



AMANDA OLIVA GOBATO

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS E
ULTRASSONOGRÁFICAS DE ADOLESCENTES OBESOS COM ESTEATOSE
HEPÁTICA”**

CAMPINAS

2013



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

AMANDA OLIVA GOBATO

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS E
ULTRASSONOGRÁFICAS DE ADOLESCENTES OBESOS COM ESTEATOSE
HEPÁTICA”**

Orientador: Prof. Dr. Gabriel Hessel

Co-orientador: Prof. Dr. Antônio Azevedo Barros Filho

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Ciências, área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA AMANDA OLIVA GOBATO E ORIENTADO PELO PROF. DR. GABRIEL HESSEL

CAMPINAS

2013

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

G535c Gobato, Amanda Oliva, 1985-
Características clínicas, laboratoriais e
ultrassonográficas de adolescentes obesos com
esteatose hepática / Amanda Oliva Gobato. -- Campinas,
SP : [s.n.], 2013.

Orientador : Gabriel Hessel.
Coorientador: Antônio Azevedo Barros Filho
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Obesidade. 2. Esteatose hepática. 3. Adolescente.
4. Resistência à insulina. 5. Síndrome metabólica. I.
Hessel, Gabriel, 1960-. II. Barros Filho, Antônio Azevedo.
III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Clinical, laboratory and ultrasonographic characteristics of obese adolescents with hepatic steatosis

Palavras-chave em inglês:

Obesity

Hepatic steatosis

Adolescent

Insulin resistance

Metabolic syndrome

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Gabriel Hessel [Orientador]

Roberto Teixeira Mendes

Júlia Laura Delbue Bernardi

Data da defesa: 20-08-2013

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

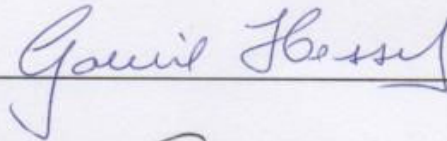
BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

AMANDA OLIVA GOBATO

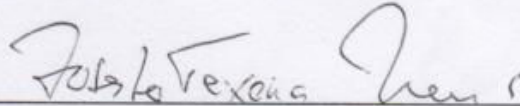
Orientador o PROF. DR. GABRIEL HESSEL

MEMBROS:

1. PROF. DR. GABRIEL HESSEL



2. PROF. DR. ROBERTO TEIXEIRA MENDES



3. PROFA. DRA. JÚLIA LAURA DELBUE BERNARDI



Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: vinte de agosto de dois mil e treze

Dedico este trabalho ao meu marido Eder, que me permitiu conhecer um mundo novo e a evoluir com ele. A minha família, que sempre me apoiou e me ajudou nos momentos difíceis. Obrigada pelo carinho, atenção, dedicação, confiança, paciência e pelo amor sempre presente de vocês.

AGRADECIMENTOS

À Deus, que sempre me orientou e esteve por perto em todos os momentos de minha vida. Ao meu marido Eder, por me acompanhar e acreditar sempre em mim e incentivar a não desistir nos momentos difíceis. À minha família: meus pais Wilson e Maria Helena, meus irmãos Andre e Angela, pessoas muito especiais em minha vida que sempre me apoiaram.

Ao meu orientador Dr. Gabriel Hessel, pela grande oportunidade de aprendizado, por sua paciência, incentivo, orientação e amizade, que desde o início me afortunou pacientemente com seus conhecimentos e sua sabedoria. Ao meu co-orientador Dr. Antonio de Azevedo Barros Filho, obrigada por me convidar a participar do Ambulatório, pelo incentivo a pesquisa e pelos ensinamentos transmitidos.

À Ana Carolina, nutricionista e “estatística” que sempre esteve disposta a me ajudar e contribuiu grandemente na realização deste trabalho.

Aos docentes do Ambulatório: Dra. Mariana, Dra. Angela, Dr. Teixeira e Dr. Barros. Agradeço pelas orientações e conhecimentos que dividiram comigo, e por acreditarem no meu trabalho.

Ao Dr. Roberto, pela realização de todas as ultrassonografias, sempre paciente e atencioso e ao Dr. Allan, por permitir a realização do DXA na Seção de Medicina Nuclear.

À minha amiga nutricionista Marcela, parceira nos atendimentos do Ambulatório. Agradeço o incentivo e a amizade. Serei sempre grata! Às colegas nutricionistas Cleliane e Daniela, pelo incentivo e ajuda na coleta de dados e à Marília, aluna do curso de nutrição da METROCAMP pela grande ajuda durante a coleta de dados.

À FAEPEX (Fundo de Apoio ao Ensino, a Pesquisa e Extensão) pelo apoio financeiro a esta pesquisa. Aos voluntários e seus responsáveis, porque sem eles nada seria possível. A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

Introdução: A prevalência da obesidade tem aumentado rapidamente nas últimas décadas. A preocupação com a obesidade na infância e adolescência relaciona-se ao desenvolvimento das comorbidades e das complicações geradas pelo excesso de peso. A prevenção é vista como a melhor estratégia para reter o contínuo aumento da prevalência da obesidade. **Objetivos:** 1. Verificar a prevalência da síndrome metabólica (SM) e da resistência à insulina (RI) em adolescentes obesos e correlacioná-los aos diferentes indicadores bioquímicos, antropométricos e de composição corporal. 2. Descrever a prevalência da esteatose hepática (EH) diagnosticada por ultrassonografia abdominal (US) e avaliar o desempenho de indicadores bioquímicos, antropométricos e de composição corporal para identificar a esteatose hepática em adolescentes obesos. **Métodos:** Estudo transversal com 79 adolescentes obesos de 10 a 18 anos. A EH foi diagnosticada por US quando o contraste hepatorenal apresentava-se moderado ou intenso e/ou diferença no histograma >8 em relação ao córtex do rim direito. A SM foi diagnosticada segundo os critérios de Cook et al (2003) e a RI pelo índice de HOMA-IR para valores $>3,16$. Os indicadores antropométricos e de composição corporal avaliados foram: índice de massa corporal (IMC), % gordura corporal, circunferência abdominal (CA) e gordura subcutânea. Foram dosadas as enzimas hepáticas: aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama-glutamilttransferase (GGT) e fosfatase alcalina (FALC), glicemia e insulina de jejum e perfil lipídico. A análise de Curvas ROC foi utilizada para avaliar o desempenho dos indicadores antropométricos, bioquímicos e a % gordura corporal em identificar adolescentes com EH, o IMC e a CA em identificar a RI e a SM. **Resultados:** A SM foi diagnosticada em 45,5% dos pacientes e a RI em 29,1%. A RI apresentou associação com o HDL-colesterol e com a SM e se correlacionou com todos os indicadores antropométricos e de composição corporal avaliados. Na avaliação dos pontos de corte, os valores de 23,5 e 36,3% acima do valor de referência do IMC mostraram-se capazes em identificar a RI e a SM. O melhor ponto de corte da CA para identificar a RI foi de 40%. A EH esteve presente em 16 pacientes (20,3%). A GGT e o HOMA-IR mostraram ser bons indicadores na predição da EH, com ponto de corte de 1,06 vezes acima do valor

de referência para a GGT e 3,28 para o HOMA-IR. Os indicadores antropométricos, % gordura corporal, perfil lipídico, glicemia e AST não apresentaram resultados significantes.

Conclusão: A prevalência de EH em adolescentes obesos foi de 20,3%. Todos os indicadores antropométricos e de composição corporal avaliados apresentaram correlação com a RI e apenas o IMC se correlacionou com a SM. O IMC mostrou-se o indicador antropométrico mais efetivo na identificação da RI. Pacientes com elevação de GGT e/ou com HOMA-IR devem ser submetidos ao exame de US com grande probabilidade de se obter como resultado a EH.

Descritores: obesidade, adolescente, esteatose hepática, resistência à insulina, síndrome metabólica.

ABSTRACT

Background: Obesity prevalence has increased rapidly in recent decades. The concern with obesity in childhood and adolescence is related to the development of comorbidities and complications generated by excess weight. Prevention is seen as the best strategy for retaining the continuous increase in obesity prevalence. **Objectives:** 1. To verify metabolic syndrome (MS) and insulin resistance (IR) prevalence in obese adolescents and correlate them with different biochemical, anthropometric and body composition indicators. 2. To describe hepatic steatosis (HS) prevalence diagnosed by abdominal ultrasound (AU) and evaluate the performance of biochemical, anthropometric and body composition indicators to identify hepatic steatosis in obese adolescents. **Methods:** A transversal study comprising 79 obese adolescents aged 10-18 years. HS was diagnosed by AU when hepatorenal contrast presented moderated or intense and/or there was a difference greater than 8 in relation to the right kidney cortex in histogram. MS was diagnosed according to the criteria by Cook et al (2003) and IR, by using the homeostatic model assessment (HOMA) index for values greater than 3.16. The following anthropometric and body composition indicators were evaluated: body mass index (BMI), body fat percentage, abdominal circumference (AC) and subcutaneous fat (SF). Hepatic enzymes – aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyltransferase (GGT) and alkaline phosphatase (FALC) –, glycemia, fasting insulin and lipid profile were measured. ROC Curve analysis was used for accessing the performance of biochemical, anthropometric and body composition indicators, which identified adolescents with HS; BMI and AC identified IR and MS. **Results:** MS was diagnosed in 45.5% of patients, and IR, in 29.1%. IR showed association with HDL-cholesterol and MS, correlating with all evaluated anthropometric and body composition indicators. In the evaluation of cutoff points, values of 23.5 and 36.3% above the BMI reference value showed capable of identifying IR and MS. The best cutoff point of AC to identify IR was of 40%. Sixteen patients (20.3%) were diagnosed with HS. GGT and HOMA-IR showed to be good indicators in predicting HS, with cutoff point of 1.06 times above the reference values for GGT and 3.28 for HOMA-IR. Anthropometric, body fat percentage, lipid profile, glycemia

and AST did not present significant results. **Conclusion:** The HS prevalence in obese adolescents was of 20.3%. All evaluated anthropometric and body composition indicators presented correlation with IR, and only BMI showed correlation with MS. BMI showed to be the most effective anthropometric indicator in identifying IR. Patients with elevation of GGT and/or HOMA-IR should be submitted to US examination with great probability of obtaining HS as a result.

Keywords: obesity, adolescent, hepatic steatosis, insulin resistance, metabolic syndrome.

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT - Alanina aminotransferase

AST - Aspartato aminotransferase

AAC - Área abaixo da curva

CA - Circunferência abdominal

cm - Centímetros

CT - Colesterol total

Curvas ROC - Receiver Operating Characteristic Curve

DHGNA - Doença hepática gordurosa não alcoólica

DXA - Absorciometria por dupla emissão de raios-x

E – Especificidade

EH - Esteatose hepática

EHNA – Esteatose hepática não alcoólica

EP - Erro padrão

FALC - Fosfatase alcalina

FCM – Faculdade de Ciências Médicas

GC - Gordura corporal

GGT - Gama-glutamilttransferase

GS - Gordura subcutânea

HDL - High Density Lipoprotein

HOMA-IR - Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IGH - Índice de gordura hepática

IMC - Índice de massa corporal

LDL- Low Density Lipoprotein

Nº - número

nºx - Número de vezes

p - Percentil

PA - Pressão arterial

PAD - Pressão arterial diastólica

PAS - Pressão arterial sistólica

POF - Pesquisa de Orçamentos Familiares

RI - Resistência à insulina

S - Sensibilidade

SM - Síndrome metabólica

SPSS - Statistical Package for the Social Science

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG - Triglicérides

UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas

US – Ultrassonografia

WHO - World Health Organization

% - porcentagem

< - menor

> - maior

\leq - menor ou igual

\geq - maior ou igual

® - marca registrada

LISTA DE TABELAS, FIGURAS E GRÁFICOS

TABELAS

CAPÍTULO 1

Tabela 1 – Características clínicas e bioquímicas dos adolescentes avaliados separados por sexo	53
Tabela 2 – Caracterização dos indivíduos avaliados segundo a resistência à insulina e a síndrome metabólica	54
Tabela 3 – Correlações entre os indicadores antropométricos e de composição corporal com os componentes da síndrome metabólica e resistência à insulina	55
Tabela 4 – Distribuição dos componentes da síndrome metabólica e indicadores de composição corporal segundo tercís de resistência à insulina nos indivíduos avaliados	56

CAPÍTULO 2

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais dos pacientes obesos com e sem esteatose hepática. Valores apresentados em médias e desvio-padrão	75
Tabela 2 – Caracterização dos indivíduos avaliados segundo a resistência à insulina.....	76
Tabela 3 – Eficácia dos indicadores bioquímicos, antropométricos e de composição corporal e do índice de gordura hepática em identificar a esteatose hepática	79

FIGURAS

CAPÍTULO 1

Figura 1 – Área abaixo da curva, ponto de corte, sensibilidade e especificidade para os indicadores antropométricos na identificação da resistência à insulina e síndrome metabólica.	57
--	----

CAPÍTULO 2

Figura 1 – Desempenho dos indicadores antropométricos e de composição corporal (A), perfil glicêmico (B), perfil lipídico plasmático (C), HDL-colesterol (D), perfil das enzimas hepáticas (E) e índice de gordura hepática (F) na predição da esteatose hepática avaliada por ultrassonografia abdominal	77
---	----

GRÁFICOS

Gráfico 1 – Evolução de indicadores antropométricos na população de 10 a 19 anos de idade, por sexo – Brasil – períodos 1974-1975, 1989, 2002-2003 e 2008-2009.	21
--	----

SUMÁRIO

Resumo	VIII
Abstract.....	X
1. Introdução Geral	19
1.1 Obesidade: Aspectos Gerais	19
1.2 Síndrome Metabólica	21
1.3 Resistência à insulina.....	22
1.4 Doença hepática gordurosa não-alcoólica	23
2. Objetivos.....	27
2.1 Objetivo geral	27
2.2 Objetivos específicos	27
3. Casuística e Métodos	28
3.1 Aspectos éticos da pesquisa.....	28
3.2 Delineamento do estudo, local e população.....	28
3.3 Critérios de inclusão e exclusão.....	28
3.4 Tamanho da amostra.....	29
3.5 Ficha de avaliação.....	29
3.6 Coleta de dados.....	29
3.7 Métodos de avaliação.....	30
3.7.1 Indicadores bioquímicos.....	30

3.7.2 Resistência à insulina.....	31
3.7.3 Pressão arterial.....	31
3.7.4 Síndrome Metabólica.....	32
3.7.5 Ultrassonografia abdominal.....	32
3.7.6 Avaliação do estado nutricional	32
3.7.6.1 Classificação do estado nutricional	32
3.7.6.2 Circunferência abdominal	33
3.7.6.3 Composição corporal avaliada por Absorciometria por Dupla Emissão de Raios-X (DXA)	33
3.7.7 Análise estatística	34
4. Capítulo 1.....	36
5. Capítulo 2.....	58
6. Discussão Geral	81
7. Conclusão Geral.....	83
8. Referências.....	84
Anexos	93
Anexo 1 Parecer do comite de ética em pesquisa.....	93
Anexo 2 Termo de consentimento livre e esclarecido	95
Anexo 3 Ficha de avaliação clínica e laboratorial	97
Anexo 4 Ficha de coleta de dados – ultrassonografia abdominal.....	99

1. INTRODUÇÃO GERAL

1.1 Obesidade: Aspectos Gerais

A obesidade está sendo considerada uma doença crônica e epidêmica, pois vem apresentando um rápido aumento em sua prevalência nas últimas décadas, atingindo todas as faixas etárias, inclusive crianças e adolescentes e está relacionada com uma alta taxa de morbidade e mortalidade (1).

Atualmente está bem estabelecido que a obesidade aumenta o risco de desenvolver doenças crônicas como diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares, porém, o mais grave é que vários destes problemas relacionados à obesidade, que antes eram apenas observados na idade adulta, já são observados na infância e adolescência (2).

A obesidade é uma doença de caráter multifatorial à qual se atribui causas genéticas, sedentarismo e hábitos alimentares inadequados como o aumento do consumo de alimentos com alta densidade energética como açúcares simples e gordura que são consequentes das mudanças econômicas, familiares e da sociedade contemporânea, além dos fatores genéticos (3,4).

O balanço energético pode ser definido como o ponto de equilíbrio entre a energia proveniente da alimentação e a energia despendida em todos os diferentes processos normais da vida cotidiana (5).

O balanço energético positivo, que ocorre quando o valor calórico ingerido é superior ao gasto, é importante contribuidor para o desenvolvimento da obesidade, promovendo aumento nos estoques de energia e peso corporal. Este balanço energético positivo relativo às necessidades do organismo pode ser consequência tanto do aumento na ingestão calórica, quanto da redução no gasto calórico total, ou os dois fatores combinados (6).

Classificação da obesidade

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as crianças são classificadas na faixa etária inferior a 10 anos, enquanto adolescentes, entre 10 e 19 anos (7). A avaliação antropométrica permite diagnosticar a obesidade infanto-juvenil e monitorar o estado nutricional que é realizada seguindo a preconização da OMS (8).

O diagnóstico de obesidade é baseado nos gráficos da OMS, onde são considerados sobrepesos os adolescentes com índice de massa corporal (IMC) $\geq P_{85}$ e $< P_{97}$ e obesos com IMC $\geq P_{97}$ para idade e sexo (9).

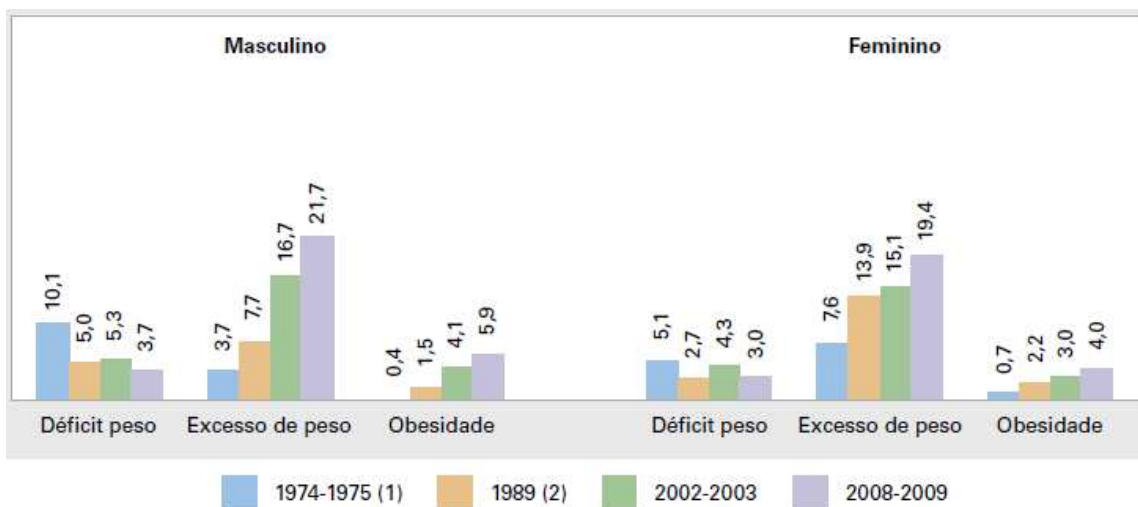
Prevalência da obesidade no Brasil

No Brasil, as mudanças demográficas, socioeconômicas e epidemiológicas ao longo do tempo permitiram que ocorresse a denominada transição nos padrões nutricionais, com a diminuição progressiva da desnutrição e o aumento da obesidade (10).

Dados recentes do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009 (11) confirmam o crescimento acelerado do número de crianças e adolescentes com excesso de peso ao longo dos últimos 34 anos no país. O excesso de peso e a obesidade são encontrados com grande frequência, a partir de 5 anos de idade, em todos os grupos de renda e em todas as regiões brasileiras. Em 1974-75, 10,9% dos meninos e 8,6% das meninas de 5 a 9 anos encontravam-se com excesso de peso. Atualmente, este índice é de 34,8% e 32%, sendo 16,6% e 11,8% do total de meninos e meninas respectivamente obesos. Em relação aos adolescentes (10 a 19 anos), o excesso de peso passou de 3,7% (1974-75) para 21,7% (2008-09) entre os meninos, o que representa um acréscimo de seis vezes. Já entre as meninas as estatísticas quase triplicaram e o crescimento do excesso de peso foi de 7,6% para 19,4%. Quanto à obesidade, mostra-se menos intensa, mas também com tendência ascendente, passando de 0,4% para 5,9% entre meninos e de 0,7% para 4,0% entre as meninas.

O gráfico 1 mostra a tendência secular das variações do estado nutricional em adolescentes.

Gráfico 1 – Evolução de indicadores antropométricos na população de 10 a 19 anos de idade, por sexo – Brasil – períodos 1974-1975, 1989, 2002-2003 e 2008-2009



Fonte: IBGE, 2010 (11).

A prevenção, especialmente em crianças e adolescentes, é vista como a melhor estratégia para reter o contínuo aumento da prevalência da obesidade (12). Para o tratamento da obesidade é necessário realizar uma modificação no estilo de vida, uma dieta com restrição calórica, aumento da atividade física e apoio psicológico. É importante conhecer os hábitos alimentares da criança e da família para planejar o tratamento adequado. O envolvimento de toda a família é fundamental para garantir o sucesso do tratamento e permitir a adesão do paciente à terapia (13).

1.2 Síndrome Metabólica

A preocupação com a obesidade na infância e adolescência relaciona-se ao desenvolvimento das comorbidades e complicações geradas pelo excesso de peso (14). Observam-se consequências biológicas e sociais, destacando-se o aumento da pressão arterial e da glicemia, dislipidemia e redução do HDL-colesterol, bem como dificuldade de socialização e baixa auto-estima (12,15,16).

A Síndrome Metabólica (SM) constitui um transtorno representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular (17). Os critérios para o diagnóstico da SM em adultos foram formulados pelo National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (18). Cook et al. (19) adaptaram os critérios de NCEP-ATP III e propuseram uma definição de SM para adolescentes.

Nas últimas décadas, diversas organizações desenvolveram diferentes critérios para o diagnóstico da SM (19,20,21,22). Não há uma definição amplamente aceita para o diagnóstico da SM na adolescência (23), mas os critérios utilizados por Cook et al. (19) são recomendados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (24).

Estudos realizados no Brasil mostram uma prevalência de 40% de SM em adolescentes obesos (25,26). Em crianças e adolescentes, as alterações iniciais de cada um dos fatores da SM são preocupantes, pois determinam um perfil cardiovascular desfavorável para esta população ainda muito jovem (27).

1.3 Resistência à insulina

A resistência à insulina (RI) significa uma diminuição na capacidade da insulina em estimular a utilização da glicose. As células β -pancreáticas aumentam a produção e a secreção de insulina como mecanismo compensatório (hiperinsulinemia), enquanto a tolerância à glicose permanece normal (1).

A RI tem se mostrado um problema de saúde coletiva (28), inclusive em crianças e adolescentes (29). A prevalência de RI apresenta grande variação e pode chegar até em 60% dos adolescentes obesos (25,30,31,32,33).

Os distúrbios causados pelo excesso de peso corporal parecem estar associados às alterações do metabolismo da glicose tais como a hiperinsulinemia, o aumento da RI e a intolerância à glicose (34). A este propósito, tem sido dada atenção à influência do aumento do peso no desenvolvimento da RI e a associação deste distúrbio metabólico com os fatores de risco cardiovascular.

Os estudos realizados com crianças e adolescentes referem à existência da associação entre o sobrepeso/obesidade e o aumento da RI, assim como uma relação adicional da RI ao risco elevado de desenvolver outros fatores de risco cardiovascular (35,36).

1.4 Doença hepática gordurosa não alcoólica

Definições

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA ou NAFLD do inglês “*non-alcoholic fatty liver disease*”) é uma condição clínica patológica de amplo espectro que inclui esteatose, esteatohepatite e pode avançar para fibrose e cirrose (37).

A esteatose hepática não alcoólica (EH) é caracterizada pelo acúmulo de lipídeos no fígado. A esteatohepatite não alcoólica (EHNA, ou do inglês NASH, non-alcoholic steatohepatitis) apresenta, além do acúmulo de lípidos nos hepatócitos, um infiltrado inflamatório. O quadro patológico apresenta aspecto morfológico indiferenciável da doença hepática alcoólica, em indivíduos não etilistas (37). Ludwig et al. (38) foram os primeiros a descrever a EHNA, que atualmente é considerada a forma progressiva da DHGNA.

A DHGNA ocorre principalmente em indivíduos obesos, e é um problema crescente em crianças e adolescentes, dado o aumento da prevalência da obesidade infantil (39,40,41).

Diagnóstico por imagem e exames bioquímicos

A maioria dos pacientes com DHGNA é assintomática, e os sintomas quando presentes são inespecíficos, como dor abdominal discreta, fadiga e mal estar (41,42).

O diagnóstico de certeza da DHGNA é por biópsia hepática, que é considerada o “padrão ouro”, pois possibilita diferenciar a esteatohepatite e a fibrose hepática da simples infiltração gordurosa do fígado (41). Contudo, devido à dificuldade de execução e ao risco de complicações, métodos indiretos, como a ultrassonografia (US) abdominal têm sido amplamente utilizada em crianças e adolescentes (43,44,45).

O US do abdômen é o método de imagem mais usado para identificar a DHGNA, e tem sido adotado por apresentar um custo relativamente baixo, não ser invasivo, de fácil aplicabilidade e disponível na maioria dos serviços (46). Além disso, apresenta boa sensibilidade (89%) e especificidade (94%) para detecção da EH quando comparado com a biópsia hepática (47).

O diagnóstico pelo método de US é realizado pela diferença da ecogenicidade entre o fígado e o córtex renal, também conhecida como índice hepatorenal. Esta é a técnica mais utilizada para detectar a EH, permitindo classificá-la em graus leve, moderado e grave (48).

Em relação aos exames laboratoriais, a literatura mostra que as alterações da alanina aminotransferase (ALT) já estariam relacionadas com algum grau de inflamação hepática, caracterizando um estágio mais avançado da DHGNA (49).

A hipótese de EHNA é levantada em pacientes com elevação persistente da atividade das aminotransferases após exclusão de doenças virais, metabólicas e outras etiologias responsáveis por doença hepática (50).

Os achados laboratoriais alterados são bem mais frequentes em relação à frequência de sinais e sintomas clínicos na EHNA. Os resultados mais comuns são as elevações das enzimas hepáticas. A ALT e aspartato aminotransferase (AST) podem estar

elevadas em até quatro vezes o valor de referência, a ALT se encontra tipicamente mais elevada que AST, a fosfatase alcalina (FALC) pode estar elevada em até duas vezes o valor de referência e a gama-glutamilttransferase (GGT) encontra-se frequentemente elevada. (50).

Prevalência da DHGNA e sua relação com a obesidade

O primeiro relato de crianças obesas com DHGNA foi descrito em 1983 por Moran, et al (51). Os estudos mostram que a prevalência da DHGNA em crianças e adolescentes obesas varia de 15% a 45% (52,53).

A EH parece estar associada à RI, ao diabetes melito tipo 2, à obesidade visceral e à dislipidemia (39,54). Os mecanismos da doença envolvem a hiperinsulinemia e RI, que não estão relacionados ao consumo de etanol (40).

A fisiopatologia envolve dois passos. O primeiro é a RI que provoca a esteatose. O segundo é o estresse oxidativo, que produz a peroxidação lipídica e citocinas inflamatórias ativas, resultando em esteatohepatite (54). 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 (39).

A obesidade parece apresentar correlação direta com a EH. Lira et al. (44) estudaram a relação entre EH e obesidade e verificaram que as chances de apresentar EH em qualquer grau foi 10,99 vezes maior entre os adolescentes obesos quando comparado com os eutróficos. Abidi et al. (55) avaliaram crianças e adolescentes de 6 a 18 anos obesas, com sobrepeso e eutróficas. A prevalência encontrada de EH foi de 54,4, 10,5 e 1% respectivamente, mostrando que a obesidade aumenta o risco de desenvolvimento da EH.

A associação independente da circunferência abdominal (CA) com a esteatose tem sido sugerida. Estudo realizado em Recife mostrou que a média da circunferência abdominal foi significativamente maior entre os obesos com EH do que entre os pacientes com ausência de esteatose (45).

O aumento da CA é um marcador de gordura visceral e associa-se com o acúmulo de gordura nos hepatócitos, com o aumento da ALT e a inflamação hepática (56,57). Estudo com adolescentes mostrou que o aumento de 1cm de gordura visceral aumenta a chance em 1,97 vezes de desenvolver DHGNA em meninos e 2,08 em meninas (52).

A progressão da DHGNA pode ser evitada com a detecção precoce da doença, diminuição do peso através de orientação e intervenção dietética, exercício físico, e tratamento das doenças metabólicas associadas como a diabetes, dislipidemia e a melhora da RI, levando à redução do grau de infiltração hepática e reversão das anormalidades bioquímicas (58,59).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Determinar a prevalência da esteatose hepática diagnosticada por ultrassonografia abdominal em adolescentes obesos.

2.2 Objetivos específicos

Capítulo 1: “Síndrome metabólica e resistência à insulina em adolescentes obesos”

Verificar a prevalência da síndrome metabólica e da resistência à insulina em adolescentes obesos de 10 a 18 anos e correlacioná-los aos diferentes indicadores antropométricos e de composição corporal.

Capítulo 2: “Indicadores bioquímicos, antropométricos e de composição corporal como preditores da esteatose hepática em adolescentes obesos”

Descrever a prevalência da esteatose hepática diagnosticada por ultrassonografia abdominal e avaliar o desempenho de indicadores bioquímicos, antropométricos e de composição corporal para identificar a esteatose hepática em adolescentes obesos.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Aspectos éticos da pesquisa

O estudo obedeceu às recomendações para pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos de acordo com a Resolução nº196 de 10 de Outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde. O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) /SP em dezembro de 2010, parecer nº 872/2010 (Anexo 1).

Os pais ou responsáveis pelos adolescentes envolvidos na pesquisa foram informados sobre os objetivos e métodos de avaliação, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 2).

3.2 Delineamento do estudo, local e população

Estudo transversal com adolescentes obesos entre 10 e 18 anos, de ambos os sexos, atendidos no Ambulatório de Obesidade na Criança e no Adolescente do Hospital de Clínicas da FCM/UNICAMP, SP, Brasil. A coleta de dados foi realizada entre abril de 2011 e maio de 2012.

3.3 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão: 1. Diagnóstico de obesidade baseado nas curvas de Índice de Massa Corporal (IMC) obtidas com dados da WHO (9). 2. Faixa etária de 10 a 18 anos de idade.

Critérios de exclusão: 1. Consumo de álcool. 2. Uso de medicamentos hepatotóxicos ou corticóide. 3. Pacientes com outras hepatopatias cujos exames clínico e laboratorial possam ser confundidos com a EH. 4. Pacientes sindromáticos.

3.4 Tamanho da amostra

Todos os adolescentes obesos atendidos no Ambulatório foram convidados para participar da pesquisa.

O cálculo do tamanho da amostra foi efetuado considerando-se uma população de 100 pacientes, que estavam em atendimento no Ambulatório de Obesidade na Criança e no Adolescente. Considerando uma prevalência de EH de 27%, erro amostral e nível de significância de 0,05, foi obtido um $n=76$. A amostra efetivamente estudada constituiu-se de 79 indivíduos (40 homens e 39 mulheres).

3.5 Ficha de avaliação

Aplicou-se uma ficha de avaliação (Anexo 3 e 4) nos pacientes, constando informações sobre Dados Pessoais, Antecedentes Pessoais e Familiares, Avaliação Antropométrica, Uso de Medicamentos, Exames Laboratoriais e Ultrassonográficos.

3.6 Coleta de dados

Os pais ou responsáveis juntamente com o adolescente foram convidados para a pesquisa quando compareciam ao Ambulatório de Obesidade na Criança e no Adolescente para consulta de rotina. Em reunião individual, eles obtiveram esclarecimentos sobre os objetivos e forma de condução da pesquisa. Os interessados assinaram o TCLE (Anexo 2) e foram encaminhados para agendar os exames bioquímicos, ultrassonografia abdominal e absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA).

No dia agendado, foram realizadas as avaliações na seguinte ordem: ultrassonografia abdominal, coleta de sangue, DXA, avaliação antropométrica e coleta de dados pessoais (Anexo 3 e 4)

A coleta de dados da ficha de avaliação que inclui a avaliação antropométrica (peso, altura e CA) foi realizada pela pesquisadora responsável.

3.7 Métodos de avaliação

3.7.1 Indicadores bioquímicos

A análise laboratorial dos exames bioquímicos foi realizada pelo Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da FCM/UNICAMP, onde foram coletadas amostras de sangue por punção venosa periférica pela manhã após jejum de 12 horas.

A mensuração da atividade da AST e ALT foi efetuada por método cinético U.V; para a FALC e GGT foi empregado o método cinético colorimétrico. Os valores das enzimas hepáticas foram disponibilizados pelo laboratório e utilizados como referência.

Idade	AST (U/L)*		ALT (U/L)*		GGT (U/L)**		FALC (U/L)***	
	H	M	H	M	H	M	H	M
10 – 12	< 51	< 51	< 39	< 39	< 17	< 17	< 300	< 300
13 – 17	< 35	< 27	< 26	< 23	< 45	< 33	< 390	< 187
≥18	< 33	< 27	< 50	< 34	<71	< 42	< 129	< 104

H – homens, M - mulheres

* FISCHBACH e ZAWTA (60), **FISCHBACH e ZAWTA (60), ABICHT et al (61), GOZZO et al. (62), ***ABICHT et al. (61).

A análise da glicemia de jejum e do perfil lipídico foi realizada por método enzimático colorimétrico, com valores de referência de 70 a 100mg/dL para glicemia normal, 101 a 125mg/dL para intolerância a glicose e ≥ 126 para diabetes mellitus (63). O perfil lipídico foi considerado alterado quando os seguintes valores foram obtidos: colesterol total (CT) ≥ 150 mg/dL, LDL-colesterol ≥ 100 mg/dL, HDL-colesterol < 45 mg/dL e triglicérides (TG) ≥ 100 mg/dL (24).

A dosagem da insulina basal foi realizada por método de quimioluminescência, com valor de referência de 2,0 a 28,4 uUI/mL.

Para análise das enzimas hepáticas, glicemia de jejum e perfil lipídico foi utilizado kit de reagentes do Laboratório Roche Diagnostics®. Para a insulina basal foi utilizado kit de reagentes do Laboratório Siemens Healthcare Diagnostics®.

3.7.2 Resistência à insulina

O diagnóstico de RI foi determinado pelo índice de *Homeostasis Model Assessment for 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 (64).

3.7.3 Pressão arterial

A pressão arterial (PA) foi avaliada com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio da marca Unitec®, usando-se manguitos de tamanhos adequados à circunferência do braço do paciente, seguindo os procedimentos preconizados pela Sociedade Brasileira de Hipertensão. A hipertensão arterial foi definida a partir de valores de PA $\geq P_{95}$ para idade, sexo e percentil de estatura (65).

3.7.4 Síndrome Metabólica

Para o diagnóstico da SM, utilizou-se os dados de Cook et al. (19), que considera a presença de três ou mais dos seguintes critérios: TG \geq 100 mg/dL, glicemia de jejum \geq 110mg/dL, HDL-colesterol \leq 40 mg/dL, PA sistólica e/ou diastólica \geq P₉₀ para idade, sexo e percentil de altura e CA \geq P₉₀ para idade e sexo.

3.7.5 Ultrassonografia abdominal

O exame ultrassonográfico foi realizado no Gastrocentro da FCM/UNICAMP, utilizando aparelho Toshiba®, Power Vision 6000, através de transdutores setorial de 3,75 MHz e linear de 5 MHz. Todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador com o paciente em posição supina após um jejum de 12h.

O diagnóstico de EH foi considerado quando apresentavam os seguintes critérios: contraste hepatorenal moderado ou intenso e/ou diferença no histograma > 8 em relação à córtex do rim direito (66).

A mensuração da gordura subcutânea (GS) foi realizada com transdutor linear de 7,5 MHz. 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. A GS foi medida como a distância (cm) entre a pele e a face externa da fáscia dos músculos reto abdominais (67).

3.7.6 Avaliação do estado nutricional

3.7.6.1 Classificação do estado nutricional

O valor do IMC consiste no resultado do peso em kg dividido pela estatura em metros ao quadrado. A classificação do estado nutricional foi determinada segundo os

dados da World Health Organization que considera obeso, o adolescente com IMC $\geq P_{97}$ para idade e sexo (9).

Para a medida do peso, o paciente permaneceu ereto, usando roupas leves, sem sapatos, com os pés juntos e os braços estendido ao longo do corpo no centro da balança de plataforma digital, marca Filizola®, com capacidade máxima de 150kg e com precisão de leitura de 100g. A estatura foi aferida em centímetros, com precisão de 0,1cm, utilizando-se estadiômetro vertical de madeira (68).

3.7.6.2 Circunferência abdominal

As medidas da CA foram tomadas para avaliação indireta da gordura visceral. A aferição em centímetros foi realizada com fita métrica da marca Sanny®, onde se marcou o ponto médio entre a última costela e aborda superior da crista ilíaca (68).

Os valores obtidos foram avaliados segundo dados propostos por Fernández et al. (69), que consideram de risco as medidas da CA $\geq P_{75}$, segundo sexo e idade.

3.7.6.3 Composição corporal avaliada por Absorciometria por Dupla Emissão de Raios-X (DXA)

A porcentagem de gordura corporal (%GC) foi mensurada pela DXA que foi realizada na Seção de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da FCM/UNICAMP, com aparelho marca Hologic®, modelo Discovery QDR Series nº1005-75.

A DXA é um método não invasivo, com mínima dose de radiação e curto tempo de execução. É considerada padrão ouro de avaliação dos compartimentos corporais por realizar a medida direta da massa muscular, do tecido adiposo e da densidade óssea com precisão (68).

O critério de referência do percentual de gordura aumentada sugerido por Williams et al. (70), é de >25% para os meninos e >30% para as meninas, sendo utilizado como ponto de corte para classificação.

3.7.7 Análise estatística

Os dados foram analisados no software IBM SPSS versão 20.0. A análise descritiva das variáveis contínuas compreendeu o cálculo das médias e seus respectivos desvios-padrão, ao passo que para as variáveis categóricas foram calculados seus valores percentuais.

Utilizou-se o teste de Kolmogorov Smirnov para avaliar a normalidade da distribuição das variáveis estudadas. Para aquelas variáveis que apresentaram distribuição normal, aplicou-se o teste de correlação de Pearson e para as que não apresentaram distribuição normal usou-se o teste de correlação de Spearman (71).

A comparação entre dois grupos independentes foi realizada pelo teste *t* para as variáveis que passaram no teste de normalidade e para as variáveis com $n < 30$ ou sem distribuição normal optou-se pelo teste de Mann-Whitney (71).

O teste de *Kruskall-Wallis* foi utilizado para a comparação da distribuição das variáveis segundo tercís do índice HOMA-IR. Empregou-se o teste *post-hoc* de Bonferroni para a comparação entre os grupos (72).

A hipótese de dependência entre as variáveis categóricas foi avaliada pelos testes do Qui-quadrado. Utilizou-se o Qui-quadrado de Pearson quando as frequências esperadas foram maiores ou iguais a 5, não ultrapassando 20% do total. O teste exato de Fischer foi usado para as variáveis categóricas que apresentaram frequências esperadas menores que 5. Os valores de *Odds Ratio* e seus respectivos intervalos de confiança (95%) foram calculados para avaliar a força da dependência entre as variáveis categóricas (73).

A análise de Curvas ROC – *Receiver Operating Characteristic Curve* – realizada no programa MedCalc 9.3., foi utilizada para avaliar o desempenho do IMC e da CA em identificar, dentre os indivíduos obesos, aqueles com RI e SM e para avaliar o desempenho dos indicadores antropométricos e bioquímicos em identificar adolescentes com esteatose hepática. Como se trata de uma população de adolescentes, com pontos de corte para classificação do IMC e CA variando de acordo com o sexo e a idade, utilizou-se na análise o incremento percentual dos valores de cada IMC e CA em relação ao valor referência para diagnóstico da obesidade (P_{75} para CA e P_{97} para IMC) para determinado sexo e idade.

Tendo em vista as variações de valores das enzimas hepáticas de acordo com a idade e sexo, por se tratar de uma população adolescente, os valores das enzimas hepáticas foram transformados em número de vezes o limite superior de normalidade ($n^{\circ}x$). Considerou-se o valor de referência para cada sexo e faixa etária e dividiu-se o valor encontrado pelo valor de referência.

As áreas abaixo das curvas ROC foram calculadas para avaliar o poder discriminante das variáveis estudadas, segundo método proposto por Hanley e McNeil (74). Utilizou-se um intervalo de confiança de 95%. Os valores de sensibilidade (S) e especificidade (E) foram calculados para todas as variáveis estudadas na análise da curva ROC com resultado significativo. O ponto de corte com maior soma entre S e E foi escolhido por otimizar a relação entre estes dois parâmetros, refletindo maior acurácia no diagnóstico.

O teste *Kappa (k)* foi usado como medida de concordância entre o US e o índice de gordura hepática (IGH). O valor de k reflete a intensidade da concordância entre os métodos. Valores de kappa iguais a 1 indicam uma 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.

4. *CAPÍTULO 1*

Síndrome metabólica e resistência à insulina em adolescentes obesos

Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents

Amanda Oliva Gobato¹; Ana Carolina Junqueira Vasques²; Mariana Porto Zambon³;
Antonio de Azevedo Barros Filho⁴; Gabriel Hessel⁵

¹ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp). Campinas, SP, Brasil.

² Doutora em Clínica Médica pela FCM - Unicamp, Campinas, SP, Brasil. Campinas, SP, Brasil.

³ Doutora em Pediatria pela FCM-Unicamp. Professora Assistente do Departamento de Pediatria da FCM- Unicamp, Campinas, SP, Brasil

⁴ Livre-Docente em Pediatria pela FCM-Unicamp. Professor Titular do Departamento de Pediatria da FCM-Unicamp, Campinas, SP, Brasil.

⁵ Livre-Docente em Pediatria pela FCM-Unicamp. Professor Associado do Departamento de Pediatria da FCM-Unicamp, Campinas, SP, Brasil.

* Este artigo foi aceito pela Revista Paulista de Pediatria

Resumo

Objetivo: Verificar a prevalência da síndrome metabólica e da resistência à insulina em adolescentes obesos e sua relação com diferentes indicadores de composição corporal.

Métodos: Estudo transversal com 79 adolescentes de 10 a 18 anos. Os indicadores de composição corporal foram: índice de massa corporal (IMC), % de gordura corporal, circunferência abdominal e gordura subcutânea. A síndrome metabólica foi diagnosticada segundo critérios de Cook et al. A resistência à insulina foi determinada pelo índice de HOMA-IR para valores $>3,16$. A análise de Curvas ROC foi utilizada para avaliar o desempenho do IMC e da circunferência abdominal em identificar os indivíduos com resistência à insulina e síndrome metabólica. O ponto de corte corresponde ao percentual acima do valor de referência considerado para o diagnóstico de obesidade. **Resultados:** A síndrome metabólica foi diagnosticada em 45,5% dos pacientes e a resistência à insulina em 29,1%. A resistência à insulina apresentou associação com a fração HDL do colesterol ($p=0,032$) e com a síndrome metabólica ($p=0,006$). Todos os indicadores de composição corporal avaliados apresentaram correlação com a resistência à insulina ($p<0,01$). Na avaliação dos pontos de corte, os valores de 23,5 e 36,3% acima do valor de referência do IMC mostraram-se capazes de identificar a resistência à insulina e a síndrome metabólica. O melhor ponto de corte da circunferência abdominal para identificar a resistência à insulina foi de 40%. **Conclusão:** Todos os indicadores de composição corporal, a fração HDL do colesterol e a síndrome metabólica apresentaram correlação com a resistência à insulina. O IMC mostrou-se o indicador antropométrico mais efetivo na identificação da resistência à insulina.

Descritores: síndrome metabólica; resistência à insulina; obesidade; adolescente; composição corporal; antropometria.

Abstract

Objective: To verify the prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance and its relation to body composition in obese adolescents. **Methods:** A cross-sectional study comprising 79 adolescents aged 10-18 years. The body composition was analyzed by: body mass index (BMI), fat mass %, abdominal circumference and subcutaneous fat. The metabolic syndrome was diagnosed according to criteria proposed by Cook et al, and insulin resistance was determined by the HOMA-RI index for values above 3.16. ROC curve analyses were used to assess the BMI and the abdominal circumference, aiming to identify the subjects with metabolic syndrome and insulin resistance. The cutoff point corresponded to the percentage above the reference value used to diagnose obesity. **Results:** The metabolic syndrome was diagnosed in 45.5% of the patients and insulin resistance, in 29.1%. Insulin resistance showed association with HDL cholesterol ($p=0.032$) and metabolic syndrome ($p=0.006$). All indicators of body composition were correlated with insulin resistance ($p<0.01$). The only factor significantly associated with metabolic syndrome was the BMI ($p<0.01$). In relation to the cutoff point evaluation, values of 23.5 and 36.3% above the BMI reference point were able to identify insulin resistance and metabolic syndrome. The best cutoff point for abdominal circumference to identify insulin resistance was 40%. **Conclusion:** All body composition indicators, HDL cholesterol and metabolic syndrome showed correlation with insulin resistance. The BMI was the most effective anthropometric indicator to identify insulin resistance.

Keywords: metabolic syndrome, insulin resistance, obesity, adolescent, body composition, anthropometry.

Introdução

Dados recentes, obtidos da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009 confirmam o crescimento acelerado da obesidade em adolescentes ao longo dos últimos 34 anos no país, passando a prevalência de 0,4% (1974-75) para 5,9% (2008-09) entre meninos e de 0,7% para 4,0% nas meninas (1).

A preocupação com a ocorrência da obesidade relaciona-se ao desenvolvimento das comorbidades e complicações geradas pelo excesso de peso. O acúmulo de gordura está associado à presença de hipertensão arterial e de alterações metabólicas como o aumento de triglicérides e da glicemia e a redução do HDL-colesterol (2). A síndrome metabólica (SM) constitui um transtorno representado por um conjunto de fatores de risco para doenças cardiovasculares e, em crianças e adolescentes, as alterações iniciais de cada um dos fatores da SM podem ocorrer em associações variadas, que mesmo de pequena expressão determinam um perfil cardiovascular desfavorável para esses jovens (3).

O nível de risco cardiovascular em crianças se eleva com o aumento da obesidade (2). O resultado é a deposição precoce de placas de gordura nas artérias coronárias dos adolescentes (4) e o desfecho na vida adulta é a elevada incidência de mortalidade prematura por causa cardiovascular em indivíduos que eram obesos quando adolescentes (5).

A resistência à insulina significa uma diminuição na capacidade da insulina em estimular a utilização da glicose. As células β -pancreáticas aumentam a produção e a secreção de insulina como mecanismo compensatório (hiperinsulinemia), enquanto a tolerância à glicose permanece normal (6). A resistência à insulina tem sido apontada como um problema de saúde coletiva e está acometendo inclusive crianças e adolescentes.

Os indicadores de composição corporal apresentam forte associação com as alterações metabólicas, sendo importante verificar sua relação com os componentes da SM (7,8) e com a resistência à insulina (2,9,10).

A avaliação de risco cardiovascular por meio de diferentes índices de composição corporal é pouco estudada em adolescentes e a definição de qual medida antropométrica mais bem se correlaciona com os componentes da SM e resistência à insulina ainda é controversa. A identificação de medidas antropométricas que se associem com os fatores de risco cardiovascular em adolescentes pode ser de grande utilidade para prevenção das doenças cardiovasculares no futuro. Desta forma, este estudo teve como objetivo verificar a prevalência da SM e da resistência à insulina em adolescentes obesos e correlacioná-las aos diferentes indicadores de composição corporal.

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 entre abril de 2011 e maio de 2012 que apresentaram índice de massa corporal (IMC) \geq P97 para idade e sexo, segundo os gráficos da Organização Mundial de Saúde (11) foram convidados a participar da pesquisa. Foram analisadas características clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas de 79 pacientes de ambos os sexos, com idades entre 10 e 18 anos, com diagnóstico de obesidade e cujos responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

As técnicas antropométricas para aferição do peso e altura utilizadas foram as recomendadas por Lohman *et al* (12). O IMC foi calculado pelo índice de Quetelet (IMC = peso/estatura²). A circunferência abdominal foi medida em centímetros com fita métrica da marca Sanny®, no ponto médio entre a última costela e a borda superior da crista ilíaca. Os valores obtidos foram avaliados segundo dados propostos por Fernandez *et al* (13), que consideram de risco as medidas da circunferência abdominal \geq P75, segundo sexo e idade.

A porcentagem de gordura corporal foi mensurada pela absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA), com aparelho marca Hologic®, modelo Discovery QDR

Series n.1005-75. O critério de referência do percentual de gordura aumentada sugerido por Williams *et al* (14) é >25% para os meninos e >30% para as meninas, sendo utilizado como ponto de corte para classificação.

A mensuração da gordura subcutânea foi realizada por ultrassonografia abdominal, com aparelho Toshiba® modelo Power Vision 6000, transdutor linear de 7,5 MHz. Todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador, estando o paciente em posição supina após um jejum de 12h. 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. A gordura subcutânea foi medida como a distância (cm) entre a pele e a face externa da fâscia dos músculos reto abdominais.

A pressão arterial foi avaliada com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio da marca Unitec®, usando-se manguitos de tamanhos adequados à circunferência do braço do paciente, segundo os procedimentos preconizados pela Sociedade Brasileira de Hipertensão. A hipertensão arterial foi definida a partir de valores de pressão arterial \geq P95 para idade, sexo e percentil de estatura.

Para análise laboratorial dos exames bioquímicos, as amostras de sangue foram coletadas por punção venosa periférica pela manhã, após jejum de 12h. A análise da glicemia de jejum e do perfil lipídico foi realizada por método enzimático colorimétrico com Kit de reagentes do Laboratório Roche Diagnostics®. Para dosar a insulina basal, foi utilizado Kit de reagentes do Laboratório Siemens Healthcare Diagnostics® e método de quimioluminescência. O diagnóstico de diabetes melito foi estabelecido nos pacientes com glicemia de jejum \geq 126 mg/dL. O perfil lipídico foi considerado alterado quando os seguintes valores foram obtidos: colesterol total \geq 150 mg/dL, LDL-colesterol \geq 100 mg/dL, HDL-colesterol, <45 mg/dL e triglicérides \geq 100mg/dL. O diagnóstico de resistência à insulina foi determinado pelo índice de *Homeostasis Model Assessment for 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 resistência à insulina foi definida quando os valores se situavam acima de 3,16 (15).

A SM foi diagnosticada segundo dados de Cook *et al* (3), considerando a presença de três ou mais dos seguintes critérios: triglicérides ≥ 100 mg/dL, glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL, HDL-colesterol ≤ 40 mg/dL, pressão arterial sistólica e/ou diastólica $\geq P90$ para idade, sexo e percentil de altura e circunferência abdominal $\geq P90$ para idade e sexo.

Os dados foram analisados no software IBM SPSS versão 20.0. A análise descritiva das variáveis contínuas compreendeu o cálculo das médias e seus respectivos desvios-padrão, ao passo que, para as variáveis categóricas, foram calculados seus valores percentuais. Utilizou-se o teste de Kolmogorov Smirnov para avaliar a normalidade da distribuição das variáveis estudadas. Para aquelas variáveis que apresentaram distribuição normal, aplicou-se o teste de correlação de Pearson e, para as que não apresentaram distribuição normal, usou-se o teste de correlação de Spearman. A comparação entre dois grupos independentes foi realizada pelo teste *t* para as variáveis que passaram no teste de normalidade e, para as variáveis com $n < 30$ ou sem distribuição normal, optou-se pelo teste de Mann-Whitney. O teste de *Kruskall-Wallis* foi utilizado para a comparação da distribuição das variáveis segundo tercis do índice HOMA-IR. Empregou-se o teste *post-hoc* de Bonferroni para a comparação entre os grupos.

A hipótese de dependência entre as variáveis categóricas foi avaliada pelos testes do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, quando apropriado. Os valores de *Odds Ratio* e seus respectivos intervalos de confiança (95%) foram calculados para avaliar a força da dependência entre as variáveis categóricas.

A análise de Curvas ROC – *Receiver Operating Characteristic Curve* – realizada no programa MedCalc 9.3., foi utilizada para avaliar o desempenho do IMC e da circunferência abdominal para identificar, dentre os indivíduos obesos, aqueles com resistência à insulina e SM. Como se trata de uma população de adolescentes, com pontos de corte para classificação do IMC e circunferência abdominal variáveis de acordo com o sexo e a idade, utilizou-se, na análise, o incremento percentual dos valores de IMC e circunferência abdominal em relação ao valor de referência para diagnóstico da obesidade

(P75 para circunferência abdominal e P97 para IMC) para determinado sexo e idade. As áreas abaixo das curvas ROC foram calculadas para avaliar o poder discriminante das variáveis estudadas (IMC para identificar SM e resistência à insulina; e circunferência abdominal para identificar resistência à insulina). Utilizou-se um intervalo de confiança de 95%. Os valores de sensibilidade e especificidade foram calculados para todos percentuais de incremento do IMC e circunferência abdominal presentes na amostra. O ponto de corte com maior soma entre sensibilidade e especificidade foi escolhido por otimizar a relação entre estes dois parâmetros, refletindo maior acurácia no diagnóstico. O nível de significância adotado como base para decisão foi inferior a 5% ($p < 0,05$) para todos os testes.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp - Campinas/SP em dezembro de 2010, parecer número 872/2010.

Resultados

Foram avaliados 79 pacientes, sendo 39 (49,3%) do sexo feminino, com idades entre 10 e 18 anos (média de 12,8), procedentes do Ambulatório de Obesidade na Criança e no Adolescente do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

A porcentagem de gordura corporal diferiu significativamente entre o sexo masculino e feminino, sendo mais elevada nas meninas. A resistência à insulina mensurada pelo HOMA-IR, assim como o nível sérico da insulina, também diferiram significativamente, e os valores também foram maiores nas meninas (Tabela 1).

A SM foi diagnosticada em 36 pacientes (45,5%), sendo 19 (52,8%) no sexo feminino e 17 (47,2%) no masculino. A média do índice de HOMA-IR foi significativamente maior em pacientes com SM, assim como o IMC e o LDL-colesterol.

Dos pacientes avaliados, 23 (29,1%) apresentaram resistência à insulina, sendo 13 (56,5%) no sexo feminino e 10 (43,5%) no masculino. As médias de circunferência abdominal, IMC, gordura subcutânea e porcentagem de gordura corporal foram maiores para os pacientes que apresentaram resistência à insulina. A média do HDL-colesterol foi significativamente mais baixa nos pacientes com resistência à insulina (Tabela 2).

Quando aplicado o teste de associação, a resistência à insulina apresentou associação significativa com o HDL-colesterol, que esteve abaixo do valor considerado adequado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia em 19 (82,6%) dos pacientes ($p=0,032$; OR 3,56 (IC95% 1,07-11,84)) e com a SM ($p=0,006$; OR 4,11; IC95% 1,45-11,67).

Todos os indicadores de composição corporal apresentaram correlação positiva com a resistência à insulina. Em relação aos componentes da SM, apenas a pressão arterial sistólica e diastólica apresentaram correlação significativa com o IMC, circunferência abdominal e gordura subcutânea. Ao correlacionar o número de fatores para a SM, apenas o IMC mostrou-se significativo. O perfil lipídico e a glicemia não se correlacionaram significativamente com nenhum dos indicadores de composição corporal (Tabela 3).

Na Tabela 4, é possível observar que a distribuição dos indicadores de composição corporal apresentou diferenças significantes com o aumento progressivo da resistência à insulina. Ressalta-se que, para o IMC, as diferenças entre os tercís foram ainda mais acentuadas.

Na avaliação dos pontos de corte, os valores percentuais de 23,5 e 36,3 acima do valor de referência do IMC, mostraram-se capazes em identificar a resistência à insulina e a SM respectivamente, pois alcançaram a maior soma entre os valores de sensibilidade e especificidade. O melhor ponto de corte da circunferência abdominal para identificar a resistência à insulina foi de 40% acima do P75.

A sensibilidade e a especificidade obtidas para os pontos de corte de IMC e circunferência abdominal estudados, tomando como desfecho a presença de SM e resistência à insulina, estão representadas na Figura 1.

Discussão

Encontrou-se alto percentual de SM na população estudada (45,5%). Dados publicados na literatura relatam taxas de prevalência da SM entre 28,7 e 44% em adolescentes obesos (3,16-18). Possivelmente, esta alta frequência encontrada no presente estudo decorra da casuística ser proveniente de serviço universitário que atende os casos mais graves de obesidade. A diversidade de prevalências encontradas pode ser explicada pelo fato de não existir um critério universal disponível para diagnosticar a SM em crianças e adolescentes em relação a seus componentes e pontos de corte (3,19,20) Chen e Berenson (21) ressaltaram a limitação dos critérios para caracterizar a SM em crianças e adolescentes e reforçaram a importância de uma definição universal. Entretanto, não deixa de ser preocupante o fato de quase 50% dos pacientes, ainda bastante jovens (média de idade de 12,8 anos) serem encaminhados para o ambulatório de obesidade com uma série de comorbidades associadas.

Estudos têm buscado detectar as características associadas à SM em diferentes faixas etárias. Na presente pesquisa, houve um maior coeficiente de correlação entre o número de fatores para a SM e o IMC, quando comparado com as outras medidas de composição corporal (8). A presença de fatores de risco da SM parece ser mais frequente em crianças obesas, quando comparadas com aquelas com sobrepeso ou eutróficas, demonstrando que valores maiores de IMC aumentam a presença de outros fatores de risco para a síndrome metabólica (2,8).

A resistência à insulina, avaliada pelo índice de HOMA-IR, foi observada em 29,1% na população estudada. Prevalências maiores foram publicadas por outros autores (17,22). Esta variação da prevalência de resistência à insulina nos estudos pode ser explicada pela falta de um ponto de corte estabelecido como referência para classificar os resultados dos pacientes (15,23).

A associação entre resistência à insulina e diminuição do HDL-colesterol foi observada no presente estudo, esta relação também foi notada em adolescentes por outros autores (9). Tal achado é concordante com a hipótese de que a produção de HDL-colesterol

está ligada à degradação de partículas de LDL-colesterol, que é diminuída pela resistência à insulina (24).

A resistência à insulina apresentou correlação significativa com todos os indicadores de composição corporal e está de acordo com outros trabalhos (2,9,10). Quando os adolescentes foram agrupados em tercís, de acordo com o índice de HOMA-IR para verificar se os indicadores de composição corporal aumentam de acordo com a resistência à insulina, observou-se que todos os indicadores de composição corporal (IMC, porcentagem de gordura corporal, circunferência abdominal e gordura subcutânea) aumentaram suas médias à medida que os valores do índice de HOMA-IR se elevaram.

Para Sinaiko *et al* (25), a resistência à insulina apresenta associação significativa com a gordura corporal; dados parecidos foram encontrados em um estudo realizado nos EUA, no qual foram avaliadas crianças e adolescentes obesas, com sobrepeso e eutróficas, observando-se que os valores de resistência à insulina encontrados diferem de acordo com o grau de obesidade e mostrando que a interação dos fatores tempo de obesidade e quantidade de gordura corporal pode ser a causa de uma maior resistência à insulina (2).

Entre as meninas, as médias da porcentagem de gordura corporal e resistência à insulina foram significativamente maiores (7). A diferença na distribuição da gordura corporal entre os sexos pode explicar este aumento na porcentagem da gordura corporal entre as meninas, pois ocorre uma redistribuição da gordura corporal das extremidades para o tronco, sendo esta distribuição diferente entre os sexos, pois estas modificações estão associadas aos níveis de estrogênio e testosterona. Este aumento da porcentagem de gordura corporal nas meninas pode se associar às médias significativamente mais elevadas de resistência à insulina.

Diante das suas peculiaridades, as crianças pré-púberes têm sido estudadas em separado daquelas já em puberdade, na qual os efeitos das mudanças hormonais já se fazem presentes e possivelmente contribuindo para a exacerbação da resistência à insulina (26). A este respeito, sabe-se que a insulina e o índice HOMA-IR aumentam com a evolução da

puberdade. Há evidências de que a resistência insulínica varia de acordo com o estágio puberal: aumenta significativamente entre os estágios 1 e 2 de Tanner; permanece estável nos estágios 2, 3 e 4; e cai significativamente no estágio 5 (27). No presente estudo não foram observadas diferenças do HOMA-IR em relação à faixa etária no grupo com e sem resistência à insulina. A resistência à insulina fisiologicamente induzida pela puberdade não deve ser interpretada como um viés na frequência estimada da sua presença. O fato de que a puberdade possa ter um efeito sobre a prevalência de resistência à insulina pode ser visto como um fator importante no desenvolvimento da adiposidade e nas complicações metabólicas que possam ser geradas (28).

Quando avaliada a associação da SM com a resistência à insulina, observou-se que, na presença da SM, os pacientes apresentavam uma chance de 4,1 vezes maior de desenvolver resistência à insulina. A média de resistência à insulina também diferiu de forma positiva quando se comparou pacientes com e sem SM. Assim, foi demonstrado que a prevalência de fatores de risco para a SM aumenta juntamente com o aumento da resistência à insulina. Outros estudos em humanos também encontraram uma associação entre a resistência à insulina e a SM (2,22).

Quando correlacionado os componentes da SM com os indicadores de composição corporal, a pressão arterial sistólica e diastólica apresentaram correlação positiva com o IMC (2,9,10), circunferência abdominal (9,10) e gordura subcutânea. Cassonato *et al* (29) observaram que adolescentes de 10 a 13 anos com circunferência abdominal elevada apresentavam valores médios de pressão arterial significativamente maiores do que aqueles com circunferência abdominal normal, concluindo que a obesidade abdominal está associada à ocorrência de aumento da pressão arterial em adolescentes.

O presente estudo não observou correlação positiva entre os indicadores de composição corporal com HDL-colesterol, triglicérides e glicemia de jejum. Estes dados parecem controversos quando comparados a outros estudos. Weiss *et al* (2) também não encontraram correlação entre IMC e triglicérides, diferentemente de Nasreddine *et al* (9) que observaram correlação positiva do IMC e circunferência abdominal com o HDL-

colesterol e triglicérides, mas também não encontraram correlação entre IMC e circunferência abdominal com a glicemia de jejum.

As variáveis antropométricas, IMC e circunferência abdominal, mostraram-se preditoras significativas da resistência à insulina, assim como o IMC apresentou poder preditivo para a SM. Contudo, o IMC parece ser mais eficaz na predição da resistência à insulina quando comparado à circunferência abdominal. Acredita-se que o uso de índices antropométricos é pertinente quando sua aplicação apresenta vantagens, como a rapidez na execução e a não utilização de exames adicionais.

Os pontos de corte encontrados no grupo estudado são aplicáveis apenas em adolescentes obesos. Em razão do aumento da prevalência da obesidade infantil, implicando aumento de morbimortalidade por doença cardiovascular na idade adulta, o estabelecimento de um ponto de corte para IMC e circunferência abdominal que identifique a resistência à insulina e a SM pode ser bastante útil na identificação das crianças em maior risco cardiovascular.

Uma possível limitação do estudo refere-se à utilização da medida da gordura subcutânea, pelo fato de não haver na literatura estudos envolvendo adolescentes obesos e comparando a da resistência à insulina e os componentes da SM com a gordura subcutânea, uma vez que a medida da gordura visceral está sendo mais utilizada por apresentar maior correlação com as doenças cardiovasculares.

Em conclusão, a prevalência de SM e de resistência à insulina é alta em adolescentes obesos. Os indicadores de composição corporal (IMC, porcentagem de gordura corporal, circunferência abdominal e gordura subcutânea) apresentaram correlação positiva com a resistência à insulina, mas apenas o IMC se correlacionou com os componentes da SM. A resistência à insulina apresentou associação significativa com o HDL-colesterol e com a SM e o IMC mostrou-se o indicador antropométrico mais efetivo na identificação da resistência à insulina.

Referências

1. Brasil - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.
2. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW *et al.* Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
3. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-7.
4. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WE. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338:1650-6.
5. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992;327:1350-5.
6. Oliveira CL, Mello MT, Cintra IP, Fisberg M. Obesity and metabolic syndrome in infancy and adolescence. *Rev Nutr* 2004;17:237-45.
7. Alvarez MM, Vieira AC, Sichieri R, Veiga GV. Association between central body anthropometric measures and metabolic syndrome components in a probabilistic sample of adolescents from public schools. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52:649-57.
8. Ferreira AP, Nóbrega OT, França NM. Association of body mass index and insulin resistance with metabolic syndrome in Brazilian children. *Arq Bras Cardiol* 2009;93:147-53.

9. Nasreddine L, Naja F, Tabet M, Habbal MZ, El-Aily A, Haikal C *et al.* Obesity is associated with insulin resistance and components of the metabolic syndrome in Lebanese adolescents. *Ann Hum Biol* 2012;39:122–8.
10. Reinehr T, Wunsch R. Relationships between cardiovascular risk profile, ultrasonographic measurement of intra-abdominal adipose tissue, and waist circumference in obese children. *Clin Nutr* 2010;29:24-30.
11. 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/>
12. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Pub; 1988.
13. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004;145:439-44.
14. Williams DP, Going SB, Lohman TG, Harsha DW, Srinivasan SR, Webber LS *et al.* Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol, and serum lipoprotein ratios in children and adolescents. *Am J Public Health* 1992;82:358-63.
15. 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:e500-3.
16. Cook S, Auinger P, Li C, Ford ES. Metabolic syndrome rates in United States adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002. *J Pediatr* 2008;152:165-70.
17. Souza MS, Leme RB, Franco RR, Romaldini CC, Tumas R, Cardoso AL *et al.* Metabolic syndrome in obese and overweight adolescents. *Rev Paul Pediatr* 2007;25:214-20.

18. Stabelini Neto A, Bozza R, Ulbrich A, Mascarenhas LP, Boguszewski MC, Campos W. Metabolic syndrome in adolescents of different nutritional status. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012;56:104-9.
19. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Newfeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;110:2494-7.
20. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S *et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes* 2007;8:299-306.
21. Chen W, Berenson GS. Metabolic syndrome: definition and prevalence in children. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:1-3.
22. Juárez-López C, Klünder-Klünder M, Medina-Bravo P, Madrigal-Azcárate A, Mass-Díaz E, Flores-Huerta S. Insulin resistance and its association with the components of the metabolic syndrome among obese children and adolescents. *BMC Public Health* 2010;318:1-7.
23. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
24. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Longitudinal analyses among overweight, insulin resistance, and cardiovascular risk factors in children. *Obes Res* 2005;13:1824-33.
25. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S *et al.* Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation* 2005;111:1985-91.
26. 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 Metabol* 2008;52:1466-73.

27. Pankow JS, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. *Diabetes Care* 2004;27:775-80.

28. Druet C, Dabbas M, Baltakse V, Payen C, Jouret B, Baud C *et al.* Insulin resistance and the metabolic syndrome in obese French children. *Clinical endocrinology* 2006;64:672-8.

29. Casonatto J, Ohara D, Christofaro DG, Fernandes RA, Milanez V, Dias DF *et al.* High blood pressure and abdominal obesity in adolescents. *Rev Paul Pediatr* 2011;29:567-71.

Tabela 1 – Características clínicas e bioquímicas dos adolescentes avaliados separados por sexo.

	Sexo		Total (n = 79)	p
	Feminino (n = 39)	Masculino (n = 40)		
Idade (anos)	12,9±2,7	12,7±1,9	12,8 ±2,3	0,750
Pressão sistólica (mmHg)	111,0±12,0	116,0±17,0	114,0±15,0	0,194
Pressão diastólica (mmHg)	73,0±10,0	75,0±11,0	74,0±11,0	0,393
Circunferência abdominal (cm)	100,6±10,7	102,8±14,3	101,7±12,6	0,372
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	32,2±4,9	31,8±5,6	32,0±5,2	0,610
Gordura corporal (%)	43,3±3,8	39,9±5,7	41,6±5,1	0,003**
Gordura subcutânea (cm)	4,2±0,8	4,2±1,2	4,2±1,0	0,600
Glicemia de jejum (mg/dL)	81,8±7,6	84,6±5,9	83,2±6,9	0,037*
Insulina de jejum (uUI/mL)	14,3±8,4	9,9±8,1	12,1±8,5	0,009**
HOMA-IR	2,9±2,0	2,0±1,6	2,5±1,9	0,020*
Colesterol total (mg/dL)	162,0±46,0	163,0±34,0	163,0±40,0	0,750
LDL-colesterol (mg/dL)	101,0±42,0	101,0±30,0	101,0±36,0	0,638
HDL-colesterol (mg/dL)	42,0±9,0	42,0±9,0	42,0±9,0	0,795
Triglicérides (mg/dL)	99,0±45,0	102,0±61,0	101,0±54,0	0,875

Teste de Mann-Whitney para todas as variáveis; * p<0,05; ** p<0,01

Tabela 2 - Caracterização dos indivíduos avaliados segundo a resistência à insulina e a síndrome metabólica.

	Resistência à insulina		P	Síndrome metabólica		p
	Ausente (n = 56)	Presente (n = 23)		Ausente (n=43)	Presente (n=36)	
Idade (anos)	12,81±2,4	12,8±2,1	0,750	12,7±2,4	12,9±2,3	0,644
IMC (Kg/m ²)	30,6±4,6	35,3±5,3	0,001**	30,5±4,4	33,8±5,6	0,006**
GC (%)	40,3±5,1	44,7±3,6	0,001**	41,3±4,6	41,9±5,8	0,645
GS (cm)	4,0±0,9	4,8±1,1	0,003**	4,1±1,1	4,3±1,0	0,338
CT (mg/dL)	165,0±45,0	158,0±25,0	0,456	155,0±36,0	172,0±43,0	0,061
LDL (mg/dL)	102,0±41,0	98,0±20,0	0,706	93,0±31,0	110,0±40,0	0,036*
HDL (mg/dL)	44,0±9,0	38,0±8,0	0,006**	-	-	-
TG (mg/dL)	95,0±56,0	114,0±47,0	0,051	-	-	-
PAS (mmHg)	113,0±16,0	114,0±11,0	0,356	-	-	-
PAD (mmHg)	73,0±11,0	76,0±9,0	0,182	-	-	-
CA (cm)	98,7±11,2	109,0±13,1	0,002**	-	-	-
Insulina (uUI/mL)	-	-	-	9,6±6,6	15,1±9,6	0,005**
HOMA-IR	-	-	-	1,9±1,3	3,1±2,2	0,004**

PAS – pressão arterial sistólica, PAD – pressão arterial diastólica, CA – circunferência abdominal, IMC – índice de massa corporal, GC – gordura corporal, GS – gordura subcutânea, CT – colesterol total, TG – triglicérides.

Teste de Mann-Whitney para as variáveis relacionadas à resistência à insulina

Teste *t* para as variáveis relacionadas à síndrome metabólica; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Tabela 3 - Correlações entre os indicadores antropométricos e de composição corporal com os componentes da síndrome metabólica e resistência à insulina.

	%GC	IMC	CA	GS
	r	r	r	r
Pressão sistólica	0,099	0,501**	0,564**	0,319**
Pressão diastólica	0,053	0,471**	0,534**	0,329**
Glicemia de jejum	-0,025	0,151	0,125	0,165
HDL-colesterol	0,025	-0,134	-0,071	-0,028
Triglicérides	0,003	0,003	0,162	-0,069
HOMA-IR	0,347**	0,469**	0,428**	0,388**
Número de fatores para a SM	0,064	0,295**	-	0,196

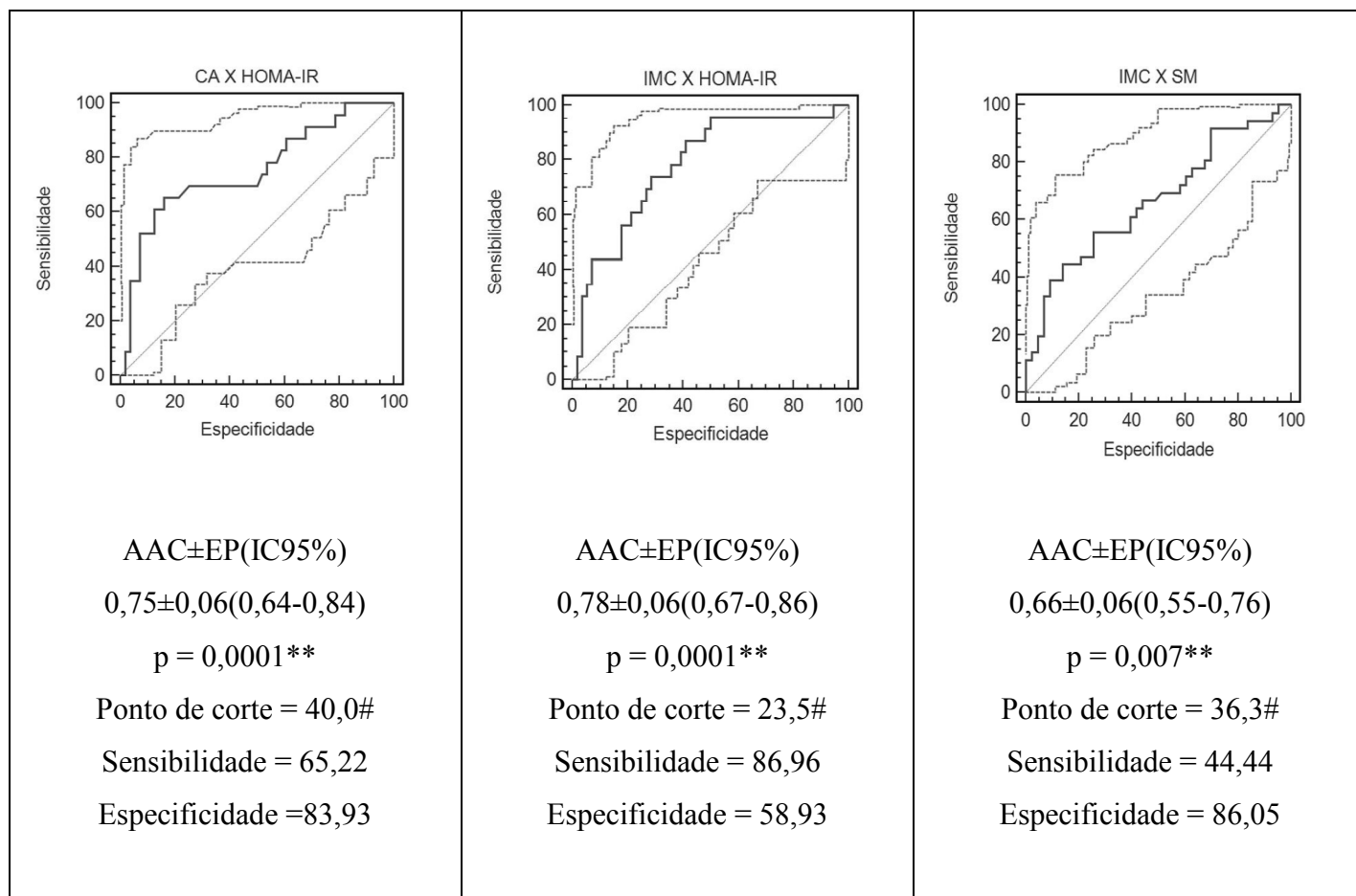
%GC – porcentagem de gordura corporal, IMC – índice de massa corporal, CA – circunferência abdominal, GS – gordura subcutânea, SM – síndrome metabólica. Teste de correlação de Spearman para as variáveis: CA, fatores para a SM, pressão arterial sistólica e diastólica. Teste de correlação de Pearson para as demais variáveis. **p <0,01

Tabela 4 - Distribuição dos componentes da síndrome metabólica e indicadores de composição corporal segundo tercís de resistência à insulina nos indivíduos avaliados.

	Resistência à insulina			P
	1º tercíl	2º tercíl	3º tercíl	
	0,37-1,56	1,57-3,05	3,06-10,44	
	n=27	n=26	n=26	
Circunferência abdominal (cm) [#]	95,7±10,7	101,9±11,6	107,7±13,0	0,007**
Índice de massa corporal (Kg/m ²) [#]	29,3±3,7	32,1±5,1	34,7±5,5	0,001**
Gordura corporal (%) [#]	39,9±6,0	40,9±4,4	44,0±3,9	0,008**
Gordura subcutânea (cm) [#]	3,8±1,0	4,1±0,9	4,7±1,1	0,012*

Teste de Kruskal-Wallis; [#] Diferença entre 1º e 3º tercíl; * p<0,05; ** p<0,01

Figura 1 – Área abaixo da curva, ponto de corte, sensibilidade e especificidade para os indicadores antropométricos na identificação da resistência à insulina e síndrome metabólica.



O ponto de corte corresponde ao percentual acima do valor considerado para o diagnóstico.

Curvas ROC; ** p<0,01

CA=circunferência abdominal; IMC=índice de massa corporal; HOMA-IR=Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance; SM=síndrome metabólica; AAC=área abaixo da curva; EP=erro padrão; IC=intervalo de confiança.

5. CAPÍTULO 2

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 Gobato¹; Ana Carolina Junqueira Vasques²; Roberto Massao Yamada³;
Mariana Porto Zambon⁴; Antonio de Azevedo Barros Filho⁵; Gabriel Hessel⁶

¹ Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp), Campinas, SP, Brasil.

² Doutora em Clínica Médica pela FCM - Unicamp, Campinas, SP, Brasil. Campinas, SP, Brasil.

³ Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, FCM/Unicamp, Campinas, SP, Brasil.

⁴ Doutora em Pediatria pela FCM-Unicamp. Professora Assistente do Departamento de Pediatria da FCM- Unicamp, Campinas, SP, Brasil

⁵ Livre-Docente em Pediatria pela FCM-Unicamp. Professor Titular do Departamento de Pediatria da FCM-Unicamp, Campinas, SP, Brasil.

⁶ Livre-Docente em Pediatria pela FCM-Unicamp. Professor Associado do Departamento de Pediatria da FCM-Unicamp, Campinas, SP, Brasil.

Resumo

Objetivo: descrever a prevalência da esteatose hepática (EH) e avaliar o desempenho de indicadores bioquímicos, antropométricos e de composição corporal para identificar a EH em adolescentes obesos. **Métodos:** Estudo transversal com 79 adolescentes de 10 a 18 anos. A EH foi diagnosticada por ultrassonografia abdominal (US) quando o contraste hepatorenal apresentava-se moderado ou intenso e/ou diferença no histograma > 8 em relação à córtex do rim direito. A resistência à insulina (RI) foi determinada pelo índice de HOMA-IR para valores $> 3,16$. Os indicadores antropométricos e de composição corporal foram: índice de massa corpora (IMC), % gordura corporal, circunferência abdominal e gordura subcutânea. Foram dosadas glicemia e insulina de jejum, perfil lipídico e as enzimas hepáticas: aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama-glutamiltransferase (GGT) e fosfatase alcalina (FALC). Foi calculado o índice de gordura hepática (IGH), um preditor que avalia a presença de EH na população geral. A análise de Curvas ROC foi utilizada para avaliar o desempenho dos indicadores bioquímicos, antropométricos e de composição corporal em identificar adolescentes com EH. **Resultados:** A EH esteve presente em 16 pacientes (20,3%) e a RI em 23 (29,1%). A ALT, GGT, FALC, HOMA-IR e o IGH apresentaram áreas abaixo da curva significantes ($p < 0,05$) para predição da EH. Os indicadores antropométricos, % gordura corporal, perfil lipídico, glicemia e AST não apresentaram resultados significantes. A GGT e o HOMA-IR mostraram ser bons indicadores na predição da EH, com ponto de corte de 1,06 vezes acima do valor de referencia para a GGT e 3,28 para o HOMA-IR. A análise de concordância entre os diagnósticos de EH pelo US e pelo IGH demonstrou um índice *kappa* de 0,23 ($p = 0,009$). **Conclusão:** A prevalência de EH em adolescentes obesos foi de 20,3%. Pacientes com elevação de GGT e/ou HOMA-IR, 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.

Descritores: esteatose hepática; obesidade; adolescente, enzimas hepáticas, composição corporal.

Abstract

Objective: To describe the prevalence of hepatic steatosis (HS) and evaluate the performance of biochemical, anthropometric and body composition indicators to identify HS in obese adolescents. **Methods:** A transversal study comprising 79 adolescents aged 10-18 years. SH was diagnosed by abdominal ultrasound (AU) when the hepatorenal contrast presented moderate or intense and/or there was a difference greater than 8 in relation to the right kidney cortex in histogram. Insulin resistance (IR) was determined by the homeostatic model assessment HOMA index for values greater than 3.16. Anthropometric and body composition indicators consisted of: body mass index (BMI), body fat percentage, abdominal circumference and subcutaneous fat. Glycemia and fasting insulin, lipid profile and hepatic enzymes – aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyltransferase (GGT) and alkaline phosphatase (FALC) – were measured. It was calculated the hepatic fat index (HFI), a predictor that accesses the presence of HS in the general population. ROC curve analysis was used to evaluate the performance of biochemical, anthropometric and body composition indicators in the identification of adolescents with HS. **Results:** Sixteen patients (20.3%) presented HS and 23 (29.1%), IR. ALT, GGT, FALC, HOMA-IR and IGH showed significant areas under the curves ($p < 0.05$) for HS prediction. Anthropometric indicators, body fat percentage, lipid profile, glycemia and AST did not present significant results. GGT and HOMA-IR showed to be good indicators for predicting HS, with cohort point of 1.06 times above the reference value for GGT and 3.28 for HOMA-UR. Concordance analysis between diagnoses of HS by US and by IGH showed a kappa index of 0.23 ($p = 0.009$). **Conclusion:** HS prevalence in obese adolescents was of 20.3%. Patients with GGT and/or HOMA-IR elevation should be submitted to US examination with a great chance of being diagnosed with HS. IGH showed little relation with US, not being a good method for diagnosing HS in obese adolescents.

Keywords: hepatic steatosis; obesity; adolescent, hepatic enzymes, body composition.

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 (esteatohepatite) até a fibrose e cirrose hepática. O quadro patológico lembra o da lesão induzida por álcool, mas ocorre em indivíduos sem ingestão etílica significativa (1).

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 é silenciosa (2).

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 (3).

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 a resistência à insulina (RI). Com o aumento expressivo da prevalência de obesidade em crianças e adolescentes e a relação direta deste 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 em identificar a EH em adolescentes obesos.

Casuística e Métodos

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 entre abril de 2011 e maio de 2012 que apresentaram índice de massa corporal (IMC) $\geq P_{97}$ para idade e sexo, segundo os gráficos da World Health Organization (4) foram convidados para participar da pesquisa. Foram analisadas características clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas de 79 pacientes de ambos os sexos, com idades entre 10 e 18 anos, com diagnóstico de obesidade e cujos responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

As técnicas antropométricas para aferição do peso e altura utilizadas foram as recomendadas por Lohman et al. (5). O IMC foi calculado pelo índice de Quetelet (IMC = peso/estatura²) (6).

A circunferência abdominal (CA) foi medida em centímetros com fita métrica da marca Sanny®, no ponto médio entre a última costela e a borda superior da crista ilíaca (6). A porcentagem de gordura corporal (%GC) foi mensurada pela absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA), com aparelho marca Hologic®, modelo Discovery QDR Series nº 1005-75.

O diagnóstico de RI foi determinado pelo índice de *Homeostasis Model Assessment for 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 (7).

O exame ultrassonográfico foi realizado utilizando aparelho Toshiba, Power Vision 6000, através de transdutores setorial de 3,75 MHz e linear de 5 MHz. Todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador com o paciente em posição supina após um jejum de 12h. O diagnóstico de EH foi considerado quando apresentavam os seguintes critérios: contraste hepatorenal moderado ou intenso e/ou diferença no histograma > 8 em relação ao córtex do rim direito (8).

A mensuração da gordura subcutânea (GS) foi realizada por ultrassonografia, com transdutor linear de 7,5 MHz. 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. A GS foi medida como a distância (cm) entre a pele e a face externa da fásia dos músculos reto abdominais (9).

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

Em adição, foi calculado o índice de gordura hepática (IGH), um preditor simples que avalia a presença de EH na população em geral, proposto por Bedogni et al. (10) e validado para a população adulta.

$$\text{IGH} = \left(e^{0.953 * \log(\text{TG}) + 0.139 * \text{IMC} + 0.718 * \log(\text{GGT}) + 0.053 * \text{CA} - 15.745} \right) / \left(1 + e^{0.953 * \log(\text{TG}) + 0.139 * \text{IMC} + 0.718 * \log(\text{GGT}) + 0.053 * \text{CA} - 15.745} \right) * 100$$

onde CA = circunferência abdominal; GGT = gama-glutamilttransferase; TG = triglicérides; IMC = índice de massa corporal, log = logarítimo, e = euler

Análise estatística

Os dados foram analisados no software IBM SPSS versão 20.0. A análise descritiva das variáveis contínuas compreendeu o cálculo das médias e seus respectivos

desvios-padrão, ao passo que para as variáveis categóricas foram calculados seus valores percentuais.

Utilizou-se o teste de Kolmogorov Smirnov para avaliar a normalidade da distribuição das variáveis estudadas. A comparação entre dois grupos independentes foi realizada pelo teste de Mann-Whitney (11).

A hipótese de dependência entre as variáveis categóricas foi avaliada pelos testes do Qui-quadrado. Utilizou-se o Qui-quadrado de Pearson quando as frequências esperadas foram maiores ou iguais a 5, não ultrapassando 20% do total. O teste exato de Fischer foi usado para as variáveis categóricas que apresentaram frequências esperadas menores que 5. Os valores de *Odds Ratio* e seus respectivos intervalos de confiança (95%) foram calculados para avaliar a força da dependência entre as variáveis categóricas (12).

A análise de Curvas ROC – *Receiver Operating Characteristic Curve* – realizada no programa MedCalc 9.3., foi utilizada para avaliar o desempenho dos indicadores antropométricos e bioquímicos em identificar adolescentes com esteatose hepática. Tendo em vista as variações de valores das enzimas hepáticas de acordo com a idade e sexo, por se tratar de uma população adolescente, os valores das enzimas hepáticas foram transformados em número de vezes o limite superior de normalidade ($n^{\circ}x$). Considerou-se o valor de referência para cada sexo e faixa etária e dividiu-se o valor encontrado pelo valor de referência. Foram utilizados como referência os valores preconizados por Fischbach e Zawta (13), Abicht et al. (14) e Gozzo et al. (15).

As áreas abaixo das curvas ROC foram calculadas segundo método proposto por Hanley e McNeil (16). Utilizou-se um intervalo de confiança de 95%. Os valores de sensibilidade (S) e especificidade (E) foram calculados para todas as variáveis estudadas na análise da curva ROC com resultado significativo. O ponto de corte com maior soma entre S e E foi escolhido por otimizar a relação entre estes dois parâmetros, refletindo maior acurácia no diagnóstico.

O teste *Kappa (k)* foi usado como medida de concordância entre o US e o IGH. O valor de k reflete a intensidade da concordância entre os métodos. Valores de kappa iguais a 1 indicam uma 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 presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp - Campinas/SP em dezembro de 2010, parecer nº 872/2010.

Resultados

Foram avaliados 79 pacientes, sendo 39 (49,3%) do sexo feminino e 40 (50,7%) do sexo masculino, com idades entre 10 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 de 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 10 (43,5%) no sexo masculino. Dos pacientes com diagnóstico de RI, 8 (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 (Figura 1 e 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.

A análise de concordância entre os diagnósticos de EH pelo US e pelo IGH demonstrou um índice *kappa* de 0,23 ($p = 0,009$), indicando uma pequena concordância entre os métodos. O teste do qui-quadrado demonstrou associação entre ambos os métodos para o diagnóstico de EH ($\chi^2 = 6,924$; $p < 0,009$). Os adolescentes com o diagnóstico de EH pelo IGH apresentaram 5 vezes mais chance de apresentar EH pelo US (*Odds ratio*: 5,42; IC 95% 1,404 - 20,898).

Discussão

A presente pesquisa encontrou uma prevalência de EH de 20,3% na população estudada. A prevalência da EH não é bem conhecida e pode estar relacionada com o método utilizado para o diagnóstico. Os estudos utilizam 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. Estudos mostram uma prevalência em crianças e adolescentes obesos de 15% a 45% (17,18,19,20,21).

A prevalência de DHGNA mais que duplicou nos últimos 20 anos subindo de 3,9 em 1988 para 10,7% em 2010 em adolescentes da população americana (22). Com base em estudos de autópsia, Schwimmer et al. (23) relataram que a prevalência de EH em crianças e adolescentes foi de 9,6%, esta prevalência subiu para 38% em obesos. Esta divergência na prevalência também pode estar relacionada com o grau de obesidade, 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 seguimento do grau de infiltração gordurosa no fígado, embora não se correlacione com o grau de fibrose. Este método de imagem foi adotado devido à boa S (89%) e E (94%) para detecção de EH quando comparado com a biópsia hepática que é considerada o “padrão ouro” (24), além de apresentar um custo relativamente baixo, ser não invasivo, de fácil aplicabilidade e disponível na maioria dos serviços.

A prevalência de RI, avaliada pelo índice de HOMA-IR, encontrada neste estudo foi de 29,1%. Dados publicados na literatura relatam taxas de prevalência maiores em adolescentes obesos (25,26,27). Esta variação da prevalência de RI nos estudos pode ser explicada pela falta de um ponto de corte estabelecido como referência para classificar os resultados dos pacientes (7,28,29).

A EH parece estar diretamente relacionada a RI. A média do índice de HOMA-IR encontrado neste 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 (30,31). Seixas (32) em seu estudo demonstrou que crianças e adolescentes obesos com EH apresentam 2,6 vezes mais chances de apresentar RI, quando comparadas com as crianças sem EH. El-Koofy et al. (33) observaram que a prevalência de RI foi significativamente maior em pacientes com EH em comparação com pacientes sem EH (73% vs. 28%).

A RI e o estresse oxidativo parecem ser os dois eventos envolvidos na patogênese da DHGNA. A fisiopatologia envolve dois passos: O primeiro é a RI que provoca a esteatose. O segundo é o estresse oxidativo que produz a peroxidação lipídica e citocinas inflamatórias ativas, resultando em esteatohepatite (34).

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 (3). Esta hipótese foi confirmada no estudo de Ruiz-Extremera et al. (35), no qual observaram que em adolescentes obesos o estresse oxidativo e a RI são fatores significativos para o desenvolvimento da EH. Mager et al. (36), sugerem que 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 número de vezes o limite superior de normalidade, apresentaram resultados significativos. Na análise da curva ROC, a GGT apresentou maior E na predição da EH com ponto de corte de 1,06 vezes acima do valor de referência. A ALT apresentou maior S, com ponto de corte de 0,54 vezes, valor abaixo da referência. O ponto de corte é definido como a maior soma entre a S e E, quando o ponto de corte de ALT sobe para 1, a S diminui para 31,2%, mostrando assim não ser um bom preditor para a EH.

O estudo de Ramos (37) corrobora os dados encontrados no presente estudo. Em sua pesquisa, os valores médios de GGT também se associaram a EH, porém nenhuma das enzimas apresentou um bom ponto de corte para predizer a EH. O autor ainda destaca a importância de se realizar a ultrassonografia em crianças e adolescentes como critério para avaliação da EH. Para Sartorio et al. (38), a ALT é um preditor independente da EH.

Alguns trabalhos mostram que alterações da ALT e GGT podem estar relacionadas com algum grau de inflamação hepática, caracterizando um estágio mais avançado da DHGNA (39,40). Por isso, tem sido recomendado que mesmo em ausência de alteração dos níveis séricos das enzimas hepáticas, a ultrassonografia integre a avaliação global do paciente obeso com o objetivo de se identificar 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 dos pacientes deste estudo serem provenientes de um ambulatório que atende os casos mais graves de obesidade, onde todos os pacientes possuem IMC, CA e %GC acima do recomendado independentemente da EH. El-Koofy et al. (33), observaram diferença significativa nas médias dos grupo 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 precisam apresentar hepatomegalia e/ou ALT alterado, mostrando assim que os pacientes estavam em 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 contra partida, Duarte e Silva (20) e Lin et al. (41), também não encontraram diferença significativa do perfil lipídico no grupo com EH.

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

Para Rodriguez et al. (42), a biópsia hepática é o instrumento mais adequado para o diagnóstico e classificação do grau de DHGNA, mas embora a biópsia seja recomendada quando a suspeita de doença hepática relacionada à obesidade, ela não é bem aceita como um critério de seleção da população em todas as crianças obesas. O papel das enzimas hepáticas como triagem da DHGNA e um ponto de corte como referência para esta população devem ser estabelecidos.

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 US, não sendo um bom método para o diagnóstico de EH em adolescentes obesos.

Referências

1. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346(16):1221-31.
2. Roberts EA. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Clin Liver Dis*. 2007;11(1):155-72.
3. Sathya P, Martin S, Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin Pediatr*. 2002;14(5):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, Illinois: Human Kinetics Books, 1988. 177p.
6. Sociedade Brasileira de Pediatria. Avaliação nutricional da criança e do adolescente. Departamento de Nutrologia. São Paulo: SBP; 2009. 112 p.
7. 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(04):500-03.
8. Osawa H, Mori Y. Sonographic diagnosis off fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. *J Clin Ultrasound*. 1996;24(1):25-9.
9. Diniz ALD, Tomé RAF, Debs CL, Carraro R, Roever LB, Pinto RMC. Avaliação da reprodutibilidade ultrassonográfica como método para medida da gordura abdominal e visceral. *Radiol Bras*. 2009;42(6):353-7.
10. 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 generalpopulation. *BMC Gastroenterol*. 2006;33(6):1-7.

11. Callegari-Jacques, SM. Bioestatística. Princípios e aplicações. 3. ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
12. Motta VT, Oliveira Filho PF. Qui-quadrado. In: Motta VT, Oliveira Filho PF. SPSS: análise de dados biomédicos. 1. ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2009. p.191-211.
13. Fischbach F, Zawta B. Age-dependent Reference Limits of Several Enzymes in Plasma at Different Measuring Temperatures. *Klin Lab*. 1992;38:555-61.
14. Abicht K, El-Samalouti V, Junge W, Kroll M, Luthe H, Treskes M et al. Multicenter evaluation of new GGT and ALP reagents with new reference standardization and determination of 37°C reference intervals. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39(Suppl):S346.
15. Gozzo ML, Noia G, Barbaresi G, Colacicco L, Serraino MA, Santis M et al. Reference intervals for 18 clinical chemistry analytes in fetal plasma samples between 18 and 40 weeks of pregnancy. *Clin Chem*. 1998;44(3):683-5.
16. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*. 1983;148(3):839-43.
17. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JR. Influence of Gender, Race, and Ethnicity on Suspected Fatty Liver in Obese Adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(5):561-5.
18. Dâmaso AR, Prado WL, Piano A, Tock L, Caranti DA, Lofrano MC et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease prevalence and visceral fat in obese adolescents. *Dig Liver Dis*. 2008;40(2):132-9
19. Lira AR, Oliveira FL, Escrivão MA, Colugnati FA, Taddei JA. Hepatic steatosis in a school population of overweight and obese adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(1):45-52.
20. Duarte MAS, Silva GAP. Esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(2):150-6.

21. Grupta R, Bhangoo A, Matthews NAV, Anhalt H, Matta Y, Lamichhane B, et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in obese children. *J Pediatr Endocr Met.* 2011;24(11):907–11.
22. 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(3):496-500.
23. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of Fatty Liver in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2006;118(4):1388-93.
24. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;292(6512):13-5
25. 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 Pediatrics.* 2008;31(8):1-6.
26. Juárez-López C, Klünder-Klünder M, Medina-Bravo P, Madrigal-Azcárate A, Mass-Díaz E, Flores-Huerta S. Insulin resistance and its association with the components of the metabolic syndrome among obese children and adolescents. *BMC Public Health.* 2010;318(10):1-7.
27. Medeiros CCM, Ramos AT, Cardoso MAA, França ISX, Cardoso AS, Gonzaga NC et al. Resistência Insulínica e sua Relação com os Componentes da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(5):380-9.
28. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
29. Madeira IR, Carvalho CN, Gazolla FM, de Matos HJ, Borges MA, Bordallo MA. Ponto de corte do índice Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) avaliado pela curva Receiver Operating Characteristic (ROC) na detecção de síndrome

metabólica em crianças pré-púberes com excesso de peso. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(9):1466-73.

30. Kelishadi R, Cook SR, Amra B, Adibi A. Factors associated with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease among youths. *Atherosclerosis.* 2009;204(2):538-43.

31. Santomauro M, Paoli-Valeri M, Fernández M, Camacho N, Molina Z, Cicchetti R et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with clinical and biochemical variables in obese children and adolescents: effect of a one-year intervention on lifestyle. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(6):346-53.

32. Seixas RBPM. Avaliação da esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso e sua associação com a resistência à insulina [Dissertação]. Brasília (DF):Universidade de Brasília; 2010.

33. 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(1):44-9.

34. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2002;34(3):255-62.

35. 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(2):196-201

36. Mager DR, Ling S, Roberts EA. Anthropometric and metabolic characteristics in children with clinically diagnosed nonalcoholic fatty liver disease. *Paediatr Child Health.* 2008;13(2):111-7.

37. Ramos ALC. Esteatose hepática em crianças e adolescentes com excesso de peso: relação com os componentes da síndrome metabólica [Dissertação]. Campinas Grande (PB): Universidade Estadual da Paraíba; 2011.

38. Sartorio A, Del Col A, Agosti F, Mazzilli G, Bellentani S, Tiribelli C, Bedogni G. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(7):877-83.
39. 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(1):54-61.
40. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a "growing" problem. *J Hepatol.* 2007;46(6):1133-42.
41. Lin YC, Chang PF, Yeh SJ, Liu K, Chen HC. Risk factors for liver steatosis in obese children and adolescents. *Pediatr Neonatol.* 2010;51(3):149-54.
42. Rodríguez G, Gallego S, Breidenassel C, Moreno LA, Gottrand F. Is liver transaminases assessment an appropriate tool for the screening of non-alcoholic fatty liver disease in at risk obese children and adolescents? *Nutr Hosp.* 2010;25(5):712-7.

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

	Esteatose hepática			p
	Ausente (n = 63)	Presente (n = 16)	Total (n = 79)	
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 corporal (Kg/m ²)	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 ^o x)	0,5±0,2	0,6±0,4	0,5±0,2	0,638
Alanina aminotransferase (n ^o x)	0,6±0,5	1,1±0,9	0,7±0,6	0,011*
Gama-glutamilttransferase (n ^o x)	0,7±0,5	1,0±0,4	0,8±0,5	0,008**
Fosfatase alcalina (n ^o x)	0,7±0,2	0,8±0,3	0,7±0,2	0,047*
Glicemia de jejum (mg/dL)	82,7±6,6	85,0±8,0	83,2±6,9	0,423
Insulina de jejum (uUI/mL)	10,8±7,0	17,2±11,7	12,1±8,5	0,041*
HOMA-IR	2,2 ± 1,4	3,7±2,8	2,5±1,9	0,038*
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	0,031*

n^ox = número de vezes o limite superior de normalidade de acordo com idade e sexo.

Teste de Mann-Whitney para todas as variáveis; * p<0,05; ** p<0,01

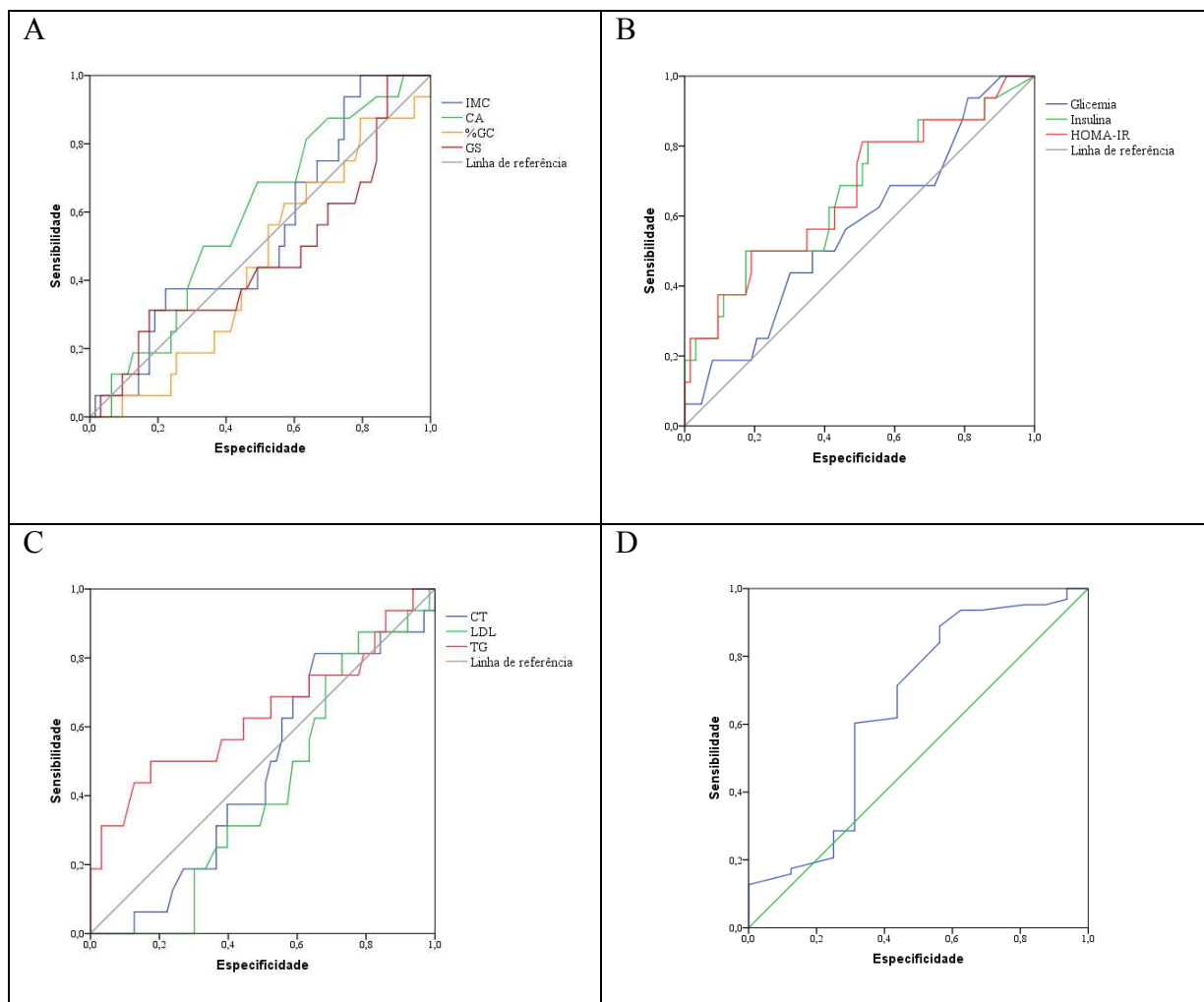
Tabela 2 – Caracterização dos indivíduos avaliados segundo a resistência à insulina

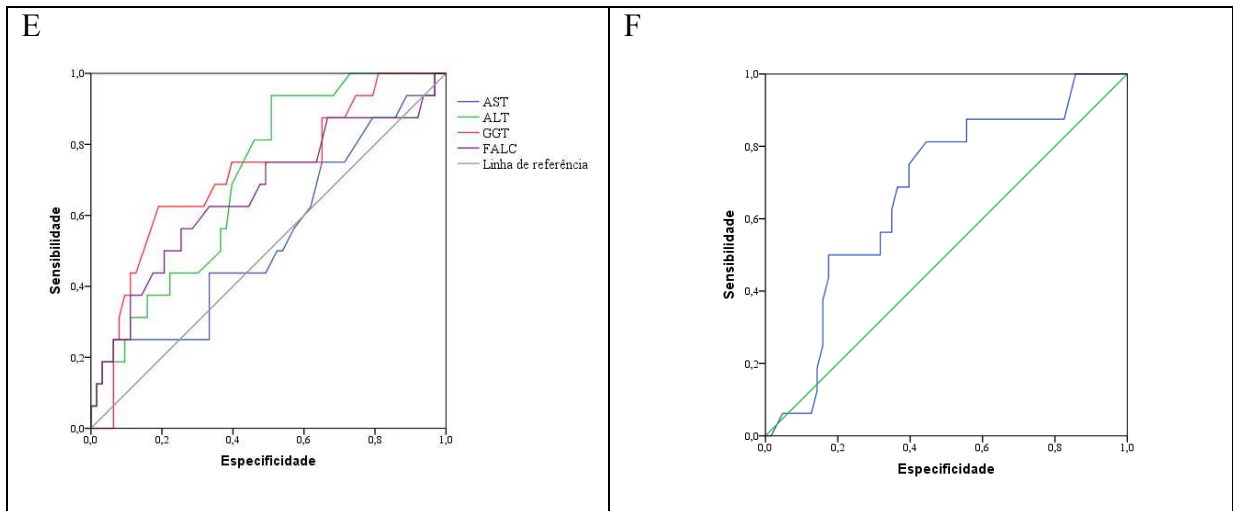
	Resistência à insulina		p
	Ausente (n = 56)	Presente (n = 23)	
Idade (anos)	12,81±2,46	12,84±2,14	0,750
Circunferência abdominal (cm)	98,7±11,2	109,0±13,1	0,002**
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	30,67±4,61	35,39±5,33	0,001**
Gordura corporal (%)	40,3±5,1	44,7±3,6	0,001**
Gordura subcutânea (cm)	4,03±0,97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

n^ox = número de vezes o limite superior de normalidade de acordo com idade e sexo.

Teste de Mann-Whitney para todas as variáveis; * p<0,05; ** p<0,01

Figura 1 – Desempenho dos indicadores antropométricos e de composição corporal (A), perfil glicêmico (B), perfil lipídico plasmático (C), HDL-colesterol (D), perfil das enzimas hepáticas (E) e índice de gordura hepática (F) na predição da esteatose hepática avaliada por ultrassonografia abdominal.





AST – aspartato aminotransferase, ALT – alanina aminotransferase, GGT – gama-glutamilttransferase, FALC – fosfatase alcalina, IMC – índice de massa corporal, CA – circunferência abdominal, GC – gordura corporal, GS – gordura subcutânea, COL-colesterol total, TG – triglicérides.

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

Variáveis	AAC±EP (IC95%)	P	Ponto de Corte	S	E
Alanina aminotransferase (n° x)	0,707±0,064 (0,581-0,832)	0,011*	0,54	93,7	49,2
Aspartato aminotransferase (n° x)	0,538±0,084 (0,373-0,703)	0,639	-	-	-
Gama-glutamilttransferase (n° x)	0,715±0,074 (0,570-0,859)	0,008*	1,06	62,5	80,9
Fosfatase alcalina (n° x)	0,662±0,083 (0,499-0,825)	0,047*	0,81	56,2	74,6
Glicemia jejum (mg/dL)	0,565±0,080 (0,408-0,721)	0,424	-	-	-
Insulina jejum (uUI/mL)	0,666±0,081 (0,508-0,825)	0,041*	17,10	50,0	82,5
HOMA-IR	0,669±0,080 (0,512-0,826)	0,038*	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	0,067	-	-	-

	(0,477-0,820)				
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 corporal (kg/m ²)	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±0,71 (0,536-0,815)	0,003**	56	81,2	55,5

AAC – área abaixo da curva, S – sensibilidade, E – especificidade, EP – erro padrão, IC – intervalo de confiança, n° x = número de vezes o limite superior de normalidade de acordo com idade e sexo. * p<0,05; ** p<0,01

6. DISCUSSÃO GERAL

Os resultados apresentados mostram uma alta prevalência de SM e RI na população estudada. Os dados da literatura corroboram com os dados encontrados (19,25,26,75), mas há uma diversidade de autores que sugerem critérios e pontos de corte diferentes para a classificação da SM (19,21,22) e RI (64,76) o que dificulta a comparação entre os estudos. Esta limitação reforça a importância de uma definição universal, que valoriza os esforços no sentido de estudar tal tema na faixa etária pediátrica (77).

Em razão do aumento da prevalência da obesidade infantil, implicando aumento de morbimortalidade por doença cardiovascular na idade adulta, o estabelecimento de preditores de fácil aplicação que identifique a RI e a SM pode ser bastante útil na identificação das crianças em maior risco cardiovascular. O uso de índices antropométricos como preditores é pertinente pelas vantagens que apresentam como a rapidez na execução e a não-utilização de exames adicionais.

As variáveis antropométricas, IMC e CA, mostraram-se predictoras significativas da RI, assim como o IMC também apresentou poder preditivo para a SM. Outros estudos mostraram associação entre RI e o IMC, e que os valores de RI diferem de acordo com o grau de obesidade, mostrando que a interação dos fatores tempo de obesidade e quantidade de gordura corporal pode ser a causa de uma maior RI (20,78).

As alterações hepáticas podem variar desde esteatose e esteatohepatite a graus variáveis de fibrose e cirrose. Os indivíduos com EHNA podem evoluir com insuficiência hepática progressiva, podendo inclusive, serem candidatos ao transplante hepático (48).

A EH com início na infância e adolescência merece atenção especial, pois se manifesta com poucos sintomas, tem evolução silenciosa e potencialmente letal, integram as complicações da obesidade junto com a hipertensão, a diabetes melitto e a dislipidemia (49).

A EH parece estar diretamente relacionada a RI. A média do índice de HOMA-IR encontrado neste estudo foi significativamente maior nos pacientes com EH, e o HOMA-IR mostrou ser um bom indicador na predição da EH. Existem evidências de que a obesidade e a RI são fatores de risco para DHGNA (79,80) e que adolescentes obesos com EH apresentam maiores chances de desenvolver RI (81,82).

A biópsia hepática é o instrumento mais adequado para o diagnóstico e classificação do grau de DHGNA, mas este critério não é bem aceito pelas crianças e adolescentes (83). O papel das enzimas hepáticas como triagem da DHGNA e um ponto de corte como referência para esta população devem ser estabelecidos.

No presente estudo, as enzimas hepáticas, GGT e ALT apresentaram-se preditoras da EH, que corrobora com dados da literatura, mas os autores fortalecem a importância de se realizar a ultrassonografia em crianças e adolescentes como critério para avaliação da EH (84).

As estratégias para o tratamento da EH baseiam-se na identificação e tratamento das condições metabólicas associadas como a diabetes e dislipidemia, na melhoria da RI através do emagrecimento, intervenções dietéticas através do aconselhamento intensivo nutricional e exercício físico (59). A progressão da DHGNA pode ser evitada com a detecção precoce da doença e diminuição do peso, levando à redução do grau de infiltração hepática e reversão das anormalidades bioquímicas, e assim, aumentando as chances de reversão da lesão (58).

7. CONCLUSÃO GERAL

Conclui-se que a prevalência de SM e RI é alta em adolescentes obesos. Todos os indicadores antropométricos e de composição corporal estudados (CA, IMC, %GC e GS) se correlacionaram com a RI, mas o IMC mostrou-se o indicador antropométrico mais efetivo na identificação da RI. Em relação aos componentes da SM, apenas o IMC apresentou resultados significativos.

A prevalência de EH encontrada neste estudo foi de 20%. 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 US, não sendo um bom método para o diagnóstico de EH em adolescentes obesos.

8. REFERÊNCIAS

1. Oliveira CL, Mello MT, Cintra IP, Fisberg M. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. *Rev Nutr.* 2004;17(2):237-45.
2. Barros Filho AA. Um quebra-cabeça chamado obesidade. *Jornal de Pediatria.* 2004;80(1):1-3.
3. Velásques-Meléndez G, Pimenta AM, Kac G. Epidemiologia do sobrepeso e da obesidade e seus fatores determinantes em Belo Horizonte (MG), Brasil: estudo transversal de base populacional. *Rev Panam Salud Publica.* 2004;16(5):308-14.
4. Mendes PD, Maciel MS, Pinto LFS, Souza DO, Conto LS, Mello BVBB et al. A obesidade infanto-juvenil e seu impacto da infância à vida adulta: uma revisão da literatura científica no período de 1997-2007. *Pediatria (São Paulo).* 2009;31(4):260-73.
5. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. The National Academies Press. Washington (WHO); 2002.
6. Pereira LO, Francischi RP, Klopfer M, Sawada LA, Santos R, Vieira P et al. Obesidade e suas implicações - Ação da Atividade Física e Controle Nutricional. *Rev Bras Nutr Clin.* 1999;14:9-17.
7. World Health Organization. Young people's health – a challenge for society. Report of a WHO Study Group on Young people and "Health for All by the Year 2000". WHO Technical report series, 731. Geneva: WHO;1986. 120p.
8. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series 854. Geneva: WHO;1995. 452p.

9. World Health Organization. Child Growth Standards. Growth reference 5-19 years. Geneva: WHO; 2007. [cited 2013 Jan 10]. Available from:
<http://www.who.int/growthref/en/>
10. Monteiro CA, Mondini L, Souza ALM, Popkin BM. The nutrition transition in Brazil. *Eur J Clin Nutr.* 1995;49(2):105-13.
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares - 2008-2009: Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2010. [cited 2013 Jan 10]. Available from:
http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/default.shtm
12. Han JC, Lawlor DA, Kimm SYS. Childhood obesity. *Lancet.* 2010;375(9727):1737-48.
13. Sociedade Brasileira de Pediatria. Obesidade na infância e adolescência. Manual de Orientação. Departamento Científico de Nutrologia. 2^a. ed. São Paulo: SBP; 2012. 142 p.
14. Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics.* 1998;101(3 pt 2):518-25.
15. World Health Organization. Population-based prevention strategies for childhood obesity. Report of a WHO forum and technical meeting. Geneva: WHO; 2009:15-7.
16. Pergher RNQ, Melo MD, Halpern A, Mancini MC. O diagnóstico de síndrome metabólica é aplicável às crianças? *J. Pediatr.* 2010;86(2):101-8.
17. Cook S. The metabolic syndrome: antecedent of adult cardiovascular disease in pediatrics. *J Pediatr.* 2004;145(4):427-30.
18. National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (NCEP-ATP III), 2002. 284p.

19. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(8):821-7.
20. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2362-74.
21. Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Newfeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the third national health and nutrition examination survey. *Circulation.* 2004;110(16):2494-7.
22. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007;8(5):299-306.
23. Lottenberg AS, Glezer A, Turatti LA. Metabolic syndrome: identifying the risk factors. *J Pediatr.* 2007;83(5):204-8.
24. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção da Arteriosclerose na Infância e na Adolescência. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(Suppl 6):1-28.
25. Souza MSF, Leme RB, Franco RR, Romaldini CC, Tumas R, Cardoso AL et al. Síndrome metabólica em adolescentes com sobrepeso e obesidade. *Rev Paul Pediatr.* 2007;25(3):214-20.
26. Stabelini Neto A, Bozza R, Ulbrich A, Mascarenhas LPG, Boguszewski MCS, Campos W. Síndrome metabólica em adolescentes de diferentes estados nutricionais. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2012;56(2):104-9.
27. Brandão AP, Brandão AA, Berenson GS, Fuster V. Síndrome Metabólica em Crianças e Adolescentes. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(2):79-81.

28. Stephens JW, Ambler G, Vallance P, Betteridge DJ, Humphries SE, Hurel SJ. Cardiovascular risk and diabetes. Are the methods of risk prediction satisfactory? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11(6):521-8.
29. Strufaldi MWL, Silva EMK, Puccini RF. Insulin resistance among Brazilian schoolchildren: association with risk factors for cardiovascular diseases. *Acta Pædiatrica.* 2009;98(10):1646–50.
30. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH, Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among U.S. adolescents: a population-based study. *Diabetes Care.* 2006; 29(11):2427-32.
31. Druet C, Dabbas M, Baltakse V, Payen C, Jouret B, Baud C et al. Insulin resistance and the metabolic syndrome in obese French children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(6):672-8.
32. 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 Pediatrics.* 2008;31(8):1-6.
33. Juárez-López C, Klünder-Klünder M, Medina-Bravo P, Madrigal-Azcárate A, Mass-Díaz E, Flores-Huerta S. Insulin resistance and its association with the components of the metabolic syndrome among obese children and adolescents. *BMC Public Health.* 2010;318(10):1-7.
34. Young-Hyman D, Schlundt DG, Herman L, De Luca F, Counts D. Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5 - to 10-year-old overweight/ obese African-American children. *Diabetes Care.* 2001;24(8):1359-64.
35. Alvarez MM, Vieira AC, Moura AS, da Veiga GV. Insulin resistance in Brazilian adolescent girls: association with overweight and metabolic disorders. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;74(2):183-8.

36. Fujii C, Sakakibara H. Association Between insulin resistance, cardiovascular risk factors and overweight in Japanese schoolchildren. *Obesity Research e Clinical Practice*. 2012;6(1):1-8.
37. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346(16):1221-31.
38. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic Steatohepatitis. Mayo Clinic Experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434-8.
39. Sathya P, Martin S, Alvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin Pediatr*. 2002;14(5):593-600.
40. Roberts EA, Yap J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Approach in the Adolescent Patient. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006;9(5):423-31.
41. Roberts EA. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Clin Liver Dis*. 2007;11(1):155-72.
42. Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(7):733-9.
43. Souza FIS, Amancio OMS, Sarni ROS, Pitta TS, Fernandes AP, Fonseca FLA, Hix S. Doença hepática gordurosa não alcoólica em escolares obesos. *Rev Paul Pediatr*. 2008;26(2):136-41.
44. Lira AR, Oliveira FL, Escrivão MA, Colugnati FA, Taddei JA. Hepatic steatosis in a school population of overweight and obese adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(1):45-52.
45. Duarte MAS, Silva GAP. Esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(2):150-6.
46. Moura FF. Fatores preditivos de esteatohepatite em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica [Dissertação]. Recife (PE): Universidade de Pernambuco Recife; 2007.


47. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6512):13-5.
48. Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: An evolving diagnosis. *Can J Gastroenterol*. 2000;14(4):321-6.
49. 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(4):500-5.
50. Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis. *Med Clin North Am*. 1996;80(5):1147-66.
51. Moran JR, Grishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol*. 1983;78(6):374-7.
52. Dâmaso AR, Prado WL, Piano A, Tock L, Caranto DA, Lofrano MC et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease prevalence and visceral fat in obese adolescents. *Digestive and Liver Disease*. 2008;40(2):32-9.
53. Grupta R, Bhangoo A, Matthews NAV, Anhalt H, Matta Y, Lamichhane B, et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in obese children. *J Pediatr Endocr Met*. 2011;24(11):907-11.
54. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2002;34(3):255-62.
55. Adibi A, Kelishadi R, Beihaghi A, Salehi H, Talaei M. Sonographic fatty liver in overweight and obese children, a cross sectional study in Isfahan. *Endokrynol Pol*. 2009;60(1):14-9.
56. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):960-7.

57. Stranges S, Dorn JM, Muti P, Freudenheim JL, Farinaro E, Russell M, Nochajski TH, Trevisan M. Body fat distribution, relativeweight, and liver enzyme levels: a population-based study. *Hepatology*. 2004;39(3):754-63.
58. 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(10):1257-63.
59. Adms LA, Angulo P. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*. 2006;82(967):315-22.
60. Fischbach F, Zawta B. Age-dependent Reference Limits of Several Enzymes in Plasma at Different Measuring Temperatures. *Klin Lab*. 1992;38:555-61.
61. Abicht K, El-Samalouti V, Junge W, Kroll M, Luthe H, Treskes M et al. Multicenter evaluation of new GGT and ALP reagents with new reference standardization and determination of 37°C reference intervals. *Clin Chem Lab Med*. 2001; 39(Suppl):S346.
62. Gozzo ML, Noia G, Barbaresi G, Colacicco L, Serraino MA, Santis M et al. Reference intervals for 18 clinical chemistry analytes in fetal plasma samples between 18 and 40 weeks of pregnancy. *Clin Chem*. 1998;44(3):683-5.
63. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 3° ed, Itapevi: SBD; 2009. 400p.
64. 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(04):500-3.
65. Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. 2010;13(1):1-68.
66. 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(1):25-9.

67. Diniz ALD, Tomé RAF, Debs CL, Carraro R, Roever LB, Pinto RM C. Avaliação da reprodutibilidade ultrassonográfica como método para medida da gordura abdominal e visceral. *Radiol Bras.* 2009;42(6):353-7.
68. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia. Manual de avaliação nutricional. São Paulo: SBP; 2009. 112p.
69. Fernandez JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of african-american, european-american, and mexican-american children and adolescents. *J Pediatr.* 2004;145(4):439-44.
70. Williams DP, Going SB, Lohman TG, Harsha DW, Srinivasan SR, Webber TS et al. Body fatness and risk for elevated blood pressure, total cholesterol, and serum lipoprotein ratios in children and adolescents. *Am J Public Health.* 1992,82(3):358-63.
71. Callegari-Jacques, SM. Bioestatística. Princípios e aplicações. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.
72. Field A. Testes não paramétricos. In: Field, A. Descobrimo a Estatística Utilizando o SPSS. Porto Alegre: Artmed, 2009. p.490-502.
73. Motta VT, Oliveira Filho PF. Qui-quadrado. In: Motta VT, Oliveira Filho PF. SPSS: análise de dados biomédicos. 1. ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2009. p. 191-211.
74. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology.* 1983;148(3):839-43.
75. Cook S, Auinger P, Li C, Ford ES. Metabolic Syndrome Rates in United States Adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002. *J Pediatr.* 2008;152(2):165-70.
76. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.

77. Chen W, Berenson GS. Metabolic syndrome: definition and prevalence in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(1):1-3.
78. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation*. 2005;111(15):1985-91.
79. Kelishadi R, Cook SR, Amra B, Adibi A. Factors associated with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease among youths. *Atherosclerosis*. 2009;204(2):538-43.
80. Santomauro M, Paoli-Valeri M, Fernández M, Camacho N, Molina Z, Cicchetti R et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with clinical and biochemical variables in obese children and adolescents: effect of a one-year intervention on lifestyle. *Endocrinol Nutr*. 2012;59(6):346-53.
81. Seixas RBPM. Avaliação da esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos e com sobrepeso e sua associação com a resistência à insulina [Dissertação]. Brasília (DF):Universidade de Brasília; 2010.
82. El-Koofy NM, Anwar GM, El-Raziky MS, El-Hennawy AM, El-Mougy FM, El-Karaksy 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(1):44-9.
83. Rodríguez G, Gallego S, Breidenassel C, Moreno LA, Gottrand F. Is liver transaminases assessment an appropriate tool for the screening of non-alcoholic fatty liver disease in at risk obese children and adolescents? *Nutr Hosp*. 2010;25(5):712-7.
84. Sartorio A, Del Col A, Agosti F, Mazzilli G, Bellentani S, Tiribelli C, Bedogni G. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(7):877-83.

ANEXO 1 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

 UNICAMP	FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
	www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html
CEP, 13/12/10 (Grupo III)	
PARECER CEP: N° 872/2010 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto). CAAE: 0675.0.146.000-10	
I - IDENTIFICAÇÃO:	
PROJETO: “ESTEATOSE HEPÁTICA E ESTEATOHEPATITE NÃO ALCOÓLICA EM ADOLESCENTES OBESOS”.	
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Amanda Oliva Gobato	
INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP	
APRESENTAÇÃO AO CEP: 13/09/2010	
APRESENTAR RELATÓRIO EM: 13/12/11 (O formulário encontra-se no <i>site</i> acima).	
II - OBJETIVOS	
Determinar a prevalência de esteatose hepática por ultrassonografia abdominal e esteatohepatite por elevação das enzimas hepáticas em adolescentes obesos.	
III - SUMÁRIO	
Trata-se de uma dissertação de mestrado. Será realizado um estudo transversal com 100 adolescentes (10 a 18 anos) obesos atendidos no Ambulatório de Obesidade na Criança e Adolescente do HC/UNICAMP. Durante o 1º e 2º semestre de 2011. Será realizada dosagem de enzimas hepáticas e ultrassonografia abdominal para diagnosticar se o paciente apresenta esteatose hepática ou esteatohepatite não alcoólica. Caso uma enzima ou mais apresentarem alteração, há uma possibilidade de ser esteatohepatite, assim o responsável será informando para que o paciente seja encaminhado para realizar biópsia hepática no Laboratório de Anatomia Patológica, para confirmar o diagnóstico. O estado nutricional será avaliado a partir da aferição do peso e estatura para posterior cálculo do Índice de Massa Corpórea. A avaliação da composição corporal será realizada utilizando-se as medidas das dobras cutâneas subescapular e tricipital, circunferência braquial, Bioimpedância elétrica e Absorciometria por dupla emissão de raios X que será realizado na Seção da Medicina Nuclear do HC/UNICAMP. Também serão tomadas as medidas das circunferências abdominal, a fim de verificar a relação entre esta medida e a intensidade de esteatose hepática medida pela ultrassonografia do Gastrocentro. A avaliação do Desenvolvimento Puberal será realizada pelo Pediatra do Ambulatório. Os dados dos pacientes serão coletados por meio de uma ficha. Os resultados mostrarão se há relação entre o estado nutricional, resistência periférica a insulina e a diagnóstico de esteatose hepática e esteatohepatite não alcoólica.	
IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES	
Após respostas às pendências, o projeto encontra-se adequadamente redigido e de acordo com a Resolução CNS/MS 196/96 e suas complementares, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	
Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126 Caixa Postal 6111 13083-887 - Campinas - SP	FONE (019) 3521-8936 FAX (019) 3521-7187 cep@fcm.unicamp.br
- 1 -	



V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delimitada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII- DATA DA REUNIÃO

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 28 de setembro de 2010.

Prof. Dra.  Carmen Silvia Bertuzzo
VICE-PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto – Esteatose hepática e esteatohepatite não alcoólica em adolescentes obesos.

- Pesquisadora: Amanda Oliva Gobato
- Orientadores: Prof. Dr. Gabriel Hessel e Prof. Dr. Antonio de Azevedo Barros Filho
- Paciente: _____ HC: _____
- Idade: _____
- Endereço: _____
- Telefone: _____

Eu,....., declaro por livre e espontânea vontade permitir a participação de neste estudo que será feito para investigar se pacientes obesos apresentam doença hepática. Os exames de sangue que serão analisados na pesquisa fazem parte dos exames de rotina dos pacientes do Ambulatório de Obesidade na Criança e no Adolescente, assim o paciente não precisará realizar exames adicionais de sangue. No mesmo dia que o paciente for coletar o sangue, será feita a ultrassonografia abdominal e a avaliação antropométrica (peso, estatura e circunferência da cintura) e análise da composição corporal que será realizada pela Absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA), não oferecendo nenhum risco a integridade física do adolescente. O paciente deverá ficar em jejum de acordo com orientação do laboratório. Os exames serão realizados no mesmo dia em que o paciente comparecer ao ambulatório para fazer a rotina de evolução do tratamento, seja consulta clínica ou exames. Essa investigação não acarretará gasto de dinheiro e nem riscos à saúde do paciente. Nos dados coletados não constará nome do paciente para publicações tendo uma garantia de total sigilo por parte dos pesquisadores.

Recebi orientação que não receberei remuneração em troca da participação e que posso desistir no momento em que desejar, mesmo após a assinatura deste termo. E que a desistência não acarretará em alteração nos cuidados médicos e orientações que venho recebendo. E receberei uma cópia deste termo assinado.

De acordo

Pai ou responsável pelo participante: _____

Amanda Oliva Gobato Tel.(19) 8826-8653: _____

Prof. Dr. Gabriel Hessel Tel. (19) 3521-7193: _____

Comitê de Ética em Pesquisa Tel. (19) 3521- 8936.

_____, ____ de _____ de 2011.

ANEXO 3 – FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

I - Identificação

Nome: _____ Idade: _____ Data
de nascimento: _____ Sexo: () F () M
Nome do Responsável: _____
Data da avaliação: _____

II - Histórico Familiar

Obesidade	() sim	() não	Grau de parentesco:
Esteatose hepática	() sim	() não	Grau de parentesco:
Hipertensão	() sim	() não	Grau de parentesco:
Diabetes	() sim	() não	Grau de parentesco:

III - Quadro Clínico Atual

Hipertensão	() sim	() não
Diabetes	() sim	() não

Outros: _____

PA: _____

IV - Uso de Medicamentos

Nome comercial:Dose:	Duração:
Nome comercial:Dose:	Duração:
Nome comercial:Dose:	Duração:

V- Exame Antropométrico

Peso (Kg):	Altura (cm):
CA (cm):	IMC (kg/m ²):

Estado nutricional:

VI - Exames Laboratoriais

AST:

ALT:

GGT:

FALC:

Glicemia de jejum:

Insulina de jejum:

HDL-colesterol:

LDL-colesterol:

Triglicérides:

Colesterol total:

***ANEXO 4 – FICHA DE COLETA DE DADOS – ULTRASSONOGRRAFIA
ABDOMINAL***

Nome:

HC:

Data de nascimento:

Data do exame:

Dimensão do Lobo direito (cm):

Dimensão do Lobo esquerdo (cm):

Dimensão do baço:

Contraste hepatorenal: () leve () moderado () intenso

Histograma: Lobo direito:

Rim direito:

Espessura da gordura subcutânea (cm):

Vesícula biliar: presença de litíase: () sim () não

Barro biliar () sim () não

