Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

Data de Submissão: 24/06/2017
Data de Aprovação: 26/11/2017

ARTIGO ORIGINAL

Esteatose hepática em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade

Hepatic steatosis in overweight and obese children and adolescents

Marcos Antonio da Silva Cristovam[1], Maysa dos Santos[2], Adriana Chassot Bresolin[3], Gleice Fernanda Costa Pinto Gabriel[3], Fabiano Sandrini[4]

Palavras-chave:
Fígado Gorduroso,
Obesidade,
Sobrepeso,
Criança,
Adolescente.

Resumo

Objetivo: Identificar a presença de esteatose hepática em um grupo de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade. **Métodos:** Estudo descritivo e transversal, com 30 pacientes analisados, com idade entre 5 a 18 anos, no período entre janeiro/2016 e janeiro/2017. Sobrepeso e obesidade foram definidos como índice de massa corporal ≥ p85 e ≥ p97 para idade e sexo, respectivamente. Foram analisadas as variáveis: sexo; idade; peso; estatura; circunferência abdominal; e pressão arterial. A avaliação bioquímica consistiu de perfl lipídico (colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos), ALT e glicemia de jejum. A esteatose hepática, avaliada por ultrassonografia, foi classificada em leve, moderada e grave. **Resultados:** A esteatose hepática foi diagnosticada em 53,4% dos pacientes e observou-se maior frequência do grau leve (46,7%), seguida de moderada (6,7%). Dos pacientes com esteatose hepática, 56,3% eram do sexo masculino e 43,7% do sexo feminino, sendo que 62,5% apresentavam 12 anos ou mais. Esteatose hepática foi detectada em 18,7% dos pacientes com sobrepeso e 81,3% dos pacientes com obesidade. Hipertensão arterial foi identificada em 10% dos participantes e 60% estavam com a pressão arterial limítrofe. A circunferência abdominal estava aumentada em 90% dos participantes. Na avaliação bioquímica foi encontrada ALT elevada em 6,7%, hipercolesterolemia em 30%, LDL-c elevado em 6,7%, hipertrigliceridemia em 43,3%, HDL-c baixo em 46,7% e hiperglicemia de jejum foi encontrada em 6,7% dos participantes. **Conclusão:** A frequência de esteatose hepática foi elevada em pacientes com sobrepeso e obesidade. Portanto, a sua triagem nos pacientes com fatores de risco está indicada.

Keywords:
Fatty Liver,
Obesity,
Overweight,
Child,
Adolescent.

Abstract

Objective: To identify the presence of hepatic steatosis in a group of overweight and obesity children and adolescents. **Methods:** Descriptive and cross-sectional study, with 30 patients analyzed aged 5 to 18 years in period between January/2016 and January/2017. Overweight and obesity was defined as body mass index ≥ p85 and ≥ p97 for age and sex, respectively. The following variables were analyzed: sex, age, weight, height, waist circumference and blood pressure. Biochemical evaluation consisted of lipid profile (total cholesterol, LDL-c, HDL-c and triglycerides), alanine aminotransferase and fasting plasma glucose level. Hepatic steatosis, assessed by ultrasound examination, was classified as mild, moderate and severe. **Results:** Hepatic steatosis was diagnosed in 53.4% of the patients and a higher frequency of mild grade (46.7%) was observed, followed by moderate (6.7%). Of the patients with hepatic steatosis, 56.3% were male and 43.7% female, and 62.5% were 12 years or older. Hepatic steatosis was detected in 18.7% of overweight and 81.3% of obese patients. Hypertension was identified in 10% of the participants and 60% had borderline blood pressure. Waist circumference was increased in 90% of participants. In the biochemical evaluation, elevated ALT was found in 6.7%, hypercholesterolemia in 30%, LDL-c elevated in 6.7%, hypertriglyceridemia in 43.3%, HDL-c low in 46.7% and fasting hyperglycemia was found in 6.7 % of participants. **Conclusion:** The frequency of hepatic steatosis was elevated in overweight and obese patients. Therefore, its screening in patients with risk factors is indicated.

[1] Mestre. Professor-Assistente de Pediatria do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel-PR.
[2] Médica-Residente do 2º ano do Hospital Universitário do Oeste do Paraná, Cascavel-PR.
[3] Professora-Assistente de Pediatria do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel-PR.
[4] Professor-Adjunto de Pediatria do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel-PR.

Endereço para correspondência:
Marcos Antonio da Silva Cristovam.
Universidade Estadual do Oeste do Paraná/Hospital Universitário do Oeste do Paraná. Rua João de Matos, nº 1145, bloco B, apto. 09, Coqueiral.
Cascavel - PR. Brasil. CEP: 85807-530. E-mail: ma.cristovam@uol.com.br

Residência Pediátrica 2019;9(1):23-28. DOI: 10.25060/residpediatr-2019.v9n1-05

INTRODUÇÃO

A obesidade infantil aumentou significativamente em todo o mundo ao longo das últimas três décadas e se tornou uma grande preocupação de saúde pública[1]. Entre as suas diversas repercussões, destaca-se a esteatose hepática, que é o estágio inicial da doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD, em inglês)[2]. Ela é definida como a infiltração de gordura hepática superior a 5% dos hepatócitos na biópsia hepática, sem consumo excessivo de álcool e nenhuma evidência de infecção viral, doença autoimune ou doença hepática induzida por drogas[3,4]. Inicialmente, se observa uma infiltração hepática de gordura (esteatose), podendo evoluir para fibrose avançada e cirrose[5].

Para o diagnóstico da NAFLD, o exame histológico de fragmento hepático é considerado padrão-ouro para avaliação, mas, na população pediátrica, não é realizado com frequência por ser um método invasivo[5]. Por esse motivo, nessa população, o diagnóstico de esteatose hepática permanece sendo clínico, bioquímico e ultrassonográfico[6].

A NAFLD pediátrica é um problema que permanece subdiagnosticado, dessa forma, o objetivo deste estudo foi identificar a presença de esteatose hepática em um grupo de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo descritivo, de natureza exploratória, com delineamento transversal. Participaram do estudo 30 pacientes com idade entre 5 a 18 anos, com sobrepeso ou obesidade, atendidos no ambulatório de pediatria geral do Hospital Universitário do Oeste do Paraná no período entre janeiro de 2016 a janeiro de 2017.

Foram incluídas todas as crianças e adolescentes atendidos nesse período que apresentaram índice de massa corporal (IMC) ≥ p85 para idade e sexo para sobrepeso e IMC ≥ p97 para obesidade, segundo os gráficos da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2007).

Foram analisadas as seguintes variáveis: sexo, idade, peso, estatura, circunferência abdominal e pressão arterial. As variáveis laboratoriais foram: nível sérico de alanina aminotransferase (ALT), colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), lipoproteína de alta densidade (HDL-c), triglicerídeos (TG) e glicemia de jejum. A classificação de dislipidemia foi apresentada de acordo com a I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência, que estabelece os seguintes cortes para valores desejáveis: CT < 150 mg/dL, LDL-c < 100 mg/dL, HDL-c ≥ 45 mg/dL e TG < 100 mg/dL; para valores limítrofes: CT 150-169 mg/dL, LDL-c 100-129 mg/dL e TG 100-129 mg/dL; e valores alterados: CT > 170 mg/dL, LDL-c > 130 mg/dL , TG > 130 mg/dL e HDL-c < 45 mg/dL. A glicemia de jejum foi considerada elevada acima de 100 mg/dL.

Avaliação ultrassonográfica foi realizada por um único médico radiologista, sem conhecimento prévio dos dados clínicos e resultados dos exames laboratoriais. O equipamento utilizado foi da marcaToshiba Medical, modelo Aplio 300, para diagnóstico de esteatose hepática. Neste exame, quando definida a presença ou não de esteatose hepática, esta foi classificada em normal, leve, moderada ou grave. Essa classificação utiliza como parâmetros a ecogenicidade hepática em comparação com o córtex renal, a intensidade de penetração do eco no parênquima hepático, a visibilidade diafragmática e a ecogenicidade das estruturas vasculares hepáticas[6,31,32].

A síndrome metabólica foi diagnosticada por meio dos critérios da Federação Internacional de Diabetes (IDF), considerando: trigliceridemia ≥ 150 mg/dL, glicemia > 100 mg/dL, HDL-c ≤ 40 mg/dL, pressão arterial sistólica ou diastólica ≥ p90 e circunferência abdominal ≥ p90 para idade e sexo. Para os adolescentes maiores de 16 anos, aplicou-se os critérios de definição para adultos que considera a combinação de três ou mais das seguintes condições: obesidade central (circunferência abdominal > 88 cm em mulheres e > 102 cm em homens), baixos níveis de colesterol HDL (mulheres ≤ 50 mg/dL, homens ≤ 40 mg/dL), triglicérides ≥ 150 mg/dL, glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL e pressão arterial (sistólica ≥ 130 mmHg e/ou diastólica ≥ 85 mmHg). Embora a síndrome metabólica não possa ser diagnosticada antes da idade de 10 anos, para este estudo foi considerado para esta faixa etária, os mesmos critérios de crianças entre 10 e 16 anos.

A aferição do peso foi realizada com o participante da pesquisa trajando roupas leves em uma balança Líder® (modelo P-300C, série 31403, ano de fabricação 2014, Brasil) e a medida da estatura em antropômetro de parede (modelo E150 A, Tonelli Equipamentos Médicos Ltda., Brasil) com pacientes descalços. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pelo método de Quetelet (IMC = peso/estatura^2). A estatura e o IMC foram classificados de acordo com as curvas de crescimento para crianças de 5 a 19 anos (OMS, 2007).

A circunferência abdominal foi determinada por meio da aferição com fita métrica não extensível, com a qual se circundou o paciente em posição ortostática, tomando por referência o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, fazendo a aferição, em centímetros. A circunferência abdominal foi avaliada segundo sexo e idade de acordo com Freedman, em 1999[7].

A pressão arterial foi aferida após repouso de 20 minutos, no mínimo, com o braço apoiado ao nível do precórdio, no braço direito, empregando-se esfigmomanômetro de mercúrio da marca Welch-Allyn® dotado de manguito adequado ao tamanho da criança. A categorização de hipertensão sistólica ou diastólica obedeceu aos parâmetros da VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.

Foram excluídos do estudo pacientes com qualquer hepatopatia confirmada, não relacionada à esteatose hepática não alcoólica, uso de terapia com corticosteroide, estrogênio ou consumo de bebida alcoólica.

A analise dos dados foi realizada por meio do *software IBM SPSS Statistics®, versão 20.* Para descrição das variáveis quantitativas, foram consideradas frequências e percentuais.

Para avaliação entre variáveis de natureza qualitativa dicotômica foi considerado o teste exato de Fisher. Valores de *p* menores que 0,05 indicaram significância estatística.

Os pais ou responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido das crianças e adolescentes participantes do estudo; além deste, adolescentes com idade superior a 12 anos assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido.

Esse trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná sob o parecer número 1.545.286/2016.

RESULTADOS

Foram avaliados 30 pacientes com idade entre 5 e 18 anos. Houve uma equivalência entre os sexos (50%) e verificou-se um predomínio de crianças com idade menor que 12 anos (53,3%) em relação aos com 12 anos ou mais (46,7%). Dos pacientes estudados 86,7% apresentavam obesidade e 13,3% sobrepeso.

A esteatose hepática foi diagnosticada em 53,4% dos pacientes e observou-se maior frequência do grau leve (46,7%), seguida de moderada (6,7%). Não foram observadas formas graves de esteatose. Dos pacientes com esteatose hepática, 56,3% eram do sexo masculino e 43,7% do sexo feminino, sendo que 62,5% apresentavam 12 anos ou mais. Esteatose hepática foi detectada em 18,7% dos pacientes com sobrepeso e 81,3% dos pacientes com obesidade (Tabela 1).

A Tabela 2 mostra dados clínicos, antropométricos e bioquímicos dos participantes.

Foram identificados três (10%) pacientes com hipertensão arterial e 60% estavam com a pressão arterial limítrofe para idade e estatura.

A circunferência abdominal estava aumentada em 90% dos participantes, sendo que 51,9% dos pacientes com esteatose estavam com esse parâmetro alterado.

ALT elevada ocorreu em 6,7% dos pacientes, sendo que apenas 12,5% dos pacientes com esteatose apresentou este exame alterado.

Nessa análise, foi verificado colesterol total elevado em 30% dos participantes, LDL-c elevado ocorreu em 6,7%, 43,3% apresentaram alteração de triglicerídeos e 46,7% com HDL-c baixo. Em relação à glicemia de jejum, dois pacientes (6,7%) tiveram esse exame alterado (Tabela 3).

A síndrome metabólica foi diagnosticada em 26,7% dos pacientes, dos quais 75% apresentavam esteatose hepática.

DISCUSSÃO

Na presente pesquisa foi observada uma elevada porcentagem de pacientes com obesidade e sobrepeso; este valor foi superior ao percentual encontrado em outros estudos[8,9]. Acredita-se que a obesidade seja o principal fator de risco para NAFLD. Em crianças obesas, a prevalência de NAFLD pode variar de 70-80%[10]. Nesse estudo foi verificado esteatose em 53,4% dos participantes, resultado este aquém da literatura[8,22], sendo que destes, 81,3% dos pacientes eram obesos. Esse valor foi maior que o referido por Navarro-Jarabo e cols. e em outros estudos[11,33], que a diagnosticou por ultrassonografia em 34,7% dos 144 pacientes com idade entre 6 e 14 anos. Já com base em estudos de necropsia[3], foi verificada a prevalência de NAFLD em 38% das crianças obesas. De acordo com dados epidemiológicos, a NAFLD pode afetar 3-10% dos pacientes pediátricos, com uma proporção entre meninos e meninas de 2:1[12]. Em conformidade com outros pesquisadores[8,11,13,14], o presente estudo verificou maior porcentagem de esteatose hepática no sexo masculino. A NAFLD aumenta com a idade, podendo atingir até 17,3% para as idades de 15 a 19 anos[3]. Nesse estudo, a maioria dos pacientes com esteatose apresentavam 12 anos ou mais. Está bem documentado que a NAFLD pode ocorrer em crianças, porém é mais prevalente em adolescentes[14]. Os fatores relacionados incluem hormônios sexuais, aumento da resistência à insulina observada na puberdade[15,16], hábito alimentar incorreto e sedentarismo[17]. A maioria das crianças com NAFLD são assintomáticas, esse fato é preocupante, uma vez que já foi descrita cirrose hepática secundária à doença hepática gordurosa não alcoólica em crianças obesas. Existem alguns achados no exame físico que podem contribuir para suspeição dessa doença, dentre eles a hipertensão arterial, aumento da circunferência abdominal e hepatomegalia[18,19].

A prevalência atual de hipertensão arterial na idade pediátrica encontra-se em torno de 3 a 5%, enquanto a hipertensão primária atinge 10 a 15% das crianças, sendo tais valores principalmente atribuídos ao grande aumento da obesidade infantil[20]. Observou-se que a porcentagem de participantes com hipertensão arterial foi aquém destes valores, porém 60% estavam com a pressão arterial limítrofe para idade e estatura. Ademais, foi demonstrado por meio de um estudo epidemiológico que a obesidade eleva em cerca de três vezes o risco de hipertensão arterial em crianças[21].

Nesse estudo, a circunferência abdominal estava aumentada em 90% dos pacientes estudados, resultado este bem além dos valores encontrados na literatura. Além disso, foi verificado que mais da metade dos pacientes com estetatose estavam com esse parâmetro alterado no exame físico. Em um estudo italiano realizado com 197 crianças entre 3 e 19 anos submetidas à biópsia hepática, a circunferência abdominal foi o único componente da síndrome metabólica associado à fibrose hepática[22,23].

Dados de literatura indicam que alterações no IMC e perfil lipídico são preditores da NAFLD. Nesse estudo, a dosagem de colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos não apresentaram resultados representativos, o que contraria os achados de literatura[24,25].

Encontrou-se, nesse estudo, poucas crianças com níveis aumentados de ALT, em comparação a outros estudos. Alterações de ALT já estariam relacionadas com algum grau de inflamação hepática, caracterizando um estágio mais avançado da NAFLD[25,26].

Tabela 1. Variáveis clínicas e laboratoriais segundo a presença de esteatose hepática.

	Esteatose hepática			
	Ausente	Presente		
Variáveis	**n (%)**	**n (%)**	**Total**	***p***
Sexo				0,715
Masculino	6 (42,8)	9 (56,3)	15 (50,0)	
Feminino	8 (57,2)	7 (43,7)	15 (50,0)	
Idade				0,081
Menos de 12 anos	10 (71,4)	6 (37,5)	16 (53,3)	
12 anos ou mais	4 (28,6)	10 (62,5)	14 (46,7)	
Circunferência abdominal				1,000
Adequada	1 (07,1)	2 (12,5)	3 (10,0)	
Aumentada	13 (92,9)	14 (87,5)	27 (90,0)	
Colesterol				1,000
Desejável/Limítrofe	10 (71,4)	11 (68,8)	21 (70,0)	
Elevado	4 (28,6)	5 (31,3)	9 (30,0)	
LDL				0,485
Desejável/Limítrofe	14 (100)	14 (87,5)	28 (93,4)	
Elevado	0 (0,0)	2 (12,5)	2 (6,7)	
HDL				1,000
Desejável	7 (50,0)	9 (56,2)	16 (53,3)	
Baixo	7 (50,0)	7 (43,8)	14 (46,7)	
Triglicerídios				0,484
Desejável/Limítrofe	9 (64,3)	8 (50,0)	17 (56,6)	
Elevado	5 (35,7)	8 (50,0)	13 (43,3)	
Glicemia				1,000
< 99	13 (92,9)	15 (93,8)	28 (93,3)	
> 99	1 (7,1)	1 (6,2)	2 (6,7)	
IMC				0,602
Sobrepeso	1 (07,1)	3 (18,7)	4 (13,3)	
Obesidade	13 (92,9)	13 (81,3)	26 (86,7)	
Síndrome Metabólica				0,225
Sim	2 (14,3)	6 (37,5)	8 (26,7)	
Não	12 (85,7)	10 (62,5)	22 (73,3)	
ALT				0,485
Adequado	14 (100)	14 (87,5)	28 (93,3)	
Aumentado	0 (0,0)	2 (12,5)	2 (6,7)	

*Significância estatística: $p < 0,05$

A resistência insulínica com ou sem hiperglicemia está relacionada ao desenvolvimento da NAFLD; no entanto, em concordância com o resultado encontrado em outros trabalhos, os achados do presente estudo não demonstraram uma ocorrência significativa de hiperglicemia de jejum[27,28].

É reconhecida a relação entre a síndrome metabólica e a NAFLD[29]. Apesar de não haver significância estatística, nessa pesquisa, a maioria dos pacientes com síndrome metabólica apresentava esteatose hepática. Um estudo retrospectivo, incluindo 43 crianças americanas com NAFLD comprovada por biópsia, forneceu a primeira evidência da associação entre essas duas entidades[30]. Em conformidade, Manco e cols. demonstraram que 92% e 84% de 197 crianças caucasianas com NAFLD apresentavam sobrepeso e circunferência abdominal ≥ percentil 90, respectivamente[23].

Uma limitação desse estudo foi a ausência de assiduidade dos pacientes para realização do exame de ultrassonografia, o que tornou o tamanho da amostra relativamente pequeno para um estudo de NAFLD.

Tabela 2. Dados clínicos, antropométricos e bioquímicos dos participantes.

Variável	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão
Idade	30	11,3	10,5	5	18	3,4
Colesterol total	30	158,2	161,5	114	226	25,9
HDL	30	45,9	45	25	79	12,0
LDL	30	91,6	95	45	144	23,7
Triglicerídeos	30	125,5	93	49	567	97,6
Glicemia de jejum	30	95,9	82	70	482	73,3
Circunferência abdominal	30	89,2	84	62	140	17,2
IMC	30	27,2	24,8	19,8	39,6	5,1
ALT	30	24,5	23,5	12	44	8,2

Tabela 3. Distribuição de ocorrência de colesterol, LDL, triglicerídeos, pressão arterial e esteatose hepática entre os participantes.

Variável	Desejável/ Normal		Limítrofe/Leve		Elevado(a)/ Moderada		Total
	n	%	n	%	N	%	
Colesterol	9	30,0%	12	40,0%	9	30,0%	30
LDL	17	56,7%	11	36,7%	2	6,7%	30
Triglicerídeos	16	53,3%	1	3,3%	13	43,3%	30
Pressão arterial	9	30,0%	18	60%	3	10%	30
Esteatose	14	46,7%	14	46,7%	2	6,7%	30

CONCLUSÃO

A esteatose hepática teve uma porcentagem elevada nesse estudo. Esses dados foram importantes para elucidar que a NAFLD é uma condição frequente na infância e adolescência. Devido ao aumento expressivo da obesidade na população pediátrica, médicos pediatras devem sempre lembrar da possibilidade de NAFLD em seus pacientes com sobrepeso ou obesidade e, sempre que possível, fazer investigação por imagem destes porque um diagnóstico precoce leva a intervenção imediata, evitando o desenvolvimento de suas complicações.

REFERÊNCIAS

1. Nobili V, Alkhouri N, Alisi A, Della Corte C, Fitzpatrick E, Raponi M, Dhawan A. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. JAMA Pediatr. 2015; 169(2):170-176.
2. Betancourt-Garcia MM, Arguelles A, Montes J, Hernandez A, Singh M, Forse RA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: the rise of a lethal disease among Mexican American Hispanic Children. Obes Surg. 2017; 27(1):236-244.
3. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. Pediatrics. 2006; 118:1388-1393.

Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liverdisease: pathology and pathogenesis. Annu Rev Pathol. 2010; 5:145-171.

4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology. 2012; 55:2005-2023.
5. Cotrim HP, Parise ER, Figueiredo-Mendes C, Galizzi-Filho J, Porta G, Oliveira CP. Nonalcoholic fatty liver disease Brazilian Society of Hepatology Consensus. Arq Gastroenterol. 2016; 53(2):118-22.
6. Awai HI, Newton KP, Sirlin CB, Behling C, Schwimmer JB. Evidence and recommendations for imaging liver fat in children, based upon systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014; 12(5):765-773.
7. Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, et al. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. Am J Clin Nutr. 1999; 69:308-317.
8. Resende WB, Caetano CE, Nogueira AMOC, et al. Esteatose hepática não alcoólica: relação com a síndrome metabólica e os fatores de risco cardiovascular em adolescentes obesos. Rev Bras Promoç Saúde. 2014; 27(1):131-139.
9. Van Grouw J, Volpe SL. Childhood obesity in America: current opinion in endocrinology. Diabetes & Obesity. 2013; 20(5):396-400.
10. Mencin AA, Lavine JE. Nonalcoholic fatty liver disease in children. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2011; 14:151-157.
11. Navarro-Jarabo JM, Ubiña-Aznar E, Tapia-Ceballos L,et al. Hepatic steatosis and severity-related factors in obese children. J Gastroenterol Hepatol. 2013 Sep; 28(9):1532-1538.
12. Alisi A, Manco M, Vania A, Nobili V. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease in 2009. J Pediatr. 2009; 155:469-474.
13. Fernandes MTB, Ferraro AA, Azevedo RA, Fagundes Neto U. Metabolic differences between male and female adolescents with non-alcoholic fatty liver disease, as detected by ultrasound. Acta Paediatrica. 2010; 99(8):1218-1223.
14. Duarte MASM, Silva,GAP. Esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos. Jornal de Pediatria. 2011; 87(2):150-156.
15. Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric nonalcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 28:13-24.

16. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine J. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. Pediatrics 2005; 115:e561-e565.
17. Xu JW, Gong J, Chang XM, Luo JY, et al. Effects of estradiol on liver estrogen receptor-alpha and its mRNA expression in hepatic fibrosis in rats. World J Gastroenterol. 2004; 10:250-254.
18. Nobili V, Alisi A, Raponi M. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: preventive and therapeutic value of lifestyle intervention. World J Gastroenterol. 2009; 15(48):6017-6022.
19. Mansoor S, Yerian L, Kohli R, et al.The evaluation of hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. Dig Dis Sci. 2015; 60(5):1440-1447.
20. Malachias MVB, Souza WKSB, Plavnik FL, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol. 2016; 107(3):1-83.
21. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. Hypertension. 2002; 40:441-447.
22. Clemente AP, Netto BD, de Carvalho-Ferreira JP, et al. Circunferência da cintura como marcador para triagem de doenca hepática gordurosa não alcoólica em adolescentes obesos. Rev Paul Pediatr. 2016; 34(1):47-55.
23. Manco M, Bedogni G, Marcellini M, et al. Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with non-alcoholic steatohepatitis. Gut. 2008; 57(9):1283-1287.
24. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. Circulation. 2008; 118(3):277-283.
25. Alterio A, Alisi A, Liccardo D, Nobili V. Non-alcoholic fatty liver and metabolic syndrome in children: a vicious circle. Horm Res Paediatr. 2014; 82(5):283-289.
26. Nobili V, Alkhouri N, Bartuli A, et al. Severity of liver injury and atherogenic lipid profle in children with nonalcoholic fatliver disease. Pediatr Res. 2010; 67(6):665-670.
27. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. Hepatology. 2003; 37:1286-1292.
28. Giorgio V, Prono F, Graziano F, Nobili V. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. BMC Pediatr. 2013; 13:40.
29. Stanley TL, Chen ML, Goodman E. The typology of metabolic syndrome in the transition to adulthood. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(3):1-9.
30. 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. 2003; 143:500-505.
31. Cerri GG, Oliveira IR. Ultra-sonografia abdominal. 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2008.
32. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. Br Med J (Clin Res Ed). 1986; 292:13-15.
33. Cardoso AS, Gonzaga NC, Medeiros CCM, Carvalho DF. Association of uric acid levels with components of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in overweight or obese children and adolescents. Rio de Janeiro: J Pediatr. 2013; 89(4):412-418.