

Doença hepática gordurosa não alcoólica em escolares obesos

Nonalcoholic fatty liver disease in obese children

Fabiola Isabel S. Souza¹, Olga Maria S. Amâncio², Roseli Oselka S. Sarni³, Tassiana Sacchi Pitta⁴, Ana Paula Fernandes⁴, Fernando Luiz A. Fonseca⁵, Sonia Hix⁶

RESUMO

Objetivo: Avaliar a prevalência de alterações hepáticas ao ultra-som e de elevação da alanina aminotransferase (ALT) em crianças com sobrepeso e obesidade, além de relacionar a presença de alterações com peroxidação lipídica, perfil lipídico e resistência insulínica.

Métodos: Estudo transversal, prospectivo e controlado de 67 crianças com sobrepeso/obesidade (38 do sexo feminino e média de idade de 8,6 anos), pareadas por sexo e idade com 65 eutróficas. A avaliação bioquímica consistiu de perfil lipídico (LDL-c, HDL-c e triglicérides); ALT; substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS); glicemia e insulina, utilizadas para o cálculo do *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR). A esteatose hepática, avaliada por ultra-sonografia por um único examinador, foi classificada em difusa leve, moderada e grave.

Resultados: Elevação de ALT (≥ 40 U/L) foi encontrada em 3% e alterações ultra-sonográficas do fígado em 57,4% das crianças com sobrepeso e obesidade. O Grupo Sobrepeso/Obesidade apresentou maior percentual de ALT ≥ 18 U/L (OR 4,2; $p=0,0006$) e de hipertrigliceridemia (OR 4,2; $p<0,001$), em relação ao controle. A ALT associou-se com aumento de triglicérides séricos (OR 3,2; $p=0,010$). Não houve associação entre os níveis de TBARS (estresse oxidativo) e do HOMA-IR com a presença de sobrepeso/obesidade, nem com ALT ≥ 18 U/L.

Conclusões: A frequência de ALT >40 U/L foi baixa e a de esteatose foi alta. As alterações ultra-sonográficas hepáticas não mostraram associação com o estado nutricional nem com os níveis de ALT. Por sua vez, triglicérides aumentados associaram-se com níveis mais elevados de ALT.

Palavras-chave: fígado gorduroso; estresse oxidativo; criança; obesidade; resistência à insulina.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the prevalence of altered hepatic ultrasound and elevated serum alanine aminotransferase (ALT) in overweight and obese children, as well as to relate them to lipid peroxidation, lipid profile and insulin resistance.

Methods: A prospective, controlled, cross-sectional study was performed with 67 overweight and obese children (38 female, mean age of 8,6 years) paired by gender and age with 65 eutrophic controls. The following parameters were evaluated: lipid profile (LDL-c, HDL-c, triglycerides), ALT, lipid peroxidation measured by thiobarbituric acid reaction substance (TBARS), serum glucose and insulin resistance (Homeostasis Model Assessment). Hepatic steatosis was evaluated by ultrasound by a single professional and classified as diffuse mild, moderate or severe.

Results: Elevated ALT (≥ 40 U/L) was observed in 3% and altered ultrasound in 57.4% of the overweight/obese children. Obese/overweight children showed a higher percentage of ALT ≥ 18 U/L (OR 4.2, $p=0.0006$) and hypertriglyceridemia (OR 4.2, $p<0.001$). ALT was associated with elevated triglycerides (OR 3,2; $p=0,010$). There was not association between TBARS (oxidative stress) or HOMA-IR with the presence of overweight/obesity or ALT ≥ 18 U/L.

Conclusions: The frequency of altered ALT (>40 U/L) was low and of altered hepatic ultrasound was high. There was no association between fatty liver at ultrasound with nutritional status or ALT levels. Elevated triglycerides were associated with higher levels of ALT.

¹Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

²Professora adjunta doutora da Unifesp, São Paulo, SP, Brasil

³Doutora em Medicina pela Unifesp, São Paulo, SP, Brasil

⁴Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil

⁵Doutor em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

⁶Doutora em Bioquímica pelo Instituto de Química da USP, São Paulo, SP, Brasil

Endereço para correspondência:

Olga Maria S. Amâncio

Rua Botucatu, 703

CEP 04023-062 – São Paulo/SP

E-mail: omsamancio.dped@epm.br

Recebido em: 23/1/2008

Aprovado em: 10/4/2008

Key-words: fatty liver; oxidative stress; child; obesity; insulin resistance.

Introdução

A obesidade na infância é considerada a pandemia do novo milênio⁽¹⁾. Entre as suas diversas repercussões, destaca-se, nos dias de hoje, a doença hepática gordurosa não alcoólica⁽²⁾, cujo espectro de apresentação varia desde uma simples infiltração hepática de gordura (esteatose), passando pelo estabelecimento de um processo inflamatório (esteatoepatite) até a fibrose hepática⁽³⁾.

Entre os mecanismos fisiopatológicos atualmente relacionados ao desenvolvimento da doença hepática gordurosa não alcoólica em indivíduos obesos estão a resistência insulínica, o estresse oxidativo e a resposta inflamatória⁽⁴⁻⁶⁾.

O estado de resistência insulínica, freqüentemente associado à obesidade, leva ao aumento dos ácidos graxos livres circulantes, que são captados e depositados dentro do hepatócito. Esse depósito ativa a cascata inflamatória, modulada por uma série de citocinas, incluindo as adipocitocinas, e resulta em exacerbação do estresse oxidativo – processo fundamental para a progressão da doença hepática gordurosa não alcoólica para fibrose⁽²⁾.

O padrão-ouro para o diagnóstico da doença hepática gordurosa não alcoólica é a biópsia hepática; contudo, devido à dificuldade de execução e ao risco de complicações, métodos indiretos, como exames de imagem e laboratoriais, associados à história e exame clínico, têm sido amplamente utilizados em crianças e adolescentes⁽²⁾.

A dificuldade no diagnóstico, aliada ao pequeno número de estudos disponíveis, especialmente em nosso meio, torna a prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica ainda pouco conhecida na faixa etária pediátrica^(4,5,7).

Diante do aumento expressivo da prevalência de obesidade em crianças e a relação direta deste distúrbio nutricional com o desenvolvimento da doença hepática gordurosa não alcoólica, justifica-se a realização deste estudo. A presente pesquisa visou avaliar a prevalência de alterações de alanina aminotransferase (ALT) e ultra-sonográficas sugestivas de doença hepática gordurosa não alcoólica e relacioná-las com a peroxidação lipídica, o perfil lipídico e a resistência insulínica, em crianças com sobrepeso e obesidade.

Métodos

Trata-se de estudo transversal, prospectivo e controlado, realizado com 67 crianças com sobrepeso e obesidade, de am-

bos os gêneros, com idade entre seis e 10 anos, matriculadas na Escola Estadual José Augusto Leite Franco do município de Santo André, São Paulo. O trabalho foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina do ABC e da Universidade Federal de São Paulo, sendo solicitados o consentimento por escrito dos pais ou responsáveis para participação no estudo.

Como critérios de inclusão para o Grupo de Sobrepeso/Obesos, as crianças deveriam ter ausência de caracteres sexuais secundários⁽⁸⁾ e índice de massa corpórea (IMC) \geq percentil 85⁽⁹⁾. Os escolares foram excluídos do estudo se o escore Z de estatura/idade era $< -1,0$, se fossem portadores de doenças hepáticas, genéticas e de imunodeficiências, quando usavam medicamentos imunossupressores, corticoterapia, vitaminas e antibióticos ou se estivessem na vigência de quadros infecciosos ou inflamatórios.

O Grupo Controle foi composto por 65 crianças que seguiram os mesmos critérios de exclusão, matriculadas na mesma escola, com IMC entre os percentis 5 e 85, pareadas por sexo e idade com as crianças com sobrepeso/obesas.

Em função da necessidade de unidades amostrais para o estudo da faixa etária específica e em número adequado para testar a hipótese, foi selecionada a Escola Estadual José Augusto Leite Franco, caracterizando o processo de escolha da instituição como um critério de conveniência para o estudo⁽¹⁰⁾. Foram avaliadas 978 crianças, entre 1.018 matriculadas, tendo cumprido os critérios de inclusão 67 (6,8%) delas. Considerando que a prevalência de alterações ultra-sonográficas compatíveis com esteatose hepática em crianças de mesma faixa etária com obesidade e eutrofia é de 22,5 e 2,6%, respectivamente, e adotando $\alpha=0,05$ (unidirecional) e $\beta=0,20$, seriam necessárias pelo menos 47 crianças em cada grupo.

A avaliação antropométrica (peso e estatura) e a classificação da condição nutricional foram realizadas seguindo a preconização da Organização Mundial de Saúde (OMS)(11). Para a classificação de sobrepeso e obesidade, levou-se em consideração o IMC, segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), no ano 2000⁽⁹⁾. Assim, foram classificadas como portadoras de sobrepeso aquelas com IMC \geq percentil 85 e $<$ percentil 95 e, de obesidade, as crianças com IMC \geq percentil 95.

A condição econômica foi analisada segundo o “salário-mínimo *per capita*” (SMPC), definido como o quociente de número de salários-mínimos recebidos pelo número de pessoas que compõem a família⁽¹²⁾.

Após jejum de 12 horas, entre às 7 e 8 horas, coletaram-se 10mL de sangue por venopunção periférica para as seguintes dosagens:

- ALT: por meio do método colorimétrico, com o kit *BioExpress Plus*, da *Bayer*. A ALT foi estratificada em quartis, considerando-se aumentados valores acima do 4º quartil da população avaliada ($\geq 18\text{U/L}$) para o cálculo da *Odds Ratio* (OR).
- Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS): marcadores de peroxidação lipídica, dosados por espectrofotometria com aparelho da *Micronal*, modelo B 582, na amplitude de onda 532 nm⁽¹³⁾. Como não há valores de referência de TBARS para a faixa etária pediátrica, optou-se por estratificar os resultados obtidos em quartis, considerando-se elevados aqueles acima do 4º quartil ($\geq 2,7\text{nmol/mL}$).
- Perfil lipídico: método enzimático-colorimétrico por kit *BioExpress Plus* da *Bayer*. Para triglicerídeos, HDL-c e LDL-c, adotaram-se os pontos de corte propostos por de Kwiterovich⁽¹⁴⁾.
- Insulina sérica: dosado por quimioluminescência por kit *Insulina IMMULITE*, da *DPC Medlab*.
- Glicemia sérica: mensurada por método enzimático-colorimétrico, com o kit *BioExpress Plus*, da *Bayer*.

A insulina e a glicemia foram utilizadas para cálculo do *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR)⁽¹⁵⁾, que define risco de resistência insulínica quando $> 3,0$.

A ultra-sonografia hepática foi realizada por um único médico radiologista, com equipamento da marca *General Electric*, modelo *Logiq 400 Pro*, transdutor convexo multifrequencial de 5 MHz. As alterações do parênquima hepático foram estratificadas na forma de escore (1-9): fígado normal (0), esteatose difusa leve (1-3), moderada (4-6) e grave (7-9). Essa classificação utiliza como parâmetros a ecogenicidade

hepática em comparação com o córtex renal, a intensidade de penetração do eco no parênquima hepático, a visibilidade diafragmática e a ecogenicidade das estruturas vasculares hepáticas⁽¹⁶⁾.

Para a análise estatística, utilizou-se o programa *Stata 7.0*. Diferenças entre as proporções foram analisadas por meio do teste do qui-quadrado. Para comparar variáveis contínuas, utilizou-se o teste *t* de *Student* se estas eram paramétricas e Mann-Whitney, se não paramétricas. O risco da associação entre as variáveis estudadas com a obesidade foi calculado por meio da OR. Adotou-se $\alpha < 0,05$.

Resultados

As 132 crianças avaliadas nesse estudo (67 com sobrepeso e obesidade e 65 eutróficas) compunham um grupo homogêneo, sem diferença estatística em relação à idade ($p=0,41$), sexo ($p=0,57$) e renda per capita ($p=0,17$), conforme a Tabela 1.

Duas crianças (3%) tinham ALT acima de 40U/L (48 e 58U/L), ambas meninas, obesas, com hipertrigliceridemia. Contudo, a ultra-sonografia hepática era normal (dados não mostrados). A presença de obesidade e sobrepeso foi associada à ALT acima do 4º quartil, ou seja, $\geq 18\text{U/L}$ (OR 4,2; $p=0,0006$) na população avaliada (Tabela 2).

A avaliação ultra-sonográfica hepática mostrou que a esteatose hepática difusa moderada foi mais prevalente nas crianças obesas (71,4%), de acordo com a Figura 1. Entretanto, também as crianças eutróficas apresentaram alto percentual de algum grau de esteatose hepática (21/44, 47,7%).

Não se observou associação estatisticamente significativa entre a presença de sobrepeso/obesidade e níveis plasmáticos

Tabela 1 – Caracterização da população estudada

	Sobrepeso/Obesidade n=67	Controle n= 65	Valor de p
Masculino/Feminino	29/38	25/40	0,573
Idade (anos)*	8,6 \pm 1,2 (6,5-10,7)	8,8 \pm 1,1 (6,4-10,7)	0,407
Peso corporal (kg)†	44,3 (28,5-78,3)	27,1 (18,8-40,7)	<0,001
Estatuta (cm)‡	135,2 \pm 7,9 (118,9-155,6)	129,8 \pm 7,8 (117,0-149,8)	<0,001
Escore Z estatura/idade‡	0,78 (0,07-2,39)	0,02 (-0,62-1,47)	<0,001
Índice de massa corporal (kg/m ²)†	23,5 (19,5-34,1)	16,0 (13,7-19,4)	<0,001
Salário-mínimo <i>per capita</i> †	0,78 (0,14-1,67)	0,68 (0-1,33)	0,174

(*)Variação dos valores encontrados; *média e desvio padrão; †mediana.

Tabela 2 – Alteração das variáveis estudadas de acordo com a condição nutricional

Variáveis	Alteração	Sobrepeso/ Obesidade		Controles		OR (IC95%)	Valor de p
		n	%	n	%		
US fígado	Esteatose hepática	27/47	57,4	21/44	47,7	1,4 (0,6-3,3)	0,404
ALT	≥18 U/L	27/67	40,3	9/65	13,8	4,2 (1,7-10,8)	<0,001
HOMA-IR	>3,0	9/67	13,4	4/65	6,1	2,7 (0,6-9,7)	0,165
LDL-c	≥130mg/dL	39/67	58,2	35/65	53,8	1,3 (0,6-2,7)	0,486
HDL-c	<40mg/dL	4/67	5,9	7/65	10,8	0,5 (0,1-2,2)	0,325
Triglicerídeos	>100mg/dL	31/67	46,3	11/65	16,9	4,2 (1,9-9,5)	<0,001
TBARS	≥2,7nmol/mL	13/67	19,4	14/65	21,5	0,7 (0,3-1,9)	0,609

US fígado: Ultra-sonografia hepática; ALT: alanina aminotransferase; HOMA-IR=Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance; LDL-c=low density lipoprotein cholesterol; HDL-c=high density lipoprotein cholesterol; TBARS=thiobarbituric acid reaction substances.

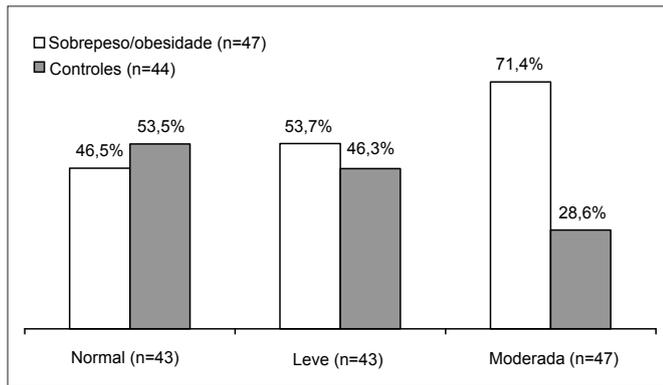


Figura 1 – Percentual de crianças com ultra-sonografia hepática normal e com esteatose hepática difusa leve e moderada.

elevados de TBARS (OR 0,7; $p=0,61$). Contudo, crianças com sobrepeso e obesidade tinham maior risco de apresentar triglicerídeos elevados (OR 4,2; $p<0,001$), conforme a Tabela 2.

Nas crianças estudadas, a presença de ALT ≥ 18 U/L mostrou associação significativa com triglicerídeos >100 mg/dL (OR 3,2; $p=0,010$), mesmo após ajuste para a condição nutricional (Tabela 3).

Não houve associação estatística entre as alterações ultra-sonográficas (esteatose hepática difusa leve e moderada), ajustadas para a condição nutricional, com sexo ($p=0,43$), ALT ($p=0,18$), LDL-c ($p=0,46$), HDL-c ($p=0,47$), triglicerídeos ($p=0,69$), HOMA-IR ($p=0,29$) e TBARS ($p=0,10$).

Discussão

A literatura mostra que a prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica em crianças pré-púberes é maior no

gênero masculino (2:1)⁽¹⁷⁾. No entanto, no presente estudo, não se observou diferença entre alterações ultra-sonográficas ou de ALT e gênero (dados não mostrados). Destacou-se o baixo nível econômico das famílias das crianças avaliadas (Tabela 1). É comum a associação entre nível econômico desfavorável e distúrbios nutricionais, incluindo a obesidade, com risco aumentado para o desenvolvimento de comorbidades⁽¹⁸⁾.

A doença hepática gordurosa não alcoólica pode ser integrada na síndrome metabólica e está associada à obesidade⁽⁴⁾. Preocupa pelo seu caráter silencioso e evolutivo, uma vez que já foi descrita cirrose hepática secundária a doença hepática gordurosa não alcoólica em crianças obesas⁽³⁾. No presente trabalho, observou-se que a presença de sobrepeso e obesidade estava associada à hipertrigliceridemia (Tabela 2). O acúmulo de ácidos graxos dentro do hepatócito e a resistência insulínica são os primeiros passos relacionados ao desenvolvimento de doença hepática gordurosa não alcoólica⁽⁴⁾. Por isso, atualmente, acredita-se que o combate à obesidade e suas complicações metabólicas por meio de redução de peso, aumento da atividade física e adequação da ingestão alimentar, mesmo na faixa etária pediátrica, seja a melhor forma de prevenir e conter a evolução da doença hepática gordurosa não alcoólica⁽¹⁷⁾. Estudo com crianças italianas com doença hepática gordurosa não alcoólica (média de idade de 9,5 anos) mostrou importante melhora das alterações ultra-sonográficas e das enzimas hepáticas após seis meses de intervenção, com redução de peso e programa de aumento da atividade física⁽¹⁹⁾.

Encontrou-se, neste trabalho, pequeno percentual (3%) de níveis aumentados de ALT, em comparação a outros trabalhos da literatura. Estudo populacional americano⁽²⁰⁾ com adoles-

Tabela 3 – Associação da alanina-aminotransferase (≥ 18 U/L) com a inadequação das variáveis, ajustadas para a condição nutricional, na população estudada

Variáveis	Inadequação	n	OR (IC95%)	Valor de p
LDL-C	≥ 130 mg/dL	74/132	2,3 (0,9-5,7)	0,068
HDL-C	< 40 mg/dL	11/132	2,9 (0,7-12,0)	0,146
TGL	> 100 mg/dL	42/132	3,2 (1,3-7,8)	0,010
HOMA-IR	$> 3,0$	13/132	1,8 (0,5-6,6)	0,034
TBARS	$\geq 2,7$ nmol/mL	27/105	0,7 (0,2-2,1)	0,502

n-número de inadequados/número de testados; LDL-C low density lipoprotein cholesterol; HDL-C-high density lipoprotein cholesterol; TGL-triglicéridis; HOMA-IR. homeostasis model assessment-insuline resistance; TBARS. theobacteric acid reaction substances.

centes obesos e publicações envolvendo crianças seguidas em centros de referência para tratamento da obesidade na Itália⁽¹⁹⁾ e na China⁽²¹⁾ encontraram aumento de ALT em 9,5, 25 e 24% dos indivíduos avaliados, respectivamente.

A literatura mostra que as alterações de ALT já estariam relacionadas com algum grau de inflamação hepática, caracterizando um estágio mais avançado da doença hepática gordurosa não alcoólica. Trabalho realizado com 43 crianças com diagnóstico de doença hepática por biópsia encontrou associação significativa entre resistência à insulina, inflamação portal e aumento de ALT⁽⁴⁾. Ainda, estudo conduzido com crianças obesas, mostra que as alterações da ALT só aparecem quando a infiltração gordurosa do fígado, vista por ressonância nuclear magnética, atinge mais do que 18,5% do parênquima⁽²²⁾.

Neste estudo, valores de ALT acima de 18U/L mostraram associação significativa com a presença de sobrepeso/obesidade e aumento de triglicérides (Tabelas 2 e 3). Trabalhos recentes sugerem que os atuais pontos de corte de ALT (40 U/L) devem ser considerados com cautela, uma vez que não mostram boa acurácia para detectar alterações hepáticas discretas ou subclínicas⁽²³⁾. Tal fato e a baixa idade das crianças avaliadas podem estar relacionados à ausência de associação entre as alterações hepáticas observadas pela ultra-sonografia e a ALT⁽²⁴⁾.

Em crianças obesas, a prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica, avaliada por meio de ultra-sonografia hepática, varia entre 25 e 83%^(2,17). O método ultra-sonográfico para identificar a doença hepática gordurosa não alcoólica é um dos mais empregados por ser menos invasivo e de fácil aplicabilidade⁽²⁵⁾. Contudo, não há possibilidade de diferenciar a esteatohepatite e a fibrose hepática da simples infiltração gordurosa do fígado; por isso, a realização seriada do exame é uma forma interessante para avaliar eventual

progressão da doença⁽²⁵⁾. No presente estudo, encontrou-se elevado percentual de crianças com alterações ultra-sonográficas, independentemente da condição nutricional. Somente a esteatose hepática difusa moderada foi mais freqüente nas crianças com sobrepeso e obesidade (Figura 1).

É reconhecida a presença de exacerbação do estresse oxidativo em crianças obesas. Estudos mostram aumento dos marcadores de estresse oxidativo⁽²⁶⁾ e redução da defesa antioxidante nessa população⁽²⁷⁾. Tal fato é mais evidente quando há associação da síndrome metabólica com a doença hepática gordurosa não alcoólica⁽²⁸⁾. Contudo, outros fatores, além da obesidade, podem se associar ao desenvolvimento da esteatose hepática, uma vez que esta é a forma com a qual o fígado reage à maioria dos agravos.

Em relação aos distúrbios nutricionais, sabe-se que tanto a obesidade quanto a desnutrição, destacando-se a forma kwashiorkor, podem evoluir com esteatose hepática. O estresse oxidativo, resultante da redução das defesas antioxidantes, é o mecanismo comum na patogênese destas doenças. Trabalhos que analisam o impacto da suplementação de vitaminas antioxidantes, como a vitamina E, mostram resultados promissores no tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica⁽²⁹⁾.

Nos países em desenvolvimento, é prevalente a carência de micronutrientes, que pode ocorrer inclusive em associação com a ingestão excessiva de macronutrientes. Os micronutrientes são parte integrante da defesa antioxidante e sua deficiência contribui para exacerbar o estresse oxidativo. Sarni *et al*⁽³⁰⁾ encontraram inadequação dos níveis séricos de retinol e carotenóides em 18 e 82% de crianças obesas, respectivamente, sendo os níveis de carotenóides menores nos obesos em relação aos não-obesos. Há necessidade de ampliar o conhecimento em relação à associação da doença hepática gordurosa não alcoólica com outros distúrbios nutricionais,

além da obesidade e, especialmente, estudar o impacto da associação desses distúrbios na potencialização de efeitos favorecendo sua ocorrência.

Neste estudo, os marcadores de peroxidação lipídica (TBARS) não mostraram associação com a condição nutricional, com as alterações ultra-sonográficas e de ALT. Tal fato pode ter ocorrido pelo caráter evolutivo da doença e pela baixa idade das crianças avaliadas. Outro dado importante é que o estresse oxidativo atua de forma combinada e potencializa o efeito das citocinas inflamatórias (interleucina-6 e fator de necrose tumoral- α), além dos fatores genéticos, na patogênese da doença hepática gordurosa não alcoólica, o que pode ter prejudicado o isolamento do seu efeito. Novos estudos, que

utilizem marcadores mais sensíveis e específicos da peroxidação lipídica, devem ser realizados de maneira seqüencial, visto que a exacerbação do estresse oxidativo e a inflamação estão implicadas no desenvolvimento de doenças crônicas, como a doença hepática gordurosa não alcoólica e a doença cardiovascular, entre outras⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Os resultados obtidos permitem concluir que o percentual de inadequação de ALT é baixo e o de alterações ultra-sonográficas é alto, representado principalmente por esteatose hepática difusa moderada. As alterações ultra-sonográficas não mostram associação com o estado nutricional, fato não observado para alterações dos níveis de ALT. Aumento de triglicerídeos associa-se a níveis mais elevados de ALT.

Referências bibliográficas

1. Kimm SY, Obarzanek E. Childhood obesity: a new pandemic of the new millennium. *Pediatrics* 2002;110:1003-7.
2. Sathya P, Martin S, Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:593-600.
3. Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgerald JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2460-2.
4. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr (Rio J)* 2003;143:500-5.
5. Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernandez V, Tapia G, Quiñones L *et al*. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:261-8.
6. Louthan MV, Barve S, McClain CJ, Joshi-Barve S. Decreased serum adiponectin: an early event in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr (Rio J)* 2005;147:835-8.
7. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:48-53.
8. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44:291-303.
9. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM. CDC growth charts: United States. Advance data from vital and health statistics; no. 314. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics; 2000.
10. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2003.
11. World Health Organization. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. WHO Technical Report Series 854. Geneva: WHO; 1995. p. 452.
12. Pedrazzani ES, Mello DA, Pripas S, Fucci M, Barbosa CA, Santoro MC. Intestinal helminthiasis. II. Prevalence and correlation with income, family size, anemia and nutritional status. *Rev Saude Publica* 1988;22:384-9.
13. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351-8.
14. Kwiterovich PO Jr. Biochemical, clinical, epidemiologic, genetic, and pathologic data in pediatric age group relevant to the cholesterol hypothesis. *Pediatrics* 1986;78:349-62.
15. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA-IR) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem* 2005;61:381-8.
16. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292:13-5.
17. Lavine JE, Schwimmer JB. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population. *Clin Liver Dis* 2004;8:549-58.
18. Kivimäki M, Lawlor DA, Smith GD, Keltikangas-Järvinen L, Elovainio M, Vahtera J *et al*. Early socioeconomic position and blood pressure in childhood and adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Hypertension* 2006;47:39-44.
19. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello 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.
20. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2000;136:727-33.
21. Chan DF, Li AM, Chu WC, Chan MH, Wong EM, Liu EK *et al*. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1257-63.
22. 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.
23. Chang Y, Ryu S, Sung E, Jang Y. Higher concentrations of alanine aminotransferase within the reference interval predict nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Chem* 2007;53:686-92.
24. Kariv R, Leshno M, Beth-Or A, Strul H, Blendis L, Kokia E *et al*. Re-evaluation of serum alanine aminotransferase upper normal limit and its modulating factors in a large-scale population study. *Liver Int* 2006;26:445-50.
25. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:539-43.
26. Lima SC, Arrais RF, Almeida MG, Souza ZM, Pedrosa LF. Plasma lipid profile and lipid peroxidation in overweight or obese children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80:23-8.
27. Molnár D, Decsi T, Koletzko B. Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1197-202.
28. Mandato C, Lucariello S, Licenziati MR, Franzese A, Spagnuolo MI, Ficarella R *et al*. Metabolic, hormonal, oxidative, and inflammatory factors in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr (Rio J)* 2005;147:62-6.
29. Vajro P, Mandato C, Franzese A, Ciccimarra E, Lucariello S, Savoia M *et al*. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:48-55.
30. Sarni RO, Suano de Souza FI, Ramalho RA, Schoeps D de O, Kochi C, Catherino P *et al*. Serum retinol and total carotene concentrations in obese pre-school children. *Med Sci Monit* 2005;11:CR510-4.