

# Indicadores bioquímicos, antropométricos e de composição corporal como preditores da esteatose hepática em adolescentes obesos

*Biochemical, anthropometric and body composition indicators as predictors of hepatic steatosis in obese adolescents*

Amanda Oliva Gobato<sup>1</sup>, Ana Carolina J. Vasques<sup>1</sup>, Roberto Massao Yamada<sup>1</sup>, Mariana Porto Zambon<sup>1</sup>, Antonio de Azevedo Barros-Filho<sup>1</sup>, Gabriel Hessel<sup>1</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever a prevalência da esteatose hepática e avaliar o desempenho de indicadores bioquímicos, antropométricos e de composição corporal para identificar a doença em adolescentes obesos.

**Métodos:** Estudo transversal com 79 adolescentes de dez a 18 anos. Diagnosticou-se a esteatose hepática por ultrassom abdominal em caso de contraste hepatorenal moderado ou intenso e/ou diferença no histograma  $\geq 7$  em relação ao córtex do rim direito. Determinou-se a resistência à insulina pelo índice *Homeostasis Model Assessment–Insulin Resistance* (HOMA-IR) para valores  $> 3,16$ . Os indicadores antropométricos e de composição corporal foram: índice de massa corpórea, porcentagem de gordura corporal, circunferência abdominal e gordura subcutânea. Dosaram-se glicemia e insulina de jejum, perfil lipídico e enzimas hepáticas aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, gama-glutamilttransferase e fosfatase alcalina. Aplicou-se a curva ROC para avaliar o desempenho dos indicadores para identificar adolescentes com esteatose hepática.

**Resultados:** A esteatose hepática esteve presente em 20% dos pacientes e a resistência à insulina, em 29%. A gama-glutamilttransferase e o HOMA-IR mostraram-se bons indicadores para predizer a esteatose hepática, com ponto de corte de 1,06 vezes acima do valor de referência para a gama-glutamilttransferase e de 3,28 para o HOMA-IR.

Os indicadores antropométricos, a porcentagem de gordura corporal, o perfil lipídico, a glicemia e a aspartato aminotransferase não apresentaram diferenças significantes.

**Conclusões:** Pacientes com elevação de gama-glutamilttransferase e/ou HOMA-IR devem ser submetidos ao exame de ultrassom abdominal, havendo grande probabilidade de se obter como resultado a esteatose hepática.

**Palavras-chave:** fígado gorduroso; obesidade; adolescente; enzimas.

## ABSTRACT

**Objective:** To describe the prevalence of hepatic steatosis and to assess the performance of biochemical, anthropometric and body composition indicators for hepatic steatosis in obese teenagers.

**Methods:** Cross-sectional study including 79 adolescents aged from ten to 18 years old. Hepatic steatosis was diagnosed by abdominal ultrasound in case of moderate or intense hepatorenal contrast and/or a difference in the histogram  $\geq 7$  on the right kidney cortex. The insulin resistance was determined by the Homeostasis Model Assessment–Insulin Resistance (HOMA-IR) index for values  $> 3.16$ . Anthropometric and body composition indicators consisted of body mass index, body fat percentage, abdominal circumference and subcutaneous fat. Fasting glycemia and insulin, lipid

Instituição: Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil

<sup>1</sup>Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil

Endereço para correspondência:

Amanda Oliva Gobato

Estrada do Jequitibá, 1.750, casa 117, Condomínio Moinho de Vento – Veneza

CEP 13274-610 – Valinhos/SP

E-mail: nutricionista.amanda@hotmail.com

Fonte financiadora: Fundo de Apoio ao Ensino, à Pesquisa e à Extensão (Faepex) – processos nº 146365-11, 57256-11 e 57257-11

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 8/10/2013

Aprovado em: 17/12/2013

profile and hepatic enzymes, such as aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase and alkaline phosphatase, were also evaluated. In order to assess the performance of these indicators in the diagnosis of hepatic steatosis in teenagers, a ROC curve analysis was applied.

**Results:** Hepatic steatosis was found in 20% of the patients and insulin resistance, in 29%. Gamma-glutamyltransferase and HOMA-IR were good indicators for predicting hepatic steatosis, with a cutoff of 1.06 times above the reference value for gamma-glutamyltransferase and 3.28 times for the HOMA-IR. The anthropometric indicators, the body fat percentage, the lipid profile, the glycemia and the aspartate aminotransferase did not present significant associations.

**Conclusions:** Patients with high gamma-glutamyltransferase level and/or HOMA-IR should be submitted to abdominal ultrasound examination due to the increased chance of having hepatic steatosis.

**Key-words:** fatty liver; obesity; adolescent; enzymes.

## Introdução

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma condição clínico-patológica caracterizada por acúmulo de lipídeos no interior dos hepatócitos, cujo espectro de apresentação varia desde uma simples infiltração hepática de gordura (esteatose), passando pelo estabelecimento de um processo inflamatório (esteato-hepatite) até fibrose e cirrose hepática. O quadro patológico lembra o da lesão induzida por álcool, mas ocorre em indivíduos sem ingestão etílica significativa<sup>(1)</sup>.

A DHGNA ocorre principalmente em indivíduos obesos e é um problema crescente em crianças e adolescentes, tendo em vista o aumento da prevalência da obesidade infantil. A esteatose hepática (EH) com início na infância e na adolescência merece atenção especial, pois a maioria dos pacientes é assintomática e a evolução, silenciosa<sup>(2)</sup>.

O padrão-ouro para o diagnóstico da DHGNA 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<sup>(3)</sup>.

A dificuldade no diagnóstico aliada ao pequeno número de estudos disponíveis torna a prevalência da EH ainda pouco conhecida na faixa etária pediátrica. A EH parece estar principalmente associada à obesidade e à resistência

à insulina (RI). Com o aumento expressivo da prevalência de obesidade em crianças e adolescentes e a relação direta desse distúrbio nutricional com o desenvolvimento da EH, o presente estudo teve como objetivo descrever a prevalência da EH diagnosticada por ultrassonografia abdominal e avaliar o desempenho de indicadores bioquímicos, antropométricos e de composição corporal para identificar a EH em adolescentes obesos.

## Método

Realizou-se estudo do tipo transversal com adolescentes atendidos no Ambulatório de Obesidade na Criança e no Adolescente do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Todos os adolescentes atendidos de abril de 2011 a maio de 2012 que apresentaram índice de massa corpórea (IMC)  $\geq P97$  para idade e sexo, segundo os gráficos da *World Health Organization*<sup>(4)</sup>, foram convidados a participar da pesquisa. Analisaram-se características clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas de 79 pacientes de ambos os sexos, de dez a 18 anos, com diagnóstico de obesidade e cujos responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

As técnicas antropométricas para aferir peso e altura foram as recomendadas por Lohman *et al*<sup>(5)</sup>. Calculou-se o IMC pelo índice de Quetelet ( $IMC = \text{peso}/\text{estatura}^2$ ). Mediu-se a circunferência abdominal (CA) em centímetros com fita métrica (Sanny<sup>®</sup>), no ponto médio entre a última costela e a borda superior da crista ilíaca. A porcentagem de gordura corporal (%GC) foi mensurada pela absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA), com aparelho Hologic<sup>®</sup>, modelo Discovery QDR Series n° 1005-75.

Diagnosticou-se a RI pelo índice *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR), que é o produto da insulina de jejum (mUI/mL) e da glicemia de jejum (mmol/L) dividido por 22,5. A RI foi definida quando os valores se situavam acima de 3,16<sup>(6)</sup>.

Realizou-se o exame ultrassonográfico por meio de aparelho Toshiba, Power Vision 6000, através de transdutores setorial de 3,75MHz e linear de 5MHz. Todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador, com o paciente em posição supina após jejum de 12 horas. O diagnóstico de EH foi considerado em caso de contraste hepatorenal moderado ou intenso e/ou diferença  $\geq 7$  no histograma da relação lobo direito/córtex do rim direito<sup>(7)</sup>.

Mensurou-se a gordura subcutânea (GS) por ultrassonografia, com transdutor linear de 7,5MHz. O transdutor foi posicionado na linha média a 1cm acima da cicatriz umbilical, sem exercer nenhuma pressão sobre o abdome, a fim de não subestimar a aferição. Mediu-se a GS como a distância (cm) entre a pele e a face externa da fásia dos músculos reto abdominais<sup>(8)</sup>.

Para análise laboratorial dos exames bioquímicos, coletaram-se as amostras de sangue por punção venosa periférica pela manhã após jejum de 12 horas. Analisaram-se a glicemia de jejum e o perfil lipídico por método enzimático colorimétrico; a mensuração da atividade da aspartato aminotransferase (AST) e da alanina aminotransferase (ALT) foi efetuada por método cinético ultravioleta (U.V.). Para a fosfatase alcalina (FALC) e a gama-glutamilttransferase (GGT), empregou-se o método cinético colorimétrico, todos com kit de reagentes do Laboratório Roche Diagnostics®. Para dosagem da insulina basal, utilizou-se kit de reagentes do Laboratório Siemens Health Care Diagnostics® pelo método de quimioluminescência.

Além disso, calculou-se o índice de gordura hepática (IGH), um preditor simples, que avalia a presença de EH na população em geral, proposto por Bedogni *et al*<sup>(9)</sup> e validado para a população adulta.

$IGH = (e^{0,953 \cdot \log(TG) + 0,139 \cdot IMC + 0,718 \cdot \log(GGT) + 0,053 \cdot CA - 15,745}) / (1 + e^{0,953 \cdot \log(TG) + 0,139 \cdot IMC + 0,718 \cdot \log(GGT) + 0,053 \cdot CA - 15,745}) * 100$ , sendo CA: circunferência abdominal; GGT: gama-glutamilttransferase; TG: triglicérides; log: logaritmo; e: Euler. De acordo com esse índice, considera-se EH quando o valor é  $\geq 60$ .

Analisaram-se os dados no *software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 20.0. A análise descritiva das variáveis contínuas compreendeu o cálculo das médias e dos seus respectivos desvios padrão; já para as variáveis categóricas, calcularam-se os seus valores percentuais. Utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade da distribuição das variáveis estudadas. Utilizou-se o teste de Mann-Whitney para comparar dois grupos independentes. A hipótese de dependência entre as variáveis categóricas foi avaliada pelos testes do qui-quadrado ou exato de Fischer, conforme as frequências esperadas. Calcularam-se os valores de *Odds Ratio* (OR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) para avaliar a força da dependência entre as variáveis categóricas.

A análise de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) foi utilizada para avaliar o desempenho dos indicadores antropométricos e bioquímicos em identificar adolescentes com EH. Tendo em vista as variações de valores das enzimas hepáticas conforme a idade e o sexo nos adolescentes analisados, estes

foram transformados em número de vezes o limite superior de normalidade ( $n^\circ x$ ). Ou seja, dividiu-se o resultado da concentração sérica da enzima hepática pelo valor de referência, conforme a idade e o sexo. Considerou-se o valor de referência para cada sexo e faixa etária e dividiu-se o valor encontrado pelo valor de referência. Utilizaram-se como referência os valores preconizados pela Roche Diagnostics<sup>(10)</sup>. As áreas abaixo das curvas ROC foram calculadas, assim com o seu intervalo de confiança de 95%. Os valores de sensibilidade e especificidade foram calculados para todas as variáveis estudadas na análise da curva ROC com resultado significativo. O ponto de corte com maior soma entre sensibilidade e especificidade foi escolhido por otimizar a relação entre esses dois parâmetros, refletindo maior acurácia no diagnóstico.

O teste Kappa (k) foi usado como medida de concordância entre o ultrassom (US) e o IGH. O valor de k reflete a intensidade da concordância entre os métodos. Valores de k iguais a 1 indicam concordância perfeita entre ambos os métodos e valores iguais a zero indicam ausência de concordância entre os métodos testados.

O nível de significância adotado como base para decisão foi inferior a 5% ( $p < 0,05$ ) para todos os testes.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp em dezembro de 2010.

## Resultados

Avaliaram-se 79 pacientes, sendo 39 (49,4%) do sexo feminino e 40 (50,6%) do sexo masculino, com idades entre dez e 18 anos (média de 12,8), procedentes do Ambulatório de Obesidade na Criança e no Adolescente do Hospital de Clínicas da Unicamp.

A EH, diagnosticada por ultrassonografia abdominal, esteve presente em 16 pacientes (20,3%). As médias de ALT, GGT e FALC foram significativamente maiores nos pacientes com EH, assim como o índice HOMA-IR. Os indicadores de composição corporal e perfil lipídico não apresentaram médias significativamente diferentes entre os grupos com e sem EH (Tabela 1).

Dos pacientes avaliados, 23 (29,1%) apresentaram RI, sendo 13 (56,5%) no sexo feminino e dez (43,5%) no sexo masculino. Dos pacientes com diagnóstico de RI, oito (34,8%) cursavam com EH. As médias de CA, IMC, GS e %GC foram maiores para os pacientes que apresentaram RI. A média do HDL-colesterol foi significativamente mais baixa nos pacientes com RI (Tabela 2).

Na análise da curva ROC, as enzimas hepáticas (ALT, GGT e FALC), o índice HOMA-IR e o IGH apresentaram áreas abaixo da curva (AAC) significantes ( $p < 0,05$ ) para a predição da EH (Tabela 3). Por outro lado, os indicadores antropométricos e de

composição corporal, o perfil lipídico plasmático, a glicemia de jejum e a AST não apresentaram resultados significantes. Os pontos de corte mais acurados para as variáveis com resultado significativo encontram-se na Tabela 3.

**Tabela 1** - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes obesos com e sem esteatose hepática. Valores apresentados em médias e desvio padrão

	Esteatose hepática		Total (n=79)	Valor p
	Ausente (n=63)	Presente (n=16)		
Idade (anos)	12,9±2,4	12,1±1,9	12,8±2,3	0,254
Circunferência abdominal (cm)	101,2±13,1	103,6±10,4	101,7±12,6	0,288
Índice de massa corpórea (kg/m <sup>2</sup> )	31,9±5,3	32,6±5,1	32,0±5,26	0,661
Gordura corporal (%)	41,8±5,2	40,6±5,0	41,6±5,1	0,538
Gordura subcutânea (cm)	4,2±1,0	4,2±1,1	4,2±1,0	0,683
Aspartato aminotransferase (n° x)	0,5±0,2	0,6±0,4	0,5±0,2	0,638
Alanina aminotransferase (n° x)	0,6±0,5	1,1±0,9	0,7±0,6	<b>0,011</b>
Gama-glutamilttransferase (n° x)	0,7±0,5	1,0±0,4	0,8±0,5	<b>0,008</b>
Fosfatase alcalina (n° x)	0,7±0,2	0,8±0,3	0,7±0,2	<b>0,047</b>
Glicemia de jejum (mg/dL)	82,7±6,6	85,0±8,0	83,2±6,9	0,423
Insulina de jejum (mUI/mL)	10,8±7,0	17,2±11,7	12,1±8,5	<b>0,041</b>
HOMA-IR	2,2 ±1,4	3,7±2,8	2,5±1,9	<b>0,038</b>
Colesterol total (mg/dL)	164,0 ±42,0	157,0±32,0	163,0±40,0	0,678
LDL-colesterol (mg/dL)	103,0±39,0	92,0±22,0	101,0±36,0	0,294
HDL-colesterol (mg/dL)	43,0±9,0	38,0±9,0	42,0±9,0	0,067
Triglicérides (mg/dL)	92,0±37,0	134,0±87,0	101,0±54,0	0,097
Índice de gordura hepática	52,49±3,46	68,56±5,90	55,7±27,4	<b>0,031</b>

Teste de Mann-Whitney para todas as variáveis. n° x: número de vezes o limite superior de normalidade conforme idade e sexo; HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment–Insulin Resistance

**Tabela 2** - Caracterização dos indivíduos avaliados segundo a resistência à insulina

	Resistência à insulina		Valor p
	Ausente (n=56)	Presente (n=23)	
Idade (anos)	12,81±2,46	12,84±2,14	0,750
Circunferência abdominal (cm)	98,7±11,2	109,0±13,1	<b>0,002</b>
Índice de massa corpórea (kg/m <sup>2</sup> )	30,67±4,61	35,39±5,33	<b>0,001</b>
Gordura corporal (%)	40,3±5,1	44,7±3,6	<b>0,001</b>
Gordura subcutânea (cm)	4,03±0,97	4,84±1,15	<b>0,003</b>
Aspartato aminotransferase (n° x)	0,57±0,23	0,61±0,34	0,775
Alanina aminotransferase (n° x)	0,70±0,56	0,98±0,83	0,065
Gama-glutamilttransferase (n° x)	0,75±0,45	1,06±0,69	<b>0,043</b>
Fosfatase alcalina (n° x)	0,74±0,28	0,70±0,27	0,514
Colesterol total (mg/dL)	165,0±45,0	158,0±25,0	0,456
LDL-colesterol (mg/dL)	102,0±41,0	98,0±20,0	0,706
HDL-colesterol (mg/dL)	44,0±9,0	38,0±8,0	<b>0,006</b>
Triglicérides (mg/dL)	95,0±56,0	114,0±47,0	0,051

n° x = número de vezes o limite superior de normalidade de acordo com idade e sexo. Teste de Mann-Whitney para todas as variáveis

A análise de concordância entre os diagnósticos de EH pelo US e pelo IGH demonstrou índice kappa de 0,23, indicando pequena concordância entre os métodos. O teste do qui-quadrado demonstrou associação entre ambos os métodos para o diagnóstico de EH ( $p < 0,009$ ). Os adolescentes com o diagnóstico de EH pelo IGH apresentaram cinco vezes mais chance de apresentar EH pelo US (OR 5,42; IC95% 1,404–20,898).

## Discussão

A presente pesquisa encontrou prevalência de EH de 20,3% na população estudada. A prevalência da EH não é bem conhecida e pode se relacionar ao método utilizado para o diagnóstico. Os estudos usam como critério níveis elevados de ALT ou a comparação da ecogenicidade do parênquima hepático com o córtex renal, estando este mais hiperecogênico em relação ao rim adjacente. Pesquisas mostram prevalência em crianças e adolescentes obesos de 15 a 42%<sup>(11,12)</sup>. A prevalência de DHGNA mais que duplicou nos últimos 20 anos, subindo de 3,9% em 1988 para 10,7% em 2010, em adolescentes americanos<sup>(13)</sup>. Com base em estudos de necropsia, Schwimmer *et al*<sup>(14)</sup> relataram que a prevalência de EH em crianças

e adolescentes foi de 9,6% e tal prevalência subiu para 38% em obesos. A divergência na prevalência pode se relacionar ao grau de obesidade, pois, em alguns estudos com prevalências maiores, a média de valores do IMC mostra-se mais elevada em relação aos estudos com prevalências menores.

A ultrassonografia abdominal é considerada um bom método para o diagnóstico e o seguimento do grau de infiltração gordurosa no fígado, embora não se correlacione com o grau de fibrose. Adotou-se esse método de imagem devido à boa sensibilidade (89%) e especificidade (94%) para detecção de EH comparado à biópsia hepática, considerada como padrão-ouro<sup>(15)</sup>, além de apresentar custo relativamente baixo, ser não invasivo, de fácil aplicabilidade e disponível na maioria dos serviços.

A prevalência de RI, avaliada pelo índice HOMA-IR, encontrada neste estudo foi de 29,1%. Dados publicados na literatura relatam taxas de prevalência maiores em adolescentes obesos<sup>(16,17)</sup>. Essa variação na prevalência de RI nos estudos pode ser explicada pela falta de um ponto de corte estabelecido como referência para classificar os resultados dos pacientes<sup>(6-18)</sup>.

A EH parece se relacionar diretamente à RI. A média do índice HOMA-IR encontrado neste

**Tabela 3** - Eficácia dos indicadores bioquímicos, antropométricos e de composição corporal e do índice de gordura hepática em identificar a esteatose hepática

	AAC±EP (IC95%)	Valor p	Ponto de corte	S	E
Alanina aminotransferase (nº x)	0,707±0,064 (0,581–0,832)	<b>0,011</b>	0,54	93,7	49,2
Aspartato aminotransferase (nº x)	0,538±0,084 (0,373–0,703)	0,639	–	–	–
Gama-glutamilttransferase (nº x)	0,715±0,074 (0,570–0,859)	<b>0,008</b>	1,06	62,5	80,9
Fosfatase alcalina (nº x)	0,662±0,083 (0,499–0,825)	<b>0,047</b>	0,81	56,2	74,6
Glicemia de jejum (mg/dL)	0,565±0,080 (0,408–0,721)	0,424	–	–	–
Insulina de jejum (mUI/mL)	0,666±0,081 (0,508–0,825)	<b>0,041</b>	17,10	50,0	82,5
HOMA-IR	0,669±0,080 (0,512–0,826)	<b>0,038</b>	3,28	50,0	80,9
Colesterol total (mg/dL)	0,466±0,074 (0,320–0,612)	0,678	–	–	–
HDL-colesterol (mg/dL)	0,649±0,087 (0,477–0,820)	0,067	–	–	–
LDL-colesterol (mg/dL)	0,415±0,069 (0,279–0,550)	0,294	–	–	–
Triglicérides (mg/dL)	0,635±0,089 (0,460–0,810)	0,683	–	–	–
Circunferência abdominal (cm)	0,586±0,074 (0,440–0,732)	0,289	–	–	–
Índice de massa corpórea (kg/m <sup>2</sup> )	0,536±0,076 (0,386–0,686)	0,661	–	–	–
Gordura corporal (%)	0,450±0,075 (0,303–0,597)	0,538	–	–	–
Gordura subcutânea (cm)	0,467±0,085 (0,300–0,633)	0,683	–	–	–
Índice de gordura hepática	0,675±0,071 (0,536–0,815)	<b>0,003</b>	56	81,2	55,5

AAC: área abaixo da curva; EP: erro padrão; S: sensibilidade; E: especificidade; IC95%: intervalo de confiança de 95%; nº x: número de vezes o limite superior de normalidade de acordo com idade e sexo; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment–Insulin Resistance*

estudo foi significativamente maior nos pacientes com EH. O HOMA-IR mostrou ser um bom indicador na predição da EH, com um ponto de corte de 3,28, valor próximo do utilizado para diagnosticar a RI (HOMA-IR > 3,16). Existem evidências crescentes de que a obesidade e a RI são fatores de risco para DHGNA também em crianças e adolescentes. Seixas<sup>(19)</sup> demonstrou que crianças e adolescentes obesos com EH apresentam 2,6 vezes mais chances de apresentar RI quando comparadas às crianças sem EH. El-Koofy *et al*<sup>(20)</sup> observaram prevalência de RI significativamente maior em pacientes com EH, em comparação com aqueles sem EH (73 *versus* 28%).

A RI e o estresse oxidativo parecem ser os dois eventos envolvidos na patogênese da DHGNA. A fisiopatologia envolve dois passos: no primeiro, a RI provoca a esteatose; no segundo, o estresse oxidativo produz a peroxidação lipídica e citocinas inflamatórias ativas, resultando em esteato-hepatite<sup>(21)</sup>. O estado de resistência insulínica, frequentemente 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, e resulta na exacerbação do estresse oxidativo, processo fundamental para a progressão da DHGNA<sup>(3)</sup>. Tal hipótese foi confirmada no estudo de Ruiz-Extremera *et al*<sup>(22)</sup>, no qual se observou, em adolescentes obesos, que o estresse oxidativo e a RI são fatores significativos para o desenvolvimento da EH. Mager *et al*<sup>(23)</sup> sugerem que, em todas as crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade e que apresentam RI, deve-se investigar a EH.

Na comparação das médias entre os grupos com e sem EH, os resultados das enzimas hepáticas ALT, FALC e GGT, apresentados como o número de vezes o limite superior de normalidade, mostraram resultados significativos. Na análise da curva ROC, a GGT mostrou maior especificidade na predição da EH, com ponto de corte 1,06 vezes acima do valor de referência. Já a ALT mostrou maior sensibilidade, com ponto de corte de 0,54 vezes — valor abaixo da referência. Como o ponto de corte é definido como a maior soma entre a sensibilidade e a especificidade, quando o ponto de corte de ALT sobe para 1, a sensibilidade diminui para 31,2%, indicando não ser um bom preditor da EH. Os resultados obtidos por Ramos<sup>(24)</sup> corroboram os dados encontrados no presente estudo. Em sua pesquisa, os valores médios de GGT também se associaram à EH, porém nenhuma

das enzimas apresentou um bom ponto de corte para prever a EH. O autor ainda destaca a importância de se realizar a ultrassonografia em crianças e adolescentes como critério para avaliar a EH.

Alguns trabalhos demonstram que alterações da ALT e da GGT podem se relacionar a algum grau de inflamação hepática, caracterizando um estágio mais avançado da DHGNA<sup>(25,26)</sup>. Por isso, recomenda-se que, mesmo em ausência de alteração dos níveis séricos das enzimas hepáticas, a ultrassonografia integre a avaliação global do paciente obeso para se identificarem casos leves de infiltração gordurosa hepática.

As médias dos indicadores antropométricos e de composição corporal e o perfil lipídico não apresentaram diferença significativa entre os grupos, assim como a análise da curva ROC. Isso pode ser explicado pelo fato de os pacientes deste estudo serem provenientes de um ambulatório que atende aos casos mais graves de obesidade, na qual todos possuem IMC, CA e %GC acima do recomendado, independentemente da EH. El-Koofy *et al*<sup>(20)</sup> observaram diferença significativa nas médias dos grupos com e sem EH para IMC, CA e perfil lipídico. Mas vale ressaltar que a biópsia hepática foi o método utilizado para o diagnóstico da DHGNA e que, como critério de inclusão, todos os pacientes precisavam apresentar hepatomegalia e/ou ALT alterado, indicando um estágio mais avançado da doença hepática. Os autores diagnosticaram 44% dos pacientes com DHGNA, prevalência bem maior do que a encontrada no presente estudo. Em contrapartida, os resultados de Duarte e Silva<sup>(12)</sup> e Lin *et al*<sup>(27)</sup> concordam com os do presente trabalho, não havendo diferença significativa do perfil lipídico entre os grupos com e sem EH.

O IGH apresentou pouca relação com o diagnóstico de EH pelo US. Esse índice utiliza três variáveis para o cálculo (GGT, TG e CA), sendo que duas dessas variáveis (TG e CA) não apresentaram diferença estatística entre os grupos com e sem EH, podendo ser essa a explicação para a baixa concordância entre os dois métodos. Este é o primeiro estudo que fez referência ao IGH em adolescentes obesos e, pela baixa concordância encontrada com o US, foi considerado de pouca utilidade na população estudada.

Em conclusão, pacientes com elevação de GGT e/ou com HOMA-IR > 3,28 devem ser submetidos ao exame de US com grande probabilidade de se obter, como resultado, a EH. O IGH apresentou pouca relação com o US, não sendo um bom método para o diagnóstico de EH em adolescentes obesos.

## Referências bibliográficas

1. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
2. Roberts EA. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Clin Liver Dis* 2007;11:155-72.
3. Sathya P, Martin S, Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:593-600.
4. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: Growth reference 5-19 years [cited 2013 Jan 10]. Available from: <http://www.who.int/growthref/en/>
5. Lohman GT, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics; 1988.
6. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:500-3.
7. Osawa H, Mori Y. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. *J Clin Ultrasound* 1996;24:25-9.
8. Diniz AL, Tomé RA, Debs CL, Carraro R, Roever LB, Pinto RM. Reproducibility of ultrasonography as a method to measure abdominal and visceral fat. *Radiol Bras* 2009;42:353-7.
9. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A *et al*. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology* 2006;33:1-7.
10. Roche Diagnostics [homepage on the Internet]. Reference ranges for adults and children [cited 2013 Jan 10]. Available from: [https://www.rochediagnostics.fr/Htdocs/media/pdf/actualites/2a\\_Reference\\_Ranges\\_2008.pdf](https://www.rochediagnostics.fr/Htdocs/media/pdf/actualites/2a_Reference_Ranges_2008.pdf)
11. Grupta R, Bhangoo A, Matthews NA, Anhalt H, Matta Y, Lamichhane B *et al*. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:907-11.
12. Duarte MA, Silva GA. Hepatic steatosis in obese children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2011;87:150-6.
13. Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J Pediatr* 2013;162:496-500.
14. 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.
15. 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.
16. Caceres M, Teran CG, Rodriguez S, Medina M. Prevalence of insulin resistance and its association with metabolic syndrome criteria among Bolivian children and adolescents with obesity. *BMC Pediatr* 2008;8:31.
17. Medeiros CC, Ramos AT, Cardoso MA, França IS, Cardoso AS, Gonzaga NC *et al*. Insulin resistance and its association with metabolic syndrome components. *Arq Bras Cardiol* 2011;97:380-9.
18. Madeira IR, Carvalho CN, Gazolla FM, de Matos HJ, Borges MA, Bordallo MA. Cut-off point for homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) index established from receiver operating characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight pre-pubertal children. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52:1466-73.
19. Seixas RB. Avaliação da esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso e sua associação com a resistência à insulina [tese de mestrado]. Brasília (DF): UnB; 2010.
20. El-Koofy NM, Anwar GM, El-Raziky MS, El-Hennawy AM, El-Mougy FM, El-Karakasy HM *et al*. The association of metabolic syndrome, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease in overweight/obese children. *Saudi J Gastroenterol* 2012;18:44-9.
21. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:255-62.
22. Ruiz-Extremera Á, Carazo Á, Salmerón Á, León J, Casado J, Goicoechea A *et al*. Factors associated with hepatic steatosis in obese children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:196-201.
23. Mager DR, Ling S, Roberts EA. Anthropometric and metabolic characteristics in children with clinically diagnosed nonalcoholic fatty liver disease. *Paediatr Child Health* 2008;13:111-7.
24. Ramos AL. Esteatose hepática em crianças e adolescentes com excesso de peso: relação com os componentes da síndrome metabólica [tese de mestrado]. Campina Grande (PB): UEPB; 2011.
25. 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.
26. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a "growing" problem. *J Hepatol* 2007;46:1133-42.
27. Lin YC, Chang PF, Yeh SJ, Liu K, Chen HC. Risk factors for liver steatosis in obese children and adolescents. *Pediatr Neonatol* 2010;51:149-54.