaga e colaboradores, utilizando exame de USG, examinaram 823 crianças obesas e não obesas, com faixa etária de quatro a doze anos, e encontraram uma prevalência de esteatose hepática em 2,6%.<sup>(48)</sup>

Kinugasa e colaboradores descreveram a presença significativa de EHNA em oito de 11 crianças obesas japonesas que fizeram biópsia hepática, por apresentarem aumento persistente das enzimas hepáticas e esteatose hepática.<sup>(49)</sup>

Estudos em adultos mostram uma maior prevalência da doença no sexo feminino. De modo diferente, em crianças há uma predominância no sexo masculino na proporção de 2:1. A maioria das crianças e adolescentes é diagnosticada entre

onze e catorze anos, o que implica dizer que o pico da puberdade coincide com o pico da hiperinsulinemia. Crianças hispânicas e asiáticas apresentam maior prevalência, maior gravidade da DHGNA e maiores níveis de transaminases quando comparadas com crianças de outras etnias.<sup>(50,, 67)</sup>

A DHGNA é considerada como uma manifestação hepática da SM. Um estudo recente em crianças demonstrou a prevalência da SM (utilizando os critérios do NCEP-ATPIII) em 66% das crianças com diagnóstico histopatológico de DHGNA. Destas 63% tinham hipertrigliceridemia, 45% tinham o HDL baixo, 40% tinham HAS e 10% tinham intolerância à glicose.<sup>(51,52,53)</sup>

Goessling e colaboradores realizaram um estudo acompanhando crianças por um período de vinte anos e observaram que o aumento da ALT (alanina aminotransferase) estava associado com o desenvolvimento da síndrome metabólica ao longo do seguimento.<sup>(54)</sup>

O aumento da circunferência abdominal é um marcador de gordura visceral e associa-se com o acúmulo de gordura nos hepatócitos, com o aumento da ALT e a inflamação hepática. Estudo realizado na faixa etária pediátrica demonstrou que o aumento de 1,0 cm no perímetro abdominal aumenta a chance de 1,9 vezes de desenvolver DHGNA em meninos e 2,08 em meninas.<sup>(51)</sup>

A fisiopatologia da DHGNA e da sua evolução para a EHNA, pode ser explicada pela teoria da dupla causa ou “duplo passos”.<sup>(42)</sup>

A teoria de dupla causa ou “duplo passos” considera a RI como condição inicial para o acúmulo de AGL e TG nos hepatócitos levando à esteatose e deixando o órgão sensível ao estresse oxidativo. Essa condição desencadeia a EHNA (“segundo passos”), caracterizado por estresse oxidativo, lesão mitocondrial e aumento de citocinas pró-inflamatórias. Essas alterações por sua vez promovem a apoptose dos hepatócitos, principal fator relacionado à progressão da DHGNA.<sup>(55)</sup>

Para compreender a esteatose hepática é preciso lembrar o metabolismo dos lipídeos. Em condições normais, o tecido adiposo sofre lipólise e libera AGL para a circulação. Os AGL vão para o fígado onde sofrem oxidação nas mitocôndrias, peroxissomos e microssomos ou são esterificados em triglicerídeos e exportados como VLDL. Para regular a liberação de AGL pelo tecido adiposo, a insulina libera o HLS interrompendo a lipólise.<sup>(56)</sup>

Em condições de RI, a insulina não inibe adequadamente o HLS, e a lipólise no tecido adiposo não é suprimida. Os ácidos graxos não esterificados liberados durante



a lipólise irão para o fígado onde serão reesterificados novamente em TG. Após esta etapa, os TG podem então ser armazenados em gotículas lipídicas dentro dos hepatócitos ou secretados no sangue como VLDL. Quando o limite de síntese e exportação de VLDL fica excessivo, os TG acumulam-se dentro dos hepatócitos resultando em esteatose.<sup>(57)</sup>

Os TG da dieta, por sua vez, na forma de quilomícrons remanescentes, são captados pelo fígado através da ApoB e da ApoE, liberando os AGL e aumentando o influxo deste no fígado. Havendo a combinação de hiperglicemia e hiperinsulinemia será estimulada a síntese de novos AGL (lipogênese) e redução da  $\beta$ -oxidação. Todos estes fatores contribuem para o desenvolvimento da esteatose hepática.<sup>(56)</sup>

Apesar da correlação existente entre a DHGNA e RI, e que o acúmulo hepático de lipídeos seja resultado da RI, ainda não está totalmente esclarecido se a RI provoca o acúmulo excessivo de TG no fígado ou se o próprio aumento do TG desempenha um papel causal no desenvolvimento da RI hepática ou sistêmica. Estudos recentes têm favorecido o conceito de que o acúmulo de lipídeos precede o estado de RI.<sup>(57)</sup>

Além do acúmulo de AGL nos hepatócitos, outra característica da primeira fase na DHGNA é a diminuição da secreção de adiponectinas pelo tecido adiposo, o que contribui para o desenvolvimento da esteatose. Esse hormônio tem papel importante no metabolismo dos lipídicos: diminui a lipólise extra-hepática, previne o acúmulo de lipídeos nos tecidos (incluindo o fígado), aumenta a oxidação dos ácidos graxos e diminui a lipogênese no tecido hepático. Obesos têm secreção reduzida de adiponectinas, além disso, estudos mostram que a incidência de diabetes mellitus tipo 2 é maior em indivíduos com baixo nível plasmáticos desse hormônio.<sup>(56)</sup>

O estágio inicial da DHGNA ou “primeiro passo” deixa o órgão suscetível ao estresse oxidativo. Essa condição desencadeia o “segundo passo” caracterizado por aumento do estresse oxidativo, lesão mitocondrial e produção de citocinas pró-inflamatórias, que promovem a inflamação (EHNA).<sup>(58)</sup>

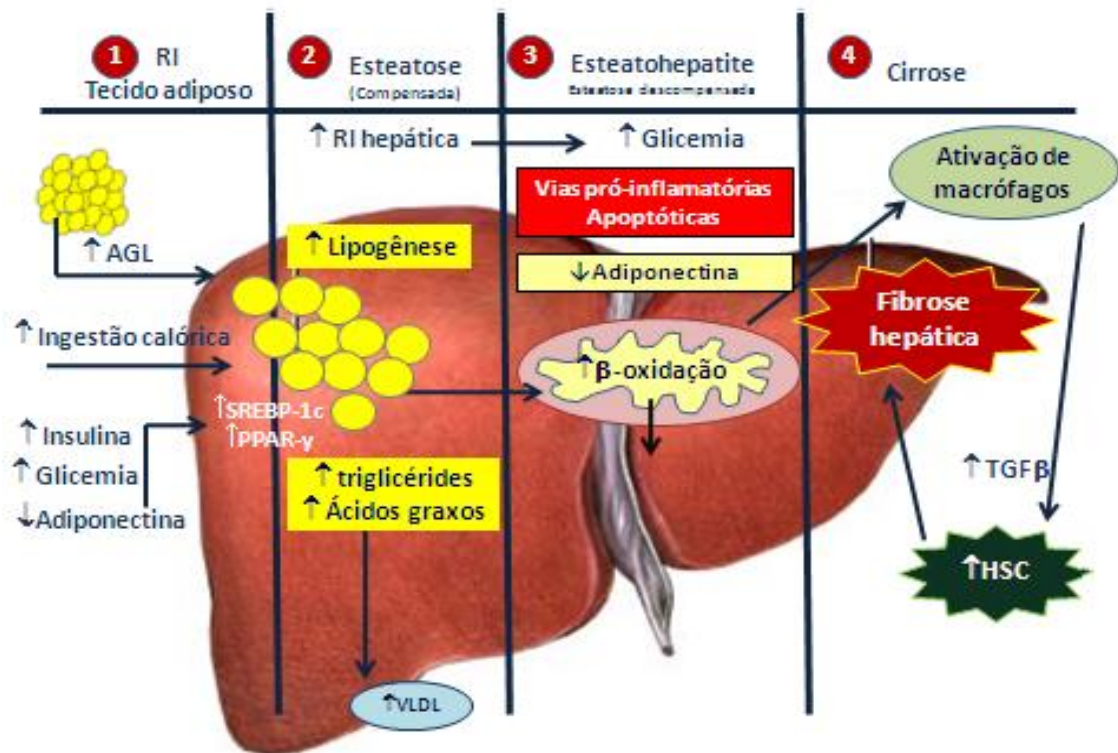
Durante o metabolismo normal, o organismo produz espécies reativas de oxigênio (EROs) que são causadoras de danos oxidativos aos tecidos em organismos vivos. Porém, certos antioxidantes podem proteger os tecidos contra esses danos. O estresse oxidativo se estabelece quando estas defesas intracelulares são insuficientes para detoxificar os EROs ou também quando há produção excessiva de EROs.<sup>(56)</sup>

O excessivo aporte de AGL no fígado pode promover aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias (TNF $\alpha$ ), esgotamento da oxidação mitocondrial e aumento da produção de EROs, bem como a ativação de outras vias de oxidação lipídica que geram, por sua vez, mais EROs, aumentando o estresse oxidativo hepático. Essa produção excessiva de EROs pode eventualmente prejudicar as defesas antioxidantes, promovendo a inflamação e morte dos hepatócitos.<sup>(56)</sup>

A maioria dos indivíduos com esteatose simples não desenvolve cirrose; na presença de esteatohepatite, o risco de progressão para fibrose avançada ou cirrose aumenta significativamente entre 30 e 50%.<sup>(56)</sup>

Outro mecanismo importante é pelo *Suppressors Of Cytokine Signaling* (SOCS) e pelo *Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c* (SREBP-1c), que são importantes para o metabolismo da gordura e regulação da glicose nos hepatócitos. Tanto a insulina quanto o SOCS regulam o SREBP-1 e provavelmente contribuem para a hipertrigliceridemia da DHGNA. O aumento da regulação do SOCS da insulina nos hepatócitos é potencialmente capaz de promover RI no fígado.<sup>(61)</sup>

As evidências atuais, tanto em estudos humanos como em modelo animais, apontam para uma peroxidação lipídica como evento desencadeante e que serviria de elo entre a esteatose e a esteato-hepatite. Assim, o potencial evolutivo dessa doença estaria associado á suscetibilidade individual de desencadear o estresse oxidativo, por meio de fatores ambientais ou a uma predisposição genética.<sup>(59, 60)</sup>



**Figura 3.** Fisiopatologia da Esteatose hepática e esteatohepatite .

RI = resistência à insulina; SREBP-1c = *Sterol Regulatory Element Binding Protein*; VLDL = *Very Low Density Lipoprotein*; TGFβ = *Transforming Grow Factor Beta*; PPARγ = *Peroxisome Proliferators Activated Receptor Gama*; HSC = Célula Estrelada Hepática.

- 1- Aumento da lipólise periférica em indivíduo com RI.
- 2- Acúmulo de triglicérideo no hepatócito.
- 3- Aumento do estresse oxidativo levando à esteatohepatite.
- 4- Morte dos hepatócitos e incapacidade de regeneração levando à fibrose hepática.

A maioria dos pacientes com DHGNA são assintomáticos e os sintomas, quando presentes, são inespecíficos, como dor abdominal discreta em quadrante superior direito ou dor abdominal difusa, mal-estar e fadiga. Comumente os casos são detectados acidentalmente por aumento das transaminases em exame de rotina ou por achados ultrassonográficos. <sup>(61)</sup>

Em geral os pacientes com DHGNA geralmente são: sobrepesos ou obesos têm circunferência abdominal aumentada e idade entre onze e treze anos. <sup>(62,63)</sup>

Ao exame físico pode ser detectada HAS, pois a maioria das crianças com DHGNA são obesas ou tem sobrepeso, apresentando características da SM. A hepatomegalia pode ser observada em cerca de 30 a 35%, e geralmente o fígado apresenta consistência normal. A esplenomegalia é um achado incomum. <sup>(61)</sup>

A acantose nigricans pode acometer até 30 a 50% dos pacientes portadores de DHGNA. Caracteriza-se por hiperqueratose (excesso de queratina) e

hiperpigmentação (lesões de cor cinza e engrossadas, que dão um aspecto verrugoso), embora possa ocorrer em qualquer local da superfície corpórea, a área mais atingida é a região posterior do pescoço, seguida pelas axilas, face lateral do pescoço, superfícies flexoras dos membros, região periumbilical, inframamária, mucosa oral ou mesmo, em casos raros, planta dos pés e palma das mãos. <sup>(61)</sup>

Em resumo, o fenótipo típico dos pacientes com DHGNA caracteriza-se por : pré-adolescentes obesos ou com sobrepeso, assintomático e com hiperlipidemia. Embora este seja o fenótipo mais comum, a DGHNA pode acometer em até 10% crianças com peso normal para idade e sexo. <sup>(61)</sup>

No diagnóstico laboratorial da DHGNA é comum encontrar o aumento discreto a moderado das transaminases; a ALT geralmente é maior que a AST (aspartato aminotransferase). A gamaglutamiltransferase (GGT) e a fosfatase alcalina (FA) geralmente são normais. A albumina, o *International Normalized Ratio* (INR) e as bilirrubinas não estão alterados, exceto se a doença evoluir para cirrose. Além disso, pode haver presença de autoanticorpos circulantes, principalmente do anticorpo anti-músculo liso (AAML), geralmente em títulos baixos. <sup>(61)</sup>

Estudo prospectivo realizado em 176 crianças com idades entre seis e dezessete anos, para identificar a relação clínica patológica da DHGNA em pediatria, demonstrou que o aumento da concentração sérica da AST, GGT e altos títulos de AAML eram fatores preditores de gravidade da EHNA. <sup>(64)</sup>

As Anormalidades metabólicas como hipertrigliceridemia, aumento do nível sérico da insulina de jejum e do *Homeostase Model Assesment* (HOMA IR) compatíveis com RI e euglicemia são comumente encontradas na DHGNA. A diminuição da adiponectina, embora seja característica, não faz parte dos critérios de diagnóstico da DHGNA sendo utilizada apenas para pesquisa. <sup>(61)</sup>

Para o diagnóstico da DHGNA, além dos achados característicos já descritos, devem ser excluídas outras doenças hepáticas que cursam com esteatose hepática e aumento das transaminases, como: doença de Wilson, hepatite B e C, hepatite autoimune e hemocromatose. <sup>(65)</sup>

Em relação ao diagnóstico por imagens há vários exames na literatura para detectar a esteatose hepática. A USG é o método mais utilizado no diagnóstico da esteatose hepática, apresentando uma sensibilidade que varia de 49% a 94%. As vantagens incluem baixo custo, praticidade, ausência de exposição à radiação. Embora seja sempre usado no diagnóstico inicial de gordura no fígado, não destinge a

DHGNA da EHNA, é um método operador dependente e a sensibilidade diminui por só detecta gordura hepática quando mais de 30% dos hepatócitos estão acometidos. <sup>(66)</sup>

Na USG a ecogênicidade do parênquima hepático é comparada com a ecogenicidade do parênquima do córtex renal, e as características ultrassonográficas de esteatose hepática incluem hiperecogênicidade e apagamento vascular intra hepático. <sup>(67)</sup>

A tomografia computadorizada é um método de maior acurácia que a USG com sensibilidade que varia de 54% a 93%. Porém pela radiação acentuada não é utilizada como rotina para avaliação de gordura no fígado em crianças. <sup>(68)</sup>

A ressonância nuclear magnética (RNM) pode detectar esteatose leve com até 1% a 2% dos hepatócitos acometidos, com sensibilidade de até 98%. O exame pode ser modificado por uma sequência de imagens de prótons para discriminar *spins* de água e gordura. Nesse caso há um aumento significativo da sensibilidade na avaliação do grau de esteatose, mas tem limitação no diagnóstico diferencial de DHGNA e EHNA além de apresentar um custo elevado. <sup>(68)</sup>

A elastografia transitória (ET) é um novo método não invasivo que tem sido proposto para avaliar a fibrose hepática, pela medida da elasticidade do parênquima <sup>(13)</sup>. Um probe transdutor de ultrassom é montado no eixo de um vibrador. Vibrações de média amplitude e baixa frequência (50Hz) são transmitidas por um transdutor, induzindo uma onda elástica que se propaga através dos tecidos.

O ultrassom é utilizado para medir a velocidade da onda, a qual é diretamente relacionada à elasticidade hepática. A ET mede a elasticidade hepática em um volume de um cilindro com 1,0cm de largura e 4,0cm de comprimento, entre 25mm e 65mm abaixo da superfície cutânea. Este volume é aproximadamente 100 vezes maior que a amostra da biópsia, e, conseqüentemente, mais representativo do parênquima hepático. Detecta fibrose, mas na presença de esteatose e obesidade o método fica limitado. <sup>(69)</sup>

A biópsia hepática é considerada o padrão ouro para o diagnóstico da EHNA, pois além de estabelecer o diagnóstico da EHNA, diferencia a DHGNA da EHNA, estadia o grau de fibrose e inflamação e possibilita o diagnóstico diferencial com outras hepatopatias crônicas. <sup>(61)</sup>

Por se tratar de um método invasivo, foram estabelecidos critérios diagnósticos para a indicação do exame histopatológico da DHGNA em crianças, demonstrado na Tabela 3. <sup>(70)</sup>

**Tabela 3.** Critérios diagnósticos para realização de biópsia hepática na DHGNA em pediatria

---

Idade < 10 anos
Hepatoesplenomegalia
ALT e AST muito elevada
Importante RI (detectada pelo HOMA-IR)
Presença de auto anticorpos não específicos
Suspeita de doença de Wilson, hepatite viral crônica ou deficiência de alfa-1 antitripsina
Desordem hipotalâmica
História familiar grave de DHGNA
Planejamento de intervenção farmacológica

---

Fonte: Kleiner DE; Brunt EM; van Natta M et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 41: 1313-1321.  
 ALT = Alanina Aminotransferase; AST = Aspartato Aminotransferase; RI = Resistência á Insulina; HOMA IR = *Homeostase Model Assesment*; DHGNA = Doença Heopática Gordurosa Não Alcoólica.

Nos adultos, a histologia clássica assemelha-se àquela encontrada na hepatite alcoólica, os achados clássicos são: Degeneração baloniforme de hepatócitos, corpúsculo de Mallory e infiltrado inflamatório de polimorfonucleares, inflamação e fibrose mais severa em zona perivenular e a fibrose mais frequentemente pericelular (Figura 4 e 5) sendo classificada como EHNA tipo 1 ou tipo adulto.<sup>(71)</sup>

Existem diferenças importantes nas características histopatológicas dos adultos, em relação à população infantil. Muitas crianças com EHNA apresentam Inflamação periportal, infiltrado inflamatório mononuclear, mínima balonização de hepatócitos e poucos corpúsculo de Mallory (Figura 6), caracterizando o quadro designado de EHNA tipo 2 ou tipo infantil como demonstrado na tabela 4.<sup>(71)</sup>

**Tabela 4.** Critérios histológicos EHNA

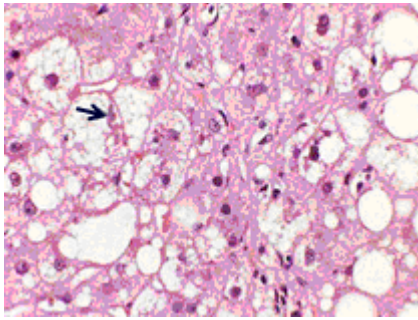
---

	Corpúsculo de Mallory	Degeneração baloniforme	Infiltrado mononuclear	Infiltrado de polimorfonuclear	Infiltrado periportal
EHNA tipo 1	x	x		x	
EHNA tipo 2			x		x

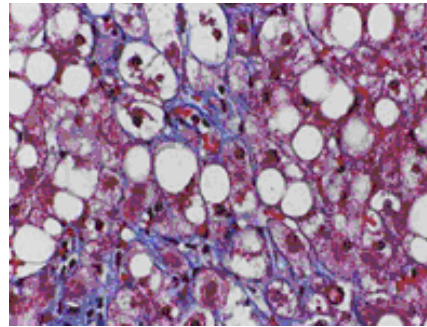
---

Fonte: E.A Roberts. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A “growing” problem? *Journal of Hepatology* .2007;46:1133-1142.

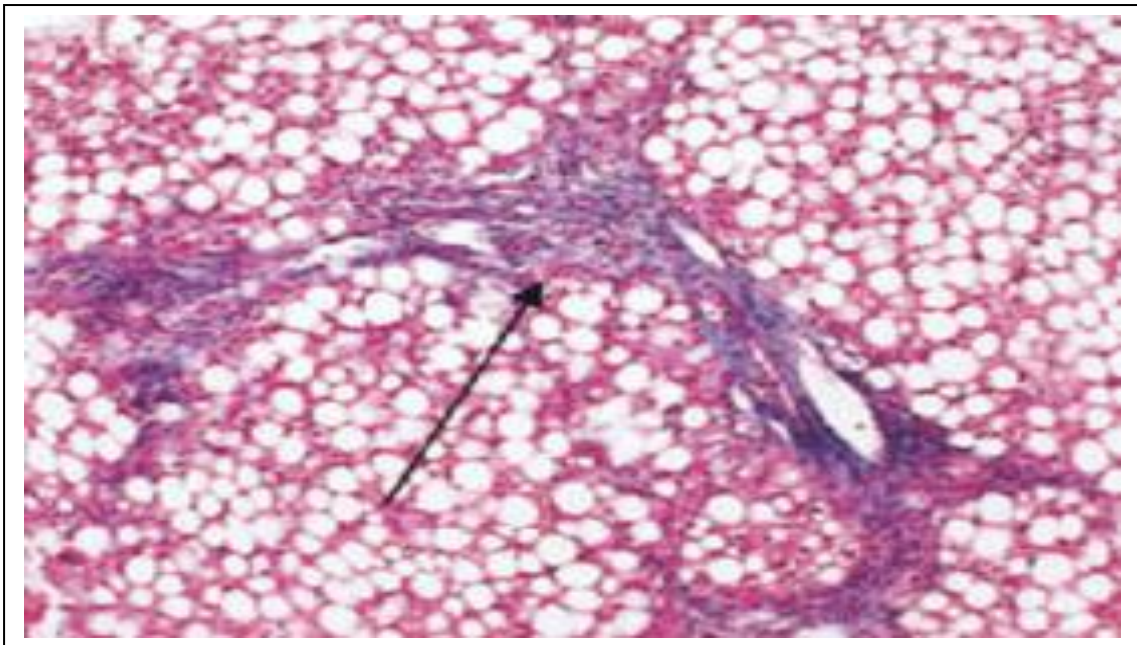
EHNA = Esteatohepatite.



**Figura 4.** Corpúsculo de Mallory e balonização de hepatócitos. Alterações vistas na EHNA tipo 1.



**Figura 5.** Fibrose pericelular. Alteração da EHNA tipo 1.



**Figura 6.** Fibrose portal e esteatose. Alterações vistas na EHNA tipo 2.

A classificação da EHNA em tipo1 e tipo2 apresenta algumas limitações. Estudos realizados têm mostrado que 17% das crianças têm EHNA tipo 1, e 51%, EHNA tipo2.<sup>(72)</sup>

Nobili e colaboradores realizaram estudos em crianças e demonstraram que a EHNA tipo1 estava presente em 2,4%; a tipo 2 em 28,6% e 58,4% dos pacientes apresentava um padrão de *overlap* (tipo1 e tipo2).<sup>(73)</sup>

Quando a lesão hepática está associada à obesidade, ao diabetes e/ou à hiperlipemia, a perda de peso gradual costuma refletir em melhora bioquímica e histológica.<sup>(74)</sup>

Em relação ao tratamento específico, várias modalidades já foram tentadas. É o caso de pesquisas utilizando clofibrato (anti-lipêmico), atorvastatina e genfibrozil (hipolipemiantes), ácido ursodeoxicólico (colerético e imunomodulador), betaína (hepatoprotetor), vitamina E e N-acetilcisteína (anti-oxidantes), mas que ainda estão em fase de estudo.<sup>(74)</sup>

Baseado no conhecimento da importância da resistência à insulina na etiopatogenia com a DHGNA, o estudo de drogas que reduzam a hiperinsulinemia torna-se tentador. Nesse sentido, o uso de biguanidas, particularmente a metformina, tem mostrados resultados promissores na faixa etária pediátrica em pacientes com RI e com faixa etária maior de 10 anos.<sup>(74)</sup>

O transplante hepático fica reservado para os casos de DHGNA com doença avançada, apesar do potencial risco de recidiva da DHGNA no fígado transplantado.<sup>(76,77)</sup>



### **3. OBJETIVOS**

#### 3.1. Objetivo Geral

- Avaliar a presença de esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso e sua associação com a resistência à insulina e a síndrome metabólica.

#### 3.2. Objetivos Específicos

- Verificar a prevalência de esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso.
- Verificar a prevalência da resistência à insulina e da síndrome metabólica em crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso.
- Avaliar se existe associação entre esteatose hepática, resistência à insulina e a síndrome metabólica.
- Avaliar se existem alterações clínicas e laboratoriais que indiquem a existência de esteatose hepática.
- Determinar se os pacientes portadores de esteatose hepática apresentam fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular.

## 4. CASUÍSTICA E METODOLOGIA

### 4.1. Desenho do Estudo

Transversal, analítico.

### 4.2. Casuística

O estudo foi realizado na cidade de Brasília, Distrito Federal (DF), na região Centro-Oeste brasileira, no Hospital de Base do DF (HBDF) que é o serviço terciário de referência da Secretaria de Estado de Saúde do DF para pacientes pediátricos, no período de janeiro a abril de 2010.

Critérios de Inclusão:

- Pacientes com idades entre cinco e dezoito anos acompanhados nos ambulatorios de referência;
- Presença de obesidade e sobrepeso;
- Entendimento e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Critérios de exclusão:

- O não preenchimento dos critérios de inclusão;
- Ingestão de bebidas alcoólicas superior a 20 gramas por semana;
- Pacientes com doenças hepáticas crônicas;
- Pacientes portadores de endocrinopatias conhecidas tais como diabetes *mellitus* tipo2 e hipotireoidismo;
- Pacientes portadores de síndromes genéticas como a síndrome de Prader Willi;
- Pacientes que estejam em uso de medicações hepatotóxicas.

Os pacientes selecionados foram encaminhados ao ambulatório de gastroenterologia pediátrica do HBDF, onde foram submetidos a uma avaliação clínica, laboratorial e ultrassonográfica.

#### 4.2.1. História clínica

Os pacientes foram submetidos a uma história clínica completa com enfoque especial :

- Aos principais sintomas clínicos.
- Hábitos de vida:
  1. Sedentarismo: determinado pela prática de atividade física, os pacientes referiam praticar atividade física nenhuma, 1, 2, 3 ou mais vezes por semana e foi considerado como prática regular de exercício quando os pacientes relatavam prática de esportes 3 ou mais vezes por semana;
  2. Tempo de tela, entre o computador, televisão e os jogos eletrônicos. Foi considerado prejudicial quando o paciente passa um tempo  $\geq 4$  horas de tela por dia.

#### 4.2.2. Antecedentes Familiares

No estudo presente, foi determinado o IMC dos genitores, por meio da relação do peso com o quadrado da altura de todas as crianças e adolescentes avaliados e classificados de acordo com os critérios da OMS de 2000 em:

- Normal:  $18,5 < \text{IMC} < 25$ ;
- Sobrepeso:  $25 \leq \text{IMC} < 30$ ;
- Obesidade:  $30 \leq \text{IMC} < 40$ ;
- Obesidade mórbida:  $\text{IMC} \geq 40$ .

#### 4.2.3. Medidas Antropométricas

##### 4.2.3.1. Estatura

A aferição da estatura foi realizada com o participante na posição ortostática e com os pés descalços. A altura foi mensurada com o estadiômetro fixo de parede de marca Tonelli® e o resultado expresso em cm (centímetros).

#### 4.2.3.2. Peso

A pesagem foi realizada com o paciente descalço e com roupas leves, em balança de marca Filizola®, com escala de precisão de 100gr (gramas) e capacidade de 150 quilogramas. O peso foi expresso em quilogramas (kg).

#### 4.2.3.3. Índice de Massa Corpórea

O IMC foi calculado dividindo-se o peso em kg pelo quadrado da altura em metros (m). Considerou-se obesidade quando o IMC apresentava-se maior que o percentil 95 para sexo e idade e o sobrepeso quando o percentil se encontra entre os percentis 85 e 95. <sup>(78)</sup> Os dados foram expressos em escore Z do índice de massa corporal (zIMC) para classificação do sobrepeso e obesidade utilizando o programa *Growth Analyser* com gráficos da *National Center for Health Statistic 2000 (NCHS)*.

#### 4.2.3.4. Circunferência Abdominal

A medida do perímetro abdominal foi realizada com fita métrica não elástica milimetrada, passando por uma linha imaginária situada na metade da distância entre a última costela e a crista ilíaca, no final de uma expiração normal.

O padrão de referência utilizado foi por distribuição em percentis da circunferência abdominal segundo gênero, raça e idade. Os valores acima do percentil 90 foram considerados aumentados, de acordo com Freedman e colaboradores (1999), <sup>(79)</sup> Tabela 1 do Anexo 1.

Os valores obtidos da circunferência abdominal foram expressos em escore Z da circunferência abdominal (z CA), calculado pelo programa *Growth Analyser*.

#### 4.2.4. Exame Físico

Foi realizado exame físico minucioso com ênfase especial à presença de hepatomegalia e acantose nigricans; esta foi classificada em leve, moderada e grave de acordo com a localização e extensão como apresentado na Tabela 2 do Anexo 2.

#### 4.2.4.1.Pressão Arterial

A pressão arterial foi aferida no braço direito, com a criança sentada, em repouso, com esfigmomanômetro da marca Tycos®, usando-se manguitos de tamanhos adequados para o paciente. O método empregado foi o auscultatório, com as pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) correspondendo às fases I e IV de korotkoff.

A hipertensão arterial foi definida a partir de valores de pressão arterial igual ou superior ao percentil 90 para idade, sexo e percentil de estatura confirmados em três ocasiões subsequentes.<sup>(80)</sup>

#### 4.2.4.2.Classificação do Estadio Puberal

O estadio puberal foi avaliado segundo critérios de Tanner.<sup>(81, 82)</sup> Os pacientes indicavam gravuras mais semelhantes ao seu estágio atual e após era realizada a avaliação médica na presença dos pais ou responsáveis, com a criança deitada em maca apropriada e em ambiente com privacidade adequada.

#### 4.2.5 Análise Laboratorial

A análise laboratorial foi realizada no laboratório do HBDF, onde foram coletadas amostras de sangue por punção venosa periférica pela manhã após um jejum de 12 horas para realização dos seguintes exames:

- Hemograma completo( série vermelha, série branca e plaquetas): colhido sangue total com ácido diamino etileno tetra acético (EDTA), por sistema automatizado no laboratório do hospital, onde estava sendo realizado o estudo, usando valores de referência para faixa etária pediátrica.<sup>(83)</sup>
- PCR ultra-sensível: realizado no soro do paciente pelo método de quimioluminescência, utilizando valores de referência até 0,3mg/dl.
- Glicemia de jejum: foi realizada pelo método colorimétrico enzimático, adotando valores de referência de 70 a 100mg/dl como glicemia normal, 101 a 125mg/dl como intolerância à glicose em jejum e maior que 126mg/dl como diabetes *mellitus*.

- Insulinemia basal: foi utilizado o método da quimioluminescência, com valor de referência inferior a 29,1mUI/ml.
- Uréia: realizada pelo método colorimétrico enzimático, com valores de referência de 10 a 40mg/dl.
- Creatinina: foi utilizado o método colorimétrico, adotando valores de referência de 0,6 a 1,1mg/dl.
- Ácido úrico colhido pelo método colorimétrico e com valores de referência para o sexo masculino de 3,5 a 7,7mg/dl e para o sexo feminino de 2,6 a 6,5mg/dl.
- Colesterol total, LDL, HDL, VLDL e TG: foram utilizados o método colorimétrico enzimático utilizando valores de referências de acordo com a I Diretriz Brasileira sobre prevenção de aterosclerose em crianças e adolescentes de 2005; (Anexo 3).
- AST e ALT: foi realizada pelo método cinético otimizado U.V, utilizando valores de referências de 15 a 40mg/dl para o sexo masculino e 13 a 35mg/dl para o sexo feminino para AST e de 10 a 40mg/dl para o sexo masculino e 7 a 35mg/dl para o sexo feminino da ALT.
- GGT: foi realizado pelo método cinético colorimétrico adotando valores de referência de 2 a 30mg/dl para homens e 1 a 24mg/dl para mulheres.
- FA: foi obtida pela técnica de imunoensaio por captura utilizando valor de referência até 600U/L para a faixa etária pediátrica.
- TAP: foi realizado pelo método coágulo métrico automatizado com plasma citrado, o valor de referência adotado do TAP foi de 70 a 100% e da *International Normalized Ratio* (INR) foi de 0,89 a 1,28.
- Eletroforese de proteínas: foi utilizado o método de eletroforese em gel de agarose adotando valores de referência para proteína total de 6,40 a 8,3g/dl, para albumina de 3,40 a 5,20g/dl, alfa1 de 0,13 a 0,30g/dl, alfa2 de 0,53 a 1,11g/dl, globulina de 0,67 a 1,66g/dl e a relação albumina e globulina de 1,12 a 1,88g/dl.
- Bilirrubinas totais e frações: foi utilizado o método colorimétrico considerando como valores de referência para bilirrubina total até 1,2mg/dl, para bilirrubina direta até 0,40mg/dl e bilirrubina indireta até 0,080mg/dl.
- Homônios tireoidianos *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) e T4 livre (tetraiodotironina livre): foram dosados pelo método da quimioluminescência,

adotando como valor de referência do TSH de 0,35 a 5,50mUI/mL e para o T4 livre de 0,70 a 1,80mg/dl.

A presença de outras doenças hepáticas foi avaliada por meio dos seguintes exames:

- Doença de Wilson, com a mensuração da celuroplasma realizada pelo método de imunoturbidimetria com valores de referência de 20 a 50mg/dl.
- Hepatites virais: pela realização de sorologias para hepatite B por meio da dosagem do antígeno de superfície do vírus B (HBsAg) e do anticorpo contra o antígeno do core do vírus da hepatite B (anti-HBC) e para a hepatite C foi realizada a dosagem do anticorpo contra o vírus da hepatite C (anticorpo anti-HCV), ambos realizados pelo método de eletroquimioluminescência e tendo negativo como valor de referência.
- Hepatite auto imune foi excluída pelas dosagens de auto anticorpos circulantes: anticorpos antinucleares (AAN), anticorpo antifração microssomal fígado/rim (AAML) e o anticorpo antifração microssomal fígado/rim (AAMRF), que foram pesquisados pela técnica de imunofluorescência indireta (IFI), tendo como valores positivos e negativos.
- Hemocromatose foi realizado dosagem sérica da ferritina (realizada pelo método da quimioluminescência apresentando valores de referência de 20 a 140nanog/ml).

#### 4.2.6. Resistência à Insulina

O diagnóstico da resistência à insulina foi obtido pela relação da glicemia de jejum/insulinemia de jejum(G/I), sendo considerada RI quando este valor apresentar-se menor que sete<sup>(84)</sup> como demonstrado no Anexo 4 e pelo HOMA-IR obtida pela equação do produto da glicemia pela insulina e dividido por 22,5, tendo como valor de referência normal HOMA IR >2,5. Equação proposta por Matheus e Colaboradores:<sup>(85)</sup>

$$\text{HOMA (IR)} = \text{Glicemia de jejum (mg/ dl)} \times \text{insulina de jejum (uUm)} / 22,5$$

#### 4.2.7. Dislipidemia

O diagnóstico de dislipidemia foi considerado quando a criança apresentava hipertrigliceridemia, baixa concentração plasmática de HDL colesterol, aumento do LDL de acordo com a I Diretriz Brasileira sobre prevenção de aterosclerose em crianças e adolescentes de 2005. <sup>(86)</sup> (Tabela 3 do Anexo 3).

#### 4.2.8. Síndrome Metabólica

Para o diagnóstico de SM em crianças e adolescentes utilizamos os critérios do NECEP – ATP III modificado<sup>(26)</sup>, que inclui a presença de três ou mais critérios dos seguintes parâmetros demonstrados na Tabela 5.<sup>(87)</sup> Para o diagnóstico da obesidade utilizamos o escore zIMC.

**Tabela 2** – Critérios diagnósticos para síndrome metabólica em crianças e adolescentes

- 
- Obesidade: zIMC  $\geq 2$
  - Glicemia de jejum: entre 110 e 126 mg/dl
  - Pressão arterial: percentil  $>95$  para idade e sexo
  - Triglicérides  $>110$  mg/dl
  - HDL  $<40$  mg/dl
- 

HDL: *High Density Lipoproteins*; zIMC: Escore z do IMC

#### 4.2.9. Exame de Imagem (ultrassonografia)

O exame de USG abdominal foi utilizado para detecção da esteatose hepática com o aparelho ALOKA SSD 1700, com Doppler colorido usando transdutor com frequência de 5 a 7MHZ por um único examinador.

O diagnóstico de esteatose hepática foi considerado por meio da comparação da ecogenicidade do parênquima hepático com o córtex renal, estando este mais hiperecogênico em relação ao rim adjacente, de acordo com o grau de esteatose e a visualização dos vasos intra hepáticos. Realizamos a graduação da esteatose hepática em três níveis. <sup>(88)</sup>

- Leve (grau 1): Aumento discreto, difuso, da ecogenicidade hepática;



- Moderado (grau 2): Aumento moderado da ecogenicidade hepática com certa dificuldade na visualização dos vasos sanguíneos intra-hepáticos;
- Grave (grau 3): Aumento acentuado da ecogenicidade hepática, pouca penetração na parte posterior do fígado e dificuldade ou não visualização dos vasos hepáticos.

#### 4.2.10. Análise Estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para testar a distribuição das variáveis quantitativas. Para comparar 2 grupos, utilizamos o teste t de student para amostras independentes e, quando a distribuição das variáveis foi não-paramétrica, utilizamos o teste de Mann-Whitney.

Para comparar mais de 2 grupos, utilizamos a análise de variância (ANOVA) e, quando necessário, o pós-teste de Tukey. Para comparar mais de 2 grupos cujas variáveis apresentaram distribuição não-paramétrica, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis e, quando necessário, a comparação emparelhada foi feita pelo teste de Mann-Whitney.

O teste do qui-quadrado, e quando necessário, o teste exato de Fisher, foram utilizados para testar a associação das variáveis qualitativas.

A correlação de Pearson e a regressão exponencial foram utilizadas para descrever a curva que melhor descrevia a associação das variáveis zIMC e zCA e HOMA e insulina/glicose, respectivamente.

Todas as análises foram realizadas utilizando-se o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) 13.0 (Chicago, IL, EUA) e o nível de significância estabelecido foi de 5%.

## 5. RESULTADOS

No presente estudo foram incluídos 104 pacientes. Destes 14 pacientes foram excluídos (2 por apresentarem diagnóstico de hipotireoidismo durante a investigação laboratorial e 12 por terem desistido do estudo e não terem realizado os exames necessários para a análise).

Dos 90 pacientes que permaneceram no estudo, todos tinham idades entre cinco e dezesseis anos, com média de 10,1 anos, sendo 33 (36,7%) do sexo feminino e 57 (63,3%) do sexo masculino.

O estadiamento puberal dos pacientes mostrou que 40 (44,4%) pacientes eram pré-púberes e 50 (55,5%) púberes, segundo a classificação de Tanner et al. <sup>(81, 82)</sup>

Dos 90 pacientes incluídos, 36 (40%) apresentavam sobrepeso e 54 (60%) eram obesos de acordo com o critério adotado.

No exame físico a hepatomegalia foi detectada em 29 (32,2%) pacientes e 76 (84,4%) crianças apresentaram acantose nigricans. (Tabela 5).

**Tabela 5.** Características físicas e antropométricas das crianças e adolescentes analisados

<b>Variáveis</b>	<b>Valor</b>
<b>Idade (anos)</b>	10,01 ± 2,59
<b>Sexo</b>	
Feminino n (%)	33 (36,7)
Masculino n (%)	57 (63,3)
<b>Estadio puberal</b>	
Pré-púbere (%)	40 (44,4)
Púbere (%)	50 (55,5)
<b>Peso ao nascimento (kg)</b>	3,26 ± 0,57
<b>zIMC</b>	
Sobrepeso (%)	36 (40)
Obesidade (%)	54 (60)
<b>Circunferência abdominal (cm)</b>	86,90 ± 12,14
<b>Pressão Arterial</b>	
Pressão sistólica (mmHg)	114,70 ± 25,42

Pressão diastólica (mmHg)	73,09 ± 17,12
<b>Hepatomegalia</b>	
Sim n (%)	29 (32,2)
Não n (%)	61 (67,8)
<b>Acantose nigricans</b>	
Sim n (%)	76 (84,4)
Não n (%)	14 (15,6)

zIMC = escore Z do índice de massa corporal. As variáveis quantitativas estão apresentadas a forma de média ± desvio-padrão. As variáveis qualitativas estão apresentadas na forma de frequência relativa (frequência percentual).

As principais manifestações clínicas dos pacientes avaliados foram: dor abdominal em 52 (57,7%), seguida de fadiga em 44 (48,8%) e irritabilidade em 40 (45,5%) pacientes. O distúrbio do sono esteve presente em 27 (30,7%) dos pacientes avaliados. (Tabela6)

**Tabela 6.** Estatística descritiva dos sintomas relatados pelos pacientes estudados

Variáveis	n (%)
Dor abdominal	52(57,7)
Fadiga	44 (48,8)
Irritabilidade	40 (45,5)
Dificuldade de concentração	37 (42)
Cefaléia	34 (38,6)
Distúrbio do sono	27 (30,7)
Tristeza	26 (29,5)
Dor óssea	18 (20,5)
Distensão abdominal	17 (19,3)
Câimbras	15 (17)
Náuseas	11 (12,5)
Diarréia	6 (6,8)

N = número de pacientes em%.

Em relação aos antecedentes familiares, o IMC dos genitores foi normal em 31 (34,8%), alterado em 59 (65,5%); desses 30 (33,7%) tiveram diagnóstico de sobrepeso, 27 (30,3%) de obesidade e 2 (1,2%) foram classificados como portadores de obesidade mórbida. Em relação às genitoras 26 (29,2%) tiveram o IMC normal,

37(41,6%) foram classificadas com portadoras de sobrepeso, 22 (24,7%) como obesas e 5 (4,5%) como portadora de obesidade mórbida.

A história familiar de obesidade esteve presente em 77 (85,6%). Dos 90 pacientes 29 (32,2%) realizavam pratica de atividades físicas e 61 (67,8%) dos pacientes relatavam não praticar nenhum tipo de esportes.

Mais da metade dos pacientes 47 (52,2%) referiam passar um tempo de tela  $\geq 4$  ( tela do computador ou da televisão. (Tabela 7).

**Tabela 7.** Estatística descritiva dos antecedentes familiares e hábitos de vida dos pacientes estudados

<b>Variáveis</b>	<b>n (%)</b>
<b>IMC dos pais</b>	
Normal	31 (34,8)
Sobrepeso	30 (33,7)
Obesidade	27 (30,3)
Mórbido	2 (1,2)
<b>IMC das mães</b>	
Normal	26 (29,2)
Sobrepeso	37 (41,6)
Obesidade	22 (24,7)
Mórbido	5 (4,5)
<b>História familiar de obesidade</b>	
Sim	77 (85,6)
Não	13 (14,4)
<b>Prática de esportes das crianças e adolescentes</b>	
Sim	29 (32,2)
Não	61 (67,8)
<b>Tempo de Tela pelas crianças e adolescentes</b>	
< 4 horas	43 (47,8)
$\geq 4$ horas	47 (52,2)

IMC = Índice de Massa Corporal.

A comparação entre o grupo de obesos e sobrepeso em relação às características metabólicas não apresentou diferença estatística significativa, entretanto, apresentou diferenças significantes ( $p < 0,05$ ) em relação às características físicas do peso, IMC, zIMC, perímetro abdominal e zCA, sendo maior no grupo dos pacientes obesos. (Tabela 8)

**Tabela 8.** Comparação das médias das variáveis contínuas clínicas e metabólicas entre os grupos de crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso

Variáveis	Sobrepeso		Obesos		p-Valor
	Média±DP	Mediana (1Q – 3Q)	Média±DP	Mediana (1Q – 3Q)	
Idade (anos)	10,4±2,6	10,5 (9-12)	9,7±2,56	10 (8-12)	0,394*
Peso (kg)	53,9±16,5	51 (42,7-66,7)	62,8±20,0	62,6 (47,3-76,3)	0,03
Estatura (m)	1,46±0,14	1,47 (1,38-1,56)	1,44±0,15	1,45 (1,33-1,55)	0,378*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,3±3,3	24,2 (22,8-26,7)	28,7±4,5	28,1 (25,7-31,1)	<0,0001
zIMC	1,78±0,19	1,82 (1,64-1,93)	2,35±0,27	2,26 (2,17-2,53)	<0,0001
Perímetro abdominal (cm)	83,5±10,4	81,5 (77-91,7)	89,3±12,7	89,7 (81,5-100)	0,025
zCA	2,47±0,42	2,59 (1,64-1,93)	2,89±0,46	2,93 (2,68-3,26)	<0,0001*
PAS (mmHg)	112,5±26,1	110 (90-131,5)	115,6±25,1	118,5(100-130)	0,567
PAD (mmHg)	71,9±14,5	71,5 (60-86)	73,6±18,6	70,5 (60,7-88,5)	0,644
HDL	40,91±7,8	40 (35,2-46,7)	41,0±8,5	41 (35-46)	0,938
Triglicerídeos	117±93,1	82 (68-129,5)	117,8±64	100 (70,5-141,2)	0,317*
Glicemia	86,2±11,1	85 (77,5-93,7)	87,9±11,8	90 (79,7-94)	0,474
Insulina	14,5±9,07	12,2 (8,5-18,1)	21,1±30,6	11,2 (6,17-24,3)	0,951*
HOMA	3,15±2,37	2,36 (1,66-3,68)	4,66±6,71	2,24 (1,37-5,17)	0,847*

IMC = Índice de Massa Corporal; zIMC = escore Z do índice de massa corporal; zCA = escore Z da circunferência abdominal; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; HDL = *high density lipoprotein*; HOMA = *homeostase model assesment*; DP = desvio-padrão; 1Q = primeiro quartil; 3Q = terceiro quartil; \*teste de Mann-Whitney.

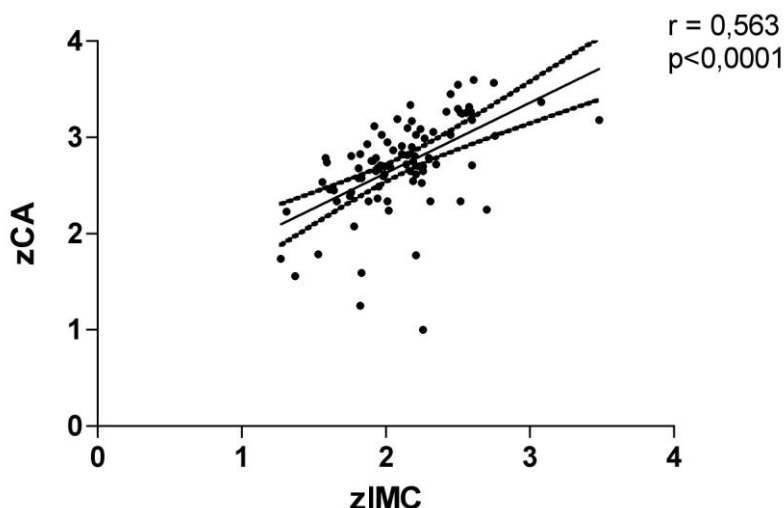
A prevalência de obesidade foi maior no sexo masculino quando comparado ao sexo feminino (0,045). (Tabela 9).

**Tabela 9.** Prevalência de sobrepeso e obesidade em relação ao sexo

	Sobrepeso	Obeso	p-Valor	OR	IC 95%
Feminino	18	15	0,045	2,6	1,07 – 6,29
Masculino	18	39			

OR = odds ratio. IC 95% = intervalo de confiança de 95%.

Houve correlação estatisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) entre o zIMC com o zCA . (Figura 7).



**Figura 7.** Correlação entre o escore z do índice da massa corpórea e o escore z da circunferência abdominal nos paciente obeso e com sobrepeso.

Dos 90 pacientes avaliados 56 (62,2%) tiveram a pressão sistólica  $\geq$  P90 e 36 (40,0%) pressão diastólica  $\geq$  P90 para idade, sexo e estatura. (Tabelas 10 e 11).

**Tabela 10.** Classificação da pressão sistólica de acordo com os percentis

Pressão sistólica	n	%
P50	34	37,7
P90	24	26,6
P95	4	4,4
P99	6	6,6
Maior que o P99	22	24,4
Total	90	100

N = número de pacientes; P = percentil.

**Tabela 11.** Classificação da pressão diastólica de acordo com o percentis

Pressão diastólica	n	%
P50	37	41,1
P90	23	25,5
P95	7	7,8
P99	6	6,7
Maior de 99	17	18,9
total	90	100

N = número de pacientes; P = percentil.

Para a análise das variáveis do estudo, as crianças foram divididas em quatro grupos: sobrepeso pré-púbere, sobrepeso púbere, obeso pré-púbere e obeso púbere, devido ao fato do estudo possuir crianças em diferentes faixas etárias.

Para análise das variáveis metabólicas foi utilizado valores de média e mediana. A média de PAS foi maior ( $P < 0,05$ ) no grupo de obesos púberes e sobrepeso púberes quando comparada com sobrepeso pré-púberes respectivamente. (Tabela 12).

Em relação aos valores da mediana, o zCA teve significância estatística quando comparado o grupo dos obesos púberes em relação ao sobrepeso pré-púberes. Houve também significância estatística na comparação do grupo de obesos pré-púberes com o sobrepeso pré-púberes. O índice de HOMA foi maior ( $p < 0,05$ ) no grupo de obesos púberes em relação ao sobrepeso pré-púberes. (Tabela 13).

**Tabela 12.** Valores de médias das variáveis em crianças e adolescentes com sobrepeso pré-púberes, sobrepeso púberes, obeso pré-púberes e obeso púberes

Variáveis	Sobrepeso + pré-púberes	Sobrepeso + púberes	Obeso + pré-púberes	Obeso + púberes
PAS (mmHg)	96,54±18,56*#	121,57±25,7	110,93±18,09	120,44±30,16
PAD (mmHg)	65,15±14,1	75,74±13,68	70,52±16,39	76,74±20,54
Colesterol total	181,69±31,54	157,08±41,16	165,44±46,93	161,4±40,04
HDL	41,3±6,39	40,69±8,67	43,81±8,44	38,29±7,97
LDL	109,62±26,47	93,45±38,4	103,26±30,94	99,29±40,58
Glicemia	82,69±5,76	88,17±12,94	88,25±14,17	87,7±9,19

Os valores são apresentados na forma de média±desvio-padrão. \* $p < 0,05$  comparado ao grupo sobrepeso púberes; # $p < 0,05$  comparado ao grupo obeso púberes.

PAS = Pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; HDL = *High Density Liproteins* ; LDL = *Low Density Lipoproteins*.

**Tabela 13.** Valores de medianas das variáveis em crianças e adolescentes com sobrepeso pré-púberes, sobrepeso púberes, obeso pré-púberes e obeso púberes.

Variáveis	Sobrepeso + pré-púberes	Sobrepeso + púberes	Obeso + pré-púberes	Obeso + púberes
zCA	2,67 (2,35 – 2,77)*#	2,58 (2,34 2,70)##,**	2,9 (2,54 – 3,26)	2,95 (2,71 – 3,26)
Triglicerídeos	108 (74 – 256)	81 (64 – 116)	88 (66 – 130)	130 (80 – 155)
Insulina	8,5 (3,65 – 13,6)*,**	13 (10,7 – 25) ##,**	7,2 (4,9 – 11,3)	23 (9,8 – 26,5)
HOMA	1,91 (0,76 – 2,69)‡#	2,9 (2,1 – 4,08)##	1,64 (1,01 – 2,3)**	4,5 (2 – 5,75)

Valores apresentados na forma de mediana (primeiro quartil – terceiro quartil). \* $p < 0,05$  comparado ao grupo obeso pré-púberes; # $p < 0,01$  comparado ao grupo obeso púberes; ## $p < 0,01$  comparado ao grupo obeso pré-púberes; \*\* $p < 0,0001$  comparado ao grupo obeso púberes; ‡ $p < 0,005$  comparado ao grupo sobrepeso púberes. zCA = escore z da circunferência abdominal; HOMA = *homeostase model assesment*.

Em relação aos exames laboratoriais, foi observado que dos 90 pacientes avaliados, 13 (14,4%) apresentaram nível elevado de ALT; 5 (5,5%) de AST; 17 (18,8%) de GGT e 10 (11,2%) apresentaram aumento da FA. As dosagens da bilirrubina total e frações, a albumina e o INR foram normais em todos os pacientes analisados.

A relação glicose/insulina foi < 7 em 45 (50%) e o índice de HOMA IR foi >2,5 em 45 (50%) dos pacientes. (Tabela 14).

**Tabela 14.** Descrição dos exames laboratoriais dos pacientes analisados

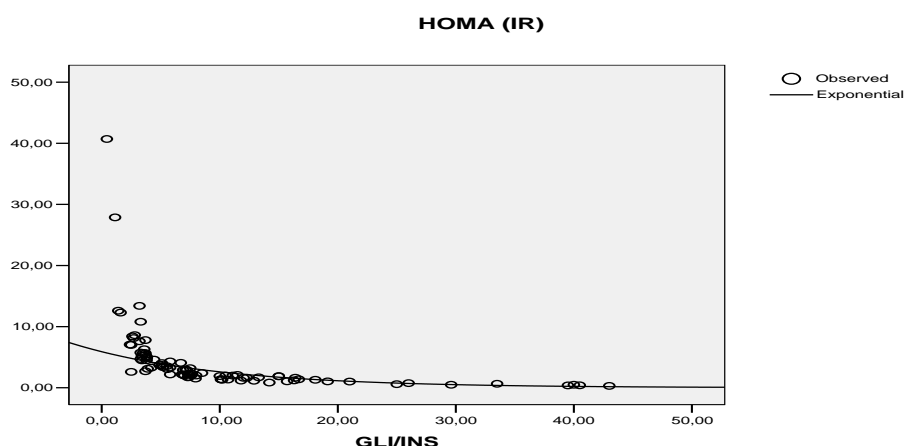
<b>Variáveis</b>	
<b>Função hepática</b>	
ALT	
Normal n (%)	77 (85,6)
1,5 vezes aumentada n (%)	4 (4,4)
2 vezes aumentada n (%)	6 (6,7)
3 vezes aumentada n (%)	3 (3,3)
AST	
Normal n (%)	85 (94,4)
1,5 vezes aumentada n (%)	3 (3,3)
2 vezes aumentada n (%)	1 (1,1)
3 vezes aumentada n (%)	1 (1,1)
GGT	
Normal n (%)	73 (81,1)
1,5 vezes aumentada n (%)	13 (14,4)
2 vezes aumentada n (%)	3 (3,3)
3 vezes aumentada n (%)	1 (1,1)
FA	
Normal n (%)	79 (88,8)
1,5 vezes aumentada n (%)	8 (9)
3 vezes aumentada n (%)	2 (2,2)
BD	0,13 ± 0,09
INR	1,09 ± 0,15
Albumina	4,42 ± 0,43
<b>Perfil lipídico</b>	
Colesterol total (mg/dl)	164,44 ± 41,53
HDL (mg/dl)	41 ± 8,25
LDL (mg/dl)	100,48 ± 35,21
VLDL (mg/dl)	23,84 ± 14,71
Triglicerídeo	117,52 ± 76,53
<b>Acido úrico</b>	0,17 ± 0,74
<b>Metabolismo dos carboidratos</b>	
Glicemia	87,26 ± 11,52
Insulina	18,59 ± 24,54
Glicemia/insulina	9,76 ± 9,19
G/I <7 n (%)	45(50)
G/I >7 n (%)	45(50)
HOMA IR	
>2,5 n (%)	45(50)
<2,5 n (%)	45(50)

ALT = alanina transaminase; AST = aspartato transaminase; GGT = gamaglutamiltransaminase; FA = fosfatase alcalina; BD = Bilirrubina direta; INR = *international normalized ratio*; HDL = *high density lipoproteins*; LDL = *low density lipoproteins*; VLDL = *very low density lipoprotein*. As variáveis quantitativas estão apresentadas à forma de média ± desvio-padrão. As variáveis qualitativas estão apresentadas na forma de frequência relativa (frequência percentual).

Considerando que a RI foi diagnosticada pela relação da G/I e o índice de HOMA IR, houve neste estudo correlação positiva ( $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,695$ ) entre estas duas variáveis e esta associação pode ser explicada pela seguinte função matemática:



HOMA = 5,89. (GLICOSE/INSULINA)<sup>-0.082</sup>, demonstrada pela equação exponencial (p<0,001; R<sup>2</sup>=0,695) conforme ilustrado na Figura 8.



**Figura 8.** Correlação da G/I e o HOMA (IR). Quanto maior o valor do HOMA menor o valor da relação G/I. No presente estudo todos os pacientes que foram diagnosticados para RI pela relação G/I apresentaram também o HOMA alterado.

No presente estudo, houve associação da RI com a presença da acantose nigricans (p=0,003), conforme demonstrado na Tabela 15.

**Tabela 15.** Associação da resistência à insulina com a presença de acantose nigricans nos pacientes obesos e com sobrepeso

		Resistência à insulina		OR (IC95%)	p
		Presente	Ausente		
Acantose Nigricans	Presente	44	32	8,25(1,72-39,44)	0,003
	Ausente	2	12		

OR = odds ratio; IC 95% = intervalo de confiança de 95%.

Em relação aos exames laboratoriais a RI teve associação estatística significativa com a alteração do PCR (p=0,006) e com o aumento da GGT (0,006) nos pacientes estudados. (Tabela 16).

**Tabela 16.** Análise estatística da associação da resistência à insulina com exames laboratoriais dos pacientes obesos e com sobrepeso

variáveis		Resistência à insulina		OR	p valor
		Presente	Ausente		
PCR	Normal	16	28	3,28(1,38-7,78)	0,006
	Alterada	30	16		
ALT	normal	38	39	1,6(0,49-5,47)	0,052
	Alterada	8	5		
AST	normal	44	41	0,62(0,09-3,90)	0,479*
	Alterada	2	3		
GGT	Normal	30	38	5,91(1,55-22,47)	0,006
	Alterada	14	3		

PCR = proteína C reativa; AST = aspartato transaminases; ALT = alanina transaminase; GGT = gamaglutamiltransferase; OR = *odds ratio*; IC 95% = intervalo de confiança de 95%; \* Realizado teste exato de Fisher.

No presente estudo, 47 (52,2%) dos pacientes apresentou o diagnóstico de esteatose hepática, e 46 (51,15) tiveram o diagnóstico de RI.

RI teve associação estatística ( $p < 0,05$ ) com a esteatose hepática. A RI e a esteatose hepática esteve presente em 29 (32,2%) das crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso.

A chance de um paciente com esteatose hepática de apresentar RI foi 2,6 (OR= 2,46) vezes maior quando comparado com pacientes sem esteatose hepática. (Tabela 17).

**Tabela 17.** Análise estatística da associação da resistência à insulina com esteatose hepática nas crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso

		Resistência à insulina		OR(IC95%)	pValor
		Presente	Ausente		
Esteatose hepática	Presente	29	18	2,6(1,05-5,75).	0,036
	Ausente	17	26		

OR = *odds ratio*; IC 95% = intervalo de confiança de 95%;

Em relação à presença de obesidade, dislipidemias e HAS que são critérios da SM, houve associação entre a RI e a HAS ( $p = 0,025$ ). (Tabela 18).

**Tabela 18.** Análise estatística da associação da resistência à insulina com o zIMC, dislipidemias e hipertensão arterial nos pacientes obesos e com sobrepeso

Variáveis		Resistência à insulina		OR	p
		Presente	Ausente		
Dislipidemia	Presente	23	16	0,57(0,24-1,32)	0,209
	Ausente	23	28		
HAS	Presente	26	19	2,64(1,12-6,24)	0,025
	Ausente	16	29		
zIMC	<2	18	18	0,16(0,12-1,45)	0,421
	≥2	27	27		

OR = odds ratio; IC 95% = intervalo de confiança de 95%;HAS=hipertensão arterial sistêmica; zIMC = escore z do índice de massa corporal.

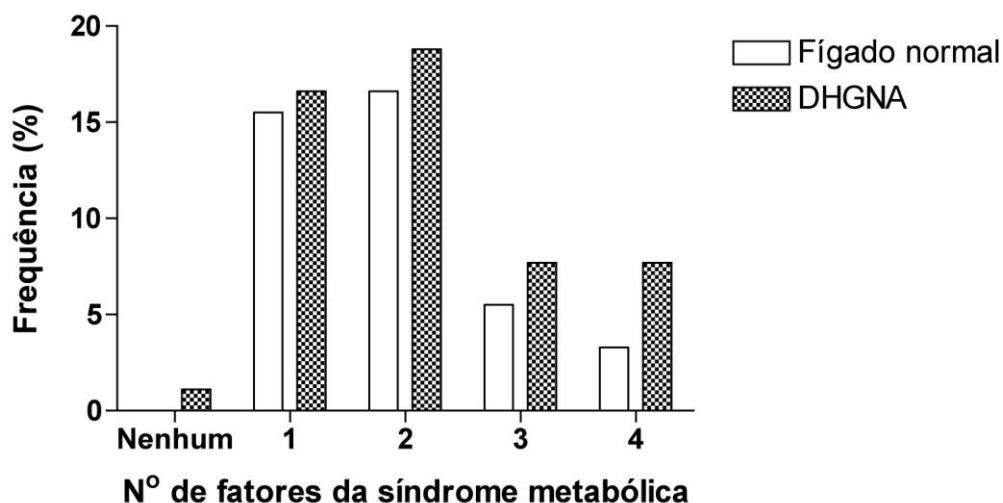
Neste trabalho os pacientes que apresentaram maior valor do zIMC e do zCA apresentavam mais critérios para a SM, com o valor de  $p < 0,0001$  e  $p = 0,02$  respectivamente. (Tabela 19).

**Tabela 19.** Associação da síndrome metabólica com a idade, zIMC e o zCA dos pacientes obesos e com sobrepeso

Variáveis	Síndrome Metabólica				p-Valor
	< 3 critérios		> 3 critérios		
	Média±DP	Mediana (1Q – 3Q)	Média±DP	Mediana (1Q – 3Q)	
Idade (anos)	9,93±2,60	10 (8 – 12)	10,36±2,59	10,5 (8,75 – 12)	0,622*
zIMC	2,05±0,35	1,99 (1,82 – 2,26)	2,36±0,34	2,23 (2,15 – 2,58)	<0,0001
zCA	2,66±0,49	2,7 (2,45 – 3,01)	2,91±0,41	2,92 (2,68 – 3,26)	0,02*

DP = desvio-padrão; 1Q = primeiro quartil; 3Q = terceiro quartil; \*teste de Mann-Whitney. zIMC=escore z do índice de massa corpórea;zCA=escore Z da circunferência abdominal.

Os pacientes portadores de DHGNA apresentaram maior número de critérios para SM quando comparados com pacientes que não tinham esteatose hepática, como demonstrado na Figura 9.



**Figura 9.** Distribuição das características da síndrome metabólica em crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso com e sem DHGNA. Crianças com DHGNA apresentaram maior número de critérios quando comparadas com crianças sem esteatose hepática..

Em relação aos exames laboratoriais encontramos associação entre SM e aumento do triglicérideo ( $p < 0,0001$ ). (Tabela 20).

**Tabela 20.** Associação da SM com aumento do triglicérideo, da ALT, GGT e PCR, nos pacientes obesos e com sobrepeso

Variáveis		Síndrome Metabólica		p-Valor	OR	IC 95%
		Sim	Não			
Triglicérideos aumentados	Sim	20	17	<0,0001	0,033	0,007 – 0,158
	Não	2	51			
ALT aumentada	Sim	4	9	0,728*	0,686	0,189 – 2,219
	Não	18	59			
PCR normal	Sim	9	35	0,389	0,653	0,246 – 1,729
	Não	13	33			
GGT aumentada	Sim	7	10	0,116*	0,376	0,123 – 1,15
	Não	15	57			

OR = odds ratio. IC 95% = intervalo de confiança de 95%. \*Teste exato de Fisher.

ALT = alanina transaminase; PCR = proteína c reativa; GGT = gamaglutamiltransferase.

A DHGNA, neste estudo, apresentou maior prevalência no sexo masculino, porém, com  $p > 0,589$  e não apresentou associação estatística com a prática de esportes, a história familiar de obesidade e o tempo de tela das crianças e adolescentes. (Tabela 21).

**Tabela 21.** Análises estatísticas das variáveis qualitativas dos pacientes obesos e com sobrepeso com a DHGNA

Variáveis	DHGNA		p-Valor	OR	IC 95%	
	Esteatose hepática	Fígado normal				
Gênero	Masculino	31	26	0,589	1,267	0,537 – 2,99
	Feminino	16	17			
Prática de esportes	Sim	14	15	0,605	0,792	0,327 – 1,92
	Não	33	28			
História familiar de obesidade	Sim	37	40	0,073	0,278	0,071 – 1,08
	Não	10	3			
Tempo de tela	<4h	20	23	0,300	1,35	0,675 – 3,57
	≥4h	27	20			

OR = odds ratio. IC 95% = intervalo de confiança de 95%. \*Teste exato de Fisher

Não ocorreu associação da DHGNA em relação às características físicas (idade, zCA, peso, altura e zIMC) neste presente estudo. Tabela 22.

**Tabela 22.** Associação da DHGNA com características físicas dos pacientes obesos e com sobrepeso

Variáveis	Fígado Normal		DHGNA		p-Valor
	Média±DP	Mediana (1Q – 3Q)	Média±DP	Mediana (1Q – 3Q)	
Idade (anos)	9,49±2,34	9 (8 – 11)	10,53±2,73	11 (9 – 12)	0,990*
zCA	2,69±0,58	2,79 ( 2,46 – 3,1)	2,75±0,38	2,72 (2,58 – 3,03)	0,056*
Peso (kg)	56,2±17,6	54 (43,6 – 69)	61,9±20,1	62,2 (46 – 75)	0,160
Altura (m)	1,43±0,13	1,42 (1,33 – 1,53)	1,47±0,16	1,48 (1,39 – 1,57)	0,127
zIMC	2,13±0,37	2,18 (1,93 – 2,45)	2,12±0,38	2,05 (1,88 – 2,31)	0,848

DP = desvio-padrão; 1Q = primeiro quartil; 3Q = terceiro quartil; \*teste de Mann-Whitney.

zCA = escore Z da circunferência abdominal; zIMC = escore Z do índice de massa corporal.

A DHGNA apresentou associação estatística com a presença de acantose nigricans (p=0,012) e com o aumento do PCR(0,036). (Tabela 23).

**Tabela 23.** Associação da esteatose hepática com a presença de acantose e o aumento do PCR nos pacientes estudados

Variáveis	Esteatose Hepática		OR (IC 95%)	p-Valor
	Sim	Não		
Acantose	Sim	44	5,04 (1,30 – 19,55)	0,012
	Não	3		
PCR normal	Sim	18	2,46 (1,05 – 5,75)	0,036
	Não	17		

PCR = proteína C reativa; OR = odds ratio; IC 95% = intervalo de confiança de 95%.

As crianças e adolescentes portadoras da DHGNA tiveram maior incidência do aumento da PAS, insulina basal e HOMA IR quando comparadas com crianças obesas e com sobrepeso que apresentavam o fígado normal ( $p < 0,05$ ). (Tabela 24)

**Tabela 24.** Associação dos fatores de risco de DCV com DHGNA nos pacientes estudados

Variáveis	Fígado Normal		DHGNA		p-Valor
	Média±DP	Mediana (1Q – 3Q)	Média±DP	Mediana (1Q – 3Q)	
Obesidade Central					
Circunferência abdominal (cm)	85,5±11,9	87 (77 – 94)	88,3±12,3	90 (81 – 96)	0,281
Dislipidemia					
Colesterol Total	161,7±45,3	153 (138 – 182)	166,9±38,0	162 (136 – 200)	0,558
HDL	41,9±8,2	43 (37 – 46)	40,1±8,3	39 (35 – 46)	0,286
LDL	99,9±36,2	90 (75 – 116)	100,9±34,9	98 (77,4 – 117)	0,572*
Triglicerídeos	109,2±68,5	87 (66 – 131)	125,0±83,2	108 (72 – 138)	0,230*
Hipertensão arterial					
PAS	106,7±25,1	110 (90 – 120)	121,4±23,7	120 (103 – 106)	0,006
PAD	69,9±15,1	69 (60 – 80)	75,7±18,4	80 (65 – 90)	0,110
Resistência à insulina					
Glicemia	87,8±14	90 (77 – 94)	86,7±8,8	86 (80 – 93)	0,650
Insulina	18,8±33,6	10,4 (5,5 – 15,6)	18,3±11,5	17,2 (8,8 – 25)	0,013*
HOMA IR	4,25±7,4	1,9 (1,3 – 3,2)	3,87±2,57	3,3 (1,9 – 5,2)	0,012*

DP = desvio-padrão; 1Q = primeiro quartil; 3Q = terceiro quartil; \*teste de Mann-Whitney. HDL = *high density lipoproteins*; LDL = *low density lipoprotein*; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; HOMA = *homeostase model assesments*.

As crianças e adolescentes portadoras de esteatose grau 2 apresentaram maior associação com a RI, hepatomegalia, acantose nigricans e com o aumento da ALT quando comparadas com pacientes que não tiveram esteatose ou esteatose grau 1, ( $p < 0,05$ ). (Tabela 25).

**Tabela 25.** Associação do grau de esteatose com SM, RI, HAS, presença de hepatomegalia, acantose, aumento da ALT e do PCR nas crianças e adolescentes estudados

Variáveis		Ultrassonografia			p-valor
		Ausente	Grau 1	Grau 2	
Sobrepeso					0,567
	Obesidade	15	14	7	
Síndrome metabólica	Sim	8	10	4	0,427*
	Não	28	19	7	
Resistência à insulina	Sim	17	17	11	0,039
	Não	26	16	3	

Hipertensão arterial	Sim	13	15	9	0,071
	Não	30	18	5	
Hepatomegalia	Sim	14	5	8	0,018*
	Não	29	28	6	
Acantose	Sim	32	31	13	0,045*
	Não	11	2	1	
ALT	Normal	41	28	8	0,004*
	Alterada	2	5	6	
PCR	Normal	26	13	5	0,117
	Alterada	17	20	9	

\*Teste exato de Fisher.

ALT = alanina aminotransferase; PCR = Proteína C reativa.

Os pacientes portadores de esteatose hepática grau 2 apresentaram valor da mediana da insulina estatisticamente mais significativo ( $p < 0,01$ ) quando comparados aos pacientes que não apresentaram esteatose hepática ao exame de ultrassonografia. (Tabela 26).

**Tabela 26.** Valores da média e mediana do grau de esteatose em relação ao colesterol total, TG, HDL, LDL, a glicemia, a insulina nos pacientes obesos e com sobrepeso

Variáveis	Ultrasonografia					
	Ausente		Grau 1		Grau 2	
	Média± DP	Mediana (1Q – 3Q)	Média±DP	Mediana (1Q – 3Q)	Média± DP	Mediana (1Q – 3Q)
Colesterol total	161,7±45,3	153(138-182)	168,2±37,3	162(138-197,5)	163,7±41	158(132,5-212)
Triglicerídeos	109,2±68,5	87(66-131)	109,8±53,6	96(69-134,5)	161±124,3	121(79,5-238)
HDL	41,9±8,2	43(37-46)	40,8±9,0	39(35-47)	38,4±6,0	37,5(34,2-43,7)
LDL	99,9±36,2	90(75-116)	103,5±36,5	99(80,5-141)	94,8±31,1	88,5(73,5-114,7)
Glicemia*	87,8±14	90(77-94)	88,6±8,8	90(83-95)	82,2±7,2	84,5(74,7-88,5)
Insulina*	18,8±33,6	10,4(5,515,6)#	17,1±10,9	16,3(8,5-25,4)	21,2±12,6	19,9(12-24,4)

DP = desvio-padrão; 1Q = primeiro quartil; 3Q = terceiro quartil; # $p < 0,01$  comparado ao grupo grau 2. \*Teste de Kruskal-Wallis.

HDL = *High density lipoproteins*; LDL = *low density proteins*.

## 6. DISCUSSÃO

O sobrepeso e a obesidade são considerados os fatores de risco mais importantes no desenvolvimento da DHGNA. Acredita-se que a prevalência da doença esteja crescendo devido ao comprovado aumento da obesidade em diversos países<sup>(89)</sup>.

Segundo Day<sup>(42)</sup>, a presença de adiposidade visceral, verificada tanto por medidas antropométricas (circunferência abdominal) como por métodos de imagem, prediz o surgimento da síndrome metabólica (SM), da resistência insulínica (RI) e suas comorbidades, incluindo a DHGNA.

Os componentes da síndrome metabólica, tais como a obesidade, a dislipidemia, a resistência à insulina e a hipertensão arterial são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas, como a DCV e diabetes *mellitus* tipo 2 no adulto<sup>(91)</sup>. Estudos demonstram que a origem desta doença se encontra na faixa etária pediátrica e, segundo alguns autores, quanto maior o IMC, maior é o risco para a criança<sup>(92)</sup>.

A identificação precoce de fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas, bem como a prevenção da obesidade, são medidas fundamentais para a melhora da qualidade de vida e diminuição de comorbidades na vida adulta.

### 6.1. Diagnóstico da Obesidade e do Sobrepeso

Na literatura existem diversas formas de avaliar a composição corporal para o diagnóstico e tratamento da obesidade e sobrepeso. No entanto, é importante avaliar não somente a quantidade de gordura como também a distribuição da gordura corporal, principalmente na região abdominal, a qual está mais relacionada com alterações metabólicas do que a localizada na região gluteofemural.<sup>(26)</sup>

A espessura das pregas cutâneas é utilizada como indicador de obesidade, pois existe uma relação entre a gordura localizada nos depósitos do subcutâneo e a gordura interna ou a densidade corporal. Sua reprodutibilidade, entretanto, é uma limitação como método diagnóstico.<sup>(29)</sup>

A Bioimpedância é um método não invasivo, rápido, de baixo custo e portátil; entretanto, sua precisão é questionável em certas condições, como por exemplo,



durante o período de crescimento, quando o tamanho aumenta e a forma varia influenciando a impedância elétrica corporal.<sup>(29)</sup>

A ultrassonografia é uma técnica que tem sido cada vez mais utilizada do diagnóstico de gordura visceral e apresenta excelente correlação com a medida de pregas cutâneas. Além da avaliação da espessura do tecido adiposo, avalia também tecidos mais profundos nas diferentes regiões corporais. É considerado um bom método para quantificar o tecido adiposo intra-abdominal, com a vantagem de ser uma alternativa menos dispendiosa que a TC ou RNM e mais precisa que as pregas cutâneas.<sup>(27)</sup>

A relação circunferência abdominal-quadril inicialmente era a medida mais comumente usada para obesidade central; entretanto deixou de ser considerada um bom método, principalmente no período da adolescência, pois a largura pélvica sofre alteração com a maturação sexual, podendo a relação abdominal-quadril estar mais relacionada com esse valor do que a distribuição da gordura propriamente dita.<sup>(27)</sup>

A medida da circunferência abdominal reflete melhor o conteúdo de gordura visceral que a relação circunferência abdominal-quadril e também tem grande associação com a gordura corporal total.<sup>(27)</sup>

O IMC tem sido amplamente utilizado para estimativa de sobrepeso e obesidade e, esta preferência, se deve à praticidade, baixo custo e boa reprodutibilidade do método. Apesar disso, este método apresenta limitações, pois como em qualquer outra relação peso/altura, este índice não distingue os componentes que interferem no peso. Isto é, se é massa magra ou gorda. Também não avalia a distribuição da gordura, isto é, andróide ou ginecóide.<sup>(26)</sup>

Em crianças e adolescentes, o IMC tem utilização questionável, devido às rápidas modificações corporais pelas quais o indivíduo passa durante estas fases.<sup>(26)</sup>

Atualmente a OMS tem indicado a utilização do zIMC para o diagnóstico da obesidade e do sobrepeso, pelo fato que este escore apresenta melhor relação com o grau de adiposidade e tem boa correlação com o depósito de lípidos no tronco de criança e adolescentes.<sup>(26)</sup>

No presente estudo o diagnóstico de obesidade e sobrepeso foi realizado por meio do zIMC, devido aos motivos expostos.<sup>(26)</sup>

## 6.2. Classificação Púbere e Pré-Púberes

A puberdade é definida como um processo fisiológico de maturação hormonal e crescimento somático que torna o organismo apto a se reproduzir. Durante a puberdade ocorrem modificações no padrão de secreção de alguns hormônios. É essencialmente a ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, que desencadeia, sob estímulo das gonadotrofinas, a secreção dos esteróides sexuais, predominantemente, a testosterona no menino e o estradiol nas meninas, que são responsáveis pelas modificações morfológicas do período puberal.<sup>(98)</sup>

Essas modificações morfológicas iniciam-se pelo aparecimento das características sexuais secundárias, seguindo-se da modificação da massa corporal magra, distribuição da gordura corporal, aceleração da velocidade de crescimento (estirão puberal) e a fusão das epífises ósseas com a parada do crescimento.<sup>(98)</sup>

No entanto, Moreno relata que a quantidade excessiva de gordura corporal em adolescentes é acompanhada por maior depósito de gordura na região abdominal do que nas extremidades, independente do sexo.<sup>(97)</sup>

Existem numerosos fatores intrínsecos e ambientais que podem influenciar o início da puberdade, não havendo até então um marcador hormonal ideal. Assim, o processo parece ser lento, gradual e evolutivo, vencendo uma série de etapas. As principais implicações metodológicas relacionadas aos estudos acerca do estadiamento pubertário incluem a determinação do seu início, progressão e a forma de avaliação.<sup>(97)</sup>

As medidas mais comuns de avaliação compreendem os indicadores de maturação sexual (estágios de Tanner) e avaliações do crescimento ósseo e fusão das epífises (avaliação da idade óssea). Cabe ressaltar que essas últimas representam técnicas mais dispendiosas, o que limita sua aplicação populacional.<sup>(98)</sup>

No estudo atual, os pacientes apresentavam faixa etária que variavam de cinco a dezesseis anos com diferentes estadios puberais; por este motivo foram classificados em pré-púberes e púberes de acordo com os critérios de Tanner<sup>(81,82)</sup>, uma vez que durante a adolescência ocorrem modificações na composição corporal em função do sexo, idade e dos estágios de maturação sexual.

### 6.3. Diagnóstico da Resistência à Insulina

A RI refere-se à incapacidade da insulina, em condições normais, controlar adequadamente a concentração de glicose, limitar a glicose hepática e inibir produção

excessiva da VLDL. Vários autores têm proposto vários índices para avaliação de sensibilidade insulínica baseados nas inter-relações entre a concentração de insulina, glicose e outros parâmetros obtidos em jejum ou durante teste oral de tolerância à glicose (GTTO).<sup>(107)</sup>

O clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico são as medidas “padrão ouro” para o diagnóstico da RI, mas é tecnicamente complicado e causa grande transtorno para o paciente, incluindo a necessidade de ficar de 2 a 3 horas num centro de pesquisa clínico, sendo difícil sua utilização, principalmente em estudos de grandes populações.<sup>(108)</sup>

A dosagem da insulina de jejum é um método indireto e tem a vantagem de ser simples, de fácil utilização e fornece uma boa avaliação da sensibilidade hepática à insulina para a avaliação da RI. Entretanto, é um método indireto de avaliação da sensibilidade tecidual e apresenta correlações fracas com a ação insulínica *in vivo* e dependendo do ensaio utilizado, pode haver reação cruzada com pró-insulina com distorções nos valores obtidos.<sup>(113)</sup>

Estudos mostram que a relação G/I é considerada um método útil de diagnóstico para RI em meninas pré-búberes. Pacientes com G/I < 7 apresentam valores IMC, insulina de jejum, testosterona livre e 17OH pregnolona, após estímulos com hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), maiores do que as meninas com G/I >7. Portanto, esta relação G/I < 7 é uma triagem útil, de fácil obtenção e considerada de alta especificidade e sensibilidade, para avaliar a RI em meninas com pubarca precoce, o que permitiria uma intervenção antes que ocorram complicações, como dislipidemias, diabetes *mellitus* tipo 2 e hiperandrogenismo ovariano funcional ou síndrome dos ovários policísticos (SOP).<sup>(98)</sup>

Turner e colaboradores desenvolveram um modelo matemático que prediz a sensibilidade à insulina pela simples medida da glicemia e insulina de jejum. Este método foi chamado de HOMA, que visa traduzir a sensibilidade à insulina e capacidade secretória de célula beta, ou, em outras palavras, a RI e função de célula beta.<sup>(114)</sup>

O modelo prediz uma insulinemia e glicemia para uma dada sensibilidade e capacidade de secreção de insulina, demonstrado pela equação ilustrada no Quadro 2.

Huang e colaboradores validaram o HOMA na definição de RI em crianças, como uma interessante proposta quando comparada ao “padrão ouro”.<sup>(100)</sup>

O Quantitative Insulin Check Index (QUICK) pode ser obtido através das concentrações plasmáticas basais de glicose (mg/dL) e insulina ( $\mu\text{U/mL}$ ). A fórmula foi padronizada para indivíduos adultos não obesos/obesos e com diabetes *mellitus* tipo 2. Esse método tal qual o HOMA, baseia-se na homeostasia, considerando uma relação entre a insulina e glicemia no estado de jejum, é representado pela fórmula demonstrada no quadro 2.<sup>(114)</sup>

O índice de Matsuda avalia tanto a RI hepática quanto periférica e é calculado através das dosagens plasmáticas de insulina ( $\mu\text{U/mL}$ ) e glicemia (mg/dL) como demonstrado no quadro 2. Para esse cálculo utilizamos tanto o valor basal quanto a média dos valores de glicemia e insulinemia encontrados durante o GTTO. O índice apresenta boa correlação com o clampeamento euglicêmicos e hiperinsulinêmico em indivíduos normais e com intolerância à glicose.<sup>(113)</sup>

Não há um consenso na literatura para o diagnóstico da RI. A maioria dos estudos com crianças modificou arbitrariamente os padrões adultos publicados para selecionar valores baseados em normas pediátricas.<sup>(99)</sup> No presente estudo foi utilizado a relação G/I e o índice de HOMA IR para o diagnóstico de RI nas crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso pelo fato de apresentarem valores de referência descritos para faixa etária pediátrica e ter apresentado correlação ( $p < 0,001$ ) no estudo realizado.

**Quadro 2.** Métodos de avaliação da resistência insulínica através do teste oral de tolerância à glicose.

Método	Fórmula
Insulina basal	Valor basal de Ins ( $\mu\text{U/mL}$ )
Glicemia/Insulina	Gli (mg/dL)/Ins ( $\mu\text{U/mL}$ )
HOMA	$\frac{Gli0\text{min}(mmol/L) \times Ins0\text{min}(\mu U / mL)}{22.5}$
QUICKI	$\frac{1}{\log(Ins0\text{min}) + \log(Gli0\text{min})}$
MATSUDA	$\frac{10000}{\sqrt{(Ins0\text{min} \times Gli0\text{min}) \times (Gli_{m\acute{e}dia} \times Ins_{m\acute{e}dia})}}$

Gli = glicemia; Ins = insulina

#### 6.4. Diagnóstico da Síndrome Metabólica

A OMS, em 1998, propôs uma lista de critérios para a definição de SM, enfatizando a RI e os fatores de risco para a DCV. Em 2001, o NCEP-ATP III propôs alguns critérios diferindo da OMS pelo fato de não ser necessária a evidência da RI, colocado como componente importante à obesidade abdominal. Também não requer o teste de tolerância à glicose, bastando apenas glicemia de jejum. Ambos os critérios não excluem a presença do diabetes *mellitus* tipo 2.<sup>(26)</sup>

Chen e Bereson, em publicação recente, ressaltaram a limitação dos critérios para caracterizar a SM na faixa etária pediátrica e reforçaram a importância de uma definição universal.<sup>(101)</sup>

Para o diagnóstico da SM foram utilizados os parâmetros da NCEP-ATP III modificados para criança e adolescente, proposto pela I-DBSM, que estabelece a presença de três ou mais dos seguintes critérios: Obesidade ( $zIMC \geq 2$  ou circunferência abdominal  $>$  percentil 90); PAS ou PAD  $>$  percentil 95 para idade, sexo e altura; HDL $<$ 40mg/dl; TG $>$ 110mg/dl e glicemia de jejum entre 100 e 126mg/dl. Tal critério reduz o ponto de corte da glicemia de jejum alargando a faixa de risco, visando a prevenção da diabetes *mellitus* tipo 2.<sup>(26)</sup>

#### 6.5. Diagnóstico da Esteatose Hepática

A DHGNA é uma doença hepática crônica que engloba um amplo espectro de doenças, não relacionada à ingestão de álcool, que varia desde esteatose simples até a EHNA, com ou sem cirrose.<sup>(67)</sup>

O exame histopatológico é considerado o “padrão ouro” para o diagnóstico da DHGNA, pois além do diagnóstico da EHNA, faz a diferenciação entre DHGNA e EHNA bem como diagnóstico diferencial com outras hepatopatias crônicas. Pelo fato de ser um método invasivo e com riscos para os pacientes, apresenta limitações éticas, exigindo indicações precisas para a sua realização.<sup>(102)</sup>

Os métodos de imagem como a USG, ressonância nuclear magnética (RNM) e tomografia computadorizada são úteis na detecção de esteatose hepática. Entretanto, não conseguem diagnosticar a EHNA e realizar o diagnóstico diferencial com o DHGNA.<sup>(67)</sup>

A USG deve ser o primeiro exame a ser realizado para o diagnóstico da DHGNA. Apresenta sensibilidade que varia de 49 e 94% e especificidade de até 93%; entretanto, o método apresenta como desvantagem a subjetividade do examinador e o fato de não diferenciar as diferentes formas da DHGNA.<sup>(66)</sup>

Os critérios ecográficos para o diagnóstico de DHGNA consistem em: aumento da ecogenicidade do parênquima hepático em relação à ecogenicidade renal adjacente, atenuação do feixe acústico, áreas focais de maior ecogenicidade e apagamento das veias supra-hepáticas.<sup>(66)</sup>

A tomografia computadorizada é um exame de raio-X muito mais sofisticado. Este sistema pode ser fixo (na TC convencional) ou girar ao redor do leito enquanto o mesmo se desloca (TC helicoidal). Em seguida, os dados captados pelo aparelho são reconstruídos no computador de modo a formar imagens em forma de "fatias" da altura do corpo que se deseja analisar. Apesar de apresentar uma sensibilidade de 54 a 93% no diagnóstico de esteatose hepática, não é indicado de rotina devido ao risco de irradiação.<sup>(68)</sup>

A RNM é capaz de detectar a presença de gordura no fígado quando apenas 1 a 2 % dos hepatócitos estão acometidos, pois tem uma sensibilidade de 98%.

É um método operador independente e a utilização da espectroscopia aumenta a visualização da infiltração gordurosa. Entretanto é um método caro e não apresenta vantagens significativas em relação ao exame de USG, não sendo indicado como método de rotina para o diagnóstico de DHGNA.<sup>(66)</sup>

O diagnóstico da DHGNA foi realizado pelo exame de USG, por se tratar de um método prático, não invasivo e com boa sensibilidade e especificidade na detecção de esteatose hepática.

## 6.6. Discussão dos Resultados

### 6.6.1. População

A prevalência de obesidade encontrada neste estudo foi maior que a prevalência de sobrepeso, a média de idade foi 10 anos, e houve predominância no sexo masculino.

Schwimmer e colaboradores em 2007 demonstraram uma maior prevalência da DHGNA em crianças e adolescentes obesos, com idades entre onze e catorze anos e

com predominância no sexo masculino, numa proporção de 2:1 em relação ao sexo feminino.<sup>(67,96)</sup>

Determinadas etnias são predispostas a DHGNA, como os hispânicos, principalmente os não cubanos, asiáticos, especificamente da China e Filipinas, e os povos indígenas da América do norte e do sul. A miscigenação étnica constitui uma característica importante da população brasileira, do tipo que não permite compromisso com grupos étnicos específicos.<sup>(61)</sup>

### 6.6.2. Sintomas Relatados

Os resultados mostraram que a principal queixa apresentada pelos pacientes estudados foi dor abdominal seguida de fadiga e irritabilidade, é importante relatar que o distúrbio do sono estava presente em 27(30,7%) pacientes.

Estudos demonstram que crianças com DHGNA são frequentemente assintomáticas e os principais sintomas, quando referidos, são dor abdominal e fadiga.<sup>(61)</sup>

A DHGNA pode estar associada à síndrome de apnéia obstrutiva do sono (SAOS), prejudicando a qualidade de vida nessas crianças. Kistler e colaboradores constataram que crianças com DHGNA apresentam um pior escore de qualidade de vida física e saúde psicológica quando comparadas com crianças saudáveis, demonstrando um impacto negativo na vida destes pacientes.<sup>(103)</sup>

### 6.6.3. Antecedentes Familiares e Estilo de Vida

A maioria dos pacientes estudados referia apresentar história familiar de obesidade. Este fato é importante, pois uma criança com ambos os pais obesos tem 80% de chance de apresentar o mesmo perfil, e esse risco cai pela metade se só um dos pais apresentar obesidade. Se nenhum dos pais apresentar obesidade, a criança tem risco de apenas 7% de vir a ser obesa.<sup>(84)</sup>

A maioria das crianças estudadas era sedentária, não praticava esportes e passava  $\geq 4$  horas em frente à tela do computador ou em frente à televisão.

Estudos demonstram um aumento da prevalência de obesidade, o qual está estritamente relacionado com mudanças no estilo de vida (outros tipos de brincadeiras, mais tempo em frente à televisão e jogos de computador, maior dificuldade de brincar na rua pela falta de segurança) e nos hábitos alimentares (maior

apelo comercial pelos produtos ricos em carboidratos simples, gorduras e calorias, maior facilidade de fazer preparações ricas em gorduras e calorias e menor custo de produtos de padaria)<sup>(104)</sup>

#### 6.6.4. Exame Físico

No exame físico dos pacientes avaliados, constatou-se a presença da hepatomegalia em 32,2% crianças.

Na literatura há relatos de que 40% a 50% das crianças com DHGNA apresentam hepatomegalia ao exame físico<sup>(61)</sup>. Associamos este achado ao fato de a maioria das crianças do estudo ser obesa e apresentarem uma circunferência abdominal maior que o percentil 90 para idade e sexo, prejudicando a palpação do abdômen e a constatação de hepatomegalia.

No presente estudo, a acantose nigricans esteve presente na maioria das crianças. A alta prevalência pode ser explicada pelo fato de que mais da metade dos pacientes apresentavam RI. Roberts descreve que a acantose nigricans é uma manifestação cutânea da RI e que apresenta associação com a DGHNA em até 30% a 50% dos casos<sup>(61)</sup>.

A prevalência de HAS foi elevada nas crianças estudadas. Na literatura a associação entre obesidade e hipertensão tem sido confirmada em múltiplos estudos, incluindo diferentes etnias, demonstrando prevalência de 2,4 a 4,5 vezes maior de hipertensão arterial em crianças e adolescente obesos quando comparados a seus pares com peso adequado, sendo considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento da DCV na vida adulta<sup>(105)</sup>.

#### 6.6.5. Características Físicas e Metabólicas das Crianças e Adolescentes Portadores de Sobrepeso e Obesidade

A análise do estudo foi realizada em pacientes com sobrepeso e obesidade e alguns dados comparativos, como diferenças nos valores da média e mediana das variáveis metabólicas da PAS, PAD, triglicerídeos, HDL, glicemia, insulina e o HOMA IR não apresentaram diferença estatística significativa, devido ao fato do estudo ter utilizado dois grupos metabolicamente semelhantes. Provavelmente se fizéssemos esta mesma comparação entre estes dois grupos com pacientes eutróficos encontraríamos uma maior diferença estatística.



Estudos demonstram que a obesidade e o sobrepeso estão associados à presença de hipertensão arterial, dislipidemia e resistência à insulina e estas alterações são mais prevalentes em crianças com excesso de peso quando comparadas a crianças eutróficas. <sup>(93)</sup>

Madeira e colaboradores analisaram a RI em crianças obesas, com sobrepeso e eutróficas e observaram que as médias de HAS, dislipidemia e RI foram mais altas e com significância estatística, nos grupos obesos e com sobrepeso ao serem comparadas com a do grupo de eutróficos, mas não na comparação de obesos e com sobrepeso. <sup>(94)</sup>

Os valores encontrados para a zCA apresentaram médias elevadas nos pacientes obesos, com diferença estatística entre ambos os grupos estudados ( $P < 0,0001$ ) e apresentaram correlação com o zIMC ( $p < 0,0001$ ). Este fato é importante uma vez que a literatura comprova que a presença de obesidade central (zCA  $> 2$  ou CA  $> p90$ ) está relacionada à presença da RI, SM e DHGNA quando comparada à deposição de gordura subcutânea. <sup>(95)</sup>

#### 6.6.6 Valores de Média e Mediana das Variáveis Metabólicas e Físicas dos Pacientes com Sobrepeso Pré-Púbere e Púbere e Obeso Pré-Púbere e Púbere

Os valores da média da PAS e da mediana do HOMA IR e da dosagem sérica da insulina foram maiores no grupo dos pacientes púberes, tanto no sobrepeso quanto na obesidade, e foi estaticamente significativa quando comparamos o grupo dos obesos púberes e sobrepeso pré-púbere com o valor de  $p < 0,05$ .

A obesidade instalada na adolescência aumenta a chance da ação concomitante de múltiplos fatores de risco cardiovascular. A distribuição de gordura corporal do tipo central, em adolescentes, associa-se mais frequentemente à hipertrigliceridemia, diminuição do HDL, aumento da PAS e aumento da massa do ventrículo esquerdo. Um estudo de autópsia em criança, adolescentes e adulto jovem com causa-morte relacionada a trauma, demonstrou que indivíduos com 0, 1, 2, 3 ou 4 fatores de risco cardiovascular apresentam, respectivamente, 19,1%, 30,3%, 37,9% e 35% da superfície íntima da aorta coberta por faixas de gordurosas, e os fatores de risco mais associados a estas alterações vasculares foram a PAS, PAD e o IMC. <sup>(107)</sup>

Estudos de corte em jovens adultos saudáveis demonstram uma relação curvilínea entre a secreção de insulina e a sensibilidade à insulina, de modo que o

desenvolvimento da resistência à insulina, tanto como consequência da puberdade, inatividade física ou obesidade, em jovens com função de célula beta normal, está associado a um aumento na secreção de insulina, o que permite a manutenção da tolerância à glicose normal.<sup>(108)</sup>

Durante a puberdade, em função do aumento de esteróides sexuais, ocorrem ainda mudanças na composição corporal. O aumento da RI durante a puberdade está relacionado ao aumento de massa gorda corporal total, acúmulo de gordura visceral, gordura subcutânea e aumento de massa magra.<sup>(108)</sup>

Os valores da mediana do zCA no presente estudo foram maiores quando comparamos os pacientes obesos com o sobrepeso não apresentando alterações em relação ao estágio de maturação sexual, apesar da literatura relatar que na puberdade ocorre depósito de gordura na região do abdômen. No estudo realizado, o zCA teve correlação com o zIMC com o valor de  $p < 0,0001$  como demonstramos na Figura 7.

#### 6.6.7. Exames Laboratoriais

Nos pacientes avaliados foi encontrado o aumento da ALT em 14,4%, da AST em 5,5% e GGT em 18,8%. A função hepática (INR e albumina) não apresentou alterações.

Nas alterações laboratoriais da DHGNA predomina o aumento da ALT em relação à AST. O aumento da GGT é considerado um preditor de doença avançada indicando a progressão da doença para a fibrose hepática. Na DHGNA a função hepática só irá se alterar se o paciente estiver no estágio final da doença; este quadro geralmente não é observado na faixa etária pediátrica.<sup>(61)</sup>

Na casuística apresentada 51,1% dos pacientes apresentaram aumento da PCR. O tecido gorduroso abdominal produz níveis elevados de marcadores inflamatórios como a IL6, FNT $\alpha$  e aPCR, tornando a obesidade como um estado inflamatório.<sup>(109)</sup>

No presente estudo foram utilizados dois métodos para o diagnóstico de RI, relação G/I e o HOMA IR. A relação glicose/insulina apresentou correlação com o valor de HOMA IR numa equação exponencial ( $p < 0,0001$ ;  $R^2 = 0,695$ ) como demonstrado na figura 8.

#### 6.6.8. Resistência à Insulina

A RI esteve presente em 46 (51.1%) das crianças e adolescentes analisadas e destas 29 (32,2%) também apresentaram esteatose hepática. No presente estudo houve associação da RI com a esteatose hepática com o valor de  $p=0,036$  e o odds ratio de 2,6, demonstrando que as crianças portadoras de esteatose hepática apresentaram uma chance 2,6 vezes a mais de apresentar RI, quando comparadas com crianças obesas e com sobrepeso com fígado normal.

No estudo foi também encontrada associação da RI com o aumento do PCR ( $p=0,006$ ) e da GGT ( $p < 0,006$ ).

A RI também apresentou associação com a HAS ( $p=0,025$ ) e com a presença de acantose nigricans ( $p=0,003$ ).

A resistência à insulina e o estresse oxidativo parecem ser os dois grandes eventos envolvidos na patogênese da DHGNA, e a teoria dos dois golpes tem sido sugerida para explicar o aparecimento da doença.<sup>(110)</sup>

Na primeira etapa ou desenvolvimento da esteatose, acredita-se que ocorra um desequilíbrio entre a síntese e a secreção hepática dos triglicérides. A RI leva ao aumento da lipólise (transformação dos lipídeos em ácidos graxos livres (AGL), especialmente na forma de triglicérides), com o aumento no aporte de AGL ao fígado através da veia porta. O insulto inicial seria o desenvolvimento de esteatose macrovesicular com o acúmulo de gordura hepática (TG) com deposição de lipídios nos hepatócitos.<sup>(111)</sup>

A RI também tem um papel importante no desenvolvimento da HAS; os mecanismos que podem explicar esta relação são: a reabsorção renal de sódio e água, a ativação do sistema nervoso simpático, a diminuição da atividade da enzima  $\text{Na}^+$   $\text{K}^+$  ATPase e aumento do acúmulo de cálcio celular.<sup>(31)</sup>

Kawasaki e colaboradores sugeriram que a presença de hiperinsulinemia em crianças obesas é o mais comum fator preditor de DHGNA; com isso os autores sugerem que todo paciente com diagnóstico de DHGNA seja investigado para RI. Com esta medida os autores acreditam que estão atuando na prevenção da diabetes *mellitus* tipo 2.<sup>(111)</sup>

#### 6.6.9. Síndrome Metabólica

No presente estudo 22 (24,4%) crianças apresentou diagnóstico de SM. Weiss e colaboradores mostraram que a síndrome metabólica tem elevada prevalência em adolescentes obesos, principalmente com maior grau de obesidade. Esses autores relataram uma prevalência de 49,7% em pacientes intensamente obesos *versus* 38,7% naqueles moderadamente obesos, classificados a partir dos critérios modificados do NCEP-ATP III.<sup>(112)</sup>

Outros autores também encontraram diferentes porcentagens de SM em adolescentes, provavelmente porque estudaram diferentes graus de obesidade<sup>(92)</sup>.

A SM apresentou associação com os valores da média e mediana com o zIMC ( $p < 0,0001$ ), zCA ( $p = 0,02$ ) e do triglicérideo ( $p < 0,0001$ ). Essas associações já eram esperadas, uma vez que essas variáveis fazem parte dos critérios diagnósticos da SM segundo I-DBSM.<sup>(26)</sup>

A figura 9 do estudo demonstrou que os pacientes obesos e com sobrepeso, portadores de DHGNA, apresentaram um número maior de critérios para a SM quando comparados com pacientes obesos e com sobrepeso mas com o fígado normal.

Crianças portadoras de DHGNA apresentam características associadas à SM, tais como: obesidade, hipertrigliceridemia e RI, por esse motivo a DHGNA é considerada uma manifestação hepática da SM.<sup>(90)</sup>

Há relatos na literatura que crianças obesas com DHGNA apresentam maior chance de desenvolver síndrome metabólica do que crianças obesas com fígado normal, constando que a esteatose hepática nestas crianças pode ser um sinalizador precoce da presença de alterações metabólicas.<sup>(90)</sup>

#### 6.6.10 DHGNA

No presente estudo, 47 (52,2%) crianças tiveram esteatose hepática diagnosticada pelo exame de ultrassonografia. Esta alta prevalência pode ser explicada pelo fato da amostra apresentar pacientes referenciados do ambulatório de endocrinologia pediátrica e apresentarem sobrepeso ou obesidade. Segundo estudos publicados, a prevalência de DHGNA é maior em crianças obesas quando comparada com a população geral, podendo variar de 38 a 2,6%, respectivamente.<sup>(67)</sup>

No estudo atual a DHGNA apresentou associação com a presença de acantose nigricans ( $p = 0,012$ ). Essa associação se deve ao fato da acantose nigricans ser

considerada o marcador cutâneo da RI e à DHGNA. Assim como também é descrito na literatura.<sup>(67)</sup>

A DHGNA apresentou associação com o aumento do PCR ( $p=0,036$ ). Esse aumento pode ser explicado pelo fato da doença ser associada à obesidade e o próprio tecido gorduroso produzir mediadores inflamatórios, e também pelo fato de existirem mediadores inflamatórios responsável pelo desenvolvimento da EHNA.<sup>(61)</sup>

Os pacientes portadores de DHGNA apresentaram valores de média maiores para o HOMA IR ( $p=0,012$ ) e para o aumento da PAS (0,006) quando comparados a pacientes sem esteatose hepática. Essas variáveis são consideradas como critérios para a SM e fatores de risco para o desenvolvimento de DCV.

A resistência à insulina é a chave inicial para o desenvolvimento da síndrome metabólica e também um importante componente na fisiopatogenia da DHGNA e da HAS. Neste estudo foi encontrada associação da DHGNA com a RI ( $p= 0,036$ ).

Os pacientes com DHGNA que apresentaram o grau 2 de esteatose hepática tiveram associação com a RI (0,039), hepatomegalia (0,018), acantose nigricans (0,045) e com o aumento da ALT (0,004). Quanto maior o grau de esteatose mais grave é a doença hepática, explicando o aumento da ALT e do PCR e da presença de hepatomegalia.

## 7. CONCLUSÕES

- Metade das crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso apresentaram esteatose hepática e resistência à insulina; 52.2% e 51.1% respectivamente.
- A síndrome metabólica foi diagnosticada em um terço dos pacientes estudados;
- Houve associação entre esteatose hepática e resistência á insulina. As crianças com esteatose tiveram uma chance de 2,6 maior de apresentar RI quando comparadas a crianças sem esteatose;
- A síndrome metabólica não apresentou associação estaticamente significativa com a esteatose hepática. Entretanto, os pacientes com DHGNA apresentaram maior número de características da SM quando comparados com crianças sem esteatose;
- Crianças e adolescentes obesos ou com sobrepeso que apresentem ao exame físico hipertensão arterial ou a acantose nigricans e alterações laboratoriais como aumento da PCR e presença de RI devem ser investigados para o diagnóstico de esteatose hepática;
- A esteatose hepática nos pacientes obesos e com sobrepeso apresentou associação com a RI e HAS, considerados fatores de risco para a DCV e diabetes *mellitus* tipo 2. A detecção precoce da esteatose hepática por meio de ultrassonografia pode permitir a adoção de medidas preventivas para evitar o desenvolvimento de doença cardiovascular na idade adulta.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAKER, S. et al. Overweight children and adolescent: A clinical report of the North American society. *Journal of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, n. 40, p. 533-543, 2005.
2. UAWY, R. et al. Prevention and control of obesity in preschool children: Importance of normative standards. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, n. 43, p. 26-37, 2006.
3. BATISTA, F. M.; RISSIN A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Caderno de Saúde Pública*, n. 19 suppl. 1, p. S181-191, 2003.
4. SINAIKO, A. R. et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation*. n. 111, p. 1985-1991, 2005.
5. FERREIRA, A. P.; OLIVEIRA, C. E.; FRANÇA, N. M. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR). *Journal of Pediatric*, Rio de Janeiro, n. 83, p. 21-26, 2007.
6. VARDA, N. V.; GREGORIC, A. Metabolic syndrome in the pediatric population: a short overview. *Pediatric*, n. 1, p. 1-9, 2009.
7. MUSSO, G.; GAMBINO, R.; CASSADER, M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews*, n. 23, p. 1-15, 2009.
8. CHOUDHURY, J; SANYAL, AJ. Insulin resistance in NASH. *Front Bio Sci*, n. 10, p. 1520-1533, 2005.
9. YAJIMA, Y et al. Ultrasonographical diagnosis of the liver-kidney contrast. *Tohoku J Exp Med.*, n. 139, p. 43-50, 1983.

10. SCHWIMMER, JB. Definitive diagnosis and assessment of risk for Nonalcoholic fatty liver disease. *Liver disease in children and adolescent .Semin Liver Dis.* N. 27, p. 312-318, 2007.
11. UNGER, RH. Minireview: Weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in metabolic syndrome. *Endocrinology.* n. 144, p. 5159-5165, 2003.
12. LOBESTEIN T,BAUR L,UAUY R.obesity in children and young people: a crisis in public health.*obes Rev.*n.5,p.4-10,2004.
13. MUST, A. et al. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth study 1922 to 1935. *N Engl J Med.*, n. 327, p. 1350-1355, 1992.
14. OGDEN, C.L; CARROL ,M.D;CURTIN, L.R; MCDWELL, M.A.Prevalence of overweight and obesity in the United States.*Jama.*n.295,p1549-1555,1999.
15. CINTRA, I.P;FISBERG,M. Como avaliar crianças e adolescentes obesos.*Revista da ABESO*,n77,p.60-67,2004.
16. BALABAN, G.; SILVA, GAP. Prevalência de sobrepeso em crianças adolescentes de uma escola da rede privada de Recife. *J Pediatría*, n. 77, p. 96-100, 2001.
17. AHIMA, R. S.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends endocrinol Metab*, n. 11, p. 327-332, 2000.
18. CHU, N. F. et al. Plasma leptin concentrations and obesity in relation to insulin resistance syndrome components among school children in Taiwan-the tipei children heart study. *Int Obes.* n. 24, p. 1265-1271, 2000.
19. SUDI K.M. et al. Relationship between plasminogen activator-inhibitor-1 antigen,leptin,and mass in obese children and adolescents. *Metabolism*, n. 49, p. 890-895, 2000.



20. SETIAN, N.; DAMIANI, D.; MANNA, T. D. *Obesidade na criança e no adolescente*. São Paulo: Rocca, 2007.
21. LAKKA T. A. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, n. 228, p. 2709-2716, 2002.
22. BERENSON, G. S. et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.*, n. 338, p.1650-1656, 1998.
23. BIANCHI, C. et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutritional Metabolic Cardiovascular Diseases*. n. 15, p. 250-254, 2005.
24. COOK, S. et al. Metabolic syndrome rates in United states adolescents, from the National Health and nutrition examination survey.1999-2002. *J Pediatr*. n. 152, p. 165-170, 2008.
25. LEE, S. et al. Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome: relation to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectina, and inflammatory biomarkers. *J Pediatr*. n. 152, p. 177-184, 2008.
26. SOUZA, M. F. S. et al. Síndrome metabólica em adolescentes com sobrepeso e obesidade. *Revista Paulista de Pediatria*. v. 25, n. 3, p. 214-220, 2007.
27. National Cholesterol Education Program (NCEP III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report .2002. Acesso em:<http://www.nhlbi.nih.gov>.
28. LEMIEUX, I. et al. Visceral obesity and hyperinsulinemia modulate the impact of the microsomal triglyceride transfer protein-493G/T polymorphism on plasma lipoprotein levels in men. *Atherosclerosis*, n. 16, p. 317-324, 2002.

29. MONTAGUE, C. T.; O'RAHILLY, S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes*, n. 49, p. 883-888, 2000.
30. MORENO, L. A. Fat distribution in obese and nonobese children and Adolescents. *J Gastroenterol Nutr*, v. 27, n. 2, p. 176-80, 1999.
31. FERRANNINI, E.; BUZZIGOLI, G.; BONADONNA, R. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med.*, n. 317, p. 350-357, 1987.
32. SHEEHAN, M. T.; MICHAEL, D. J. Metabolic complications of obesity. *Med Clin North Am.*, v. 84, n. 2, p. 363-385, 2000.
33. DESPRÉS, J. P. et al. Distribution et métabolisme des masses grasses. *Diabetes Metab.*, v. 27, n. 2, p. 209-214, 2001.
34. RONNEMAA, T. et al. Serum insulin and other cardiovascular risk indicators in children, adolescents and young adults. *Ann med.*, n. 23, p. 67-72, 1991.
35. RAVUSSIN, E.; SMITH, S. R. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann. N Y Acad Sci.*, n. 967, p. 363-78, 2002.
36. RAVUSSIN, E. Adiponectin enhances insulin action by decreasing ectopic fat deposition. *Pharmacogenomics J.*, v. 21, n. 2, p.4-7, 2002.
37. MC TERNAN, C. L. et al. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet*, n. 46, p. 359-367, 2002.
38. BAO, W.; SRINIVASAN, S. R.; BERENSON, G. S. Plasma fibrinogen and its correlates in children from a biracial community: The Bogalusa Heart Study. *Pediatr. Res.*, n. 33, p. 323-326, 1993.

39. FERGUSON, M. A.; Gutin, B.; Owens, S.; Litaker, M.; Tracy, R. P.; Alisson, J.; Fat distribution and homeostatic measures in obese children. *Am J Clin Nutr.* 1998; 67:1136-40.
40. FORD, E. S. et al. Creactive protein and body mass index in children: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Journal Pediatric.* n. 138, p. 486-492, 2001.
41. MUSSO, G.; GAMBINO, R.; CASSADER, M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management an update. *Obesity reviews.*, n.8, p. 1-16, 2009.
42. DAY, C.P.; JAMES, O. F. Steatohepatitis: a tale of two "hits". *Gastroenterology.*, n. 114, p. 842-845, 1998.
43. CHEEN, A. J. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis and Insulin Resistance Interface Between Gastroenterologists and Endocrinologists. *Acta Clinica Belgica*, n. 28, p. 58-62, 2003.
44. JOU, J. et al. Mechanisms of Disease Progression in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Seminars in Liver Disease*, v. 28, n. 4, p. 251-262, 2008.
45. STRAUS, R. S.; BARLOW, S. E.; DIETZ, W. H. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese children adolescent. *Journal Pediatric*, n. 136, p. 727-733, 2000.
46. EDITH, Koehler; KYMBERLY, Watt; MICHAEL, Charlton. Fatty Liver and liver Transplantation. *Clin Liver Dis.*, v.13, p. 622-630, 2009.
47. SCHWIMMER, J. B.; BEHLING, C.; NEWBURY, R. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, n. 42, p. 641-648, 2005.
48. TOMINAGA, K. et al. Prevalence of fatty liver in japanese children and relationship to obesity. *Dig Dis Sci.*, n. 40, p. 2002-2009, 1995.

49. KINUGASHA, A. et al. Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, n. 3, p. 408-414, 1984.
50. JIANG, J.; TOROK, N. Nonalcoholic Steatohepatitis and the Metabolic Syndrome. *Metabolic Syndrome and Related Disorders.*; v. 6, n. 1, p.54-67, 2008.
51. DAMASO, A. R.; DO PRADO, W. L.; DE PIANO, A. Relation between nonalcoholic fatty liver disease prevalence and visceral in obese adolescent. *Dig liver Dis.*, n. 40, p. 132-139, 2008.
52. SHIKHA, S. The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children. *J endocrinology and metabolis.*, n. 121, p. 530-535, 2009.
53. MANCO, M.; MARCELLINI, M.; DEVIO, R. Metabolic syndrome and liver histology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Int J Obes (London)*. n. 32, p. 381-387, 2008.
54. GOESSLING, W., MASSARO, J. M.; VASAN, R. S. Aminotransferase levels and 20 year of metabolic syndrome,diabetes,and cardiovascular disease. *Gastroenterology.*; n. 135, p. 1935-1944, 2008.
55. SCHEEN, A. J. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis and Insulin Resistance – Interface Between Gastroenterologists and Endocrinologists. *Acta Clinica Belgica*, p. 58-72, 2003.
56. JOU, J. et al. Mechanisms of Disease Progression in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Seminars in Liver Disease*, n. 28, p. 4-14, 2008.
57. POSTIC, C. et al. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *The J. of Clin. Investigation*. v. 118, n. 3, p. 112-121,2008.
58. TEN, S;MACLAREN,N. Insulin resistance syndrome in children and adolescents. *J Clin Endocrinol metb.*v89,p.2526-2539,2004.

59. RASHID, M. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* n. 30, p. 48-53, 2000.
60. WING-KIN, Syn; STEVE, S.; CHOI, Anna Mae Diehl. Apoptosis and cytokines in non Alcoholic steatohepatitis. *Clin liver Dis.*, n. 13, p. 565-580, 2009.
61. ROBERTS, E. A. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease(NAFLD): A “growing” problem? *Journal of Hepatology*, n. 46, p. 1133-1142, 2007.
62. SCHWIMMER, J. B. et al. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics*, n. 115, p. 561-565, 2005.
63. XU, J. W. et al. Effects of estradiol on liver estrogen receptor-alpha and its Mrna expression in hepatic fibrosis in rats. *Word J. Gastroenterol*, n. 21, p. 342-349, 2004.
64. PATTON, H. M. et al. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, n. 135, p. 1961-1971, 2008.
65. LOOMBA, R. et al. Advances in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, n. 50, p. 1282-1293, 2009.
66. FISHBEIN, M.; CASTRO, F.; CHERUKU, S. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol*, n. 39, p. 619-625, 2005.
67. SCHWIMMER, J. B. Definitive diagnosis and assessment of risk for Nonalcoholic fatty liver disease. Liver disease in children and adolescent. *Semin Liver Dis.* n. 27, p. 312-318, 2007.
68. DUMAN, D. G.; CELIK, C.; TNEY, D. Computed tomography in nonalcolic fatty liver disease; A useful tool for esteatohepatitis assessment? *Dig Dis Sci* , n. 51, p. 346-351, 2006.

69. FRAQUELLI, M. et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*, n. 56, p. 968–973, 2007.
70. KLEINER, D. E.; Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*,; n. 41, p. 1313-1321, 2005.
71. SCHWIMMER, J. B.; BEHLING, C.; NEWBURY, R. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, n. 42, p. 641-648, 2005.
72. ABRAMS, G. A. et al. Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects; a spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, n. 40, p. 475-483, 2004.
73. NOBILI, V. et al. NAFLD in children: a prospective clinical pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology*, n. 44, p. 458-465, 2006.
74. ANGULO, P.; LINDOR, K. D. Treatment of nonalcoholic fatty liver: Present and emerging therapies. *Semin. Liver Dis.*, n. 21, p. 81-88, 2001.
75. NAIR, S.; DIEHL, A. M.; WISEMAN, M. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A pilot open label trial. *Aliment Pharmacol ther.*, n. 20:23-28. 2004
76. MARCHESINI, G. et al; Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*, n. 358, p. 839-834, 2001.
77. MOLLOY, R. M.; KOMOROWSKKI, R.; VARMA, R. R. Recurrent nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis after liver transplantation. *Liver Tranpl Surg.*, n. 3, p. 177-182, 1997.
78. MUST, A.; DALLAL, G. E.; DIETZ, W. H. Reference data for. Obesity: 85<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> percentiles of body mass index (wt/ht<sup>2</sup>) correlation. *Am J Clin Nutr.*, n. 54, p. 773-777, 1991.

79. FREEDMAN, D. S. et al. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* .1999; 69:308-17.
80. NATIONAL High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. n. 114, p. 555-76, 2004.
81. MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*, v. 44, n. 235, p. 291-303, 1969.
82. MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*, v. 45, n. 239, p. 13-23, 1970.
83. HOFFBRAND, A. V.; PETTIT, J. E.; MOSS, P. A. H. Fundamentos em hematologia. Porto Alegre: Artmed, 2004.
84. SETIAN, Nuvarte; DAMIANI, Durval; DELLA MANNA, Thais. *Síndrome metabólica, Obesidade na criança e no adolescente: Buscando novos caminhos*. Roca, 2007. Cap. 4, p. 45-71.
85. MATHEUS, P. R. et al. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and cell function fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. n. 28, p. 412-419, 1985.
86. CARAMELLI, B. et al. I guidelines of prevention of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Arq Bras Cardiol*. v. 85, n. 6 Suppl., p. 4-36, 2005.
87. Brazilian guidelines on diagnosis and treatment of metabolic syndrome. *Arq Bras Cardiol*., v. 84, n. 1 Suppl, p. 1-28, 2005.
88. TCHELEPI, H. et al. Sonography of diffuse liver disease. *J Ultrasound Med.*, n. 21, p. 1023-1032, 2002.

89. HAYNES, P.; LIANGPUNSAKUL, S.; CHALASANI, N. Nonalcoholic fatty liver disease in individuals with severe obesity. *Clin Liver Dis.*, v. 8, n. 3, p. 535-547, 2004.
90. SCHWIMMER, J. B. et al. Cardiovascular Risk factors and the Metabolic syndrome in pediatric Nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation*, n. 118, p. 277-283, 2008.
91. WORLD HEALTH ORGANIZATION. OBESITY. *Preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. WHO technical report series 894.* Geneva: World health organization: 2000.
92. SRINIVASAN, S. R.; MYERS, L, BERENSON, G. S. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: Bogalusa Heart study. *Diabetes*, n. 51, p. 204-209, 2002.
93. TEN, S.; MACLAREN, N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab.*, n. 89, p. 2526-2539, 2004.
94. MADEIRA, I. R. et al. Impact of obesity on metabolic syndrome components and adipokines in prepuberal children. *Jornal de Pediatria.* v. 85, p. 261-268, 2009.
95. FERNANDÉZ, J. R. et al. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr.*, n. 154, p. 439-419, 2004.
96. SWEETING, H. N. Gendered dimensions of obesity in childhood and adolescence. *J. Nutr.*, n. 7, p. 1, 2008.
97. MORENO, L. A. et al. distribution in obese and nonobese children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol.*, n. 27, p. 176-180, 1998.
98. SVETLANA, T.; MACLAREN, N. Insulin resistance syndrome in children. *J. Clin Endocrinol Metabolic.*; n. 89, p. 2526-2604, 2004.



99. SNAIKO, A. obesity, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Jornal de pediatria.*, n. 83, p. 3-4, 2007.
100. HUANG, T. T.; JOHNSON, M. S.; GORAN, M. I. Development of a prediction equation for insulin sensitivity from anthropometry and fasting insulin in prepubertal and early pubertal children. *Diabetes Care*, n. 25, p. 1203-1220, 2002.
101. CHEN, W.; BERESON, G. S. Metabolic syndrome: definition and prevalence in children. *Jornal de Pediatria.* n. 28, p. 1-2, 2008.
102. BRUNT, E. M. Histopathology of non-alcoholic fatty. *Liver Disease*, n. 13, p. 533-544, 2009.
103. KISTLER, K. D. et al. Symptoms and quality of life in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* n. 31, p. 396-406, 2009.
104. WANG, Y.; MONTEIRO, C.; POPKIN, B. M. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China, and Russia. *Am J Clin Nutr.*, v. 75, n. 6, p. 971-7, 2002.
105. KANAI, H. Hypertension in obese children: fasting serum insulin levels are closely correlated with blood pressure. *Int J Obes.*, n. 14, p. 1047-1056, 1990.
106. LAUER, R. E.; CLARKE, W. E. Childhood risk factors for high adult blood pressure: the Muscatine Study. *Pediatrics*, n. 84, p. 633-641, 1989.
107. DIB, S. A. Resistência à insulina e síndrome metabólica na diabetes *mellitus* tipo 2. *Arq Bras Endocrinol metab.*, n. 50, p. 250-266, 2006.
108. ROEMMICH, J. N. et al. Pubertal alterations in growth and body composition. VI. Pubertal insulin resistance: relation to adiposity, body fat distribution and hormone release. *Int J Obes Relat Metab Disord.*, v. 26, n. 5, p. 701-709, May. 2002.

109. HAK, A. E.; STEHOUWER, C. D. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, n. 19, p. 1986-1991, 1999.
110. FESTI, D. et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev.* n. 5, p. 27-42, 2004.
111. KAWASAKI, T. et al. The relationship between fatty liver and hyperinsulinemia in obese Japanese children. *J Gastroenterol Nutr.*, n. 24, p. 317-321, 1997.
112. WEISS, R. et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N England J Med.*, n. 350, p. 2362-2364, 2004.
113. KERNAN, W. N. et al. Pioglitazone improves insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke. *Stroke.* v. 34, n. 6, p. 1431-6, Jun. 2003.
114. MATTHEWS, D. et al. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*, n., p. 412-419, 1985.

# ANEXOS

## Anexo 1

**Tabela 1.** Distribuição em percentis da circunferência abdominal segundo gênero e idade.

<i>Idade (anos)</i>	<i>Branco</i>						<i>Negro</i>					
	<i>Meninos</i>			<i>Meninas</i>			<i>Meninos</i>			<i>Meninas</i>		
	<i>Percentis</i>			<i>Percentis</i>			<i>Percentis</i>			<i>Percentis</i>		
	<i>N</i>	<i>50</i>	<i>90</i>	<i>N</i>	<i>50</i>	<i>90</i>	<i>N</i>	<i>50</i>	<i>90</i>	<i>N</i>	<i>50</i>	<i>90</i>
<b>5</b>	<b>28</b>	<b>52</b>	<b>59</b>	<b>34</b>	<b>51</b>	<b>57</b>	<b>36</b>	<b>52</b>	<b>56</b>	<b>34</b>	<b>52</b>	<b>56</b>
<b>6</b>	<b>44</b>	<b>54</b>	<b>61</b>	<b>60</b>	<b>53</b>	<b>60</b>	<b>42</b>	<b>54</b>	<b>60</b>	<b>52</b>	<b>53</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>54</b>	<b>55</b>	<b>61</b>	<b>55</b>	<b>54</b>	<b>64</b>	<b>53</b>	<b>56</b>	<b>61</b>	<b>52</b>	<b>56</b>	<b>67</b>
<b>8</b>	<b>95</b>	<b>59</b>	<b>75</b>	<b>75</b>	<b>58</b>	<b>73</b>	<b>54</b>	<b>58</b>	<b>67</b>	<b>54</b>	<b>58</b>	<b>65</b>
<b>9</b>	<b>53</b>	<b>62</b>	<b>77</b>	<b>84</b>	<b>60</b>	<b>73</b>	<b>53</b>	<b>60</b>	<b>74</b>	<b>56</b>	<b>61</b>	<b>78</b>
<b>10</b>	<b>72</b>	<b>64</b>	<b>88</b>	<b>67</b>	<b>63</b>	<b>75</b>	<b>53</b>	<b>64</b>	<b>79</b>	<b>49</b>	<b>62</b>	<b>79</b>
<b>11</b>	<b>97</b>	<b>68</b>	<b>90</b>	<b>95</b>	<b>66</b>	<b>83</b>	<b>58</b>	<b>64</b>	<b>79</b>	<b>67</b>	<b>67</b>	<b>87</b>
<b>12</b>	<b>102</b>	<b>70</b>	<b>89</b>	<b>89</b>	<b>67</b>	<b>83</b>	<b>60</b>	<b>68</b>	<b>87</b>	<b>73</b>	<b>67</b>	<b>84</b>
<b>13</b>	<b>82</b>	<b>77</b>	<b>95</b>	<b>78</b>	<b>69</b>	<b>94</b>	<b>49</b>	<b>68</b>	<b>87</b>	<b>64</b>	<b>67</b>	<b>81</b>
<b>14</b>	<b>88</b>	<b>73</b>	<b>99</b>	<b>54</b>	<b>69</b>	<b>96</b>	<b>62</b>	<b>72</b>	<b>85</b>	<b>51</b>	<b>68</b>	<b>92</b>
<b>15</b>	<b>58</b>	<b>73</b>	<b>99</b>	<b>58</b>	<b>69</b>	<b>88</b>	<b>44</b>	<b>72</b>	<b>81</b>	<b>54</b>	<b>72</b>	<b>85</b>
<b>16</b>	<b>41</b>	<b>77</b>	<b>97</b>	<b>58</b>	<b>68</b>	<b>93</b>	<b>41</b>	<b>75</b>	<b>91</b>	<b>34</b>	<b>75</b>	<b>90</b>
<b>17</b>	<b>22</b>	<b>79</b>	<b>90</b>	<b>42</b>	<b>66</b>	<b>86</b>	<b>31</b>	<b>78</b>	<b>101</b>	<b>35</b>	<b>71</b>	<b>105</b>

Fonte: Freedman, 1999.

## Anexo 2

**Tabela 2.** Escore de Acanthosis nigricans

<i>Pescoço</i>	
0	Ausente
1	Visível à observação minuciosa., Extensão não mensurável
2	Limitado à nuca. Extensão máxima entre 7,5 e 15 cm.
3	Estende-se às margens laterais do pescoço. Mede entre 7,5 e 15 cm.
4	Extensão lateral e anterior do pescoço. Mede mais de 15 cm.
<i>Axila</i>	
0	Ausente
1	Visível à observação minuciosa. Extensão não mensurável.
2	Localizada na porção central da axila
3	Envolve toda a fossa axilar, não visível com o braço fechado
4	Visto de frente e de costas, mesmo com o braço fechado
<i>Articulação metacarpo-falangeanas</i>	
0	Ausente
1	Presente
<i>Joelhos</i>	
0	Ausente
1	Presente
<i>Cotovelos</i>	
0	Ausente
1	Presente

Acantose leve: de 1 a 3 pontos

Acantose moderada: de 4 a 7 pontos

Acantose severa: de 8 a 11 pontos

Fonte: Burke,1999.

### Anexo 3

**Tabela 3.** Valores do perfil lipídico em crianças (acima de 2 anos) e adolescentes

<i>Lipoproteínas</i>	<i>Desejável</i>	<i>Limítrofe</i>	<i>Aumentado</i>
Colesterol total	< 150	150-169	>170
LDL	<100	100-129	≥130
HDL	≥45		
Triglicerídeos	<100	100-129	≥130

Fonte: I Diretriz Brasileira sobre prevenção de aterosclerose em crianças e adolescentes, 2005.

## Anexo 4

Tabela 4. Relação Glicemia de jejum/ Insulina basal de jejum (g/dl)

---

***Relação Glicemia/Insulina***

---

$\geq 7$  - normal

$< 7$  - sugestiva resistência insulínica

---

Fonte: Monte, 2006.