

Hepatic steatosis in a school population of overweight and obese adolescents

Esteatose hepática em uma população escolar de adolescentes com sobrepeso e obesidade

Ana R. F. Lira¹, Fernanda L. C. Oliveira², Maria A. M. S. Escrivão²,
Fernando A. B. Colugnati³, José A. A. C. Taddei⁴

Resumo

Objetivo: Avaliar esteatose hepática pelo método de ultrassom como fator de risco concomitante entre adolescentes com sobrepeso.

Métodos: Estudo de caso-controle incluindo 83 casos (47 com sobrepeso e 36 obesos) e 89 controles (peso normal), frequência pareada por gênero, ano de nascimento, estágio pubertário (Tanner 4/5) e renda. Casos e controles foram selecionados de 1.420 alunos matriculados em uma escola pública de ensino médio na Vila Mariana, São Paulo. Os critérios de Must et al. foram usados para classificação do estado nutricional. A doença hepática gordurosa não-alcoólica foi diagnosticada por meio de ultrassonografia realizada e analisada por um radiologista. Foram medidas atividades enzimáticas hepáticas (alanina e aspartato transaminases, fosfatase alcalina, gama-glutamil transpeptidase) e bilirrubina direta. Oito co-variáveis foram inseridas em modelos de regressão logística; o critério de inclusão de variáveis foi a associação com sobrepeso nas análises bivariadas ($p < 0,20$). Um valor de $p < 0,05$ foi estabelecido como critério de inclusão nos modelos finais de regressão logística.

Resultados: A prevalência de esteatose hepática diagnosticada por ultrassonografia foi de 27,7% em alunos com sobrepeso/obesos e de 3,4% em alunos com peso normal. Razões de chances ajustadas (IC95%) para imagens compatíveis com doença hepática gordurosa não-alcoólica e gama-glutamil transpeptidase > 24 U/L foram 10,77 (2,45-47,22) e 4,18 (1,46-11,94), respectivamente.

Conclusões: Este é o primeiro estudo populacional mostrando que a esteatose hepática tem forte associação com sobrepeso/obesidade entre adolescentes matriculados em uma escola pública brasileira. A ferramenta de diagnóstico usada nesta investigação é um método não-invasivo que poderia ser aplicado para monitorar adolescentes com sobrepeso e obesos e propor ações para prevenir doenças hepáticas mais graves na fase adulta.

J Pediatr (Rio J). 2010;86(1):45-52: Adolescente, esteatose hepática, população de baixa renda, doenças metabólicas, obesidade, sobrepeso.

Abstract

Objective: To assess hepatic steatosis by ultrasound method as a concomitant risk factor among overweight adolescents.

Methods: A case-control study including 83 cases (47 overweight and 36 obese) and 89 controls (normal weight), frequency matched by gender, year of birth, pubertal stage (Tanner 4/5), and income. Cases and controls were selected from 1,420 students enrolled in a Vila Mariana public high school, in São Paulo, Brazil. Must et al. criteria were used for nutritional status classification. Nonalcoholic fatty liver disease was diagnosed through hepatic ultrasonography performed and analyzed by one radiologist. Hepatic enzymatic activities (alanine and aspartate transaminases, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase) and direct bilirubin were measured. Eight covariables were fitted into logistic regression models; criterion for inclusion of variables was the association with overweight in the bivariate analyses ($p < 0.20$). A value of $p < 0.05$ was set as the criterion for inclusion into the final logistic regression models.

Results: Prevalence of hepatic steatosis diagnosed through ultrasonography was 27.7% in overweight/obese students and 3.4% in normal weight students. Adjusted odds ratios (95%CI) for images compatible with nonalcoholic fatty liver disease and gamma-glutamyl transpeptidase > 24 U/L were 10.77 (2.45-47.22) and 4.18 (1.46-11.94), respectively.

Conclusions: This is the first population-based study showing that hepatic steatosis is strongly associated with overweight/obesity among adolescents attending a Brazilian public school. The diagnostic tool used in this investigation is a non-invasive method that might be applied to monitor overweight and obese adolescents and to propose actions for preventing more severe hepatic diseases in adulthood.

J Pediatr (Rio J). 2010;86(1):45-52: Adolescent, hepatic steatosis, low income population, metabolic diseases, obesity, overweight.

1. MSc, Pediatrics, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP.
2. PhD, Pediatrics, UNIFESP-EPM, São Paulo, SP.
3. PhD, Health Sciences, UNIFESP-EPM, São Paulo, SP.
4. Associate Professor, Discipline of Nutrology, Department of Pediatrics, UNIFESP-EPM, São Paulo, SP.

Este estudo foi conduzido na Disciplina de Nutrologia, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP.

Não há conflitos de interesse a declarar em relação à publicação deste artigo.

Citação sugerida: Lira AR, Oliveira FL, Escrivão MA, Colugnati FA, Taddei JA. Hepatic steatosis in a school population of overweight and obese adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(1):45-52.

Artigo submetido em 16.09.09, aceito em 07.12.09.

doi:10.2223/JPED.1969

Introdução

A obesidade na fase adulta é um fator limitante para a qualidade de vida e longevidade. A atenção dos pediatras às consequências da obesidade na infância e adolescência provavelmente tiveram início em razão do aumento significativo de sua prevalência em países desenvolvidos e em desenvolvimento¹.

Entre 1980 e 1994, a proporção de crianças e adolescentes considerados obesos aumentou 100% nos EUA². Estima-se que 15,3% das crianças norte-americanas com idade entre 6 e 11 anos e 15,5% dos adolescentes com idade entre 12 e 19 anos apresentam índice de massa corporal (IMC) \geq percentil 95. Aproximadamente 11% das crianças e adolescentes norte-americanos entre 6 e 17 anos são obesos. A alta prevalência de obesidade foi observada em populações de países em desenvolvimento¹ e baixo nível socioeconômico³.

Uma pesquisa nacional⁴ verificou que 32% da população adulta brasileira apresentava algum grau de sobrepeso ou obesidade. Essa pesquisa também mostrou incidências de 10,4% para sobrepeso e 1,8% para obesidade em adolescentes com idade entre 10 e 19 anos, segundo critérios de Cole et al.⁵. Considerando o critério de Must et al., a prevalência de sobrepeso (IMC > 85) foi de 17,9%⁵.

Crianças e adolescentes obesos apresentam maior probabilidade de se tornar adultos obesos com maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares, diabetes e alguns tipos de neoplasia do que crianças e adolescentes com peso normal⁶. Crianças e adolescentes obesos também apresentam maiores frequências de dislipidemia, diabetes, hipertensão, distúrbios ortopédicos e posturais, dermatite e disfunção respiratória⁷.

A doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) pode ser definida como alterações da função hepática e danos aos tecidos hepáticos semelhantes aos observados na doença hepática alcoólica⁸. A prevalência de obesidade infantil aumentou, e a DHGNA vem sendo considerada uma doença relevante em crianças⁹. A alta prevalência de DHGNA em crianças foi reconhecida somente nos últimos 5 a 10 anos, à medida que as taxas de obesidade infantil aumentaram¹⁰. A DHGNA inclui um amplo espectro de alterações no tecido hepático, variando de esteatose hepática (EH) pura sem inflamação até esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA) com inflamação e fibrose, e cirrose^{8,9}.

Estudos do envolvimento do fígado assintomático em pacientes pediátricos obesos mostraram maiores frequências de EH e esteato-hepatite que já foram relatadas na literatura de populações adultas obesas¹¹.

A DHGNA afeta 10 a 24% da população geral em diversos países. A DHGNA varia de esteatose simples, que é o distúrbio com progressão menos rápida, até EHNA e cirrose, que podem evoluir para falência hepática crônica¹⁰. Detecção e controle precoces das alterações hepáticas são importantes porque sua progressão pode aumentar as taxas de mortalidade devido à cirrose entre jovens adultos. Dois desses casos foram relatados em crianças obesas: um em uma criança de 10 anos com IMC de 32 kg/m² e outro em uma criança de 14 anos, IMC de 37,9 kg/m², com EHNA que

progrediu para cirrose com sintomas de hipertensão portal em 2 anos¹². Os mecanismos da doença nesses casos envolveram hiperinsulinemia e resistência à insulina hepática, que não foram relacionados ao consumo de etanol¹⁰.

A EH parece ser causada pela disponibilidade e mobilização de ácidos graxos livres (AGL), por aumento da síntese hepática de AGL, esterificação de AGL em triglicerídeos e diminuição de transporte de triglicerídeos no fígado. De acordo com a teoria dominante, haveria um desvio de lipólise em favor da lipogênese¹³. Os AGL circulantes desenvolveriam resistência periférica à insulina, que poderia evoluir para resistência sistêmica. A EH é atualmente considerada um dos aspectos associados à resistência à insulina, junto com a diabetes melito tipo II, obesidade visceral, dislipidemia e hipertensão¹⁴.

O diagnóstico relevante de EHNA exige uma biópsia hepática, uma vez que alguns indivíduos têm inflamação e fibrose, apesar de terem ALT sérica normal⁹.

Esse método de ultrassom não-invasivo foi adotado devido à melhor sensibilidade (89%) e especificidade (93%) para detecção de EH¹⁵ quando comparado com a biópsia hepática padrão, que é o padrão-ouro.

O objetivo deste estudo foi avaliar a EH pelo método de ultrassom como fator de risco concomitante de sobrepeso e obesidade na população adolescente de baixa renda matriculada em uma escola pública de ensino médio no Brasil.

Materiais e métodos

O estudo de caso-controle foi realizado na cidade de São Paulo de junho a dezembro de 2002.

Para seleção de casos e controles, uma equipe de nutricionistas e pediatras treinados aferiu peso e altura de 1.420 adolescentes nascidos entre 01/01/1983 e 31/12/1988, representando 98,68% de todos os alunos matriculados em uma escola pública de ensino médio de São Paulo. Dezesesseis jovens recusaram-se a ser avaliados, e três não foram encontrados após pelo menos três tentativas.

Dos adolescentes avaliados, 104 foram classificados como tendo sobrepeso e obesos com IMC \geq 89, e os adolescentes foram considerados obesos quando IMC > 95 de acordo com critério de Must et al.¹⁶. Os controles (114) foram frequência pareada por idade, gênero e desenvolvimento pubertário e renda, e foram aleatoriamente selecionados entre sujeitos com IMC entre os percentis 5 e 85¹⁶.

Os adolescentes foram mensurados por nutricionistas treinados durante aulas de educação física e, quando elegíveis para participar, foram convidados a ir à escola com seus pais em uma manhã de sábado para ser informados sobre os objetivos da pesquisa e para obter a assinatura dos pais no consentimento informado. Dos 218 (104 casos e 114 controles) adolescentes elegíveis, 19,4% (17 casos e 25 controles) recusaram-se a participar e dois sujeitos (um caso e um controle) foram excluídos devido a hipotireoidismo diagnosticado após exame médico e avaliação de níveis de hormônio da tireoide. Adolescentes fazendo uso de medicamentos que comprometessem funções hepáticas

foram excluídos. Outros fatores de risco, como hepatite viral e erros inatos de metabolismo, não foram considerados. A amostra final do estudo foi composta de 172 adolescentes: 47 com sobrepeso e 36 obesos como casos, e 89 controles com peso normal.

Um questionário padronizado e pré-testado foi aplicado por nutricionistas e pediatras treinados nos casos e nos controles. As seguintes variáveis foram consideradas: frequência e duração de atividade física (hábito de se sentar, caminhar menos de 1 hora por dia, horas assistindo televisão, videogames e jogos no computador por dia); hábitos alimentares analisados por consumo total de gordura, restrição alimentar, uso de medicamentos por motivos de perda de peso; consumo de álcool (consumo de álcool igual ou maior a três vezes por semana) e relações (ter um melhor amigo; namorado ou namorada). Questões referentes ao uso de álcool foram feitas aos adolescentes em particular, sem a presença dos pais, para evitar qualquer constrangimento.

Além da entrevista com o adolescente, os pais ou responsáveis também foram entrevistados. Na ocasião, foram coletados dados referentes ao adolescente (peso de nascimento, obesidade prévia) e aos pais biológicos (peso e altura, medidos por nutricionistas treinados). Os pais foram considerados obesos quando apresentavam IMC > 30 kg/m².

Um dos alunos de pós-graduação envolvidos no projeto mediou a pressão sanguínea dos participantes segundo os procedimentos recomendados para trabalho de campo¹⁷. Pressão sanguínea sistólica ou diastólica alta foi definida como um valor que excedesse o percentil 95 para idade e gênero¹⁷.

Os adolescentes foram encaminhados à clínica ambulatorial para realizarem ultrassonografia hepática e exames laboratoriais. As ultrassonografias hepáticas foram realizadas e interpretadas por um radiologista treinado da equipe do Departamento de Diagnóstico por Imagem, Setor de Radiologia Pediátrica, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo. O equipamento usado foi o modelo LOGIQ 400 PRO-GE. A esteatose hepática foi classificada como leve, moderada e grave, segundo Saverymuttu et al.¹⁵.

Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório de Psicobiologia da UNIFESP. Foram colhidas amostras de sangue por punção venosa periférica pela manhã, após um jejum de 12 a 14 horas. Todos os pacientes foram testados em relação a concentrações plasmáticas de alanina transaminase (ALT), aspartato transaminase (AST), gama-glutamil transpeptidase (GGT), fosfatase alcalina, colesterol e triglicerídeos, bem como para glicose plasmática de jejum, concentrações de insulina plasmática de jejum e hemoglobina glicosilada. O valor de referência adotado para AST foi 37 U/L, 30 U/L para ALT, 24 U/L para GGT (percentil 75 da amostra total), 126 U/L para a fosfatase alcalina e 0,30 mg/dL para bilirrubina direta. Todos os adolescentes incluídos neste estudo tiveram razão AST/ALT menor que 1, o que indica que não apresentam doença hepática alcoólica.

O grau de resistência à insulina foi determinado pelo modelo de avaliação homeostático - resistência à insulina (HOMA) calculando o produto da concentração de insulina

plasmática de jejum (em microunidades por mililitros) e a concentração de glicose plasmática de jejum (em milimoles por litro) dividido por 22,5^{18,19}. Risco de resistência à insulina foi definido para valores maiores que 2 (HOMA > 2)¹⁹.

Análise estatística

Os dados foram codificados pelos entrevistadores diariamente e revisados pelo coordenador do estudo de campo. A base de dados foi estruturada usando o *software* Epi-Info 6.0, com entrada dupla para correção de possíveis erros de entrada. As análises foram realizadas usando o *software* Stata.

O tamanho amostral para detecção de uma razão de chances (*odds ratio*, OR) de 3,00, dada uma prevalência de obesidade familiar entre controles de 25%. Presumindo poder de 80% e erro alfa de 5%, o resultado foi 65 casos e 65 controles. Isso foi aumentado por 10% de perdas possíveis e 10% de análise estratificada, levando a uma amostra total de 78 casos e 78 controles.

As variáveis contínuas foram apresentadas como médias e desvios padrão e para comparações entre adolescentes obesos/com sobrepeso e com peso normal. O teste *t* de Student foi adotado para comparar as médias entre os grupos (Tabela 1).

Inicialmente, a análise univariada de todas as informações coletadas foi realizada através do cálculo das proporções para as variáveis dicotômicas. No próximo passo, foram realizadas análises bivariadas, observando a prevalência de exposição para casos e controles, teste de associação (teste qui-quadrado de Pearson) e OR com seus respectivos intervalos de confiança (IC95%). Finalmente, foi realizada a análise multivariada - um modelo de regressão logística hierárquica condicional. Em cada nível hierárquico, as variáveis associadas a sobrepeso com $p < 0,20$ foram mantidas por sua condição de possíveis fatores de confusão. Nos modelos finais, apenas univariáveis com $p < 0,05$ foram mantidas.

Considerações éticas

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da UNIFESP, de acordo com a Declaração de Helsinque, Associação Médica Mundial. Os adolescentes que apresentaram ultrassonografia ou enzima hepáticas bioquímicas sugestivas de EH foram encaminhados à Unidade de Hepatologia Pediátrica de nossa universidade.

Resultados

A prevalência de obesidade (IMC ≥ 95) e sobrepeso (IMC entre 85 e 95) no universo de 1.420 alunos dos quais casos e controles foram selecionados foi de 4,4 e 10,8%, respectivamente.

A Tabela 1 mostra as variáveis descritivas de adolescentes e seus pais para casos e controles, incluindo a classificação de Tanner para estágio pubertário e perfis bioquímicos. A prevalência de fatores de risco para casos e controles, bem como a OR bruta e ajustada, é mostrada na Tabela 2.

Tabela 1 - Estatística descritiva para casos e controles

Variáveis	Casos (n = 83)	Controles (n = 89)	p*
Idade (anos)	16,0±1,0	15,9±0,9	0,63
Masculino, n (%)	38 (45,8)	43 (48,3)	0,74
IMC, kg/m ²	29,7±2,8	20,2±1,9	0,00
Critério de Tanner 4 ou 5, %	100	100	
Peso de nascimento (g)	3.215±628	3.213±552	0,99
PS			
PS sistólica, mmHg	116±14	103±11	0,00
PS diastólica, mmHg	73±9	65±8	0,00
Perfil lipídico			
CT mg/dL	167,8±28,5	159,1±26,7	0,03
HDLc mg/dL	45,5±11,4	51,1±10,0	0,00
LDLc mg/dL	102,2±25,2	93,1±23,9	0,01
VLDLc mg/dL	20,1±1,0	14,8±4,4	0,00
Triglicerídeos mg/dL	100,3±49,9	74,0±22,0	0,00
Ultrassonografia			
Esteatose hepática (leve/moderada)	21 (2)	3 (0)	
Função hepática			
GGT U/L	27,0±20,8	19,6±5,5	0,00
ALT U/L	34,3±14,0	29,5±10,8	0,01
AST U/L	24,4±7,6	25,4±13,7	0,58
Fosfatase alcalina U/L	102,9±43,0	101,4±51,6	0,84
Bilirrubina direta mg/dL	0,2±0,1	0,2±0,1	0,21
Metabolismo CAR			
HOMA	2,8±1,7	1,6±0,8	0,00
Concentração de insulina GJ µU/L	13,7±0,5	1,8±0,4	0,00
Concentração de glicose GJ mg/dL	84,1±6,4	82,9±6,0	0,00

ALT = alanina transaminase; AST = aspartato transaminase; CAR = carboidratos; CT = colesterol total; GGT = gama-glutamil transpeptidase; GJ = glicemia de jejum; HDLc = colesterol da lipoproteína de alta densidade; HOMA = modelo de avaliação homeostático; IMC = índice de massa corporal; LDLc = colesterol da lipoproteína de baixa densidade; PS = pressão sanguínea; VLDLc = colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade.

* Teste *t* de Student.

Resultados mostrados em média ± desvio padrão.

Em relação à ultrassonografia hepática, verificou-se que as chances de apresentar EH em qualquer grau foi 10,99 vezes maior entre os casos do que nos controles. Neste estudo, 23 (27,7%) adolescentes com sobrepeso/obesos apresentaram algum grau de esteatose (21 leve e dois moderada), ao passo que havia apenas três adolescentes com EH leve (3,4%) no grupo controle.

Quanto às enzimas hepáticas, observou-se que as chances de apresentar GGT acima de 24 U/L foram 3,70 maiores em casos do que em controles. Somente dois adolescentes tiveram GGT maior do que os valores normais (78 U/L). As chances de ALT acima de 30 U/L foram 2,46 maiores em casos do que em controles. Como informação adicional, não incluída nas tabelas, quando ALT elevada e presença de esteatose foram consideradas em conjunto, havia 12 adolescentes no grupo de casos com ambas anormalidades, enquanto no grupo controle nenhum indivíduo teve as duas alterações. As chances de apresentar AST e fosfatase alcalina elevadas foram de 1,79 e 1,01 vezes maior nos casos do que nos controles, respectivamente, mas sem significância estatística.

A regressão logística hierárquica condicional para sobrepeso, considerando indicadores de EH como risco concomitante, é mostrada na Tabela 3.

A OR ajustada mostrada nas análises multivariadas para o histórico dos pais, obesidade prévia e relações/comportamento considerada no modelo 1 esteve fortemente associada à adolescência com sobrepeso e é discutida em maior detalhe em outros artigos²⁰. As variáveis de dietas restritivas para perda de peso, hábito de sestar, presença de EH na ultrassonografia, GGT e ALT foram consideradas no modelo 2. Dietas restritivas e hábito de sestar, presença de EH, GGT e ALT elevadas mantiveram a significância estatística. O grupo com sobrepeso/obesidade teve 10,77 vezes mais probabilidade de apresentar EH ultrassonográfica do que os adolescentes com peso normal. A probabilidade de alterações de GGT nas análises multivariadas foi 4,18 maior entre os casos quando comparados com os controles.

Discussão

A prevalência de sobrepeso/obesidade encontrada neste estudo (15,2%) está de acordo com os achados de outros estudos epidemiológicos brasileiros de populações de baixa renda²⁰. Determinadas etnias são predispostas à DHGNA, como os hispânicos, principalmente não-cubanos, asiáticos, especificamente da China e das Filipinas, e os povos

Tabela 2 - Prevalências de fatores de risco para casos e controles, OR com respectivos intervalos de confiança

Fatores de risco	Casos, %	Controles, %	OR bruta (95%CI)	p
Histórico dos pais				
IMC dos pais (≥ 30 kg/m ²)	51,8	34,5	2,04 (1,05-4,00)	0,022*
Obesidade prévia				
Bebê	29,3	10,2	3,63 (1,46-9,24)	0,002*
Período pré-escolar	29,3	2,3	17,79 (3,80-114,97)	0,000*
Idade escolar	43,9	10,2	6,87 (2,84-17,08)	0,000*
Adolescência	36,6	6,8	7,88 (2,85-23,00)	0,000*
Todos os períodos	18,1	1,1	19,41 (2,55-10,49)	0,000*
Relações/comportamento				
Ter um melhor amigo	94,0	74,2	5,44 (1,81-17,53)	0,087*
Ter um(a) namorado(a)	18,1	29,2	0,53 (0,24-1,16)	0,000*
Tratamento de obesidade				
Restrição alimentar	48,2	13,1	6,17 (2,69-14,45)	0,000*
Uso de medicamentos por motivo de perda de peso	9,8	1,2	8,65 (1,04-191,99)	0,018*
Hábitos de saúde				
Consumo de álcool ≥ 3 vezes/semana	7,2	21,3	0,29 (0,10-0,83)	0,009*
Consumo total de gordura > 30% do consumo total de calorias	49,4	61,4	0,61 (0,31-1,21)	0,124
Atividade física				
Atividade física < 3 vezes/semana e < 30 minutos	77,1	71,9	1,32 (0,62-2,80)	0,434
Horas de TV/vídeo/computador ≥ 4 h/dia	19,3	18,0	1,09 (0,47-2,53)	0,827
Hábito de sepear	28,9	16,9	2,01 (0,91-4,48)	0,059*
Caminhar < 1h/dia	41,0	40,4	1,02 (0,53-1,98)	0,945
Repercussões metabólicas				
Resistência à insulina (HOMA > 2)	68,3	23,9	6,87 (3,30-14,46)	0,000*
Dislipidemia	38,6	9,0	6,35 (2,53-16,47)	0,011*
Hipertensão	14,5	2,2	7,35 (1,47-49,94)	0,011*
Ultrassonografia				
Esteatose hepática (leve e moderada)	27,7	3,4	10,99 (2,92-48,84)	0,000*
Exames laboratoriais				
GGT > 24 U/L	36,6	13,5	3,70 (1,63-8,54)	0,000*
AST > 37 U/L	9,6	5,6	1,79 (0,50-6,71)	0,318
ALT > 30 U/L	53,0 [†]	31,5 [‡]	2,46 (1,25-4,84)	0,004*
Fosfatase alcalina > 126 U/L	19,3	19,1	1,01 (0,44-2,32)	0,976
Bilirrubina direta > 0,30 mg/dL	16,9	23,9	0,65 (0,28-1,48)	0,257
HDLc < 35 mg/dL	19,3	3,4	6,85 (1,75-31,29)	0,000*
LDLc > 130 mg/dL	12,0	5,6	2,30 (0,67-8,24)	0,135
Colesterol total > 200 mg/dL	15,7	5,6	3,12 (0,96-10,71)	0,031*
Triglicerídeos > 150 mg/dL	14,5	1,1	14,87 (1,91-318,82)	0,000*

ALT = alanina transaminase; AST = aspartato transaminase; GGT = gama-glutamil transpeptidase; HDLc = colesterol da lipoproteína de alta densidade; HOMA = modelo de avaliação homeostático; IC95% = intervalo de confiança de 95%; IMC = índice de massa corporal; LDLc = colesterol da lipoproteína de baixa densidade; OR = razão de chances (odds ratio).

* Valores de p significativos.

[†] 30% ALT < 40 U/L e 23% ALT \geq 40 U/L.

[‡] 20,3% ALT < 40 U/L e 11,2% ALT \geq 40 U/L.

p = teste do qui-quadrado.

indígenas da América do Norte e do Sul⁹. A miscigenação étnica constitui uma característica importante da população brasileira, do tipo que não permite compromissos com grupos étnicos específicos.

Os fatores de risco identificados no Modelo 1, que são obesidade dos pais, obesidade dos bebês, ter um melhor amigo, restrição alimentar e hábito de sepear, são discutidos em outro artigo²¹.

Casos e controles tiveram diferença significativa em incidências de parâmetros de distúrbio metabólico, mos-

trando que as repercussões metabólicas clínicas estavam associadas ao aumento de gordura corporal. Distúrbios metabólicos podem se desenvolver progressivamente no curso da vida; a obesidade frequentemente vem em primeiro lugar, seguida de hiperlipidemia e diabetes. A literatura relata evidências de que a obesidade causa hiperlipidemia secundária⁸, sendo que a hipertrigliceridemia aumenta de cinco a seis vezes o risco de DHGNA. A obesidade adquirida parece levar a fígado gorduroso²². Concentração aumentada de AGL no plasma ou hepatócitos deveria ser um fator crucial

Tabela 3 - Regressão logística hierárquica condicional para sobrepeso, considerando indicadores de esteatose hepática como fatores de risco concomitante entre adolescentes de escola pública de ensino médio (São Paulo, Brasil)

Variáveis (sim = risco)	OR ajustada (IC95%)	p	Modelo
Histórico dos pais			
IMC dos pais \geq 30 kg/m ²	2,57 (1,09-6,04)	0,018*	1
Obesidade prévia			
Período infantil	4,24 (1,41-12,67)	0,005*	1
Relação/comportamento			
Ter um melhor amigo	9,20 (2,16-39,07)	0,003*	1
Tratamento de obesidade			
Restrição alimentar	7,57 (2,78-20,57)	0,000*	1
Sedentarismo			
Hábito de sepear	2,99 (1,04-8,60)	0,012*	1
Ultrassonografia			
Esteatose hepática	10,77 (2,45-47,22)	0,002*	2
Exames laboratoriais			
GGT > 24 U/L	4,18 (1,46-11,94)	0,007*	2
ALT > 30 U/L	1,38 (0,53-3,54)	0,500*	2

ALT = alanina transaminase; AST = aspartato transaminase; GGT = gama-glutamil transpeptidase; IC95% = intervalo de confiança de 95%; IMC = índice de massa corporal; OR = razão de chance (*odds ratio*)

* Valores de p significativos.

Modelo 1 = IMC dos pais, obesidade infantil, ter um melhor amigo, restrição alimentar e hábito de sepear.

Modelo 2 = esteatose hepática, GGT > 24 U/L e ALT > 30 U/L.

p = teste do qui-quadrado.

no desenvolvimento de EH e inflamação^{23,24}. O insulto inicial seria o desenvolvimento de esteatose macrovesicular com o acúmulo de gordura hepática da oxidação reduzida de AGL hepáticos e/ou aumento de lipogênese hepática e/ou redução da exportação lipídica do fígado⁸. Conforme demonstrado em outros estudos, a resistência à insulina está fortemente associada a fatores de risco para EH, incluindo obesidade e dislipidemia^{25,26}. Resistência à insulina, conforme medida pelo HOMA, teve maior prevalência em adolescentes com sobrepeso e obesos. A presença de resistência à insulina leve poderia ser o primeiro estágio de DHGNA e está relacionada a estágios mais avançados de DHGNA nos casos mais graves (diabetes tipo II); portanto, está diretamente associada ao grau de envolvimento hepático²⁷. Não foram observadas alterações na concentração de glicose plasmática de jejum ou em hemoglobina glicosilada no presente estudo. Distúrbios do metabolismo da glicose, desde alterações de glicemia de jejum até tolerância à glicose, bem como diabetes, são significativamente associados à EH. Constatou-se que o histórico familiar do diabetes tipo II aumenta o risco dessa doença⁸. A associação de excesso de gordura corporal com diabetes, hipertensão e/ou metabolismo lipídico alterado foi identificada como uma entidade distinta referida como síndrome metabólica, contendo alto risco de doença cardiovascular⁸. Os autores referem DHGNA e EHNA como expressões hepáticas da síndrome metabólica²⁸.

A ultrassonografia hepática deve ser o primeiro método de imagem a ser solicitado pelo médico para crianças e adolescentes com sobrepeso, uma vez que é um bom método

para identificar fígado gorduroso. Há um aumento difuso em ecogenicidade, que é geralmente descrito como fígado brilhante¹². A prevalência de fígado gorduroso foi de 15,1% (26/172) entre os adolescentes. Em uma revisão retrospectiva de 742 crianças e adolescentes que tiveram uma autópsia realizada por um examinador médico, a prevalência de fígado gorduroso ajustada por idade, gênero, raça e etnia foi estimada em 9,6%. A prevalência de fígado gorduroso aumenta com a idade, chegando até 17,3% para as idades de 15 a 19 anos²⁹, portanto esse período da vida é crítico para o desenvolvimento de doença do fígado gorduroso³⁰.

A ultrassonografia hepática apresentou alta prevalência de EH no grupo de casos. Mesmo após ajustes para as variáveis restantes analisadas, a análise multivariada mostrou que a EH teve 10,77 vezes mais chances de ocorrer nos casos do que nos controles.

Um estudo realizado com 72 crianças e adolescentes obesos (4-16 anos) verificou que 53% tinham fígado gorduroso, identificado no ultrassom¹. Em outro estudo com 36 crianças (4-16 anos), das quais 83% eram obesas, 24 (77,4%) mostraram anormalidade, incluindo hepatomegalia e ecogenicidade aumentada, sugerindo infiltração gordurosa. Entre indivíduos obesos, a prevalência de EH variou de 57,5 a 74%^{31,32}. Para populações infantis, estima-se que tal prevalência seja de 2,6%³³, enquanto para crianças obesas, a prevalência de EH em diferentes estudos variou de 22,5 a 52,8%^{1,30}. Na obesidade mórbida³⁴, encontrou-se um aumento de ecogenicidade de 58,8% de pacientes com sintomatologia de dor abdominal e concentrações enzimáticas

hepáticas bioquímicas alteradas. Crianças que apresentam qualquer estágio de DHGNA geralmente têm sobrepeso ou são obesas, embora um estudo tenha demonstrado DHGNA em aproximadamente 10% de crianças sem sobrepeso⁹.

Desta forma, quando os resultados do presente estudo são comparados com a literatura, é possível observar que os pacientes incluídos nos estudos mencionados acima eram crianças e adolescentes que haviam sido acompanhados por um médico em uma instituição de tratamento de obesos. Por outro lado, os sujeitos deste estudo foram selecionados entre adolescentes matriculados em uma escola pública de ensino médio. Em termos de validade externa, os achados deste estudo podem ser seguramente extrapolados para adolescentes urbanos com sobrepeso e obesos de baixa renda em outras populações de países em desenvolvimento. O fato de que a alta prevalência de fígado gorduroso leve ocorre em adolescentes com sobrepeso demonstra que o sobrepeso aumenta o risco de desenvolvimento dessa doença, contribuindo com fatores de risco ambientais e genéticos que aceleram a progressão da lesão hepática.

A literatura atual indica que, na DHGNA, o aumento de transaminases é unicamente representado por ALT, em vez de por AST; anormalidades de AST sérico ocorrem exclusivamente em casos graves de fígado gorduroso^{28,35}. Também relataram que os valores de fosfatase alcalina e bilirrubina direta apresentavam tendência a serem normais na DHGNA^{1,34}.

O presente estudo foi baseado em uma população de uma comunidade de alunos e demonstrou que houve uma diferença significativa nos valores de ALT entre o grupo com sobrepeso e o grupo controle; 12 adolescentes do grupo caso tiveram algum grau de fígado gorduroso com valores de ALT maiores que 30 U/L, o que pode ser interpretado como uma evolução de EH para esteato-hepatite. Portanto, muitas crianças têm testes hepáticos normais, principalmente aminotransferase sérica e presume-se que tenham esteatose simples. Uma pequena proporção dessas crianças pode ter EHNA histologicamente, apesar de testes hepáticos normais⁹. Na literatura, os adolescentes tiveram muitos fatores de risco ambientais, como drogas, medicamentos e doenças infecciosas, que poderiam alterar os valores de ALT, mas o aumento de massa corporal precisa ser considerado fator importante para o desenvolvimento de EH. A literatura indica que o aumento de massa de gordura corporal agravará a lesão hepática, aumentando o grau de EH e evoluindo para esteato-hepatite¹⁴. Resistência à insulina parece ser o fator primário a resultar em acúmulo de gordura hepática, seguida de estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e adipocitocinas; a associação desses fatores promove inflamação e doença hepática (necrose e fibrose)^{14,30}.

Entre a população adulta, o diagnóstico de EH geralmente é feito através de exames bioquímicos de rotina, revelando alterações em transaminases, que ocorrem diferentemente em crianças e adolescentes nos quais há um aumento gradual dessas enzimas com a progressão da doença²⁶. O presente estudo com adolescentes de uma escola pública brasileira mostra que a EH teve maior associação com obesidade e, em

seu estágio inicial, teve leves alterações de transaminases, que poderiam levar a alterações hepáticas mais graves no futuro^{12,30}.

Segundo o Terceiro Relatório do Painel Nacional de Especialistas em Educação sobre Colesterol referente à Detecção, Avaliação e Tratamento de Alto Colesterol Sanguíneo em Adultos, que pode ser aplicado à população geral, a síndrome metabólica está presente em 60% de mulheres e em 30% de homens afetados por EH. A presença da síndrome metabólica acarreta um risco três vezes maior de EHNA em indivíduos com DHGNA. A síndrome metabólica está particularmente associada a alto risco de fibrose ou cirrose, sem diferenças no grau de EH e de enzimas de atividade necroinflamatória⁸.

Este estudo demonstrou uma forte associação entre obesidade e EH entre adolescentes brasileiros de uma escola pública de ensino médio. Portanto, adolescentes de famílias de baixa renda, que têm sobrepeso, são obesos e assintomáticos, constituem um grupo de risco para o desenvolvimento de repercussões hepáticas, além de alterações metabólicas. Isso sugere que adolescentes de populações urbanas de baixa renda devem ser alvo de políticas e programas de prevenção para identificar riscos de EH e suas consequências à saúde.

Agradecimentos

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa no Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro, processo 03/00415-4.

Referências

1. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puziello A, Iannucci MP, Saviano MC, et al. *Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population.* Dig Dis Sci. 1997;42:1428-32.
2. National Center for Health Statistics. Center for Disease Control and Prevention. [website] Health E-Stats, 2001. Prevalence of overweight among children and adolescents. United States; 1999. <http://www.cdc.gov/nchs/releases/01news/overweight99.htm> Acesso: 04/09/2003.
3. Mei Z, Scanlon KS, Grummer-Strawn LM, Freedman DS, Yip R, Trowbridge FL. *Increasing prevalence of overweight among US low-income preschool children: the Centers for Disease Control and Prevention pediatric nutrition surveillance, 1983 to 1995.* Pediatrics. 1998;101:E12.
4. Coitinho DC, Leão MM, Recine E, Sichieri R. *Condições nutricionais da população brasileira: adultos e idosos: Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição.* Brasília: Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição; 1991.
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa de orçamentos familiares 2002-2003: antropometria e análise do estado nutricional de crianças e adolescentes no Brasil.* Rio de Janeiro: IBGE; 2006.
6. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. *The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study.* Pediatrics. 1999;103:1175-82.
7. World Health Organization. *Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity.* Geneva: WHO; 1997.

8. Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev.* 2004;5:27-42.
9. Roberts EA. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Clin Liver Dis.* 2007;11:155-172, x.
10. Roberts EA, Yap J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): approach in the adolescent patient. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2006;9:423-31.
11. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology.* 1994;107:1103-9.
12. Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgerald JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2460-2.
13. Okolo P, Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis and focal fatty liver. In: Feldman M, Sleisenger MH, Scharschmidt BF, editors. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver diseases.* Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 1215-20.
14. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol.* 2002;34:255-62.
15. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *British Medical Journal.* 1986;292:13-5.
16. Must A, Dallal GE, Dietz WH. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:839-46. Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 1991;54:773.
17. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 1996;98:649-58.
18. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350:2362-74.
19. Barja S, Arteaga A, Acosta AM, Hodgson MI. Insulin resistance and other expressions of metabolic syndrome in obese Chilean children. *Rev Med Chil.* 2003;131:259-68. Erratum in: *Rev Med Chil.* 2003;131:577.
20. Giuliano IC, Coutinho AS, Freitas SF, Pires MM, Zunino SN, Ribeiro RQ. Lípidios séricos em crianças e adolescentes de Florianópolis, SC: Estudo Florianópolis Saudável 2040. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85:85-91.
21. Silveira D, Taddei JA, Escrivão MA, Oliveira FL, Anconalopez F. Risk factors for overweight among Brazilian adolescents of low-income families: a case-control study. *Public Health Nutr.* 2006;9:421-8.
22. Pietiläinen KH, Rissanen A, Kaprio J, Mäkimattila S, Häkkinen AM, Westerbacka J, et al. Acquired obesity is associated with increased liver fat, intra-abdominal fat, and insulin resistance in young adult monozygotic twins. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288:E768-74.
23. de Almeida IT, Cortez-Pinto H, Fidalgo G, Rodrigues D, Camilo ME. Plasma total and free fatty acids composition in human non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Nutr.* 2002;21:219-23.
24. Boden G, She P, Mozzoli M, Cheung P, Gumireddy K, Reddy P, et al. Free fatty acids produce insulin resistance and activate the proinflammatory nuclear factor-kappaB pathway in rat liver. *Diabetes.* 2005;54:3458-65.
25. Westerbacka J, Lammi K, Häkkinen AM, Rissanen A, Salminen I, Aro A, et al. Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2804-9.
26. Birkner E, Kasperczyk S, Kasperczyk A, Zalejska-Fiolka J, Zwirska-Korczala K, Stawiarska-Pieta B, et al. Metabolic and antioxidative changes in liver steatosis induced by high-fat, low-carbohydrate diet in rabbits. *J Physiol Pharmacol.* 2005;56:45-58.
27. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med.* 1999;107:450-5.
28. Manton DN, Lipsett J, Moore DJ, Davidson GP, Bourne AJ, Couper RT. Nonalcoholic steatohepatitis in children and adolescents. *Med J Aust.* 2000;173:476-9.
29. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics.* 2006;118:1388-93.
30. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:413-27.
31. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med.* 2000;132:112-7.
32. Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewé W, Scheen AJ, Gielen JE, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998;22:222-6.
33. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci.* 1995;40:2002-9.
34. Fishbein MH, Miner M, Mogren C, Chalekson J. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36:54-61.
35. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 1999;30:1356-62.

Correspondência:

José Augusto de Aguiar Carrazedo Taddei
 Disciplina de Nutrologia, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo
 Rua Loefgreen -1647 - Vila Clementino
 CEP 04040-032 - São Paulo, SP
 Tel.: (11) 5084.4538
 Fax: (11) 5084.4538
 E-mail: taddei.dped@epm.br, nutsec@yahoo.com.br