

*Leila Ma. Batista Araújo
Rodrigo Santiago
Débora S. Angeli Oliveira
Dheborá S. Nunes*

*Faculdade de Medicina (FAMED) da
Universidade Federal da Bahia
(UFBA) e Hospital Universitário
Prof. Edgard Santos, Salvador BA.*

*Recebido em 26/05/98
Revisado em 30/07/98
Aceito em 06/08/98*

RESUMO

Diversas alterações histológicas hepáticas são descritas em indivíduos obesos, sendo a esteatose a mais comum. Avaliamos 132 mulheres obesas assintomáticas pela ultra-sonografia hepática (USG), as quais foram divididas em: grupo 1 (n = 68), obesas com USG compatível com esteatose e grupo 2 (n = 64), obesas com USG normal. Estas pacientes foram pareadas quanto a idade e índice de massa corpórea (IMC). A idade média \pm DP destes grupos foi $35,3 \pm 7,2$ anos e $34,7 \pm 9,0$ anos para o grupo 1 e 2, respectivamente, e o IMC médio \pm DP do grupo 1 foi $40,5 \pm 5,6$ kg/m² e do grupo 2 foi $39,5 \pm 7,1$ kg/m². Foi colhida amostra para dosagens bioquímicas e perfil hepático antes do início do tratamento. Os grupos foram comparados pelo teste "t" de Student e análise de variância. Os resultados mostraram que as obesas do grupo 1 tinham maiores níveis de triglicérides e ácido úrico do que as obesas do grupo 2 (p < 0,05). Os níveis de glicemia, colesterol total, HDL-colesterol, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e gama-glutamil transpeptidase foram semelhantes. Concluímos que em mulheres obesas com USG sugestiva de esteatose, as alterações metabólicas são mais freqüentes do que em obesas sem esteatose. (**Arq Bras Endocrinol Metab 1998; 42/6:456-460**)

Unitermos: Ultra-sonografia; Fígado; Obesidade; Esteatose

ABSTRACT

Several liver histologic abnormalities are described in obese patients. One hundred thirty three asymptomatic obese women, were submitted to liver ultrasonography (USG). They were divided in group 1 (n = 68), obese women with image compatible with liver steatosis and group 2 (n = 64) obese women without steatosis. The groups were matched for age and body mass index (BMI = weight/ height²). The mean age \pm SD of two groups were 35.3 ± 7.2 years and 34.7 ± 9.0 years respectively, group 1 and group 2. The mean BMI \pm in group 1 was 40.5 ± 5.6 kg/m² and group 2 was 39.5 ± 7.1 kg/m². Blood samples were taken for biochemical and liver function test determination. The results showed that triglycerides and uric acid were higher in group 1 than group 2 (p<0,05). Plasma glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and gamma-glutamyl transpeptidase levels were similar. We conclude that metabolic abnormalities are more frequent in obese women with steatosis than in those without steatosis. (**Arq Bras Endocrinol Metab 1998; 42/6:456-460**)

Keywords: Ultrasonography; Liver; Obesity; Steatosis

A OBESIDADE ESTÁ FREQUENTEMENTE associada com alterações morfológicas hepáticas tais como esteatose, esteatohepatite, fibrose e cirrose. A esteatose ou fígado gorduroso é a comum delas, tendo maior freqüência em mulheres, em diabéticos, em desnutridos graves, obesos com rápida perda de peso, cirurgia de *bypass* gastrointestinal, nutrição

parenteral, doença hepática induzida por drogas entre outras (1-10).

O padrão "ouro" para diagnóstico da esteatose hepática é o estudo histológico obtido por biópsia, entretanto a sua indicação é limitada aos casos de suspeita de doença hepática pela possibilidade de hemorragia. Além do mais, a amostra colhida pode não ser representativa nos casos de doenças focais. A ultrasonografia (USG) tem sido considerado um bom método para avaliação de esteatose (11-14). Foster et al. (11) demonstraram em 20 indivíduos com diagnóstico histológico de esteatose moderada ou severa, que 90% deles tinham ultra-sonografia hepática compatível com esteatose. Joseph et al. (12) estudaram 50 pacientes prospectivamente pela histologia hepática e USG, tendo sido a esteatose corretamente identificada em 89% dos pacientes.

A frequência de esteatose hepática em obesos submetidos a biópsia hepática, varia de 59,7% a 98%. Anderson e col. (6), numa revisão de 1.515 pacientes obesos, mostraram que a frequência de esteatose hepática foi de 80%, a de infiltração portal 33%, a de fibrose 29% e a de cirrose hepática 3%. Em obesos mórbidos, Nasrallah e col. observaram uma frequência de esteatose hepática de 59,7%, fibrose em 31,9% e cirrose em 2,7%.

O objetivo do presente estudo é avaliar a função hepática e os fatores metabólicos preditivos de esteatose hepática de mulheres obesas jovens, observados pela USG.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudadas 132 mulheres obesas que procuraram o Ambulatório de Obesidade do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, espontaneamente, para tratamento da obesidade. A idade média destas pacientes foi de $35,0 \pm 8,1$ anos, variou de 15 a 53 anos e o IMC (peso/altura²) médio foi de $40 \pm 6,4$ kg/m², variou de 30,7 a 71,9 kg/m².

Estas obesas foram submetidas a USG hepática num ultra-sonógrafo, Sonoline SL2, Siemens, com um transdutor de 3,5 MHz, tendo sido avaliadas ou orientadas por um dos autores (DSN). Estas mulheres foram pareadas quanto a idade e IMC, e divididas em grupo 1 (n = 68), obesas com USG compatível com esteatose hepática e grupo 2 (n = 64), obesas com USG consideradas normais. As que apresentaram esteatose foi considerado de grau leve em 45%, moderado em 38% e severo em 17%. Todas eram assintomáticas, não tinham história de ingestão freqüente de álcool, nem de uso de medicação hepatotóxica. Qua-

tro do grupo 1 e duas do grupo 2 vinham em uso de anticoncepcional. A razão de ter sido selecionado apenas mulheres se deve ao fato do ambulatório ser predominantemente feminino.

O critério de diagnóstico de esteatose foi a presença de aumento difuso da ecogenicidade parenquimatosa ou "fígado brilhante", associado a uma textura hepática fina e maior atenuação da onda de ultrassom (13,14).

Em todas as pacientes foi colhida amostra sanguínea, antes de iniciar o tratamento, para dosagem de glicose no plasma pelo método da glicose-oxidase e níveis séricos de colesterol total, triglicérides, ácido úrico, testes de função hepática, aspartato aminotransferase (ASP) e alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina e gama-glutamil transpeptidase (gGT) determinados por métodos enzimáticos com kits comerciais da Weiner e leitura por autoanalisador Vitalab, da Merck.

Em 57% das pacientes do grupo 1 e em 14% do grupo 2 foram determinados a pesquisa de marcadores para hepatite B e C (AgHbs e anti-HCV) por método de elisa-imunoensaio.

Por razões éticas, a biópsia não foi indicada porque os pacientes eram assintomáticas e os testes de função de função hepática estavam normais ou apenas levemente aumentados.

Para a análise estatística, utilizou-se o programa Epi-info, versão 6.0. O teste "t", de Student, foi aplicado para variáveis contínuas e a análise de variância (Mann-Whitney e Kruskal-Wallis) para variáveis descontínuas. A diferença entre os grupos foi considerada significativa quando $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Os grupos eram semelhante quanto a idade, IMC e a relação cintura-quadril (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados clínicos e laboratoriais nas obesas estudadas.

	GRUPO I (n=68)	GRUPO II (n=64)	p
Idade (anos)	35,3 ± 7,2	34,7 ± 9,0	NS
IMC (kg/m ²)	40,5 ± 5,6	39,5 ± 7,1	NS
Cintura/quadril	0,84 ± 0,07	0,82 ± 0,07	NS
Glicemia jejum (mg%)	90,5 ± 21,2	86,1 ± 14,6	NS
Colesterol (mg%)	191 ± 49	182 ± 39	NS
HDL-colesterol (mg%)	45,7 ± 12,3	43,8 ± 11,3	NS
Triglicérides (mg%)	131 ± 49	111 ± 58	0,029
Acido úrico (mg%)	4,9 ± 1,5	4,3 ± 1,3	0,027
ASP (URF)	21,3 ± 9,7	19,0 ± 11,5	NS
ALT (URF)	21,9 ± 9,4	19,7 ± 9,4	NS
gGT (U/l)	41,3 ± 35,1	34,2 ± 24,0	NS

Os níveis glicêmicos foram semelhantes, entretanto seis obesas do grupo 1 e uma do grupo 2 eram diabéticas. Os níveis de colesterol total, HDL-colesterol foram similares, apenas os níveis de triglicérides e ácido úrico foram maiores no grupo de diabéticos.

Os testes de função hepática e gGT embora tendessem a valores mais altos no grupo com esteatose, esta diferença não foi significativa, $p > 0,05$ (Tabela 1). No grupo I, a ASP variou de 10 a 59 U e apenas duas pacientes tinham ASP maiores que os valores de referência, enquanto que a ALT variou de 8 a 49 U, todas dentro dos valores de referência.

Duas pacientes do grupo 1 apresentaram AgHbs positivo. Uma paciente do grupo 1 apresentou anti-HCV positivo.

DISCUSSÃO

A ultra-sonografia tem sido utilizada para avaliação de alterações estruturais no fígado e na vesícula biliar há algumas décadas. Para alguns pesquisadores, a USG é uma técnica bastante sensível para distinguir o fígado "normal" do "anormal", com a vantagem de não ser invasivo, ter baixo custo e ausência de radiação (11-15).

Ochs et al. (13) estudaram os achados ultra-sonográficos em 203 pacientes hospitalizados que também se submeteram a testes de função hepática, tomografia computadorizada e biópsia e encontraram um valor preditivo para um critério anormal isoladamente como cirrose, esteatose ou congestão cardíaca, entre 67 a 100%. Zwiebel et al. (14) sugeriram que a USG não é um bom método para diferenciar fígado gorduroso e fibrose hepática, mas tem um valor preditivo positivo de 67 a 100% e um valor preditivo negativo de 59 a 94%.

As divergências na frequência de esteatose entre os diversos estudos se deve a várias diferenças metodológicas tais como critério ultra-sonográfico incorreto, longo tempo (de semanas a meses) entre a biópsia hepática e a USG, o tipo de transdutor utilizado entre outras (14). A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RN) são outros métodos de imagem bastante úteis para excluir lesões tumorais em caso de suspeita de deposição gordurosa focal (16). Assim, é possível que a esteatose seja uma lesão precursora da esteatohepatite não alcoólica, daí a importância do diagnóstico precoce pelos métodos da imagem, uma vez que os testes de função hepática são menos sensíveis.

Na revisão da literatura não encontramos a frequência de alterações ultra-sonográficas hepáticas exclusivamente em obesos adultos. Franzese et al. (17)

em 75 crianças obesas italianas, observaram que 53% tinham imagem ultra-sonográfica hepática compatível com esteatose (24% severa, 42% moderada e 34% leve), similar à frequência que encontramos em adultos obesos (18). A frequência de imagem por tomografia computadorizada hepática sugestiva de esteatose hepática em indivíduos normais é de cerca de 10% (15).

A maioria dos trabalhos sobre a prevalência de esteatose hepática em obesos foram realizados em estudos retrospectivos de biópsias hepáticas de indivíduos submetidos à cirurgia de *bypass* gastrointestinal e tem variado de 59,7 a 98%. Nasrallah et al. (3) estudaram a morfologia de 242 biópsias hepáticas de obesos submetidos à cirurgia de *bypass* gástrico e encontraram esteatose em 59,7%, fibrose em 31,9% esteatohepatite não alcoólica em 8,7% e cirrose em 2,7%. Anderson e col. (6), em uma revisão de 1.515 biópsias de pacientes com obesidade mórbida da literatura, mostraram que o fígado gorduroso foi observado em 80% dos pacientes, infiltração portal em 33%, fibrose em 29% e cirrose hepática em 3%. Klain et al. (9) estudaram os achados histopatológicos de 100 obesos submetidos à cirurgia de *bypass* intestinal e foram observadas alterações em 98% dos pacientes variando de infiltração gordurosa leve a alteração semelhante a hepatite induzida por álcool (esteatohepatite não alcoólica), fibrose e cirrose. Eles observaram que a idade, o grau de obesidade, níveis de colesterol e triglicérides influenciam no aparecimento de mais de uma alteração hepática concomitante. Wanless e col. (10) estudaram as alterações histológicas hepáticas de indivíduos obesos submetidos à autópsia, comparada a um grupo de indivíduos não obesos, dos quais 21,2% eram também diabéticos, e observaram que esteatohepatite foi observado em 18,5% enquanto que nos indivíduos não obesos foi de 2,7%. Galambos e col. (19) mostraram, em 212 pacientes obesos submetidos à biópsia hepática, a presença de hepatite biliar ou portal em 33,7%. Resultado semelhante foi observado por Silverman et al. (20) em biópsia hepática de 100 pacientes obesos mórbidos (46% não diabéticos, 23% com intolerância à glicose e 48,4% diabéticos cuja frequência de esteatohepatite foi de 32,6% e 26,1%, e 48,4% respectivamente). As diferenças nos resultados entre os diversos estudos podem estar relacionadas à seleção dos pacientes e à metodologia usada nesses estudos (6): alguns deles usaram biópsia hepática obtidas em cirurgia de *bypass* jejuno-ileal ou gástrico (3,5,7,8,10,12) e em outros estudos de autópsia (10); alguns pacientes foram incluídos apenas por causa de hepatomegalia ou testes hepáticos anormais (4,13) e alguns estudos incluíram pacientes diabéticos (3,10) e

outros não. Estudos em relação ao tipo de obesidade sugerem que a obesidade andróide está relacionada a maior prevalência de esteatose (21).

A esteatose hepática é clinicamente silenciosa e na maioria dos estudos não há correlação entre as alterações bioquímicas e o grau de esteatose, mas pode cursar com elevação dos testes de função hepática (3,4,7,11,19,22-24). A importância do diagnóstico precoce desta condição é que, em obesos, ela pode evoluir para esteatohepatite, fibrose e cirrose, especialmente nos pacientes que tem dois ou mais fatores de risco, como obesidade, diabetes, dislipidemia, drogas hepatotóxicas, alcoolismo, hepatite viral (10,27), entre outros. Diversos autores têm dado cada vez mais importância a esteatohepatite não alcoólica observada em indivíduos obesos (3,6,9,10,19,20,22-24). Nem a USG, nem a TC ou RN são capazes de diferenciar a esteatohepatite não alcoólica da esteatose não inflamatória (11). Estudos em que obesos com esteatohepatite foram seguidos por até 21 anos, mostraram que 8 a 17% destes pacientes progridem para cirrose (9,25-27). Assim, é importante na avaliação do indivíduo obeso, diabético ou não, incluir os testes de função hepática e a ultra-sonografia e naqueles casos suspeitos de doença hepática, indicar a biópsia.

Os teste de função hepática, fosfatase alcalina e gama-glutamil transpeptidase dos grupos estudados foram semelhantes. Pode ocorrer discreta elevação das aminotransferases (10,19,21-24), mas quando as mesmas estão elevadas (4 vezes os valores normais) não é possível diferenciar a esteatose da esteatohepatite não alcoólica ou da cirrose, nem avaliar o grau de agressão hepática quando então está indicado a biópsia hepática. A relação ALT/ASP positiva é um dos critérios que sugere esteatohepatite não alcoólica na ausência de cirrose. Já na hepatite alcoólica predomina ASP elevada. Na esteatohepatite não alcoólica a fosfatase alcalina pode estar elevada em até 2 vezes o valor limite, a albumina, tempo de protrombina e bilirrubina são normais. A esteatohepatite não alcoólica pode ser precipitada por perda muito rápida de peso. Pode evoluir para fibrose em cerca de 50% e para cirrose em 8 a 17% (22-24).

Anderson et al. (7) estudaram as alterações morfológicas e bioquímicas em 61 obesos mórbidos e observaram diminuição da albumina sérica, aumento da fosfatase alcalina, lactato de hidrogenase e ALT comparados a não obesos. Não evidenciaram relação entre o grau de metamorfose gordurosa com a severidade ou tipo de alteração. A elevação da gGT tem correlação com o aumento da gordura hepática mas este exame é inespecífico (27).

No presente estudo, o grupo de obesas com esteatose apresentou mais alterações metabólicas, ou seja, maiores níveis de triglicérides e de ácido úrico. A hipertrigliceridemia, a hipercolesterolemia ou ambas, são também fatores de risco para esteatohepatite não alcoólica, difícil de diferenciar da própria obesidade (4) e ocorre em 20 a 81% dos pacientes (24). É possível que esteja relacionado ao maior fluxo de ácidos graxos para o fígado (10). O diabetes mellitus do tipo 2 é também um fator de risco para esteatose e para esteatohepatite. A frequência de diabetes em pacientes esteatohepatite não alcoólica varia de 34 a 75% (24) e que pode estar relacionado ao hiperinsulinismo (20,28). Manes et al. (3) estudaram 166 obesos mórbidos e observaram associação entre as alterações metabólicas e a idade, grau de obesidade e hiperuricemia. A gota tem sido referida como uma causa da esteatose mas não se sabe se seria decorrente da coexistência da obesidade e diabetes.

Concluindo, nossos dados sugerem que nas mulheres obesas com alteração compatível com esteatose na USG apresenta mais alterações metabólicas do que as obesas sem esteatose. O diagnóstico precoce por meio de imagem e o acompanhamento com os testes de função hepática estão indicados.

REFERÊNCIAS

1. Bray GA. Complications of obesity. *Ann Intern Med* 1994;1052-62.
2. Kral JG. Morbid obesity and related health risks. *Ann Intern Med* 1985;103:1043-7.
3. Manes JL, Taylor HB, Starklott GB. Relationship between hepatic morphology and clinical and biochemical findings in morbidly obese patients. *J Clin Pathol* 1973;26:776-83.
4. Adler M, Schattner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979;67:811-6.
5. Nasrallah SM, Wills CE, Galambos JT. Hepatic morphology in obesity. *Dig Dis Sci* 1981; 26:325-7.
6. Anderson T, Gluud C. Liver morphology in morbid obesity: a literature study. *Int J Obes* 1984;8:97-106.
7. Anderson T, Christoffersen P, Gluud. The liver in consecutive patients with morbid obesity: a clinical, morphological and biochemical study. *Int J Obes* 1984;8:107-15.
8. Braillon A, Capron JP, Hervé MA, De Soff C, Quenum C. Liver in Obesity. *Gut* 1985;26:133-9.
9. Klain J, Fraser D, Goldstein J, Peiser J et al. Liver histology abnormalities in the morbidly obese. *Hepatology* 1989;10:873-6.
10. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity - an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-10.
11. Foster KJ, Dewbury KC et al. The accuracy of ultrasound in detection of fatty infiltration of the liver. *Br J Radiol* 1980;53:440-2.

12. Joseph AEA, Saverymattu SH, Al-Sam S, Cook MG, Maxwell DJ. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. **Clin Radiology** 1991;43:26-31.
13. Ochs A, Rottler RM, Scholmerich J. Clinical relevance of abnormal liver finding with ultrasound. **Hepatogastroenterology** 1994;41:9-15.
14. Zwiebel WJ. Sonographic diagnosis of diffuse liver disease. **Seminars in Ultrasound, CT and MRI** 1995;16:8-15.
15. El-Hassan AY, Ibrahim EM et al. Fatty infiltration of the liver. Analysis of prevalence, radiological and clinical features and influence on patient management. **Br J Radiol** 1992;65:774.
16. Rotsky NM, Fleishaker. CT and MRI of diffuse liver disease. **Seminars in Ultrasound, CT and MRI** 1995;16:16-33.
17. Franzese A, Vajro P, Argenziano A et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. **Dig Dis Sci** 1997;42:1428-32.
18. Angeli DS, Araújo LMB, Nunes DS, Ferraz LR. Frequência de esteatose hepática em obesas mórbidas e não mórbidas diagnosticadas por método de imagem. Poster apresentado no I Congresso de Endocrinologia da Língua Portuguesa, publicado no Resumo do Congresso.
19. Galambos JT, Wills CE. Relationship between 505 paired liver tests and biopsies in 242 obese patients. **Gastroenterology** 1978;74:1191.
20. Silverman JF, O'Brien KF, Long S et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. **Am J Gastroent** 1990;85:1349-55.
21. Kral JG, Schaffner F, Pierson RN Jr et al. Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. **Metab Clin Exp** 1993;42:548.
22. Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Non alcoholic steatohepatitis. **Med Clin North Am** 1994;80:1147-66.
23. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Non alcoholic steatohepatites: an expanded clinical. **Gastroenterology** 1994;107:1103-9.
24. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Non alcoholic steatohepatitis. **Ann Intern Med** 1997;126:137-45.
25. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of non alcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up 21 years. **Hepatology** 1990;11:74.
26. Leec RG. Non alcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. **Hum Path** 1989;20:594-8.
27. Ikai E, Honda R, Yamada Y. Serum gamma-glutamyl transpeptidase level and blood pressure in nondrinkers: a possible pathogenetic role of fatty liver in obesity related hypertension. **J Hum Hypert** 1994;8:95.
28. Ikai E, Ishizaki M, Suzuki Y et al. Association between hepatic steatosis, insulin resistance and hyperinsulinism as related to hypertension in alcohol consumers and obese people. **J Hum Hypert** 1995;9:101.

Endereço para correspondência:

Leila M B Araújo
Av. Sete de Setembro 2417, apt.601
40080-003 Salvador, BA.
Fax: 55 71 336-4762
E-mail: lmba@ufba.br