

ADIPOCINAS, DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO-ALCOÓLICA E SÍNDROME METABÓLICA: EXISTE ASSOCIAÇÃO?

Yanna Alves¹; Ana Mayra Oliveira²; Maria Rosa Dantas³; Lorena Veneza⁴

1. Bolsista PROBIC/UEFS, Graduando em Medicina, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: yannadovale@hotmail.com
2. Orientadora, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: anamayra@uol.com.br
3. Bolsista PIBIC/CNPq, Graduando em Medicina, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: pinkdantas@yahoo.com.br
4. Bolsista FAPESB/CNPq, Graduando em Medicina, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: lorena.mascarenhas@hotmail.com

PALAVRAS-CHAVE: síndrome metabólica, adipocinas, doença hepática gordurosa não alcoólica, pediatria.

INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não- alcoólica (DHGNA) se constitui em um conjunto de alterações da função hepática e danos tissulares semelhantes aos observados na doença hepática alcoólica, detectadas, no entanto, em indivíduos sem consumo excessivo de álcool (FESTI et al., 2004). Representa uma das mais importantes patologias hepáticas tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento (CHAN et al., 2004), com prevalência aumentada em indivíduos portadores de obesidade e diabetes mellitus (DM), sendo responsável por 10% dos encaminhamentos de adultos aos centros de hepatologia (RASHID; ROBERTS, 2000).

Na população infanto-juvenil a prevalência de obesidade alcançou proporções epidêmicas, havendo uma correspondente elevação na ocorrência de comorbidades, como alterações da pressão arterial (PA) e dos perfis lipídico e glicídico. A presença de alguns destes fatores compõe classicamente a síndrome metabólica (SM), que apresenta resistência à insulina (RI) como provável elo etiopatogênico entre os seus componentes (GRUNDY et al., 2004).

Alguns novos componentes como hiperuricemia, elevação dos níveis de proteína-c reativa, adiponectina (Adn), interleucinas e fator de necrose tumoral-alfa (FNT-alfa) e DHGNA são sugeridos como possíveis novos integrantes da SM na população adulta. (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION [IDF], 2005).

A DHGNA é considerada a conseqüência hepática da SM. Evidências crescentes demonstram associação significativa entre aquela e RI em crianças portadoras de excesso de peso (CHAN et al., 2004).

Segundo Sathya, Martin e Alvarez (2002), a DHGNA além de associada ao excesso de peso também apresenta relação com DM, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. A maioria dos portadores da condição apresenta bom prognóstico, entretanto, número significativo de indivíduos com DHGNA, evolui para esteatose hepática não-alcoólica (EHNA), que pode prenunciar um desfecho clínico mais sombrio, com o desenvolvimento de fibrose avançada, cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular, o que justifica avaliações periódicas da função hepática nos indivíduos considerados de risco (SATHYA; MARTIN; ALVAREZ, 2002).

Embora a DHGNA possa cronificar, é uma condição freqüentemente assintomática em sua apresentação inicial o que retarda o tratamento e piora conseqüentemente, o prognóstico. Tais características, portanto, impõem a realização de investigação diagnóstica em grupos de risco, como os portadores de excesso de peso, para que mais precocemente possam ser diagnosticadas e tratadas.

O presente estudo tem como objetivos, portanto, determinar associação entre DHGNA e SM e seus componentes (redução de *high density lipoprotein-cholesterol* [HDL-C], elevação de triglicérides (TG), obesidade, glicemia de jejum alterada [GJA], tolerância à glicose diminuída [TGD], DM e hipertensão arterial [HA]; avaliar associação entre DHGNA e RI; verificar a

relação entre DHGNA e níveis de Adn e FNT-alfa. E estas análises foram realizadas em população infanto-juvenil, visto que a DHGNA requer tempo para evolução e nesta faixa etária devem ser iniciadas medidas de prevenção. Além disso, é fundamental o estudo das adipocinas para o melhor entendimento sobre as fisiopatologias da DHGNA e da SM.

METODOLOGIA

A população foi constituída por crianças e adolescentes na faixa etária de 4 a 18 anos de idade, matriculadas na rede de ensino fundamental público e privado da zona urbana de Feira de Santana - BA. Foram estudados 309 indivíduos. Trata-se de estudo observacional e de corte transversal, com grupo de comparação não pareado, no qual foi determinada associação entre DHGNA e SM e seus componentes (redução de HDL-C, elevação de TG, obesidade, GJA, TGD, DM e HA); relação entre DHGNA e RI e adipocinas (Adn e FNT-alfa).

Os indivíduos foram submetidos a teste oral de tolerância à glicose, dosagens em jejum de insulina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e lipídios (HDL-c, lipoproteína de baixa densidade [LDL-C] e colesterol total). Uma sub população aleatória foi submetida à dosagem de Adn e FNT-alfa para caracterização de adiposopatia.

O diagnóstico de DHGNA foi realizado através de ultrassonografia (USG) hepática, tomografia computadorizada e dosagem de ALT (CHAN et al., 2004). A SM foi definida segundo critérios propostos pelo *International Diabetes Federation* modificado para população infanto-juvenil utilizando para diagnóstico a presença de três ou mais dos seguintes componentes: obesidade abdominal, HA, GJA, TGD, DM, redução dos níveis HDL-C e elevação dos TG (ZIMMETT et al., 2007; IDF, 2005; FERRANTI et al., 2004).

HA foi definida como a média da pressão arterial sistólica (PAS) e/ou diastólica (PAD) maior ou igual ao percentil 95 de acordo com percentis de altura para idade e sexo em conformidade com o estudo realizado pelo *Task Force on Blood Pressure Control in Children* (1987); GJA, TGD e DM pelos critérios da Associação Americana de Diabetes (2006); excesso de peso como índice de massa corpórea (IMC) maior ou igual ao percentil 85 para idade e sexo (COLE, 2000). Foi determinado também o IMC ajustado pelo escore z (IMC z-escore), segundo o qual os indivíduos foram classificados como portadores de sobrepeso (IMC(zs) de 1,5 a 1,9 DP), obesidade moderada (IMC(zs) de 2,0 a 2,5 DP) e obesidade grave (IMC(zs) > 2,5 DP) (WEISS et al., 2004); e, RI pelo cálculo do *Homeostasis Model Assessment for insulin resistance* (HOMA-IR).

Os indivíduos com diagnóstico de DHGNA realizaram testes adicionais para exclusão de hemocromatose e hepatite viral, e para tanto amostras de sangue venoso foram analisadas para determinação de ferro, ferritina e transferrina e dos marcadores para hepatite B (AgHBs), anticorpo contra vírus A – imunoglobulina G (HAVG-IgG) e vírus C - imunoglobulina (HCV-IgG).

Para a determinação das concentrações séricas de AST e ALT serão colhidas amostras de sangue venoso após jejum mínimo de 12 horas.

O presente estudo foi realizado em conformidade com as instruções contidas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e da Declaração Ibero-latino-americana sobre Ética e Genética já tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Maternidade Climério de Oliveira da Universidade Federal da Bahia – UFBA (resolução nº 62/2004).

Cumpramos ressaltar que o presente estudo não envolveu procedimento de risco aos participantes, seus familiares ou ao observador. Todos os integrantes do estudo/responsáveis serão informados que farão parte de um estudo e assinarão termo de consentimento prévio.

Todos os cálculos foram realizados com o auxílio do software SPSS (*Statistical Packard for Social Sciences*), versão 10.0. Foram considerados como estatisticamente significantes valores de p inferiores a 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

A amostra foi constituída de 309 indivíduos. Foi realizada análise descritiva das variáveis, considerando a amostra total e posteriormente foram analisadas segundo a presença ou não de SM (Tabela 1).

Tabela 1. Características das variáveis na amostra total e segundo a presença ou não de SM

Variáveis	Amostra total (n=309)	Síndrome Metabólica (Sim) (n=68/309)	Síndrome Metabólica (Não) (n=241/309)	p valor
Idade (anos)	11,0 ± 3,3	10,1 ± 3,5	11,3 ± 3,2	0,010
Sexo (feminino)	55% (170)	45,5% (30)	57,7% (139)	0,077
	38,5% (119)			
	41,4% (128)	54,5% (36)	34,4% (83)	
Grupo étnico (branco/mulato/negro)	19,4% (60)	27,3% (18)	45,6% (110)	0,041
IMC (z-score)	1,1 ± 1,3	2,0 ± 0,8	0,8 ± 1,4	0,000
	54,0% (167)			
Excesso de peso		86,4% (57)	44,8% (108)	0,000
Circ abdominal (cm)	77,9 ± 21,9	81,8 ± 29,6	77,5 ± 18,1	0,142
	103,1 ±			
PAS (mmHg)	25,8	108,4 ± 38,2	102,5 ± 19,1	0,083
PAD (mmHg)	64,9 ± 17,0	66,2 ± 23,4	64,0 ± 13,7	0,318
Glicemia jejum (mg/dL)	75,4 ± 11,1	77,4 ± 13,1	74,7 ± 10,0	0,063
Glicemia 2h (mg/dL)	79,0 ± 19,7	77,4 ± 26,5	80,0 ± 16,3	0,332
	171,5 ±			
Colesterol total (mg/dL)	47,5	167,4 ± 61,8	174,0 ± 40,0	0,302
	111,4 ±			
LDL-c (mg/dL)	37,5	107,3 ± 46,3	113,5 ± 33,3	0,226
HDL-c (mg/dL)	39,3 ± 11,3	31,5 ± 11,4	41,7 ± 9,8	0,000
	104,2 ±			
Triglicérides (mg/dL)	65,9	143,3 ± 76,9	94,4 ± 58,0	0,000
N components SM	1,4 ± 1,1	3,8 ± 3,1	1,1 ± 1,7	0,000
Insulina jejum	14,9 ± 13,7	19,4 ± 16,7	13,9 ± 12,5	0,006
HOMA-IR	2,8 ± 2,6	3,7 ± 3,1	2,6 ± 2,4	0,003
AST (mg/dL)	26,6 ± 10,2	26,9 ± 13,2	26,7 ± 9,0	0,847
ALT (mg/dL)	23,7 ± 10,0	24,9 ± 13,1	23,5 ± 8,7	0,295
DHGNA	5,8% (18)	12,1% (08)	3,4% (05)	0,006
Adiponectina	24,0 ± 8,0	24,5 ± 9,1	23,8 ± 7,5	0,624
	21,9 ±			
IL-6	139,7	44,3 ± 242,7	11,4 ± 17,8	0,195
TNF-alfa	1,0 ± 1,5	1,1 ± 2,3	1,0 ± 0,9	0,537

IMC, índice de massa corpórea; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*; HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*; HOMA-IR, *homeostasis model assessment: insulin resistant*; AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase. Os dados foram expressos como médias ± desvio padrão, frequências ou proporções.

Conforme esperado os pacientes portadores de SM apresentam níveis significativamente mais elevados de IMCzs, TG, insulina em jejum, HOMA-IR, e níveis mais baixos de HDL-C. Foram encontrados dezoito casos de DHGNA (5,8% da amostra), e foi encontrada significância estatística em pacientes portadores de SM (p=0,006). Não foi encontrada associação significativa entre citocinas inflamatórias analisadas e a presença de SM, fato provavelmente explicado pelo n relativamente pequeno da amostra.

Foi observada significância estatística entre idade, sexo, faixa etária e SM.

CONCLUSÃO

Conforme esperado, mesmo na faixa etária infanto-juvenil, já é possível detectar níveis mais elevados de IMCzs, TG, insulina de jejum, HOMA-IR e níveis mais baixos de HDL-C nos portadores de SM e associação significativa com DHGNA. Em função do n analisado, ainda insuficiente, não foi encontrada associação significativa entre SM e adiponectina, TNF-alfa e IL-6.

Conclui-se, portanto, que em função do n ainda insuficiente não é possível realizar maiores conclusões sobre o estudo a respeito da associação entre SM e adipocinas.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 27, n. 1, p. S5-S10, 2005.

CHAN, D. F. Y.; et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. **International Journal of Obesity**, v. 28, p. 1257-1263, out., 2004.

COLE, T. J.; BELLIZZI, M.C.; FLEGAL, K.M.; DIETZ, W.H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. **BMJ**, v. 320, p. 1240-1243, 2000.

FERRANTI, S. D.; et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome in American Adolescents: Findings from the third national health and nutrition examination survey. **Circulation**, v. 110, p. 2494-2497, 2004.

FESTI, D.; et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. **Obesity Reviews**, v. 5, p. 27-42, fev., 2004.

GRUNDY, S. M.; et al. Definition of Metabolic Syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. **Circulation**, v. 109, p. 433-438, jan., 2004.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. 2005. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. Disponível em: <www.idf.org>. Acesso em: 20 de julho de 2009.

RASHID, M.; ROBERTS, E. A. Nonalcoholic steatohepatitis in children. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 30, p. 48-53, 2000.

SATHYA, P.; MARTIN, S.; ALVAREZ, F. Nonalcoholic fatty liver diseases (NAFLD) in children. **Curr Opin Pediatr**, v. 14, p. 593-600, 2002.

TASK Force on Blood Pressure Control in Children. Report of the second Task Force on Blood Pressure Control in Children. **Pediatrics**, v. 79, p. 1-25, 1987.

ZIMMET, P. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. **The Lancet**, v. 369, p.2059-2061, 2007.

WEISS, R. et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. **N Engl J Med**, v. 350, n. 23, p. 2362-2374, 2004.