

ESTEATOSIS HEPÁTICA EN LA INFANCIA

L. Peña Quintana

*Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias.
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.*

La esteatosis hepática es denominada en la actualidad como “hígado graso no alcohólico” (NAFLD) y engloba a la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), que fue referida por primera vez en pacientes adultos en 1980 por J. Ludwig et al.⁽¹⁾, patólogo de la Clínica Mayo que describió una condición clínico-patológica en la que los hallazgos histológicos correspondían a una hepatitis alcohólica; pero sin el consumo de alcohol. De esta forma dentro del término NAFLD se encuentran la esteatosis simple, la NASH con varios grados de fibrosis y la cirrosis.

En la infancia la primera descripción se remonta a 1983 por J.R. Moran et al.⁽²⁾.

Para considerar NAFLD es imprescindible descartar el consumo habitual de alcohol. Esta problemática de menos importancia en la infancia hay que tenerla en cuenta en adolescentes dados los cambios sociales de los últimos tiempos. Se considera que el consumo de más de 14 unidades de alcohol por semana induce esteatosis hepática⁽³⁾.

PREVALENCIA

Es difícil conocer la prevalencia de NAFLD en la población general infantil. La mayoría de los estudios la refieren en relación con la obesidad mediante ecografía hepática o elevación de las cifras de ALT, ya que más del 85% de los pacientes con NAFLD son obesos.

En un estudio de 819 escolares del norte de Japón encuentran una prevalencia del 2,6% de NAFLD por ecografía, con una relación clara con el Índice de Masa Corporal (IMC)⁽⁴⁾.

En niños con obesidad la prevalencia se halla al menos entre el 10 al 25% (4, 5, 6) y en otros estudios del 52,8%⁽⁷⁾ al 77%⁽⁸⁾, siendo más frecuente en USA en pacientes de origen hispanico^(6,9).

En un estudio realizado en nuestro medio la prevalencia se encontró en el 18% de los niños obesos, detectados por ecografía⁽¹⁰⁾.

En todas las series pediátricas publicadas NAFLD/NASH es más frecuente en varones que en mujeres, con una edad media al diagnóstico entre 11-13 años de edad.

Claramente el NAFLD ha aumentado en todos los países desarrollados siendo probablemente la primera causa de hepatopatía crónica en pre-adolescentes y adolescentes, debido principalmente a la obesidad⁽¹¹⁾. Este hecho viene condicionado por los cambios culturales de las últimas décadas debido a dietas más energéticas, con mayor consumo de sal y azúcares refinados y con menor actividad física⁽¹²⁾.

PATOGENIA

La patogénesis de NAFLD/NASH está siendo estudiada mediante ensayos en humanos y en modelos animales.

La hipótesis más aceptada en la actualidad en la patogénesis del NAFLD fue propuesta por CP Day y OF James en 1998⁽¹³⁾ y se basa en la acumulación de grasa (“primer impacto”) en el hígado, que predispone a la presencia de un “segundo impacto” que condiciona daño hepático en forma de inflamación y fibrosis.

El principal componente en el primer impacto sería la resistencia periférica a la insulina (RI) y en el segundo impacto el estrés oxidativo que produce peroxidación lipídica y la activación de determinadas citoquinas, hormonas y neurotransmisores que regulan la actividad biológica de TNF- α y otras citoquinas proinflamatorias (Th-1). Aunque la necroinflamación hepática es necesaria, no es suficiente para la progresión a cirrosis estando involucrados factores como la leptina y noradrenalina que regula la actividad de citoquinas profibrogénicas como IL-10 y TGF- β ⁽¹⁴⁾.

Posteriormente el mismo CP Day⁽¹⁵⁾ refiere el papel fundamental que juegan los ácidos grasos libres (AGL) en la patogenia del NAFLD. Cuando los AGL penetran en el hepatocito, tras ser conducidos por la albúmina plasmática a partir de los triglicéridos de los adipocitos, son oxidados en la mitocondria y en menor medida en los peroxisomas, según la longitud de la cadena, para producir energía o resintetizados y transportados de nuevo a los adipocitos en forma de VLDL. De otra parte los hepatocitos son también capaces de sintetizar AGL cuando hay un exceso de aporte dietético de carbohidratos. En determinadas circunstancias como la obesi-

Tabla I. Diferencias histológicas entre NASH pediátrica y en adultos

	<i>NASH Pediátrica</i>	<i>NASH adultos</i>
Esteatosis	Marcada	Menos pronunciada
Inflamación	Más común portal	Más común lobular
Balonización	Rara	Frecuente
Fibrosis	Más común portal	Más común lobular
Cirrosis	Infrecuente	Más frecuente

dad o la inanición aguda que conllevan un aumento de aporte de AGL para los hepatocitos, en situaciones de incremento de producción de AGL por los hepatocitos como nutrición parenteral con exceso de aporte de carbohidratos, exceso de carbohidratos en la dieta o diabetes, en los trastornos de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos o en las alteraciones de la unión de triglicéridos a VLDL se produce esteatosis hepática. Los AGL están claramente implicados en la producción de estrés oxidativo en los hepatocitos, ya que al aumentar su β -oxidación mitocondrial y peroxosomal puede incrementar la generación de radicales libres y subsecuentemente inducir la peroxidación lipídica.

En el NAFLD la β -oxidación permanece intacta ya que en ayunas estos pacientes presentan niveles elevados de β -OH butirato⁽¹⁶⁾ y en los errores innatos de la oxidación de los ácidos grasos se desarrolla esteatosis hepática pero sin progresión a NASH, sugiriéndose que es necesaria esta vía para la producción de fibrosis⁽¹⁷⁾.

Por otra parte la mayoría de los pacientes con NAFLD se asocian a obesidad, con predominio de adiposidad central⁽¹⁸⁾, hiperinsulinismo, RI e hipertrigliceridemia, componentes todos del síndrome metabólico^(19,20). De esta forma hoy se considera al NAFLD como la manifestación hepática de este síndrome^(21,22), donde se incluye además la diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial, relacionados claramente con la obesidad^(23,24).

Un reciente estudio en pacientes pediátricos biopsiados en el que se realizan análisis multivariante, sólo relaciona al Índice de Masa Corporal (IMC) > 26,3 como el único predictor independiente de fibrosis⁽²⁵⁾. El incremento de AGL al hígado lleva a la esteatosis y puede contribuir a la RI, que favorece el desarrollo de estrés oxidativo. La resistencia hepática a la insulina con un incremento de la esteatosis hepática puede ser un mecanismo por el cual el hígado se protege a sí mismo de un continuo alargamiento, supliéndolo a expensas de una alteración de la producción hepática de glucosa.

Más recientemente se ha referido un papel relevante en su patogénesis a la adiponectina, que se encuentra inversamente relacionada sus niveles plasmáticos con la aparición de NAFLD en niños obesos^(26,27) probablemente en relación a una reducción de la expresión hepática de la misma y de su receptor adipoR11⁽²⁸⁾, reciente-

mente clonado, de tal forma que niveles menores de adiponectina se asocia con fenómenos necroinflamatorios más severos pudiendo contribuir al desarrollo de NASH⁽²⁹⁾. Estos estudios sugieren un papel protector de la adiponectina en la aparición de NAFLD/NASH y sin relación con la resistencia.

Sin embargo, otros factores (endotoxinas bacterianas intestinales, otras hormonas y neurotransmisores...) así como una predisposición genética (genes que influyen la severidad de la esteatosis, la oxidación de ácidos grasos, la magnitud del estrés oxidativo y la cantidad o efectos del TNF α) parecen estar implicados en la patogenia del NAFLD y de NASH, ya que solo determinados individuos presentan NASH en igualdad de condiciones dietéticas y de estilo de vida.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los hallazgos histológicos en niños con NAFLD difieren de los adultos, incluyendo esteatosis predominantemente macrovesicular, inflamación lobular o portal, fibrosis portal o pericelular y balonización de los hepatocitos (Tabla I)⁽³⁰⁾.

En 1999 Brunt et al.^(31,32) establecieron para NASH un score con grados de actividad necroinflamatoria y estándares para la extensión de la fibrosis con o sin remodelación de la arquitectura. En 2005 "the Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network"⁽³³⁾ proponen y validan un nuevo score de actividad de NAFLD (NAS) tanto para adultos como para niños que comprende todo el espectro de lesiones de NAFLD y que incluye 14 caracteres histológicos, de forma que los pacientes con NAS \geq 5 se corresponden con NASH y con scores < 3 como "no NASH".

Concomitantemente con este estudio Schwichmmer et al.⁽³⁴⁾ publican una serie de 100 pacientes pediátricos con NAFLD diferenciando dos tipos de lesiones histológicas en NASH: la tipo 1 caracterizada por esteatosis, balonización hepatocitaria y fibrosis perisinusoidal (similar a NASH en adultos); y la tipo 2, caracterizada por esteatosis, inflamación portal y fibrosis portal (Tabla II). Esteatosis simple la presentaban el 16% de los sujetos, fibrosis avanzada el 8%; NASH tipo 1 el 17% (siendo más frecuente en niños de ambos sexos blancos) y NASH tipo 2 el 51% (siendo más frecuente en varones que en

Tabla II. Tipos de NASH en la edad pediátrica⁽³⁴⁾

	Tipo 1		Tipo 2			
Balonización	+	+	-	-	-	-
Fibrosis perisinusoidal	-	+	+	-	-	-
Esteatosis	+	+	+	+	+	+
Inflamación portal	-	-	-	+	+	-
Fibrosis portal	-	-	-	-	+	+

(+) presente; (-) ausente.

mujeres y en pacientes de origen asiático, nativos norteamericanos e hispánicos).

CLÍNICA

La experiencia clínica en niños y adolescentes con NAFLD es limitada.

La forma de presentación más habitual de NAFLD en la infancia y adolescencia es un paciente predominantemente del sexo masculino, con obesidad, con elevación mayor de ALT que de AST (si las hubiera), hipertrigliceridemia, *Acantosis nigricans* y ausencia de síntomas, al que se le ha diagnosticado la enfermedad por *screening* y/o realización de ecografía abdominal.

Aunque la mayoría permanecen asintomáticos algunos pueden manifestar síntomas en forma de dolor abdominal difuso o en cuadrante superior derecho (en ocasiones asociado a litiasis biliar), astenia o malestar^(35,36).

Un signo característico en gran parte de ellos es la presencia de *Acantosis nigricans*, que es un marcador de hiperinsulinismo. En pocos pacientes se detecta hepatomegalia, en muchas ocasiones difícil de apreciar por palpación o percusión debido al exceso de grasa, debiéndose monitorizar la tensión arterial y la presencia de apneas obstructivas del sueño ya que son un riesgo de inducir esteatohepatitis independientemente del peso corporal, ya que induce isquemia hepática y resistencia a la insulina⁽³⁷⁾.

DIAGNÓSTICO

Una proporción importante de niños y adolescentes con NAFLD pueden presentar cifras normales de transaminasas⁽¹⁰⁾.

En las series pediátricas publicadas con biopsias hepáticas, en NASH los valores de ALT varían entre 100 a 200 UI y los de AST entre 60 y 100 UI y como en adultos el ratio ALT/AST es normalmente > 1 (en hepatitis alcohólica es < 1), con un rango entre 1,5 a 1,7⁽³⁸⁾. En el estudio de Fishbein M et al.⁽³⁹⁾ la elevación de las cifras de transaminasas se relacionan con los casos más severos de NAFLD, diagnosticados con resonancia nuclear magnética y sin biopsia hepática. Aproximadamente un 25% tienen elevación de las cifras de GGT y de fosfatasas alcalinas, siendo normales las cifras de bilirrubina.

Debería realizarse niveles de triglicéridos e IR (mediante HOMA/QUICKI), generalmente elevados. Es posible que los niveles sanguíneos de adiponectina junto con la medida de la IR nos podrían ayudar a dilucidar qué pacientes presentan mayor riesgo de evolución a NASH.

Como métodos de imagen la ecografía abdominal es el más usado donde se demuestra un aumento de la ecogenicidad de forma difusa y homogénea. Sin embargo, solo detecta esteatosis hepática si es mayor del 33% de los hepatocitos.

Otros métodos diagnósticos de imagen son la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y la Resonancia Nuclear Magnética (RNM), esta última de mayor precisión para la detección de la entidad^(40,41).

Sin embargo, ninguno de estos métodos son capaces de distinguir entre esteatosis simple y NASH.

El *gold standard* para distinguir la esteatosis simple de NASH es la biopsia hepática^(42,43). De una parte confirma el diagnóstico, establece la severidad de la esteatosis si la hubiera y la posible presencia de NASH con sus diferentes grados de fibrosis o cirrosis y de otra parte excluiría otras entidades que inducen esteatosis hepática.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque claramente la gran mayoría de los niños con NAFLD en la actualidad y en países desarrollados son secundarios a la obesidad, su diagnóstico es por exclusión. Se deben descartar otras etiologías, donde se incluyen causas nutricionales, infecciosas, metabólicas, y tóxico-medicamentosas. En la infancia es fundamental evaluar posibles causas metabólicas donde incluimos, entre otras, la Enfermedad de Wilson, los trastornos de la β -oxidación de los ácidos grasos, la fibrosis quística y el déficit de α 1-antitripsina, así como otras causas de hepatopatía crónica como los virus C y B, la hepatitis autoinmune y las tóxico-medicamentosas incluyendo la ingesta de alcohol en adolescentes (Tabla III). En los niños menores de 6 años de edad deben ser excluidos con exactitud los errores innatos del metabolismo.

En la tabla IV se especifican las exploraciones complementarias sugeridas para realizar el diagnóstico diferencial.

Los errores innatos de la beta-oxidación se suelen presentar en edades más tempranas de la vida, la presentación clínica y el laboratorio nos hace sospechar estas entidades y generalmente la esteatosis hepática suele ser más microvesicular que macrovesicular a diferencia de NAFLD.

NASH es por definición un diagnóstico histológico.

HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

Los pacientes con esteatosis simple presentan un curso clínico benigno sin progresión histológica⁽⁴⁴⁾.

Tabla III. Causas de esteatosis hepática

<i>Nutricionales/generales</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad • Malnutrición proteico-energética (kwashiorkor) • Nutrición parenteral total • Síndrome de Mauriac • Enfermedad celíaca • Enfermedad inflamatoria intestinal • Enfermedad aguda sistémica: deshidratación, infección severa • Inanición aguda • Síndrome nefrótico • Bypass yeyuno-ileal • Hepatitis autoinmune • Trasplante hepático 	
<i>Infecciosas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis C 	
<i>Metabólicas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Galactosemia • Fructosemia • Glucogenosis (tipo I, VI) • Tirosinemia tipo I • Abetalipoproteinemia • Sialidosis, mannosidosis, fucosidosis • Homocistinuria • Abeta o hipobetalipoproteinemia • Enfermedad de Refsum • Enfermedad de Tangier • Hiperlipoproteinemias familiar • Trastornos de la β-oxidación de los ácidos grasos • Lipodistrofias • Enfermedad de Wolman • Enfermedad granulomatosa crónica • Déficit de α1-antitripsina • Enfermedad de Wilson • Fibrosis quística • Enfermedad de Weber-Christian • Síndrome de Schwachman • Trastornos del ciclo de la urea • Porfiria cutánea tarda 	
<i>Tóxico/medicamentosa</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Valproato • Prednisona • Estilbesterol • Perhexilina • Metotrexate • Tetraciclina • Aminodarona 	<ul style="list-style-type: none"> • L-asparaginasa • Vitamina A • Tamoxifen • Zidovudina y tratamiento anti-HIV • Etanol • Éxtasis

Sin embargo, los pacientes con NASH pueden progresar a cirrosis⁽⁴⁵⁾. Aunque esta condición es rara en niños y adolescentes, se han descrito casos en esta etapa de la vida⁽⁴⁶⁾.

Varios estudios han demostrado que la obesidad y la diabetes son más prevalentes en pacientes con cirrosis criptogenética⁽¹⁷⁾.

La evolución a hepatocarcinoma en adultos no ha sido descrita en la actualidad en pacientes pediátricos.

Tabla IV. Exploraciones complementarias en NAFLD/NASH⁽³⁾

- Hemograma, bioquímica, lipidograma, test de función hepática
- Lactato y piruvato sérico
- Cupremia, ceruloplasmina y cupruria de 24 horas
- Serología VHB y VHC
- Electrolitos en sudor
- α 1-antitripsina y fenotipo
- Ácidos grasos plasmáticos y acilcarnitinas
- Metabolitos esteroideos urinarios
- Test de tolerancia a la glucosa
- Hiperinsulinemia (HOMA/QUICKI)
- Test específicos sugeridos por la historia y examen físico
- Biopsia hepática
- Investigaciones específicas si sospecha de metabolopatías

Estudios en adultos con NASH⁽⁴⁷⁾ tras un período de seguimiento de 10 años el 21% presentaban cirrosis en los pacientes con grado 3 y 28% con grado 4. Otros estudios también en adultos refieren tras seguimiento entre 1 a 7 años no progresión histológica en la mitad de los pacientes y progresión histológica en la otra mitad con evolución a cirrosis en el 8-17% de los casos⁽⁴⁸⁾.

TRATAMIENTO

En la actualidad no existe consenso sobre el tratamiento en NAFLD/NASH.

Básicamente consistirá en evitar el consumo de alcohol, reducir la grasa hepática y el estrés oxidativo para prevenir el desarrollo de fibrosis, que podría conllevar cirrosis e hipertensión portal⁽⁴⁹⁾.

El tratamiento para la reducción de peso y de la grasa hepatocitaria consistirá fundamentalmente en una dieta con bajo índice glicémico (disminución de sacarosa, azúcares refinados,...) para evitar la hiperglucemia posprandial y en el aumento del ejercicio físico preferentemente aeróbico, que disminuye la hiperinsulinemia. Una disminución del 5% de peso en los primeros 3 meses normaliza las cifras de transaminasas⁽³⁶⁾.

Para evitar el daño oxidativo se han usado varios fármacos. El ácido ursodeoxicólico a dosis de 10-15 mg/kg/día, como estabilizador de membrana y efecto citoprotector no ha resultado efectivo en pacientes pediátricos⁽⁵⁰⁾. En adultos se han ensayado antioxidantes como la betaína a dosis de 20 g/día⁽⁵¹⁾, la N-aceticisteína⁽⁵²⁾ y una mezcla de lecitina, vitamina C, bajas dosis de vitamina E, beta-caroteno, selenio y complejo vitamínico B⁽⁵³⁾ en estudios piloto con disminución de las transaminasas y mejoría de las lesiones histológicas; aunque se precisan más ensayos. La vitamina E, otro potente antioxidante, se ha utilizado en varios ensayos a dosis de 400-1.200 UI/día entre 2 y 4 meses^(54,55), con disminución de las cifras de transaminasas, pudiéndose con-

siderar en la actualidad una alternativa terapéutica eficaz en pacientes que no siguen el tratamiento dietético⁽⁵⁵⁾.

Por último la metformina (500 mg 2 veces al día durante 6 meses) reduce la hiperinsulinemia y disminuye la resistencia hepática a la insulina, habiéndose usado en niños⁽⁵⁶⁾ con buenos resultados reduciendo los niveles de ALT y la esteatosis hepática. También se han ensayado otros agentes antiinsulínicos como rosiglitazona y pioglitazona⁽⁵⁷⁾.

El trasplante hepático representa menos del 1% de los casos en la infancia. La enfermedad puede recurrir después del trasplante hepático. Los donantes cadáveres de hígado con una esteatosis superior al 40% no son usados de forma rutinaria, ya que poseen una pobre función en el huésped⁽¹⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-8.
2. Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 374-7.
3. Marion AW, Baker AJ, Dhawan A. Fatty liver disease in children. *Arch Dis Child* 2004; 89: 648-52.
4. Tominaga K, Kurata JH, Chen K, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, Kusano Y. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 2002-9.
5. Tazawa Y, Noguchi H, Nishinomiya F, Takada G. Effect of weight changes on serum transaminase activities in obese children. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 210-4.
6. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavigne JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: 561-5.
7. 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.
8. Chan DF, Li AM, Chu WC, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1257-63.
9. Quiros-Tejeira RE, Rivera CA, Ziba TT, Mehta N, Smith CW, Butte NF. Risk for nonalcoholic fatty liver disease in Hispanic youth with BMI > or =95th percentile. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 228-36.
10. Peña-Quintana L, Colino E, Montedeoca N, González D, Aguiar IA, Saavedra P, et al. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 686-7.
11. Serra Majem L, Ribas Barba L, Aranceta Bartrina J, Pérez Rodríguez C, Saavedra Santana P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 725-32.
12. Serra Majem L, Ribas L, Pérez Rodrigo C, García Closas R, Peña Quintana L, Aranceta J. Determinants of Nutrient Intake among Children and Adolescents: Results from the enKid Study. *Ann Nutr Metab* 2002; 46: 31-8.
13. Day C, James O. Steatohepatitis: a tale of two hits? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-5.
14. Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, Yang SQ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 303-6.
15. Day CP. Pathogenesis of steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002; 16: 663-78.
16. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183-92.
17. Nanda K. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 613-8.
18. Fishbein MH, Mogren C, Gleason T, Stevens WR. Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 83-8.
19. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld 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. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-74.
21. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844-50.
22. Park HS, Han JH, Choi KM, Kim SM. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1046-51.
23. Colino E, Peña L, Ramos JC, Saavedra P, Quintana P. Insulin resistance syndrome in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39 (Suppl 1): 76-7.
24. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child* 2005; 90: 10-4.
25. Iacobellis A, Marcellini M, Andriulli A, et al. V. Non invasive evaluation of liver fibrosis in paediatric patients with nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7821-5.
26. Zou CC, Liang L, Hong F, Fu JF, Zhao ZY. Serum adiponectin, resistin levels and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Endocr J* 2005; 52: 519-24.
27. Louthan MV, Barve S, McClain CJ, Joshi-Barve S. Decreased serum adiponectin: an early event in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2005; 147: 835-8.
28. Kaser S, Moschen A, Cayon A, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 117-21.
29. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 46-54.
30. Hubscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology* 2006; 49: 450-65.
31. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a pro-

- posal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2467-74.
32. Brunt E. Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 3-16.
 33. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-21.
 34. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R et als. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 641-9.
 35. Sathya P, Steven M, Álvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 593-600.
 36. Roberts E. Nonalcoholic steatohepatitis in children. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 253-9.
 37. Tanne F, Gagnadoux F, Chazouilleres O, et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology* 2005; 41: 1290-6.
 38. Wieckowska A, Feldstein AE. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 636-41.
 39. Fishbein MH, Miner M, Mogren C, Chalckson 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: 54-61.
 40. Duman DG, Celikel C, Tuney D, Imeryuz N, Avsar E, Tozun N. Computed tomography in nonalcoholic fatty liver disease: a useful tool for hepatosteatosis assessment? *Dig Dis Sci* 2006; 51: 346-51.
 41. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 619-25.
 42. Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obesity Reviews* 2004; 5: 27-42.
 43. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 539-43.
 44. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, et al. F. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004; 53: 750-5.
 45. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43 (Suppl 1): S99-S112.
 46. Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgerald JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2460-2.
 47. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-9.
 48. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
 49. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 413-27.
 50. Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr* 2000; 136: 739-43.
 51. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2711-7.
 52. Gulbahar O, Karasu ZA, Ersoz G. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine [abstracts] *Gastroenterology* 2000; 118: 973.
 53. Fu CS, Esrazón K, Alshak NS. Dietary lecithin, antioxidant, and vitamin B complex (LAB) decrease hepatic steatosis on patients with non-alcoholic steatohepatitis [abstracts] *Gastroenterology* 1998; 114: A1243.
 54. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000; 136: 734-8.
 55. Vajro P, Mandato C, Franzese A, Ciccimarra E, Lucariello S, Savoia M, et al. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 48-55.
 56. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 871-9.
 57. Harrison SA, Di Bisceglie AM. Advances in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Drugs* 2003; 63: 2379-94.