

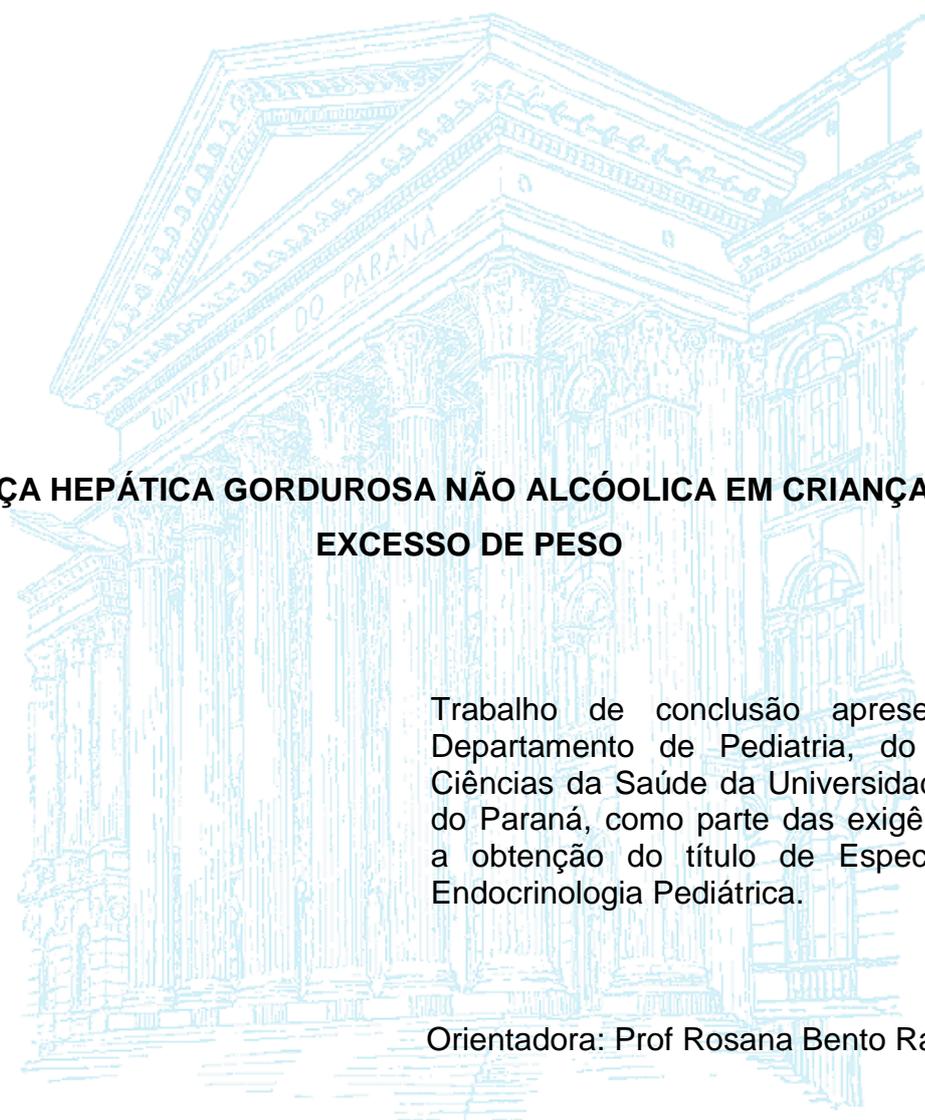
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
ESPECIALIZAÇÃO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

ISMAEL HORST JUNIOR

**DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA EM CRIANÇAS COM
EXCESSO DE PESO**

CURITIBA
2014

ISMAEL HORST JUNIOR



**DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA EM CRIANÇAS COM
EXCESSO DE PESO**

Trabalho de conclusão apresentada no Departamento de Pediatria, do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como parte das exigências para a obtenção do título de Especialista em Endocrinologia Pediátrica.

Orientadora: Prof Rosana Bento Radominski

**CURITIBA
2014**



Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
Setor de Ciências da Saúde
Departamento de Pediatria

Declaração

Declaro, para os devidos fins, que o **Dr. Ismael Horst Junior** elaborou, sob a orientação da Profa. Dra. Rosana Radominski, e apresentou a monografia intitulada “**Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em Crianças Com Excesso de Peso**”, em reunião de Seminário, no Departamento de Pediatria do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como Trabalho de Conclusão do Curso de Especialização do Departamento de Pediatria do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, durante o ano de 2012.

Curitiba, 23 de abril de 2015

Regina Vieira Cavalcante Silva

Profa. Dra. Regina Vieira Cavalcante da Silva
Chefe do Departamento de Pediatria

Resumo

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) vem aumentando na população, acompanhando o crescimento dos casos de obesidade. Na população infantil e puberal, a prevalência de DHGNA é de aproximadamente 2,6%, aumentando para 23 a 53% nas crianças obesas. A ultrassonografia tem sido proposta como uma técnica não invasiva para a avaliação de gordura intra-abdominal, pois é de baixo custo e apresenta boa sensibilidade que varia de 60 a 94% e especificidade 84 a 100%, e pode fornecer uma estimativa do grau de esteatose hepática, podendo ser utilizada como exame de triagem para esta condição. O objetivo do estudo foi investigar a presença de DHGNA em uma população de crianças e adolescentes com excesso de peso e verificar sua associação com dados antropométricos, níveis pressóricos, lípides, resistência à insulina e enzimas hepáticas. Realizou-se estudo retrospectivo, descritivo de 108 prontuários de pacientes com obesidade/ sobrepeso (59 do sexo feminino e 49 do sexo masculino) com idade entre 7 e 17 anos, atendidos no ambulatório de obesidade de endócrino pediatria da UFPR, no período de janeiro de 2011 a julho de 2012, que foram submetidos a ultrassonografia de abdômen. Foram analisados dados antropométricos, níveis pressóricos, e medidas de colesterol total, HDL, LDL, Triglicerídeos (TG), ALT, AST, glicemia e insulina basal. Calculou-se o IMC por z-score, o índice HOMAR-IR e o LDL colesterol. Exames foram coletados simultaneamente à realização da ultrassonografia e submetidos à análise. Os grupos foram divididos de acordo com a presença da DHGNA na ultrassonografia. Resultados foram vinte e um pacientes (19,44%) apresentaram DHGNA e 87 pacientes com ecografia normal (80,56%). A incidência de DHGNA nos obesos foi de 21,8 % (19/87) e nos com sobrepeso foi de 9,5% (2/21). O grupo de crianças com DHGNA apresentou diferença estatisticamente significativa para valores menores de HDL ($34,42 \pm 5,75$ x $41,68 \pm 11,13$ mg/dl; $p=0,001$), níveis maiores de TG ($140,42 \pm 63,6$ x $103,91 \pm 51,8$ mg/dl; $p=0,012$), ALT ($33,19 \pm 21,30$ x $20,73 \pm 14,62$; $p=0,001$) e AST ($25,90 \pm 8,22$ x $20,46 \pm 5,76$; $p=0,002$). As crianças com DHGNA apresentaram maior escore z de IMC ($3,53 \pm 1,34$ x $2,67 \pm 0,91$; $p=0,002$), maior insulinemia ($24,03 \pm 12,52$ x $17,21 \pm 10,35$; $p=0,008$) e índice HOMA-IR ($5,29 \pm 2,84$ x $3,70 \pm 2,21$; $p=0,007$). O IMC elevou o risco de desenvolver DHGNA significativamente (OR:1,75), assim como os níveis de ALT (OR: 1,10) e o menor HDL (OR:0,90). Não houve diferença entre os grupos nos quesitos idade, CT, LDL, PAS e PAD. Aproximadamente uma em cada cinco crianças com excesso de peso apresentou DHGNA. Os achados deste levantamento demonstram que o excesso de peso e principalmente a obesidade se associa à presença da DHGNA e pode determinar risco de síndrome metabólica e suas complicações na vida adulta.

Sumário

1.1.	Introdução	6
1.2.	Epidemiologia	6
1.3.	Achados Histológicos	7
1.4.	Etiopatogenia	7
1.5.	Diagnóstico	9
1.5.1.	Características clínicas.....	9
1.5.2.	Características laboratoriais	9
1.5.3.	Biópsia.....	10
1.5.4.	Métodos de imagem	10
1.5.4.1.	Ultrassonografia.....	10
1.5.4.2.	Tomografia Computadorizada (TC)	10
1.5.4.3.	Ressonância Magnética (RM)	10
1.5.4.4.	Fibroscan.....	11
1.5.4.5.	Elastografia por Ressonância Magnética (ERM)	11
1.6.	Tratamento	11
1.6.1.	Estilo de vida	11
1.6.2.	Vitamina E	11
1.6.3.	Metformina	12
1.6.4.	Outros.....	12
2.0.	Metodologia	13
3.0.	Resultados	14
4.0.	Discussão.....	17
5.0.	Conclusões finais	21
	Referências Bibliográficas	22

DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA EM CRIANÇAS COM EXCESSO DE PESO

1.1. Introdução

Ao longo das últimas décadas, a prevalência de obesidade infantil vem aumentando de forma significativa, sendo considerado um dos principais problemas de saúde pública em países de todo o mundo. Muitos estudos demonstram que esta progressão pode predispor a várias comorbidades (1). Dentre elas encontra-se a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), que foi descrita pela primeira vez em 1980 por Ludwig, tornou-se a principal causa de doença hepática crônica na pediatria, em crianças acima de 3 anos (2).

A DHGNA é definida como um acúmulo de lipídios maior que 5% no citoplasma dos hepatócitos, na exclusão de doenças hepáticas crônicas, que são investigadas conforme a clínica e a faixa etária do paciente, tais como: Infecções Hepáticas (Hepatite B e C), Doença de Wilson, Deficiência de Alfa-1-antitripsina, Hepatite autoimune, Fibrose Cística, galactosemia, dentre outras (3).

1.2. Epidemiologia

A prevalência de DHGNA está aumentando e estima-se que seja 2,6% crianças e adolescentes da população geral (4), e que o percentual aumenta para 23 até 53% em crianças obesas (5, 6). Há uma maior prevalência no sexo masculino, apresentando uma relação meninos/meninas de 2:1, sendo que maioria dos diagnósticos acaba ocorrendo na idade entre 11 anos e meio e 13 anos e meio, provavelmente no pico puberal (7).

É mais frequente em crianças hispânicas e asiáticas e menos em afro-americanas, o que pode estar associado a fatores genéticos, ambientais ou sócio-culturais. Atualmente foram encontrados alguns fatores genéticos associados, sendo o principal destes o alelo *PNPLA 3*, que é uma variação na sequência (rs738409): metionina/ isoleucina (*I148M*), estando envolvido ao metabolismo da apolipoproteína B e ao metabolismo de triglicérido e apresenta forte associação a esteatose hepática e fibrose (8,9). Outro que está ligado é o *KLF 6*, *Kruppel-like Factor 6*, que faz parte da família de zinco e está envolvido nos fatores de transcrição, regulando

processos, tais como proliferação, diferenciação e apoptose, como resposta ao estresse, o que leva a progressão da DHGNA (10).

1.3. Achados Histológicos

Os achados histológicos da DHGNA são amplos, abrangendo desde o simples acúmulo de gordura nos hepatócitos, que é a Esteatose Hepática, até o acúmulo de gordura associado à atividade necroinflamatória, conhecida como esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) e, posteriormente, para quadro de fibrose e cirrose (2).

A Esteatose Hepática apresenta uma infiltração gordurosa em pelo menos 5% dos hepatócitos, sendo predominantemente da forma macrovesicular. A principal característica morfológica da EHNA é o balonismo hepatocelular, que é o alargamento, em média, de 1,5 a 2 vezes do diâmetro dos hepatócitos, associada a presença de linfócitos, histiócitos e células de Kupffer, podendo evoluir para cirrose e apoptose dos hepatócitos (8).

1.4. Etiopatogenia

A DHGNA apresenta patogênese multifatorial, pois observou-se que existem muitos elementos associados ao desenvolvimento e a progressão da doença. Existe associação do ambiente com a dieta, sedentarismo e genes (11). Há mais de uma década tem sido resumidos por *Day et al* o chamado “Dois fatores” (3). Os “Primeiros fatores” consistem no acúmulo de lipídeos (ácidos graxos) nos hepatócitos, que é intimamente relacionada a Resistência Insulínica (RI) (figura1). Este acúmulo de lipídeos ocorre possivelmente devido a alterações nas vias de captação, síntese, degradação e secreção de lipídeos hepáticos resultantes da Resistência a Insulina (RI), que também tem papel fundamental, através de 2 mecanismos: estimula a lipogênese e inibe a lipólise no fígado, aumentando excessivamente o aporte de ácidos graxos a esse órgão(8,3).

Os “Primeiros fatores” aumentam a vulnerabilidade aos possíveis “Segundos fatores”, que são citocinas inflamatórias, adipocitocinas e o estresse oxidativo, os quais se tornam responsáveis pela progressão para EHNA (8). As citocinas inflamatórias incluem o TNF- α (fator de necrose tumoral) e a IL- 6 (interleucina- 6). O TNF- α é secretado por adipócitos e macrófagos e pode contribuir, ou seja, interferir

no transporte da insulina, levando ao quadro de resistência a insulina, que desempenha um papel na patogênese da fibrose hepática. A IL-6 é produzida pelo tecido adiposo e vai agir nos hepatócitos inibindo a fosforilação da tirosina o que contribui para a inflamação sistêmica e pode levar a resistência insulínica (12).

As adipocitocinas incluem a adiponectina e a leptina. A adiponectina é a proteína mais abundante produzida pelos adipócitos e ao contrário de outros produtos secretados, tem sido observado que suas concentrações plasmáticas estão diminuídas na obesidade e na resistência a insulina. Observa-se que a expressão de adiponectina melhora a sensibilidade à insulina e a perda de peso. Assim, ela pode defender contra o desenvolvimento de esteato-hepatite, e inversamente, uma queda da adiponectina na obesidade pode contribuir para a progressão das doenças hepáticas (12).

A leptina, que também é produzida pelos adipócitos, é um hormônio que atua centralmente para inibir o apetite. A resistência à leptina é visto frequentemente em indivíduos obesos, neste estado, alguns dos efeitos protetores de leptina estão perdidos, tais como a promoção da oxidação gordurosa e a prevenção de lipogênese hepática (13).

Em condições normais o metabolismo do fígado apresenta um equilíbrio dinâmico entre moléculas pró-oxidantes e antioxidantes, que ocorre na beta-oxidação mitocondrial. O estresse oxidativo pode ocorrer como resultado de disfunção mitocondrial, hipóxia ou deficiência dietética de antioxidantes. Com isso, pode alterar as respostas fisiológicas e levar à morte celular dos hepatócitos ou ao início da apoptose e, conseqüentemente, ao desenvolvimento ou a progressão de DHGNA (13).

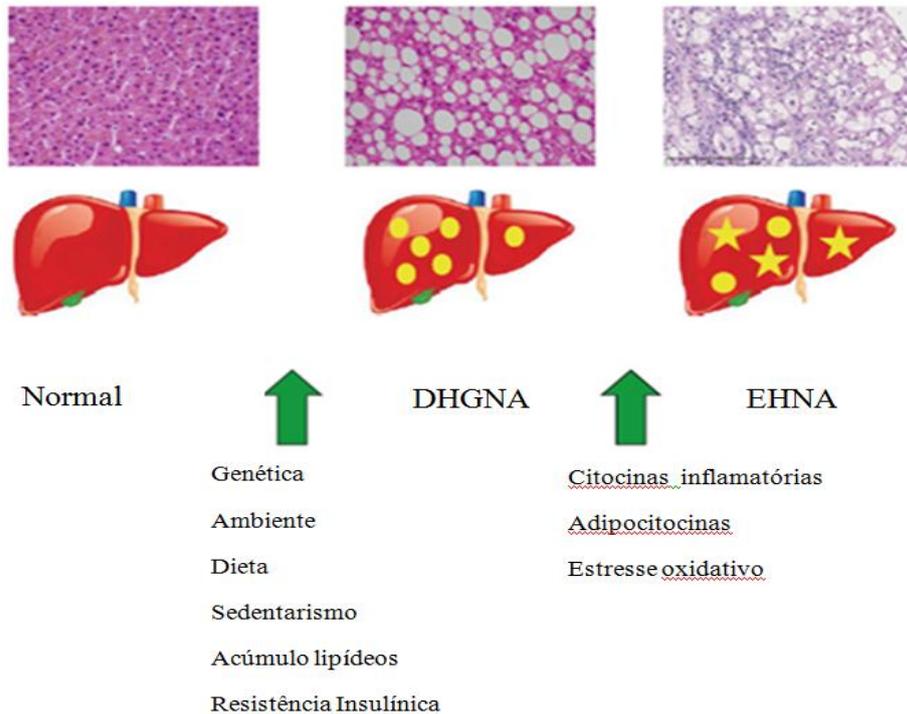


Figura 1. Etiopatogenia multifatorial com fatores que afetam o desenvolvimento e a progressão da doença

1.5. Diagnóstico

1.5.1. Características clínicas

As maiorias dos pacientes pediátricos apresentam-se de forma assintomática. Alguns se queixam de fadiga, mal-estar, ou dor abdominal vaga (42 - 59 % dos casos), especialmente no quadrante superior direito. Ao exame físico pode-se observar alguns sinais, como: *acantose nigricans*, que é um marcador clínico da hiperinsulinemia, a qual tem sido observada em um terço a metade das crianças com DHGNA comprovada por biópsia. A hepatomegalia pode ser frequentemente detectada, em até 50 % dos casos (14).

1.5.2. Características laboratoriais

Na prática clínica, o diagnóstico de esteatose hepática é geralmente sugerido por encontrar enzimas hepáticas, principalmente Alanina Transaminase (ALT) e Gama Glutamil Transferase (GGT) elevadas. O exame do ALT é um teste disponível e barato para a triagem, que pode apresentar-se com valores de 1,5 a 2 vezes superior ao limite normal em pacientes com DHGNA. Porém, observa-se frequentemente pacientes com DHGNA e EHNA com níveis normais, devido a isto

apresenta baixa sensibilidade (2,15). Geralmente a relação Aspartato Aminotransferase (AST):ALT é inferior a 1 (8). Altos níveis séricos de GGT representam um fator de risco para fibrose avançada em DHGNA (14). A hiperinsulinemia, devido a resistência a insulina, e a hipertrigliceridemia tem sido frequentemente observados em pacientes com DHGNA e são fatores de risco adicionais (2,3).

1.5.3. Biópsia

A biópsia hepática é o padrão ouro para o diagnóstico definitivo. É o único exame capaz de avaliar sua gravidade e o grau de fibrose. No entanto, é um método de alto custo e limitado, devido ao risco de invasão e ao maior risco de complicações, como sangramento (2). Devido a isto, não esta indicada na investigação para todas as crianças, permitida apenas em alguns casos selecionados (15,3).

1.5.4. Métodos de imagem

1.5.4.1. Ultrassonografia

A ultrassonografia é o exame mais utilizado para rastreio, pois é de baixo custo, o que favorece amplo acesso a população (15). Apresenta uma boa sensibilidade de 60 a 96 % e especificidade de 84 a 100 %. Porém, demonstra menor sensibilidade quando apresenta menos de 30% de infiltração de gordura hepática. É um exame operador dependente, que é limitado para quantificar esteatose ou fibrose (14).

1.5.4.2. Tomografia Computadorizada (TC)

A TC é uma técnica mais sensível, com sensibilidade de 82% e especificidade de 100%. Porém não é recomendada devido a exposição à radiação excessiva e a necessidade de sedação (8, 14, 15).

1.5.4.3. Ressonância Magnética (RM)

A RM apresenta boa sensibilidade 100% e especificidade 92% (14, 2), mas não é muito utilizada devido ao custo elevado e a necessidade de sedação (4, 13, 15).

1.5.4.4. Fibroscan

O Fibroscan é um exame que usa a elastografia transitória para realizar a detecção e a avaliação da fibrose hepática, é um exame de forma não invasiva, indolor e de rápida execução (8). Porém, sua resolução em crianças ainda não é suficiente para detectar mudanças ao longo do tempo e após o tratamento (14).

1.5.4.5. Elastografia por Ressonância Magnética (ERM)

A ERM é um procedimento que funciona introduzindo ondas mecânicas, que permitem medir a elasticidade e a rigidez de órgãos e tecidos. Um método rápido e sensível para tecidos moles. No entanto, mais estudos ainda são necessários para ser introduzido na prática clínica (16,14).

1.6. Tratamento

Como a esteatose hepática pode evoluir para o estágio final, assim o tratamento deve-se iniciar o mais precoce possível.

1.6.1. Estilo de vida

O tratamento de primeira linha para todos os pacientes com DHGNA é baseado nas modificações do estilo de vida, e isto, baseia-se na redução da ingestão alimentar e aumento da atividade física. As dietas devem ser equilibradas seguindo a pirâmide alimentar. Devem incluir todos os membros da família para aumentar a adesão, juntamente com uma abordagem multidisciplinar. Consequentemente, estas modificações trazem impacto sobre as transaminases, a resistência à insulina e os lipídeos (2,17).

1.6.2. Vitamina E

A vitamina E possui um efeito antioxidante e observou-se em estudo realizado (Arun et al 2010) em que foram avaliados 247 pacientes adultos, os quais receberam tratamento com placebo, pioglitazona e vitamina E por 96 semanas, que a vitamina E provocou redução dos valores da ALT e AST e uma melhora mais significativa na histologia (18). Em um estudo mais recente (TONIC estudo), os

efeitos da vitamina E, metformina e placebo foram avaliados em 173 crianças com DHGNA, onde tanto o tratamento de vitamina E quanto de metformina não foram superiores ao placebo quanto a redução do nível de ALT, porém apresentaram melhora na parte histológica do balonismo hepatocelular comprovada por biópsia (19).

1.6.3. Metformina

A Metformina é um agente sensibilizador da insulina, que age na estimulação da captação muscular esquelética de glicose e na inibição da gliconeogênese hepática. Shwinmmer et al.(20) realizou estudo em 10 crianças obesas com EHNA, comprovada por biópsia, submetidas a tratamento com Metformina 500 mg, 2 vezes ao dia por 24 semanas. Observou que houve redução dos níveis de ALT e AST e redução da esteatose hepática avaliada através da espectroscopia de ressonância magnética. (TONIC estudo) avaliou que o tratamento de vitamina E e Metformina não foram superiores ao placebo quanto a redução do nível de ALT, porém apresentaram melhora na parte histológica do balonismo hepatocelular comprovada por biópsia (19).

1.6.4. Outros

Existem vários medicamentos que estão em estudo, dentre eles, o Ácido Urosdesoxicólico (UDCA) que é um agente hepatoprotetor que pode evitar a progressão de DHGNA, pois previne a lesão mitocondrial do hepatócitos mediada por sais biliares(17). Porém, em um estudo de ensaio clínico envolvendo 31 crianças com DHGNA, mostrou-se ineficaz no tratamento de alterações hepáticas (15). Alguns estudos observaram que os Probióticos (*Lactobacillus r.*) podem reduzir inflamação hepática e apresentar melhora no ALT (21).

Estudos recentes mostraram que o ômega-3 e ômega-6 apresentaram melhora na sensibilidade a insulina.

2.0. Metodologia

Trata-se de um estudo retrospectivo e descritivo de uma amostra de pacientes atendidos no ambulatório de obesidade do setor de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Foram avaliados os prontuários de 108 pacientes com sobrepeso ou obesidade, sendo 59 do sexo feminino e 49 do sexo masculino, que realizaram a ultrassonografia de abdômen no período de janeiro de 2011 a julho de 2012.

A faixa etária selecionada foi entre sete e 17 anos, de ambos os sexos, em que eram excluídos pacientes com outras comorbidades, tais como, Hepatite B e C, Fibrose Cística, terapia com corticóide, dentre outras (3). Foram coletados dados dos prontuários médicos próximos a data da realização da ultrassonografia. A avaliação antropométrica (peso e estatura) foi realizada em um consultório pela mesma balança e estadiômetro. O IMC (Índice de Massa corpórea) foi calculado através do programa WHO AntroPlus, e foram classificados segundo as curvas desenvolvidas pela OMS (Organização Mundial de Saúde - WHO) em sobrepeso quando apresentavam os valores do IMC entre o escore-z +1 e +2 (valores percentil 85-97) e obesidade com valores acima do escore-z +2 (acima do percentil 97) (22). A pressão arterial foi avaliada 2 vezes e foi considerada limítrofe se estivesse entre o percentil 90 e percentil 95 e hipertensão se maior ou igual ao percentil 95 (23).

A análise bioquímica foi realizada no laboratório do Hospital de Clínicas, com coleta de sangue após 12 horas de jejum via acesso venoso. Todos os pacientes realizaram os exames do colesterol total, HDL, triglicerídeos e glicemia de jejum. A dosagem da insulina foi feita em 106 pacientes e os exames do ALT e AST em 103 pacientes. Consideraram-se os exames alterados quando: colesterol total ≥ 150 mg/dL, triglicerídeos ≥ 100 mg/dL, HDL ≤ 45 mg/dL, glicemia ≥ 100 mg/dL, ALT ≥ 40 U/L e AST ≥ 40 U/L (24). A insulina e a glicemia foram utilizadas para o cálculo da *Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance* (HOMA-IR), que define a resistência insulínica quando HOMA-IR $\geq 2,76$ e também foi realizado o cálculo do LDL e considerado alterado quando LDL ≥ 100 (25).

Os grupos foram divididos de acordo com a presença da DHGNA na ultrassonografia realizada no setor de radiologia do Hospital de Clínicas: Grupo 1 não apresentava DGNHA e o grupo 2 com presença de DHGNA.

O trabalho foi uma análise multivariável com regressão logística para a identificação de fatores de risco para DHGNA. Para comparar os dados de variáveis contínuas de distribuição simétrica foi utilizado o teste *T Student* e para as variáveis de distribuição assimétrica o teste de *Mann-Whitney*, levando-se o nível de significância mínimo de 5 %.

3.0. Resultados

A incidência da DHGNA (Grupo 2) foi de 19,44 % (21/108) (Figura 2). Na avaliação do IMC observou-se que 87 pacientes do estudo apresentavam obesidade e a incidência da DGHNA nos obesos foi de 21,8% (19/87), e nos 21 pacientes com sobrepeso a incidência foi de 9,5% (2/21). No grupo 2 com DHGNA observou-se maior prevalência do sexo feminino 57,14% (12/21). A idade média dos pacientes com DHGNA foi 11 anos e 4 meses (variou de 7 anos e 3 meses até 15 anos e 7 meses), próxima a idade do grupo com ecografia normal 11 anos e 9 meses (variou de 7 anos e 3 meses até 17 anos) (p : 0,44).

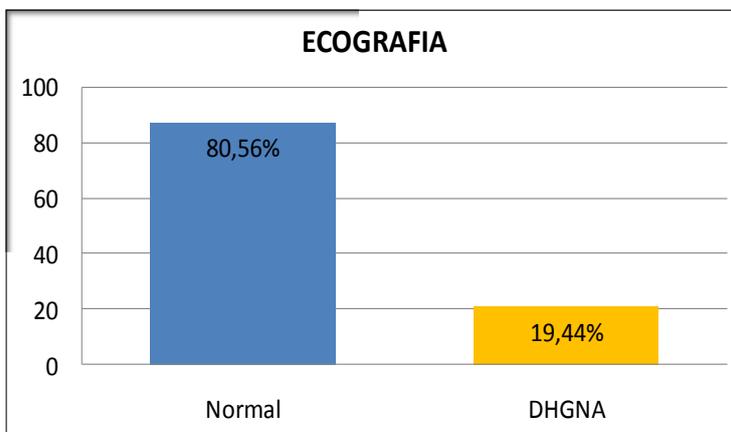


Figura 2. Incidência de DHGNA através da ultrassonografia de abdômen

Não houve associação estatística nos quesitos do colesterol total ($p = 0,99$), LDL ($p= 0,21$), PAS ($p= 0,92$) e PAD ($p= 0,91$) conforme os dados da Tabela 1. Observou-se níveis pressóricos elevados em 19,54% (17/87) dos pacientes do grupo 1, comparado a 23,80% (5/21) do grupo 2, sem diferença estatística. Com relação a avaliação do IMC z-escore houve um valor significativo com o teste de *Mann-Whitney*, com o $p= 0,012$.

Tabela 1. Médias das características clínicas e análise bioquímica dos pacientes analisados.

	Grupo 1 Normal	Grupo 2 DHGNA	P
Idade (anos)	11 anos e 9 meses	11 anos e 4 meses	0,44
IMC z-escore	2,67 ± 0,91	3,53 ± 1,34	0,012*
Colesterol Total (mg/dl)	165,9 ± 31,9	165,8 ± 33,3	0,99
LDL (mg/dl)	117,1 ± 30,1	126,4 ± 31	0,21
HDL (mg/dl)	41,68 ± 11,13	34,42 ± 5,75	0,0046*
Triglicerídeos (mg/dl)	103,9 ± 51,8	104,4 ± 63,3	0,0012*
Glicemia (mg/dl)	86,9 ± 9,27	88,6 ± 8,42	0,40
Insulina (uUI/ml)	17,21 ± 10,35	24,03 ± 12,52	0,007*
HOMA-IR	3,70 ± 2,21	5,29 ± 2,84	0,007*
AST (U/L)	20,46 ± 5,76	25,90 ± 8,22	0,007*
ALT (U/L)	20,73 ± 14,62	33,19 ± 21,3	0,001*
PAS	105,4 ± 13,1	108,5 ± 13,1	0,92
PAD	64,4 ± 11,2	67,6 ± 11,3	0,91

Foram encontradas diferenças em relação ao HDL, pois 71,26% (62/87) do grupo 1 apresentavam HDL \leq 45 mg/dL comparadas a 90,48% (19/21) dos pacientes do grupo 2. O teste de *T Student* mostrou um valor significativo de $p= 0,0046$.

Observou-se que 41,38% (37/87) do grupo 1 apresentavam triglicerídeos \geq 100 mg/dL em contraste a 66,67% (14/21) dos pacientes do grupo 2. Na avaliação do teste de *Mann-Whitney*, esta diferença mostrou valor significativo $p= 0,0012$.

Com relação a avaliação do HOMA-IR a média do grupo 1 foi de $3,70 \pm 2,21$ e no grupo 2 a média foi de $5,29 \pm 2,84$ com o teste de *Mann-Whitney*, com um valor significativo $p= 0,007$ (Figura 3).

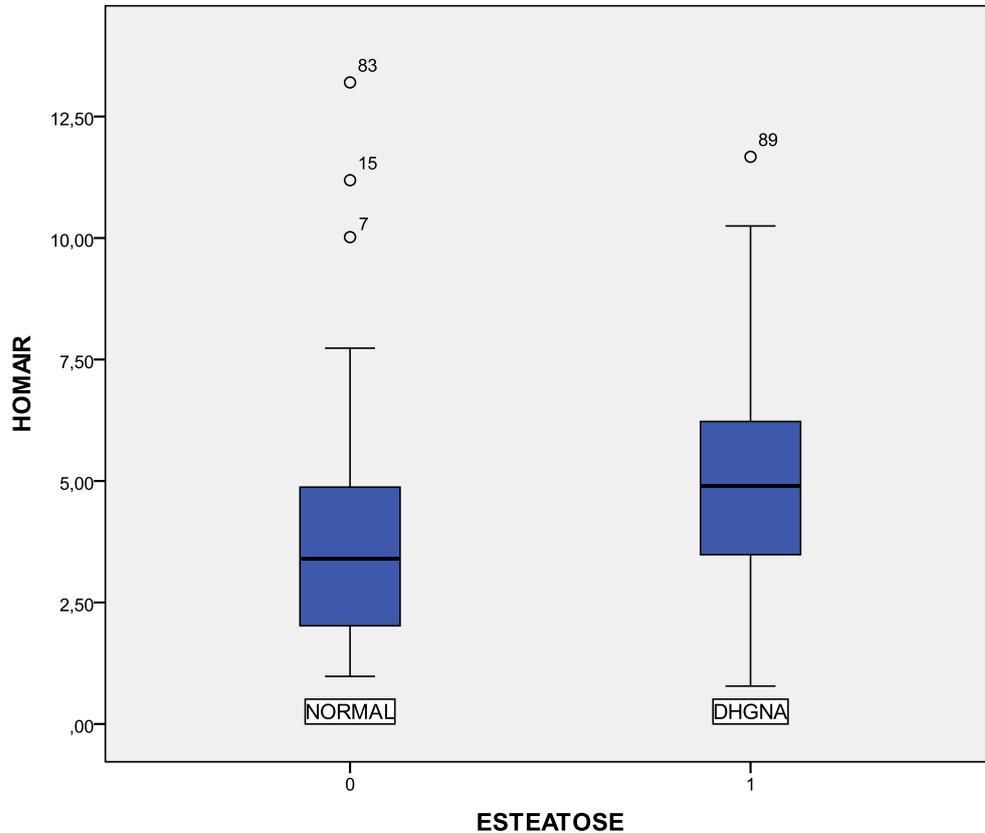


Figura 3. Comparação da média de HOMA-IR

As transaminases também apresentaram alterações. Na ALT observou-se que 4,76% (4/84) do grupo 1 apresentavam $ALT \geq 40$ U/L comparada a 28,57% (6/21) dos pacientes do grupo 2. Usando o teste de *Mann-Whitney*, encontrou-se um valor significativo de $p = 0,001$. E com relação a AST 1,19% (1/84) do grupo 1 apresentavam $AST \geq 40$ U/L comparada a 4,76% (1/21) dos pacientes do grupo 2, com um valor significativo $p = 0,007$.

O IMC elevou o risco do desenvolvimento DHGNA significativamente, pois quando se utilizou a análise multivariável com regressão logística, apresentou OR igual a 1,75, assim como os níveis de ALT (OR: 1,10) e os níveis de HDL (OR:0,90).

4.0. Discussão

Os resultados reforçam que a DHGNA é altamente prevalente em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. No estudo observou-se a DHGNA em 19,44% (21/108) dos casos, valores próximos a um estudo brasileiro (Lira et al.) que apresentou uma incidência de 27,7% (23/83), nos quais, 47 pacientes apresentavam sobrepeso e 36 obesidade (26). Outro estudo importante (Denzer et al.) que avaliou 532 pacientes na idade entre 8 e 19 anos, com IMC acima do percentil 90, encontrou uma incidência de 28% (149/532) (5).

Para a maioria dos estudos observa-se que há uma maior prevalência no sexo masculino, apresentando uma relação meninos/meninas de 2:1 (2, 7, 8). Porém, no presente estudo a maior prevalência foi do sexo feminino 57,14% (12/21).

Houve uma diferença significativa em relação ao IMC, pois o Grupo 1 apresentou-se com $2,67 \pm 0,91$ e o Grupo 2 com $3,53 \pm 1,34$ com um $p: 0,012$, valores similares ao estudo de Denzer et al. em 2009, em que os pacientes com ecografia normal apresentavam-se com $2,56 \pm 0,54$, comparados a pacientes com DHGNA com $2,78 \pm 0,48$, com $p:<0,001$ (5). Outro estudo avaliou 76 adolescentes obesos com idade média de 12 anos, também apresentou diferença no IMC, comparando $2,08 \pm 0,03$ normal a $2,2 \pm 0,04$ com DHGNA com $p:<0,019$ (27) (Ruiz-Extremera et al., 2011). Além disso, quando se utilizou a análise multivariável com regressão logística, o IMC apresentou diferença suficiente para maior fator de risco com (OR: 1,75) conforme mostra o gráfico abaixo (Figura 4).

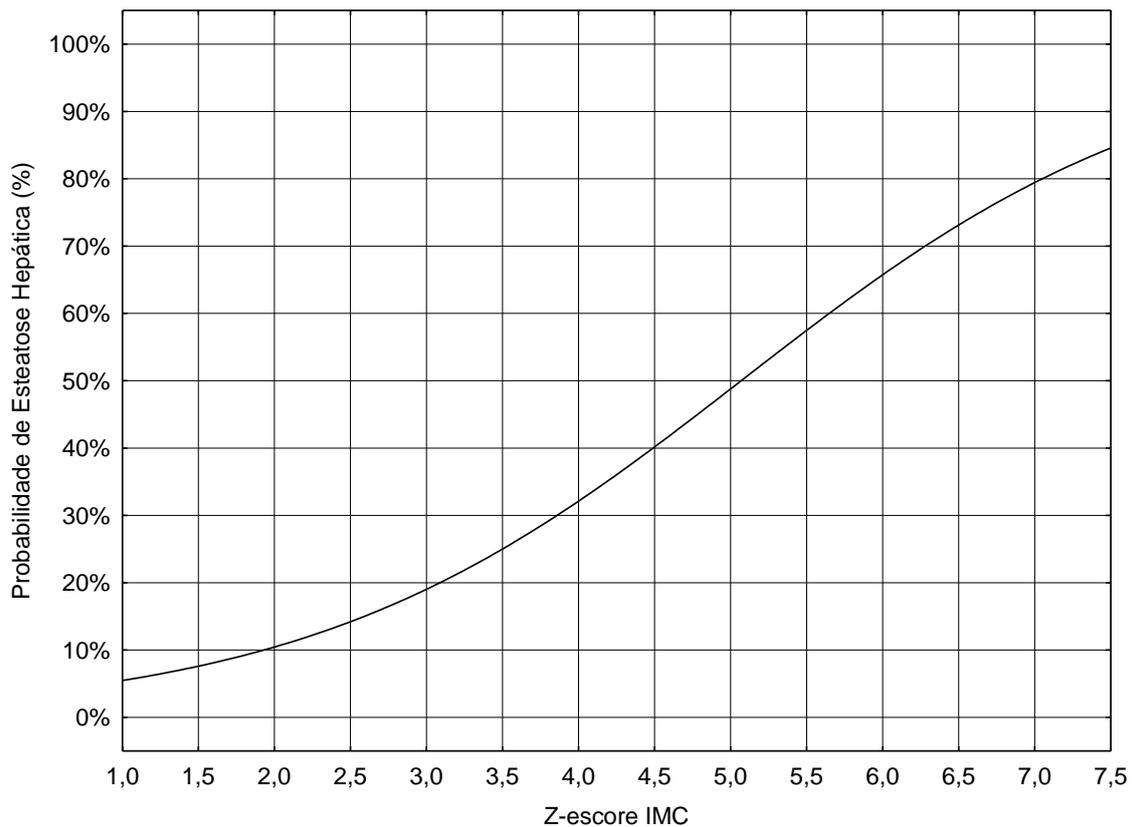


Figura 4. Probabilidade de DHGNA relacionada ao aumento do Z-escore IMC

O HDL também apresentou uma diferença importante, com a média do Grupo 1 de $41,68 \pm 5,75$, comparado ao Grupo 2, com $34,42 \pm 5,75$, $p:<0,0046$. Estudo de D'Adamo et al. em 2008, avaliou 100 crianças obesas, com prevalência de 52% de DHGNA, houve valores próximos, em que pacientes com ecografia normal apresentaram média de $51,65 \pm 13,19$ comparado a $46,13 \pm 13,06$ nos pacientes com DHGNA, com $p:<0,034$ (28). Na análise multivariável com regressão logística, o HDL também apresentou diferença suficiente para maior fator de risco com (OR: 0,90) (Figura 5).

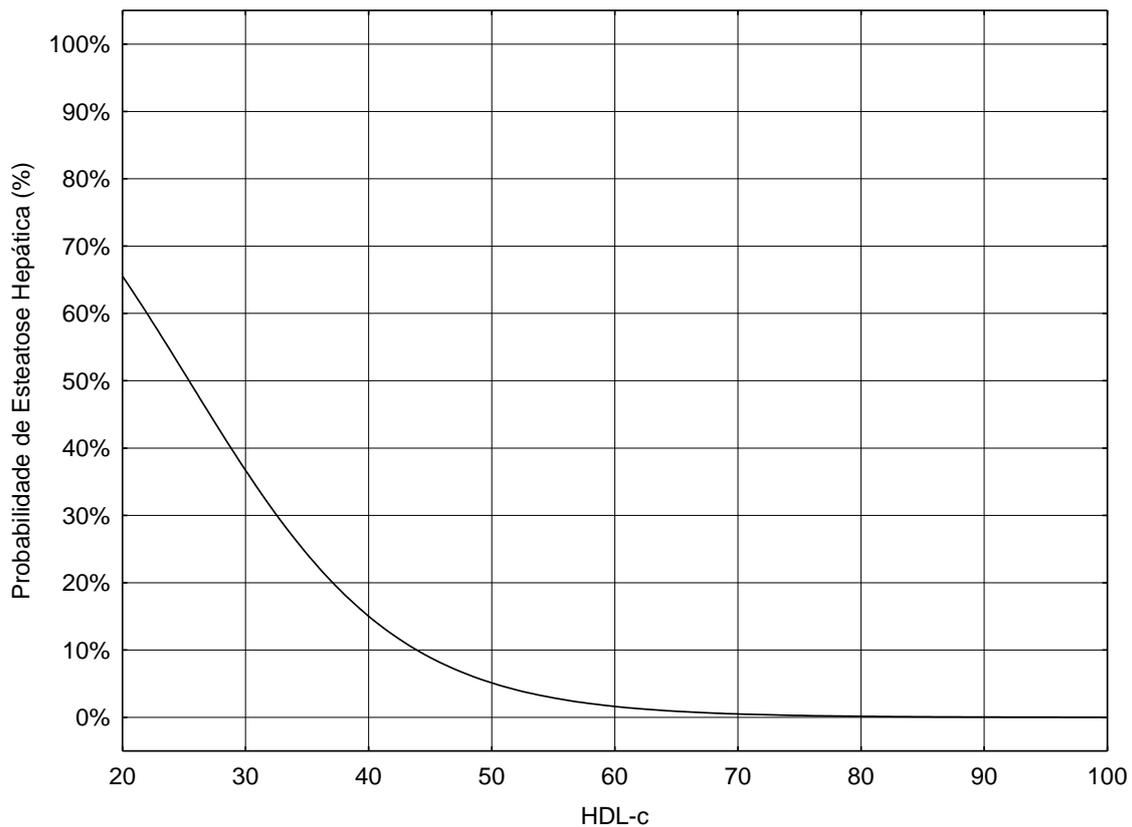


Figura 5. Probabilidade de DHGNA relacionada ao menor valor do HDL

Com relação aos triglicerídeos, encontrou-se a média do Grupo 1 de $103,9 \pm 51,8$, enquanto que para o Grupo 2 foi de $104,4 \pm 63,6$, $p:<0,012$. No estudo de Denzer et al.2009 observou-se alterações próximas em que os pacientes com ecografia normal apresentavam-se com $102,8 \pm 50,8$, comparados a pacientes com DHGNA com $129,9 \pm 69,5$, com $p:<0,001(5)$. Além disso, D'Adamo et al. 2008 também observou diferenças semelhantes com relação ao HOMA-IR, em que pacientes com ecografia normal apresentavam média $2,26 \pm 1,2$ e DHGNA com $4,01 \pm 2,91$, com $p:0,0001(6)$, comparados aos dados do estudo em que a média do Grupo 1 foi de $3,70 \pm 2,21$, comparado ao Grupo 2 $5,29 \pm 2,84$, $p:0,007(27)$.

Ambas as enzimas hepáticas apresentaram associação com a DHGNA, quando avaliada a AST. A média do Grupo 1 foi de $20,46 \pm 5,76$, comparado ao Grupo 2 com $25,90 \pm 8,22$, $p:0,026$. O estudo de Ruiz-Extremera et al. 2011 encontrou diferença semelhante em que os pacientes com ecografia normal apresentaram $21,7 \pm 0,8$ comparados a pacientes com DHGNA com $26 \pm 2,7$, com $p:0,007(27)$.

Uma diferença mais importante foi observada com relação ao ALT, pois 28,5 % dos pacientes com DHGNA apresentavam ALT ≥ 40 U/L, comparado a 4,7% dos pacientes com ecografia normal. A média do Grupo 1 de $20,73 \pm 14,73$, comparado ao Grupo 2 que foi de $33 \pm 8,22$ com $p:<0,026$. Resultados semelhantes foram observados no estudo de Chan et al. 2004, estudo realizado em 84 pacientes obesos com idade média de 12 anos, em que a DHGNA foi diagnosticada via ultrassonografia em 77 % (65). Neste estudo observou-se que ALT foi associada positivamente com DHGNA, pois a média dos 19 pacientes com ecografia normal foi de 25 (17 a 29), comparada a média de 34 (25 a 48) nos 32 pacientes com DHGNA leve, 45 (34 a 86) em 20 pacientes com DHGNA moderada e 60 (31 a 80) em 13 pacientes com DHGNA severa, com um $p: < 0,001$ (28). Na análise multivariável com regressão logística, o ALT também apresentou diferença suficiente para maior fator de risco com (OR: 1,10) (Figura 6).

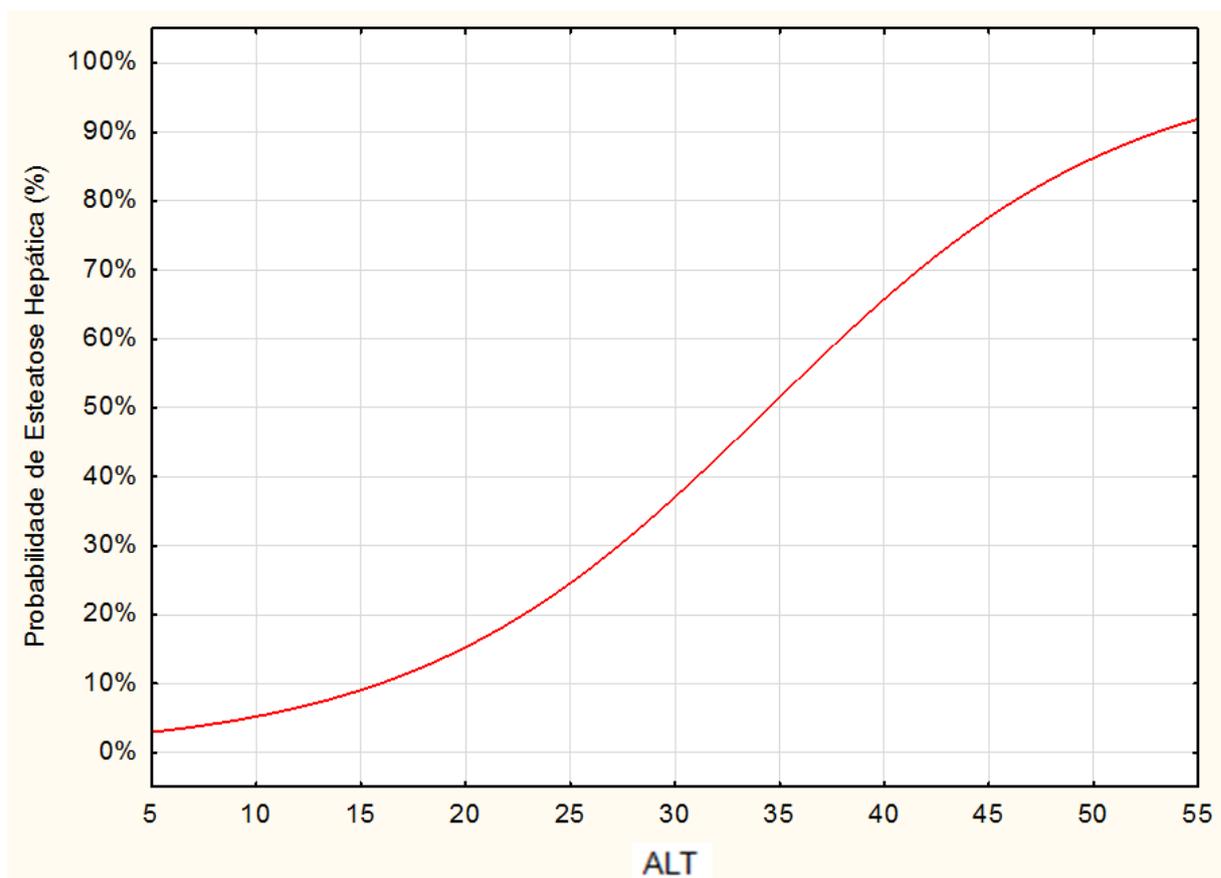


Figura 6. Probabilidade de DHGNA relacionada ao maior valor do ALT

5.0. Conclusões finais

Com o estudo foi possível observar que uma em cada cinco crianças com excesso de peso apresenta DHGNA. Além disso, houve uma diferença na população estudada com relação a literatura, pois encontrou-se maior incidência no sexo feminino. A DHGNA está associada ao aumento do IMC, triglicerídeos, Resistência Insulínica (HOMA-IR), ALT e AST, também com a diminuição do HDL. O estudo mostrou que quanto maior é o IMC, ALT e menor o HDL, maior é o risco da DHGNA.

Referências Bibliográficas

- 1) Hsu E, Murray K. Is Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children the Same Disease as in Adults? *Clin Liver Dis* 16 (2012) 587–598
- 2) Della Corte C, Alisi A, Saccari A, De Vito R, Vania A, Nobili V. Nonalcoholic Fatty Liver in Children and Adolescents: An Overview. *Journal of Adolescent Health* 51 (2012) 305–312
- 3) Janczyk W, Socha P. Non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* (2012) 36, 297—300
- 4) Alisi A, Manco M, Vania A, Nobili V. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease in 2009. *The Journal of Pediatrics*, October 2009, Vol 155 No. 4
- 5) Denzer C , Thiere D, Muche R, Koenig W, Mayer H, Kratzer W, Wabitsch M. Gender-specific prevalences of fatty liver in obese children and adolescents: roles of body fat distribution, sex steroids, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, October 2009, 94 (10): 3872–3881
- 6) D’Adamo E, Impicciatore M, Capanna R, Marcovecchio L, Masuccio F. Liver Steatosis in Obese Prepubertal Children: A Possible Role of Insulin Resistance. *Obesity*(2008) 16, 677–683
- 7) Sundaram S, Zeitler P, Nadeau K. The Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Curr Opin Pediatr*. 2009 August ; 21(4): 529–535
- 8) GiorgioV, Prono F, Graziano F Nobili V. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatrics* 2013, 13:40.
- 9) Li Y, Xing C, Tian Z, Ku H. Genetic variant I148M in PNPLA3 is associated with the ultrasonography-determined steatosis degree in a Chinese population. *BMC Medical Genetics* 2012, 13:113
- 10) Watanabe K, Ohnishi S, Manabe I, Nagai R, Kadowaki T. KLF6 in nonalcoholic fatty liver disease: role of fibrogenesis and carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2008 Jul;135(1):309-12.
- 11) Chavez-Tapia N, Sanchez-Avila F, Vasquez-Fernandez F, Torres-Machorro A , Tellez-Avila F, Uribe M. Non-Alcoholic Fatty-Liver Disease in Pediatric Populations. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 20, 1059-1073 (2007)
- 12) Freemark M. *Contemporary Endocrinology: Pediatric Obesity: Etiology, Pathogenesis, and Treatment*, 2010

- 13) Ovchinsky N, Lavine J. A Critical Appraisal of Advances in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis* 2012;32:317–324
- 14) Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, Patrick McKiernan, Baumann U, Durmaz O, Lacaille F, McLin V, Nobili V. Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 May;54(5):700-13
- 15) Berardis S, Sokal E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health issue. *Eur J Pediatr.* 2014 Feb;173(2):131-9
- 16) Xanthakos SA, Podberesky DJ, Serai SD, Miles L, King EC, Balistreri WF, Kohli R. Use of Magnetic Resonance Elastography to Assess Hepatic Fibrosis in Children with Chronic Liver Disease. *J Pediatr.* 2014 Jan;164(1):186-8
- 17) Vajro P, Lenta S, Pignata C, Salerno M, D'Aniello R, De Micco I, Paoletta G, Parenti G. Therapeutic options in pediatric non alcoholic fatty liver disease: current status and future directions. *Ital J Pediatr.* 2012 Oct 17;38:55
- 18) Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass M, Neuschwander-Tetri BA, Lavine JE, Tonascia J, Unalp A, Van Natta M, Clark J, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010 May 6;362(18):1675-85.
- 19) Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, Abrams SH, Scheimann AO, Sanyal AJ, Chalasani N, Tonascia J, Unalp A, Clark JM, Brunt EM, Kleiner DE, Hoofnagle JH, Robuck PR; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of Vitamin E or Metformin for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: The TONIC Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2011 April 27; 305(16): 1659–1668.
- 20) Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Apr 1;21(7):871-9.
- 21) Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, Franzese A, Vitale DF, Lenta S, Caropreso , Vallone G, Meli R. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Jun;52(6):740-3.
- 22) Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). POF 2008-2009- Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos. 2010.

- 23) The Fourth report on the Diagnosis, evaluation, and treatment of high Blood Pressure in Children and Adolescents National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
- 24) Giuliano I, Carameli B. Dislipidemia na infância e na adolescência. *Pediatrics (São Paulo)* 2008; 29(4): 275-285.
- 25) Brandou F, Brun JF, Mercier J. Limited Accuracy of Surrogates of Insulin Resistance during Puberty in Obese and Lean Children at Risk for Altered Glucoregulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Feb;90(2):761-7
- 26) 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)*. 2010Jan-Feb;86(1):45-52
- 27) Ruiz-Extremera Á, Carazo Á, Salmerón Á, León J, Casado J, Goicoechea A, Fernandez JM, Garofano M, Ocete E, Martín AB, Pavón E, Salmerón J. Factors associated with hepatic steatosis in obese children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Aug;53(2):196-201.
- 28) Chan DF, Li AM, Chu WC, Chan MH, Wong EM, Liu EK, Chan IH, Yin J, Lam CW, Fok TF, Nelson EA. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Oct;28(10):1257-63.