

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMERICAS**

CARRERA DE MEDICINA

**PREVALENCIA DE LA ESTEATOSIS
HEPÁTICA NO-ALCOHOLICA Y LA ESTEATO-
HEPATITIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES
CON SOBREPESO Y OBESIDAD**

MINOR FABIÁN ROJAS ESPINOZA

STEPHANIE ROCÍO MARCHENA ROJAS

SAN JOSÉ DE COSTA RICA, ABRIL DE 2017.

CONTENIDO

CAPITULO I: INTRODUCCION	Pág.
Planteamiento del problema	4
Pregunta	6
Objetivos	6
Objetivo general	6
Objetivos específicos	6
Justificación	7
CAPITULO II: MARCO DE REFERENCIA	12
Introducción	12
Presentación clínica de la Esteatosis Hepática No-Alcohólica en pediatría (NAFLD).	14
NAFLD y Obesidad.	17
Complicaciones Hepáticas de NAFLD.	20
Fibrosis.	21
Cirrosis.	22
Carcinoma hepatocelular.	23
Complicaciones Extra hepáticas de la NAFLD.	24
Enfermedad cardiovascular.	25
Resistencia a la Insulina y Diabetes Mellitus Tipo 2.	27
Otros trastornos endocrinos.	29
Haciendo el Diagnóstico.	30
CAPITULO III: MARCO METODOLOGICO	35
Método (Criterios de inclusión – exclusión)	

Fuentes de información	
Variables	
CAPITULO IV: RESULTADOS	38
CAPITULO V: ANALISIS	53
CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	56
BIBLIOGRAFIA	57
ANEXOS	
Anexo # 1: Encuesta Nacional de Nutrición 2008 - 2009	
Anexo # 1: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Escolar 2002	

CAPITULO I: Introducción.

Planteamiento del problema:

La prevalencia del sobrepeso y la obesidad en la infancia y la adolescencia se ha incrementado durante la últimas dos décadas llegando a cifras alarmantes y constituyendo uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial.

El incremento en la prevalencia de obesidad en niños es particularmente alarmante porque las enfermedades relacionadas con la obesidad en adultos, rara vez diagnosticadas en niños en el pasado, incluida la Apnea del sueño relacionada con la obesidad, la Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), el Síndrome Metabólico, las NAFLD y NASH han incrementado su diagnóstico en pacientes pediátricos llevando a un inicio más temprano de condiciones terminales como la insuficiencia renal crónica, eventos cardiovasculares e insuficiencia hepática.

Su prevalencia estimada varía en función de la población y la metodología para identificarla, siendo el estándar de oro la histología hepática. El estudio SCALE, utilizando histología hepática estimó su prevalencia en 9.6 % en la población pediátrica y 38 % en niños obesos. El incremento de la edad, el peso, el género masculino, la etnia hispana fueron individualmente predictivos positivos en este estudio.

Otros estudios utilizando metodologías menos precisas como la determinación sanguínea de Alanina Aminotransferasa (ALT) y Ultrasonografía para establecer la prevalencia de NAFLD han reportado una muy amplia prevalencia variable según la población estudiada.

La obesidad ha sido el factor de mayor significancia para el desarrollo de la NAFLD. Numerosos estudios han demostrado una correlación directa entre NAFLD y el Índice de Masa Corporal (IMC) con mayor carga cuanto mayor la obesidad.

Pregunta:

- ✓ ¿Se debe efectuar el tamizaje NAFLD y NASH en los niños con sobrepeso y obesidad?
- ✓ ¿Cuáles son las características de los niños con Sobrepeso y Obesidad que los ponen en riesgo de presentar NAFLD y NAASH?
- ✓ ¿Cuál es la metodología idónea para efectuar ese tamizaje?

Objetivo general:

El Objetivo general del presente trabajo estimar la prevalencia de la Esteatosis Hepática No Alcohólica y la Esteato Hepatitis No Alcohólica (NAFLD y NASH respectivamente por sus siglas en inglés) en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad en las diferentes poblaciones en que ha sido reportada.

Objetivos específicos:

1. Estimar la prevalencia NAFLD y NASH en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad en las diferentes poblaciones en que ha sido reportada.
2. Identificar los factores de riesgo que conducen a NFALD y NASH
3. Identificar la metodología de tamizaje y diagnóstico para la detección temprana de NAFLD y NASH.
4. Llamar la atención sobre la importancia de la identificación de factores de riesgo que conducen al NAFLD y NASH.

Justificación:

La prevalencia del sobrepeso y la obesidad en la infancia y la adolescencia se ha incrementado durante la últimas dos décadas llegando a cifras alarmantes y constituyendo uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial y se ha descrito además que algunas minorías étnicas, especialmente Afro Americanos, hispanos y algunos grupos de Indios Americanos tienen un mayor riesgo de desarrollar sobrepeso y obesidad.

Dado que la obesidad tiende a continuar en la adultez, especialmente en para la obesidad de mayor grado y en adolescentes mayores, la prevención y las estrategias de intervención debe iniciarse a la menor edad posible.

El incremento en la prevalencia de obesidad en niños es particularmente alarmante porque las enfermedades relacionadas con la obesidad en adultos, rara vez diagnosticadas en niños en el pasado, incluida la Apnea del sueño relacionada con la obesidad, la Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), el Síndrome Metabólico, las NAFLD y NASH han incrementado su diagnóstico en pacientes pediátricos llevando a un inicio más temprano de condiciones terminales como la insuficiencia renal crónica, eventos cardiovasculares e insuficiencia hepática.

Se espera que para la próxima década NAFLD se convierta en la primera causa de fallo hepático y que sea la primera indicación de trasplante hepático en la niñez y la adolescencia en el mundo occidental.

Su prevalencia estimada varía en función de la población y la metodología para identificarla, siendo el estándar de oro la histología hepática. El estudio SCALE, utilizando histología hepática estimó su prevalencia en 9.6 % en la población pediátrica y 38 % en niños obesos. El incremento de la edad, el peso, el género masculino, la etnia hispana fueron individualmente predictivos positivos en este estudio.

Otros estudios utilizando metodologías menos precisas como la determinación sanguínea de Alanina Aminotransferasa (ALT) y Ultrasonografía para establecer la prevalencia de NAFLD han reportado una muy amplia prevalencia variable según la población estudiada.

La obesidad ha sido el factor de mayor significancia para el desarrollo de la NAFLD. Numerosos estudios han demostrado una correlación directa entre NAFLD y el Índice de Masa Corporal (IMC) con mayor carga cuanto mayor la obesidad.

Según la Encuesta Nacional de Nutrición de 2008 – 2009 (ENN 2008-2009, Adjunta en Anexo 1) en Costa Rica se estima que al menos un 5.2 y 8.1 % de la población pediátrica pre-escolar menor de 5 años presentan obesidad (> 2.0 ds) según indicadores de Peso / Edad y Peso / Talla respectivamente.

Estos porcentajes se incrementan hasta 11.8 (11.4 y 12.1 según género femenino y masculino) para sobrepeso (> 85 Percentil) y 9.6 (10.1 y 9.2 según género femenino y masculino) para obesidad (\geq 95 Percentil) según Índice de Masa Corporal, totalizando 21.4 % de escolares con problemas de sobrepeso (21.5 y 21.3 según género femenino y masculino). Comparando los resultados de la ENN 2008-2009 con la ENN de 1996 que reportaba un 14.9 % de escolares con sobrepeso se evidencia un incremento de 6.5 % para este grupo etario es decir un incremento aproximado del 43 % en 12 años.

Para la población adolescente de 13 a 19 años de edad los problemas de sobrepeso se mantiene en total en 20.8 % con un ligero incremento del sobrepeso (14.7 %) y un ligero decremento de la con obesidad (6,1 %), siendo ambos ligeramente mayores en el género femenino con respecto al masculino (17.1 vs 12.0 % de sobrepeso y 6.8 vs 5.4 % de obesidad). Ne se disponen de cifras comparativas con la ENN previa.

Igualmente se evidencia un incremento de problemas de peso en adultos de ambos géneros que se resume en la siguiente tabla:

GENERO	FEMENINO 20 – 44 ANOS	FEMENINO 45 – 64 ANOS	MASCULIO 20 – 64 ANOS
ENN 1982	34,6 %	55,6 %	22,1 %
ENN 1996	45,9 % (↑ 33%)	75,0 % (↑ 35%)	
ENN 2008	59,7 % (↑ 72%)	77,3 % (↑ 39%)	62,4 % (↑ 182%)

(↑ %) Incremento porcentual a 2008.

Es evidente entonces que Costa Rica no escapa a la pandemia de obesidad tanto en niños como adolescentes y adultos.

Contamos sin embargo, con muy pocos datos estadísticos de factores de riesgo metabólico en niños y adolescentes otros que el incremento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad.

En la Encuesta Nacional de Nutrición Escolar Costa Rica 2002 Arjona y colaboradores (Adjunta en Anexo 2), reportan el estado nutricional y de 25.976 estudiantes entre 7 y 15 años de edad de todo el país y algunas características metabólicas de una muestra de ellos de 6.000 estudiantes. Para triglicéridos y colesterol y 2.500 para HDL Y LDL. La cifras globales promedio de sobrepeso y obesidad según IMC son muy similares a las ya mencionas en la ENN 2008-2009. De importancia mencionar que la prevalencia de varió mucho según el Distrito Escolar desde 14 % en Perez Zeledón hasta 29.4 % en Heredia Central. Las prevalencias de hipertrigliceridemia (>150 mg/dl) e hipercolesterolemia (>200 mg/dl) fue de hasta de 20 y 24 % y 21.0y 25.5 en niños con sobrepeso y obesidad respectivamente.

Con tasas de sobrepeso y obesidad en escolares y adolescentes reportadas en Costa Rica similares a la de otros países que ha reportado importantes tasas de NAFLD y NASH y los pocos datos con que contamos en CR de factores relacionados como la hipertrigliceridemia se justifica y mandatorio el estudio y caracterización de las complicaciones

metabólicas prevalentes en los problemas de sobrepeso, incluidos el Síndrome Metabólico y NAFLD / NASH, entre otros.

1. Introducción:

La Enfermedad por Esteatosis Hepática No-Alcohólica (NAFLD, por sus siglas en inglés) comprende un espectro de enfermedades hepáticas crónicas caracterizadas por excesiva acumulación de grasa en los hepatocitos (esteatosis) en ausencia del consumo significativo de alcohol lo cual puede ocurrir con o sin inflamación hepática y fibrosis (9).

La esteatosis hepática simple describe la acumulación anormal de grasa en más del 5% de los hepatocitos, sin evidencia de lesión hepatocelular o fibrosis. Una proporción significativa de pacientes con esteatosis hepática, progresa a Esteatohepatitis No Alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), llevando a lesión hepatocelular y la inflamación puede precipitar en necrosis hepática, fibrosis y cirrosis, así como un riesgo significativamente mayor de carcinoma hepatocelular (9-5).

Se considera que NAFLD es la manifestación hepática de una disfunción metabólica subyacente sistémica que está fuertemente asociada con una serie de factores de riesgo metabólico, incluyendo la insulino-resistencia, dislipidemia, enfermedad cardiovascular y sobre todo, la obesidad (36, 3, 62), aunque los mecanismos fisiopatológicos no están bien elucidados.

Aunque las descripciones clínico-patológicas detalladas de la NAFLD en adultos se pueden encontrar en la literatura desde 1850, el primer caso

de NAFLD en pediatría fue reportado hasta 1983 por Moran et al. (11, 47).

NAFLD es actualmente la forma más frecuente de enfermedad hepática crónica en la infancia y la adolescencia y afecta aproximadamente el 10% a 20% de la población pediátrica general y se considerara que en los próximos 10 años NAFLD en pediatría se convierta en la causa más frecuente de patología hepática, insuficiencia hepática e indicación de trasplante de hígado en la infancia y la adolescencia en el mundo occidental (43-66).

A pesar de lo anterior, NAFLD en pediátrica sigue siendo insuficientemente estudiada y sub-diagnosticada (32) y existen importantes deficiencias en el enfoque general de la detección, el diagnóstico, enfoque y el seguimiento de NAFLD en particular durante la transición entre los servicios clínicos pediátricos y adultos (75).

Se requieren datos epidemiológicos y fisiopatológicos más precisos derivados de estudios de cohortes longitudinales más amplios para determinar la verdadera prevalencia y la historia natural de la NAFLD en pediatría entre diferentes grupos étnicos que den soporte a la implementación de intervenciones terapéuticas más eficaces (66, 59). Reconocer la presencia de NAFLD en la población pediátrica establecer

diferencias en su presentación clínica, fisiopatología, histología y pronóstico en comparación con NAFLD en adultos, es fundamental.

Presentación clínica de la Esteatosis Hepática No-Alcohólica en pediatría (NAFLD).

Aunque se han reportado casos de cirrosis pediátrica relacionada con la NAFLD y la NASH en pacientes de 2 y 8 años respectivamente, la mayoría de casos se presentan clínicamente en niños mayores de 10 años y la edad media del diagnóstico es entre los 11-13 años (63, 14, 76). Sin embargo NAFLD a menudo permanece asintomática hasta que se ha producido un daño hepático o sistémico significativo o un daño hepático agudo coincidente empeora la evolución clínica usual, u otras comorbilidades asociadas a NAFLD, como la insulino-resistencia o la Diabetes Mellitus Tipo 2 se desarrollan. El diagnóstico por lo tanto, suele ser incidental por el examen físico o pruebas sanguíneas de rutina y representan aproximadamente el 7% a 11% de las pruebas anormales de la función hepática y el 74% de las biopsias hepáticas en pacientes obesos con factores de riesgo metabólico (43, 46).

Los niños también pueden reportar síntomas inespecíficos como el dolor abdominal por distensión de la cápsula hepática, fatiga, irritabilidad, cefaleas y dificultad para concentrarse (14, 32, 37). La hepatomegalia puede encontrarse en la palpación manual en hasta el 50% de los casos,

pero puede ser difícil de detectar en los pacientes obesos. La acantosis nigricans, marcador clínico de hiperinsulinemia, es evidente en la parte posterior del cuello, áreas intertriginosas o articulaciones, en el 33 - 50% de los niños con NAFLD demostrada por biopsia (43, 46, 63, 76, 17).

Un estudio clásico de 742 especímenes de autopsias de niños en el Condado de San Diego (CA, USA) entre 1993 y 2003 encontró evidencia de NAFLD en el 17,3% de los niños de 15-19 años de edad (46). Esto es coherente con otros estudios más recientes (63, 19, 22), incluyendo uno de 995 adolescentes de 17 años de edad, que reportó una prevalencia de NAFLD de más del 15% (40). Sin embargo, la verdadera prevalencia de NAFLD en pediatría es difícil de determinar y puede ser incluso mayor, dadas las marcadas variaciones en las poblaciones estudiadas, en términos de edad, origen étnico, parámetros diagnósticos aplicados y el sesgo clínico con respecto a la "adecuación" del diagnóstico de NAFLD en niños, así como la escasez general de la investigación.

Evidentemente la prevalencia de NAFLD en la infancia y la adolescencia ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, asociada al incremento de prevalencia de obesidad infantil (38). NAFLD en pediatría está fuertemente asociada con una serie de factores de riesgo metabólico, incluyendo el aumento de la insulino-resistencia,

dislipidemia, enfermedad cardiovascular y, más significativamente, la adiposidad visceral (13, 38-7). Una serie de estudios sugieren que la prevalencia de NAFLD en jóvenes con sobrepeso y obesidad es de hasta un 70%, en comparación con un 7% en los de peso normal (56, 8). La obesidad grave (> 95º percentil para la edad y el índice de masa corporal ajustado por género) también se asocia con resultados clínicos más adversos y mayor riesgo de progresión a NASH y cirrosis en la infancia (32).

Mientras que la esteatosis simple conlleva un mínimo riesgo de cirrosis e insuficiencia hepática en adultos, en pediatría parece seguir un curso más agresivo, con una mayor cantidad de niños progresando a NASH y a fibrosis hepática ya sea en la infancia o en la adultez temprana (35, 64). Los pacientes pediátricos con fibrosis más avanzada en la biopsia hepática tienden a tener más complicaciones hepáticas y un peor pronóstico, particularmente en relación con el riesgo de cirrosis (45, 51).

Por lo tanto, debe mantenerse una alta sospecha clínica, especialmente en niños mayores de 10 años que tienen sobrepeso u obesidad y tienen una circunferencia de cintura superior al 95 percentil, en el contexto de otros factores de riesgo metabólicos, alteración de la pruebas de función hepática y antecedentes familiares de NAFLD grave (76).

Algunos estudios han sugerido, sin embargo, que los individuos de peso normal con NAFLD parecen presentarla a una edad más temprana que los que tienen sobrepeso u obesidad y su asociación con los componentes del síndrome metabólico, como la hipertensión a la insulina-resistencia es mucho menor (74,82), lo que ha dado lugar a la polémica hipótesis de que la NAFLD en pediatría podría, de hecho, representar un grupo de fenómenos clínicos relacionados pero fisiopatológicamente distintos.

NAFLD y Obesidad.

El mayor factor de riesgo para la NAFLD pediátrica es la obesidad, con una prevalencia estimada en el sobrepeso y la obesidad de los jóvenes del 50 - 80% en comparación con el 2 - 7% en los niños de peso normal (56,8). Un reciente estudio transversal de 182 niños y adolescentes sedentarios obesos demostró una correlación positiva entre el aumento de grasa abdominal y la incidencia de NAFLD, independientemente de la insulino-resistencia la dislipidemia (68).

La obesidad central también ha demostrado ser confiable en predecir la evidencia de NAFLD en la ecografía y la elevación de las Aminotransferasas en una cohorte de más de 11.000 pacientes obesos entre 6-18 años de edad (34, 42). Un estudio adicional de Manco et al. (42) informaron que el 92% de los pacientes pediátricos de NAFLD tenían un Índice de Masa Corporal (IMC) superior al 85º y 84% tenían

una circunferencia de cintura mayor que el percentil 90. Además, en un estudio transversal de 145 pacientes de 11 a 17 años se reportó una correlación significativa entre la circunferencia abdominal, la masa total de grasa y el tejido adiposo intra-abdominal y la incidencia de NAFLD (50). Por lo tanto, la circunferencia de la cintura puede representar una herramienta de cribado/tamizaje interesante y confiable en la NAFLD pediátrica.

Si bien la obesidad se asocia al incremento de los ácidos grasos libres circulantes, aumento de la esteatosis hepática, así como al desarrollo de la resistencia a la insulina, los mecanismos fisiopatológicos exactos por los cuales la obesidad aumenta el riesgo de pediatría NAFLD no están claros (32,6). De hecho, no todos los niños obesos desarrollan NAFLD, lo que sugiere que otros factores pueden informar el riesgo, como la deposición visceral de tejido adiposo, en lugar de subcutáneo (11,41).

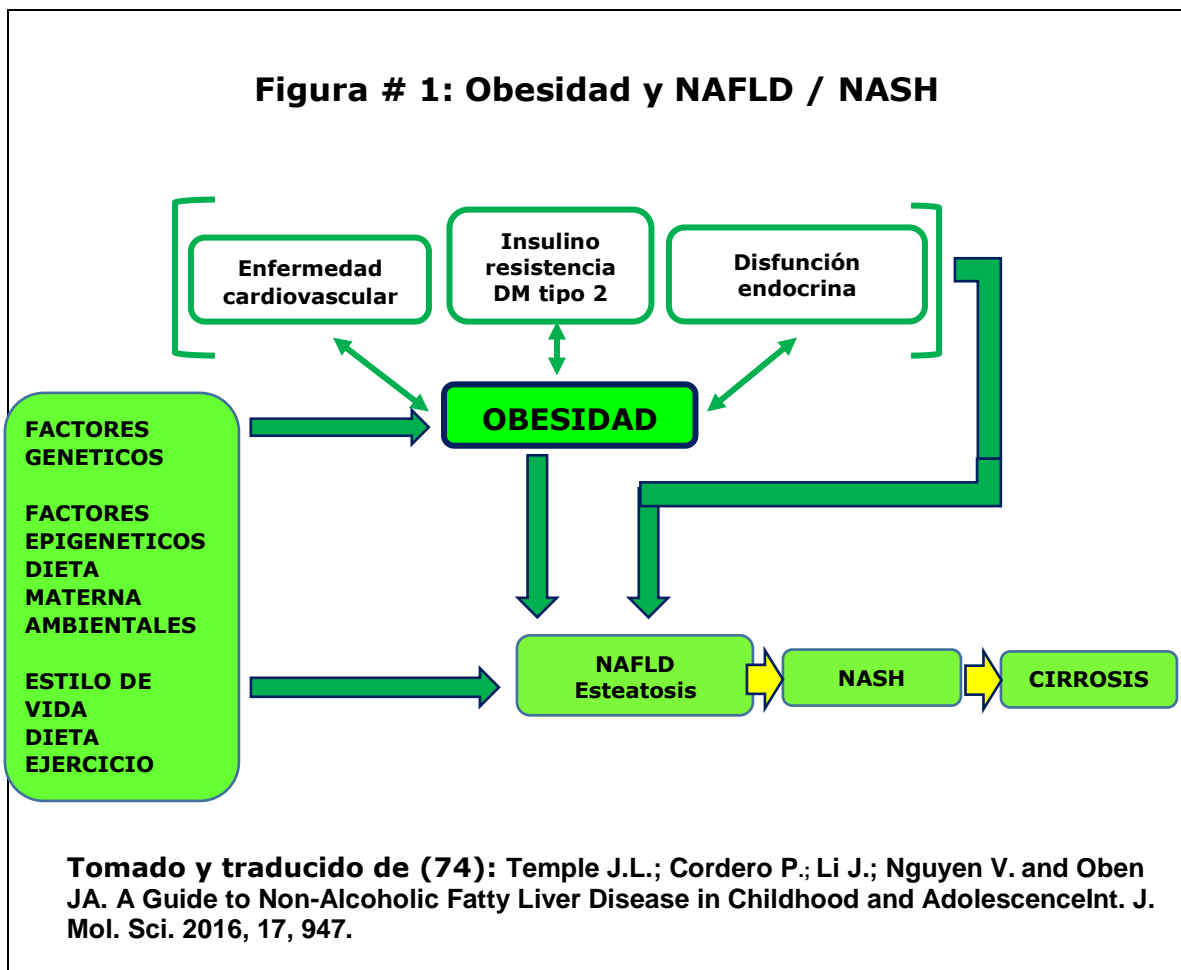
El tejido adiposo visceral es la principal fuente de grasa hepática en adultos, aportando el 59% de los triglicéridos encontrados en el hígado y el principal componente de la acumulación de grasa en NAFLD (46). El aumento de la evidencia también sugiere que el tejido adiposo cumple funciones endocrinas importantes y distintas, produciendo múltiples adipocitoquinas pro-inflamatorias, incluyendo TNF- α , IL-6, leptina y adiponectina, que están implicadas en la manifestación clínica de NAFLD y su progresión a NASH y cirrosis (17,65).

Hay evidencia que sugiere que, a medida que el tejido adiposo se expande, los adipocitos sufren de un ambiente microhipóxico, debido a la insuficiente red vascular, dando como resultado lesión y muerte celular y la consiguiente regulación de la cascada proinflamatoria (46).

Las adipocinas circulantes también parecen promover patrones específicos de almacenamiento de lípidos y el estrés metabólico, que a su vez activan las cascadas de señalización que inducen el estrés oxidativo y desencadenan una respuesta inflamatoria local y/o sistémica (6). Sin embargo, la masa adiposa visceral está mucho menos desarrollada en los niños, en comparación con los adultos, aunque se acumula rápidamente con el aumento de peso, particularmente en los hombres. Por lo tanto, se ha sugerido que el tejido adiposo subcutáneo, aunque menos metabólicamente activo que el tejido adiposo visceral, puede desempeñar un mayor papel en la NAFLD en pediatría (11,41).

De hecho, los informes recientes describen diferencias específicas en la distribución del tejido adiposo subcutáneo entre los adolescentes con NAFLD y los que no. Estas diferencias son evidentes a partir de los tres años de edad, pero no al nacer, lo que sugiere que los tres primeros años de vida podría representar una ventana crítica en las diversas interacciones entre factores genéticos, ambientales, epigenéticos y

metabólicos que contribuyen al riesgo futuro de NAFLD (11). (Figura #1).



Complicaciones Hepáticas de NAFLD.

La Esteatohepatitis No Alcohólica (NASH) es comúnmente considerada una forma más avanzada de NAFLD, donde la esteatosis coexiste con la

lesión hepatocelular y la inflamación, precipitando necrosis hepática, fibrosis y cirrosis y un riesgo significativamente mayor de carcinoma hepatocelular (9,19). NASH incrementa significativamente tanto la mortalidad general como la mortalidad relacionada al hígado, siendo las causas de muerte más frecuentes la cirrosis, insuficiencia hepática, neoplasia, la sepsis, la hemorragia por varices y las enfermedades cardiovasculares (63). Estudios de seguimiento a largo plazo en adultos han demostrado que NASH incrementa la mortalidad general en un 35 - 58% en comparación con grupos controles pareados por edad y género, mientras que la mortalidad relacionada al hígado se incrementa 9 - 10 veces (1, 55). La NAFLD es por mucho la causa más frecuente de fibrosis hepática y cirrosis en adultos y niños con aumentos inexplicables o criptogénicos de la Alanina Aminotransferasa sérica (ALT). Sin embargo, la fibrosis avanzada puede coexistir con los niveles normales de Aminotransferasa sérica y ha sido reportada en hasta un tercio de los pacientes con esteatosis simple aislada (29,63).

Fibrosis.

Aproximadamente el 25% de los pacientes pediátricos progresará a NASH, aunque el riesgo aumenta significativamente en el contexto de la obesidad (66). Por ejemplo, un estudio reciente de 24 pacientes obesos bariátricos adolescentes encontró que 63% tenían NASH definitivo y otro 25% tenían NASH "límitrofe" (31). Fibrosis hepática se ha documentado

retrospectivamente en más de un tercio de los pacientes adultos con NASH (63). En un estudio multicéntrico nacional, se reportó fibrosis avanzada por biopsia diagnóstica de hígado en casi uno de cada siete niños con NAFLD (66). Otro estudio reportó hallazgos similares, con el 17% de los niños con NAFLD con fibrosis avanzada. Después de ajustar los factores de confusión fibróticos, NASH parece tener un potencial fibrótico similar a la de la hepatitis C crónica (63,20). Los principales predictores de la gravedad de la fibrosis son el aumento de la edad, el IMC > 28-30 kg/m², la hipertensión, el grado de insulino-resistencia y la diabetes (63). La fibrosis hepática también aparece más prevalente en adolescentes con obesidad severa (83% vs. 29% en adultos), sugiriendo además que los pacientes pediátricos, especialmente aquellos que son obesos, tienden a seguir un curso clínico más agresivo que los adultos con NAFLD (32).

Cirrosis.

Después de 10 años el riesgo de cirrosis en pacientes adultos con NASH es de 15 - 25%. Una vez que la cirrosis se establece, el 30 -40% de estos mueren dentro de otros 10 años (52). La evidencia actual sugiere que los niños tienen riesgos similares de progresar de NASH a enfermedad hepática terminal descompensada, lo que requiere trasplante (31).

NASH en etapa terminal es una causa frecuente e importante de cirrosis criptogénica, principalmente porque la acumulación de grasa hepática y la evidencia de lesión hepatocelular pueden desaparecer en esta fase avanzada; un fenómeno a veces referido como NASH "quemada" (63). Se ha demostrado que si se hace un diagnóstico de NASH en base a la exposición pasada o presente a factores de riesgo metabólicos, como obesidad, diabetes e hipertensión, cuando faltan signos histológicos, aproximadamente el 30-75% de la cirrosis criptogénica podría ser atribuido a NASH "quemada". La insuficiencia hepática es a menudo la primera presentación de pacientes con NASH cirrótica y ocurre generalmente después de 7 a 10 años en adultos pero debido a su desarrollo más rápido, puede ocurrir incluso en menor tiempo en casos pediátricos (63).

Carcinoma hepatocelular.

El carcinoma hepatocelular puede ocurrir tanto en la NASH cirrótica como, no cirrótica. Su prevalencia es aún mayor en los pacientes obesos o diabéticos con NAFLD (18,25). En una cohorte de 285.884 niños y niñas de Copenhague que fueron seguidos durante más de tres décadas, el índice de masa corporal (IMC) más alto en la infancia se asoció con un mayor riesgo de cáncer de hígado primario en la edad adulta (15).

La tasa de riesgo (IC del 95%) de cáncer de hígado en adultos fue 1,20 (1,07-1,33) y 1,30 (1,16-1,46) por unidad de puntuación score z de

IMC a los 7 y 13 años, respectivamente. Asociaciones similares se encontraron para los niños y niñas de carcinoma hepatocelular según su año de nacimiento asociado a los diagnósticos de hepatitis viral, relacionados con el alcohol y la cirrosis biliar (15). Existe además subestimación crónica de la proporción de NASH hacia enfermedad hepática terminal, ya que muchos pacientes no han sido incluidos debido a la co-ocurrencia de enfermedades asociadas, incluyendo la obesidad, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes (63).

Complicaciones Extra hepáticas de la NAFLD.

Aunque la NAFLD no es un componente formal de los criterios diagnósticos para el síndrome metabólico, sí comparten los principales factores de riesgo, como la obesidad central, la insulina-resistencia como alteración del metabolismo de la glucosa, la hipertrigliceridemia y el descenso del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), y la hipertensión arterial. Casi el 90% de los pacientes con NAFLD tienen al menos una característica del síndrome metabólico y hasta el 33% cumplen con el diagnóstico completo (3,17, 10).

Lo que está claro es que los resultados del paciente empeoran cuando ambas condiciones co-ocurren de una manera aparentemente sinérgica (3,7, 6,31). La presencia del síndrome metabólico, también, es un fuerte predictor clínico de NASH, sobre todo en el sobrepeso y la obesidad en

pacientes pediátricos (19,68). Esto ha llevado a algunos a describir la NAFLD en pediatría en términos de manifestación hepática o precursora del síndrome metabólico (14,31, 10). Otros, sin embargo, han sugerido que ambas condiciones pueden alimentarse unas a otras, creando un círculo vicioso de empeoramiento de la enfermedad metabólica, probablemente indicativo de más amplia disfunción metabólica subyacente (6). Sin embargo, aunque podríamos inferir que existe una superposición significativa entre los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a estas dos condiciones, su naturaleza y extensión siguen siendo poco conocidos (3, 17, 10).

Enfermedad cardiovascular.

La NAFLD es un factor de riesgo independiente para la enfermedad arterial coronaria, así como estar fuertemente asociada con una serie de otros factores de riesgo cardiovascular, como la insulino-resistencia de múltiples órganos, la dislipidemia y la alteración de la vasodilatación mediada por flujo (69). Se ha demostrado que la aterosclerosis carotídea significativa ocurre 5-10 años antes en los pacientes con NAFLD que en aquellos sin y, en los casos de biopsia probada de NAFLD, la esteatosis hepática se asocia con aumento del espesor de la capa íntima y media de la arteria carótida y la presencia de placas carotídeas (63).

Los indicadores de la progresión del NAFLD, gamma-glutamyl transferasa (GGT) y ALT, predicen la incidencia de enfermedad arterial coronaria y otras enfermedades cardiovasculares, que se elevan aún más en los pacientes con NAFLD que sufren co-mórbidamente diabetes mellitus (63). Además, en los adultos, la NAFLD se ha asociado con resistencia a la insulina miocárdica, alteración del metabolismo de la energía cardíaca, estructura anormal del ventrículo izquierdo y alteración de la función diastólica; la duración y gravedad de estas anormalidades en la función cardíaca, probablemente contribuye al aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular en pacientes obesos y, en particular, aquellos con NAFLD (69).

De hecho, los pacientes adultos con NAFLD presentan un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular que la población general, siendo la enfermedad cardiovascular la causa más común de muerte en los pacientes con NAFLD (63,31).

En adolescentes obesos se han reportado anomalías cardíacas funcionales independientes de los factores de riesgo cardíaco tradicionales como presiones sistólicas y diastólicas elevadas, HDL-C bajo e incremento del IMC) que se correlacionan con insulino-resistencia (69).

Un estudio que evaluó a 50 niños con NAFLD demostrada por biopsia utilizando monitorización de la presión arterial de 24 horas y parámetros

de ecocardiografía Doppler informó casos de disfunción cardíaca que eran detectables en el inicio de NAFLD y no estaban vinculados a ninguna otra alteración cardiovascular o metabólica distinta del daño hepático. La hipertrofia ventricular izquierda estuvo presente en el 35% de los pacientes, la remodelación concéntrica en el 14% y la dilatación auricular izquierda en el 16%.

Además, los niños con esteatosis simple mostraron alteraciones cardíacas menores que los pacientes con NASH (28). Pacifico et al. (57) pasó a demostrar que incluso los niños asintomáticos obesos con NAFLD presentan disfunciones diastólicas y sistólicas ventriculares tempranas, haciéndose más graves en pacientes con NASH. Por lo tanto, a medida que el NAFLD avanza, el grado de disfunción cardiovascular aumenta, con varios otros estudios que demuestran mayor disfunción endotelial, una lesión pro-aterogénica temprana, y mayor adelgazamiento de la íntima de carótida en NASH que en NAFLD.

Nobili et al. (54) han demostrado que la gravedad de la lesión hepática está fuertemente asociada con la presencia de un perfil lipídico más aterogénico, en términos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), colesterol total/HDL y lipoproteínas de baja densidad (LDL)/HDL. Un estudio adicional de 548 niños con una alta relación triglicéridos/HDL reportó un mayor riesgo de insulino-resistencia se correlacionó de forma independiente, con NAFLD más avanzado (58).

Resistencia a la Insulina y Diabetes Mellitus Tipo II.

La insulina-resistencia (IR) es la anomalía metabólica más común asociada con NAFLD y, quizás, el indicador más útil de la gravedad de la enfermedad y la progresión en adultos y niños (19,10). La gravedad de la IR está fuertemente asociada con la acumulación de grasa hepática, independientemente de la adiposidad global e intrabdominal y la prevalencia de NAFLD es mayor en pacientes con hiperglicemia y diabetes tipo II, con evidencia de NAFLD presente en la ecografía en hasta 70% de los casos clínicos (32,68).

Sin embargo, la pregunta clave sigue siendo si esta relación es causal o si la acumulación de grasa hepática es, en sí misma, una consecuencia de la IR. Por un lado, la esteatosis hepática y el deterioro de la función hepática reducen el aclaramiento de insulina y con el tiempo, una mayor IR (63). De hecho, en la NAFLD, se ha demostrado que la esteatosis y la IR hepática ocurren antes de la IR periférica, lo que sugiere que la primera es el defecto primario en el desarrollo de esta última. A su vez, se ha demostrado que la esteatosis hepática exacerba la resistencia a la insulina al interferir con la fosforilación de sustratos de receptores de insulina y la severidad de la esteatosis hepática correlaciona con la gravedad de la IR (63,14).

Por otro lado, la insulina es una hormona anabólica que promueve la captación de glucosa en el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo (46,50, 14). El aumento de la IR precipita una reducción en la captación de glucosa por el hígado y un aumento compensatorio en los niveles circulantes de insulina. Esto conduce al incremento hepático y periférico de la glucogénesis y la lipogénesis así como la deterioro hepático del metabolismo de los ácidos grasos (46,50, 14).

Como resultado, los ácidos grasos libres circulantes se vuelven cada vez más abundantes, la mayoría son absorbidos por el hígado, donde son invariablemente procesados en triglicéridos y depositados dentro del citoplasma de los hepatocitos en grandes vacuolas llenas de triglicéridos, manifestando esteatosis hepática. A medida que se desarrolla la resistencia a la insulina, los niveles altos de glucosa en suero también activan la proteína de unión al elemento sensible a los carbohidratos, que promueve además la lipogénesis y la deposición de grasa hepática (46).

También se ha sugerido, por lo tanto, que la resistencia a la insulina y la hiperglicemia pueden inducir fibrosis directamente a través de la regulación positiva del factor de crecimiento del tejido conectivo, la generación de productos finales de glicación avanzada a través de la regulación positiva de la producción de citoquinas proinflamatoria (63, 54).

Los ácidos grasos libres y sus intermediarios lipotóxicos han sido implicados en la promoción de la inflamación, el estrés reticular endoplasmático, la disfunción mitocondrial y el estrés oxidante. Estos procesos son perjudiciales para los hepatocitos, que, a su vez, liberan citoquinas pro-inflamatorias y especies de oxígeno reactivo a medida que mueren, lo que provoca más inflamación hepática (46).

Otros trastornos endocrinos.

Hay pruebas que sugieren que otros trastornos endocrinos, como el hipotiroidismo, hipogonadismo, hipopituitarismo y el síndrome de ovario poliquístico, independientemente de la obesidad, son importantes factores de riesgo para NAFLD (63,48, 73). Varios estudios han abordado la asociación entre la disfunción tiroidea y NAFLD. Pacifico et al. (79) fueron los primeros en aportar evidencia de este vínculo entre la NAFLD, la función tiroidea y el síndrome metabólico en la infancia, demostrando una correlación positiva entre las pruebas de la función tiroidea, la hormona estimulante del tiroides (TSH) en particular y la incidencia de NAFLD en el sobrepeso Y los niños obesos, independientemente de la adiposidad visceral. Posteriormente, Torun et al. (73) mostraron que los niveles de TSH aumentan significativamente de acuerdo con la extensión de la esteatosis en la ecografía y la ALT y el IMC.

Haciendo el Diagnóstico.

La NAFLD pediátrica sigue siendo sub-diagnosticada debido a la falta de reconocimiento, la sub-valoración de las complicaciones asociadas o las dudas sobre la idoneidad de dicho diagnóstico en los niños por parte de los profesionales sanitarios. Lejos de ser un proceso de exclusión, como se ha descrito a menudo clínicamente y en la literatura, el diagnóstico de NAFLD debe ser considerado activamente en todos los niños con sobrepeso u obesidad mayores de 10 años, particularmente en el contexto de hipertensión, evidencia de hepatomegalia , acantosis nigricans, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo II [43,14,76,19,48]. El diagnóstico diferencial debe basarse primero en las características clínicas, luego en los análisis de sangre, técnicas de imagen y, por último, la biopsia hepática (Figura 2), que actualmente se considera el estándar de oro para el diagnóstico de NAFLD [18], facilitando la diferenciación entre simple Esteatosis y NASH, determinando la presencia y severidad de la fibrosis hepática y proporcionando información pronóstico potencial para la progresión de la enfermedad [63, 19, 10]. Cualquier evidencia de esteatosis hepática en niños menores de 10 años, con o sin pruebas elevadas de función hepática (LFT), hepatomegalia o esplenomegalia, es una preocupación particular y debe ser evaluada de forma comprensiva y conveniente para excluir otras etiologías, incluyendo hepatitis infecciosa, autoinmune Hepatitis, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, deficiencia de alpha -

1 - antitripsina y otras causas monogénicas de metabolismo de ácidos grasos deteriorado o almacenamiento lisosomal o peroxisomal. A pesar de ser mucho menos común en la población pediátrica, enfermedad hepática grasa también debe ser excluido y no debe ser descontado de la mano, incluso en niños pequeños (46, 63, 19, 66, 10).

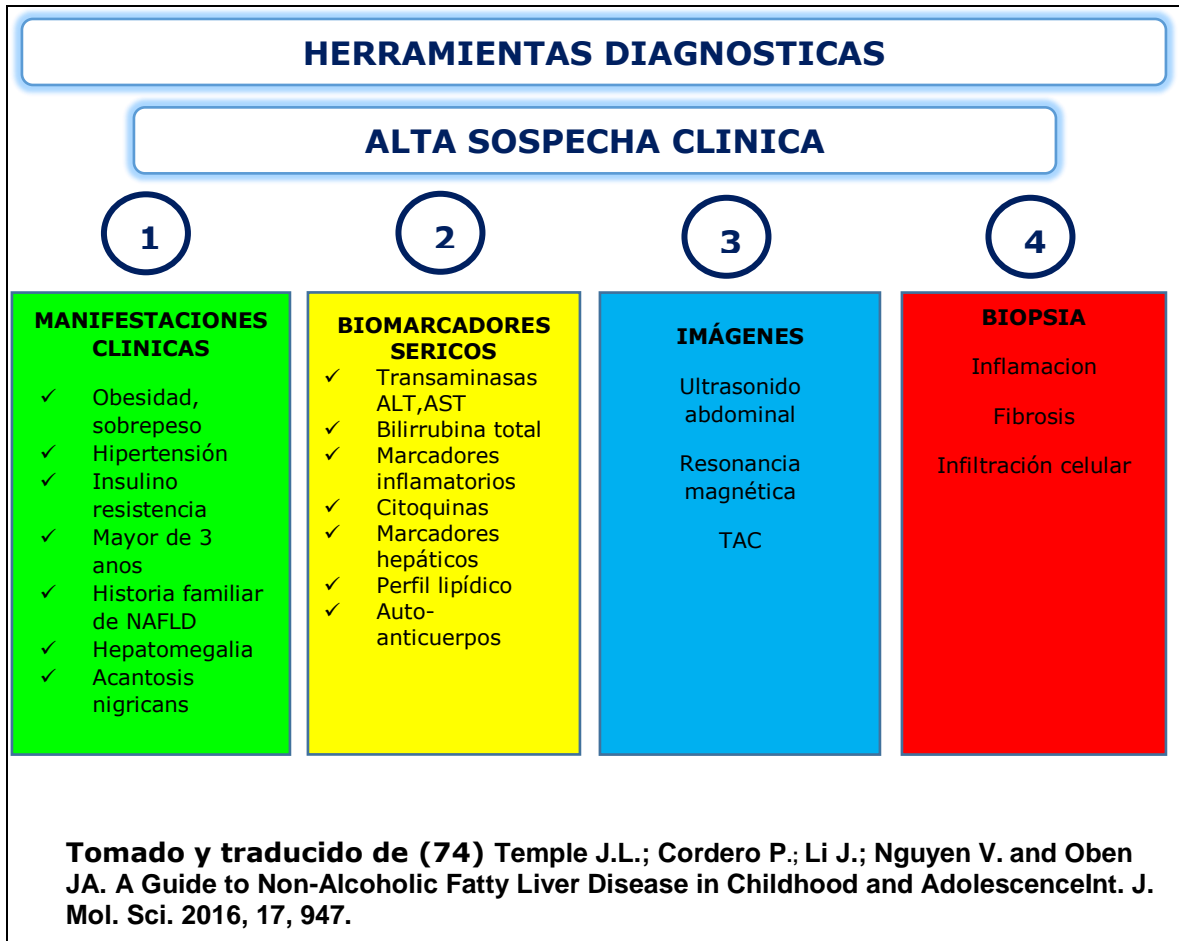
Los autoanticuerpos séricos positivos (anti-mitocondriales y antinucleares) están frecuentemente presentes en los pacientes pediátricos con NAFLD (~ 20%), incluso en ausencia de hepatitis autoinmune, aunque su significado clínico no está claro (14). El NAFLD también se asocia a menudo con anomalías en el metabolismo del hierro, elevando el hierro libre intra hepático junto con una ligera elevación de la ferritina sérica y transferrina, en ausencia de hemocromatosis genética, aparentemente mediada por adipocinas proinflamatorias. Como tal, se requiere biopsia hepática para evaluar la concentración hepática de hierro y excluir daño hepático significativo y fibrosis, en pacientes con sospecha de NAFLD que demuestran persistentemente elevación de ferritina sérica y aumento de la saturación de transferrina, especialmente en el contexto de mutaciones C282Y homocigotas o heterocigotas en la HFE (3,17,38).

Además, debido a su alta prevalencia, NAFLD puede co-ocurrir con otras enfermedades hepáticas crónicas, empeorando los resultados clínicos que, de lo contrario, puede ser mejorado por el tratamiento simultáneo

de los factores de riesgo metabólico subyacente NAFLD, como la obesidad y la resistencia a la insulina (63,19).

Aunque poseer una sensibilidad limitada, ecografía abdominal y las pruebas de función hepática siguen siendo la primera opción en el diagnóstico de NAFLD en los niños (63,19). Como tal, aunque no se recomienda en la población pediátrica general, se debe realizar un cribado semestral de Alanina Aminotransferasa (ALT) y Aspartato Aminotransferasa (AST) en todos los pacientes obesos mayores de 10 años, así como aquellos cuyo IMC se encuentra entre 85^o y 94 percentiles y tienen factores de riesgo metabólicos asociados. Sin embargo, como resultado de las diferencias fisiopatológicas y clínicas entre los NAFLD pediátricos y adultos, los algoritmos diagnósticos y los puntajes de predicción de riesgo, como el puntaje de actividad de NAFLD, que fueron desarrollados para uso en adultos, son de utilidad limitada en niños y no son confiables (10,28). Además, los hallazgos radiológicos e histopatológicos deben interpretarse con precaución, ya que los niveles séricos de Aminotransferasa permanecen normales en la mayoría de los casos pediátricos, con independencia de la gravedad de la enfermedad y los niveles a menudo insignificantes de esteatosis hepática en la NASH pediátrica avanzada que hacen que la ecografía hepática sea insensible. Incluso la biopsia hepática no siempre es confiable en NAFLD pediátrica debido a lesiones estatísticas dentro del

hígado que es menos difusa y se caracteriza por mucho más sutiles cambios histopatológicos (76, 19, 48).



En ausencia de pruebas diagnósticas radiológicas e histopatológicas definitivas, el mantenimiento de una alta sospecha clínica tanto en la atención primaria como especializada y por todos los miembros del equipo multidisciplinario sigue siendo el más potente de las herramientas diagnósticas, permitiendo un diagnóstico precoz y una intervención terapéutica apropiada diseñada para detener la progresión de la enfermedad.

Capítulo III: Marco Metodológico

1. Metodología

Se efectuó una revisión bibliográfica en dos pasos:

1. Inicialmente se revisaron y estudiaron artículos recientes de revisión (*Reviews*, Meta-análisis) con el objetivo de tener un conocimiento base de los temas relacionados con NAFLD y NASH: Obesidad, Insulino Resistencia, Síndrome Metabólico y NAFLD / NASH (4, 19, 29, 44, 46, 51, 72, 794) en niños y adolescentes.
2. En un segundo paso se seleccionaron y analizaron artículos entre 2012 y 2016 que reportaran la prevalencia de NAFLD y NASH y/o describieran las características clínicas, metabólicas y los factores de riesgo para presentar NAFLD / NASH de los niños y adolescentes.

Criterios de inclusión:

- ✓ Para el análisis de la prevalencia de NAFLD y NASH:
 - Artículos originales, no de revisión que reportaran la prevalencia de NAFLD y NASH en diferentes poblaciones, ya fuera la población general o poblaciones de riesgo como poblaciones con obesidad.
 - Exclusivamente en niños y adolescentes menores de 19 años.
 - De 2012 a la fecha.

- Se seleccionaron 14 artículos, según lista de bibliografía, los artículos número 2, 13, 23, 26, 27, 33, 37, 60, 61, 70, 78, 84, y 85.
- ✓ Para el análisis de las características clínicas metabólicas de los pacientes con NAFLD / NASH y factores de riesgo para desarrollarlas.
 - Artículos originales y de revisión que reportaran las características clínicas, antropométricas, metabólicas de los pacientes con NAFLD y NASH en las diferentes poblaciones reportadas.
 - Artículos originales y de revisión que describieran los factores de riesgo clínicos, antropométricos, metabólicos para el desarrollo de NAFLD y NASH en las diferentes poblaciones reportadas.
 - Exclusivamente en niños y adolescentes menores de 19 años.
 - De 2012 a la fecha.
 - Se seleccionaron 17 artículos, según lista de bibliografía, los artículos número 2, 23, 27, 50, y 60

Criterios de exclusión.

- Artículos anteriores a 2011

2. Definiciones básicas:

NAFLD y definiciones relacionadas	
NAFLD	Engloba todo el espectro de la enfermedad hepática grasa en individuos sin consumo significativo de alcohol, que van desde el hígado graso a esteatohepatitis y cirrosis.
NAFL	Presencia de esteatosis hepática sin evidencia de lesión hepatocelular en forma de globo de los hepatocitos o ausencia de fibrosis. El riesgo de progresión a cirrosis e insuficiencia hepática es mínimo.
NASH	Presencia de esteatosis hepática e inflamación con lesión hepatocitaria ("ballooning" Balonamiento del hepatocito) con o sin fibrosis. Esto puede progresar a cirrosis, insuficiencia hepática y rara vez cáncer de hígado.
NASH Cirrosis	Presencia de cirrosis con evidencia histológica actual o previa de esteatosis o esteatohepatitis.
Cirrosis Criptogénica	Presencia de cirrosis sin etiología evidente. Los pacientes con cirrosis criptogénica están fuertemente enriquecidos con factores de riesgo metabólicos como la obesidad y el síndrome metabólico.
NAFLD Puntaje de Actividad (NAS)	Un compuesto no ponderado de estadios de esteatosis, inflamación y globo. Es una herramienta útil para medir cambios en la histología hepática en pacientes con NAFLD en ensayos clínicos.

Capítulo IV: Resultados

Se analizaron y tabularon 14 reportes originales de prevalencia que se muestran en la Tabla # 1, y cinco reportes describiendo la relación de NAFLD con Insulino Resistencia, Síndrome Metabólico, Composición corporal, ingesta dietética y bioquímica que se muestran en la Tabla # 2.

Tabla # 1: Reporte de prevalencia de NAFLD

Estudio (Año) (# Bibliografía)	Edad	Población Estudiada	País	Frecuencias y Prevalencias. (Metodología diagnóstica)
Pawar et al (2012) (71)	11-15 años	198 niños Sobrepeso y obesidad.	India	<ul style="list-style-type: none"> • NAFLD 62%. (US) • NAFLD 30 % (ALT)
Grønbaek et al. (2012) (26)	12.1 ± 1.3 años	117 Obesos	Dinamarca	<ul style="list-style-type: none"> • 43% NAFLD (US) • 50% ALT > 25 UI/L)
Papandreou et al (2012) (60)	8-15 años	82 Obesos	Grecia	<ul style="list-style-type: none"> • 43% NAFLD (US)
Parry et al (2012) (2)	4-18 años	1.112 niños Población general	India	<ul style="list-style-type: none"> • NAFLD 7.4 % en sanos. (US) • NAFLD 44.4 % con S. Metabólico (US) • NAFLD 61 % en Obesos. (US)
El-Koofy et al (2012) (23)	2-13 años	33 Obesos con hepatomegalia y/o ALT elevada	Egipto	<ul style="list-style-type: none"> • 8 / 33 Biopsia Normal. • 15 / 33 NAFLD/NASH • 8 / 15 NAFLD (Biopsia) • 7 / 16 NASH (Biopsia)
Yu-Cheng et al (2013)	7-18 años	781 Obesos	China	<ul style="list-style-type: none"> • 23,3% NAFLD. (US)

Estudio (Año) (# Bibliografía)	Edad	Población Estudiada	País	Frecuencias y Prevalencias. (Metodología diagnóstica)
(84)				
Monteiro et al (2013) (61)	6-16 años	190 Obesos	Brasil	<ul style="list-style-type: none"> • 25,7% NAFLD. (US)
Huang et al (2013) (33)	6-12 años	748 Población general	Taiwán	<ul style="list-style-type: none"> • NAFLD 3% Peso normal (US) • NAFLD 25% Sobrepeso (US) • NAFLD 76% Obesos. (US)
Lawlor et al (2013) (37)	Edad media 17 años	1.874 Población general.	UK	<ul style="list-style-type: none"> • NAFLD 2,5% Adolescentes Sanos (US)
Welsh et al (2013) (78)	12-19 años	12.714 niños. Población general.	USA	<ul style="list-style-type: none"> • 1988 – 1994 NAFLD 3,9% (ALT) • 2007 – 2010 NAFLD 10,7% (ALT)
Guijarro de Armas et al (2013) (27)	5-15 años	126 pacientes con sobrepeso y obesidad	España	<ul style="list-style-type: none"> • NAFLD 30.1 % (US)
Forqueras et al (2014) (13)	6-14 años	17 Obesos	Bolivia	<ul style="list-style-type: none"> • NAFLD 50 % (US)
Xanthakos et al. (2015) (70)	16,8 ± 1,6 años	242 adolescentes elegidos para cirugía bariátrica.	USA	<ul style="list-style-type: none"> • NAFLD 59% DEL TOTAL • NAFLD 72% FEMENINAS • NAFLD 68 CAUCASICOS • NAFLD 91 % NO HISPANOS • DE LOS SUJETOS CON NAFLD <ul style="list-style-type: none"> • 24 % NASH LIMITE • 10 CON NASH EVIDENTE. <p>TODOS MEDIANTE BIOPSIA HEPATICA DURANTE CIRUGIA BARIATRICA.</p>

Estudio (Año) (# Bibliografía)	Edad	Población Estudiada	País	Frecuencias y Prevalencias. (Metodología diagnóstica)
Zhang et al (2015) (85)	7 y 18 años	7.229 estudiantes Población general.	China	<ul style="list-style-type: none"> • NAFLD 5,0 % Población General: <ul style="list-style-type: none"> • 7,5% en varones, • 2,5% en niñas. • NAFLD 5.6 % en Obesidad periférica. • NAFLD 12,9% en obesidad abdominal • NAFLD 44,8% en obesidad mixta. <p>TODOS POR US.</p>

Tabla # 2: Reportes describiendo la relación de NAFLD con Insulino Resistencia, Síndrome Metabólico, Composición corporal, ingesta dietética y bioquímica

Estudio (Año) (# Bibliografía)	✓ Edad ✓ Población Estudiada ✓ País	Características estudiadas	Principales hallazgos (Solo se anotan datos con significancia estadística)
---	--	---------------------------------------	---

<p>El-Koofy et al (2012) (23)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 2-13 años ✓ 33 Obesos con hepatomegalia y/o ALT elevada ✓ Egipto 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Síndrome Metabólico ✓ Insulino Resistencia ✓ NAFLD 	<ul style="list-style-type: none"> • 8 / 33 Biopsia Normal. • 15 / 33 NAFLD/NASH • 8 / 15 NAFLD (Biopsia) • 7 / 16 NASH (Biopsia) • 20 pacientes (60.6%) con SM. • 16 pacientes (48.4%) con IR. • Los pacientes con SM tenían un mayor prevalencia de NAFLD ($P=0.001$) por biopsia. • Los niños con NAFLD tenían valores significativamente mayores de IMC, CA, ALT, CT, LDL-C, TG, Insulinemia en ayunas y menores de HDL-C que los niños con biopsia hepática normal ($P < 0.05$) y cumplían los criterios del SM (80% vs. 44%). • IR fue significativamente más frecuente entre los niños con NAFLD (73% vs. 28%).
<p>Estudio (Año) (# Bibliografía)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Edad ✓ Población Estudiada ✓ País 	<p>Características estudiadas</p>	<p>Principales hallazgos (Solo se anotan datos con significancia estadística)</p>
<p>Papandreou et al (2012) (60)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 8-15 años ✓ 82 Obesos con vs sin NAFLD ✓ Grecia 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Antropometría ✓ Bioquímica ✓ Ingesta dietética 	<ul style="list-style-type: none"> • Prevalencia de 43% NAFLD por US. • IMC y CA > en NAFLD grave vs NAFLD leve y ausente. • Mayor hiperinsulinemia en ayunas, OGIS y HOMA en NAFLD grave vs NAFLD leve y ausente. • Mayor ingesta total de CHO en NAFLD grave vs ausente. • Ingesta de AGS proporcional a NAFLD grave • Ingesta de 3nAG inversamente proporcional a NAFLD.
<p>Parry et al (2012) (2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 4-18 años ✓ 1.112 niños escolares (Población genera) ✓ Kashmir, India 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ NAFLD ✓ SM 	<ul style="list-style-type: none"> • NAFLD 7.4 % en sanos. (US) • NAFLD 44.4 % con S. Metabólico (US) • NAFLD 61 % en Obesos. (US) • IMC, CA y SM correlacionaron fuertemente con NAFLD.

Monteiro et al (2014) (50)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 6-16 años ✓ 190 niños obesos ✓ Sao Pablo, Brasil. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Composición Corporal por DEXA. ✓ Determinación de grasa intra abdominal por US. ✓ Perfil bioquímico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Varones y niñas del grupo P-NAFLD mostraron mayores TFM (Masa grasa del tronco) and IAF (Espesor de la Grasa Intra-abdominal), que sus respectivos N-NAFLD • Cuando los datos fueron ajustados por género, edad y masa gras total aquellos niños del grupo P-NAFLD mostraron mayores IAF, TFM y TG (Triglicéridos). • Los niños obesos más jóvenes del grupo P-NAFLD presentaban el doble de hipertrigliceridemia, mayor cantidad IAF, TFM que N-NAFLD de su misma edad.
Guijarro de Armas et al (2015) (27)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 5-15 años ✓ 126 pacientes con sobrepeso y obesidad ✓ España 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Insulinemia ✓ HOMA ✓ Bioquímica hepática 	<ul style="list-style-type: none"> • NAFLD 30.1 % (US) • Insulinemia, HOMA Y GPT más elevadas en niños obesos con NAFLD que SIN NAFLD

El-Koffy y colaboradores estudiaron un grupo de 33 niños entre los 2 y los 13 años con sobrepeso y obesidad que presentaban hepatomegalia clínica y elevación de la Alanino Aminotransferasa (ALT) para determinar la prevalencia del Síndrome Metabólico (MS), la Insulino-Resistencia (IR) y la NAFLD, encontrando

- ✓ 20 pacientes (60.6%) con SM.
- ✓ 16 pacientes (48.4%) con IR.
- ✓ 15 pacientes (44%) con NAFLD demostrada por biopsia.

Los pacientes con MS tenían un mayor prevalencia de NAFLD ($P=0.001$) por biopsia.

Los niños con NAFLD tenían valores significativamente mayores de IMC, CA, ALT, CT, LDL-C, TG, Insulinemia en ayunas y menores de HDL-C

que los niños con biopsia hepática normal ($P < 0.05$) y cumplían los criterios del SM (80% vs. 44%).

IR fue significativamente más frecuente entre los niños con NAFLD (73% vs. 28%).

Papandreoua D y colaboradores (2012) investigaron las características antropométricas, bioquímicas e ingesta dietética de 82 niños (45 varones / 37 niñas) Griegos obesos. Se diagnosticó NAFLD mediante Ultrasonografía (US) en 35 de 82 (42.6%).

Los resultados se muestran en las siguientes cuatro tablas # 1 – 4 de su publicación aquí copiadas.

El Índice de Masa Corporal (IMC) ($P < 0.001$) y la Circunferencia abdominal ($P < 0.046$) fueron significativamente mayores en niños con NAFLD grave ($37.2 \text{ kg/m}^2 \pm 6.2$ and $102.9 \text{ cm} \pm 14$) comparados con NAFLD leve ($26.6 \text{ kg/m}^2 \pm 3.3$ and $86.1 \text{ cm} \pm 9.9$) y ausencia de NAFLD ($25.3 \text{ kg/m}^2 \pm 3.6$ and $85.2 \text{ cm} \pm 11.2$) respectivamente. (Tabla #1 de Papandreoua D et al).

Con respecto a la glucoregulación, los resultados muestran tanto hiperinsulinemia en ayunas como post carga de glucosa (OGIS: Oral Glucose Insuline Sensitivity) y un HOMA (Homeostasis Model Assessment of Insuline Resistence) significativamente mayores en NAFLD severa vs AFLD leve o ausente (Tabla #1 de Papandreoua D et al).

La ingesta total de carbohidratos fue significativamente mayor en pacientes con NAFLD ($288.8 \text{ g} \pm 70.6$) en comparación con niños sin NAFLD ($244.5 \text{ g} \pm 67.5$), ($P < 0.001$) (Tabla #3 de Papandreoua D et al).

La ingesta de Ácidos Grasos Saturados fue proporcional al grado de NAFLD mientras que el consumo de Ácidos Grasos n-3 fue inversamente proporcional a la presencia de NAFLD La baja ingesta de fibra se relacionó con el desarrollo de NAFLD grave. (Tabla #3 de Papandreoua D et al).

Mediante análisis de regresión múltiple Papandreoua D et al muestran que el Índice HOMA-IR (Insulino Resistencia) es el que mejor correlaciona con el desarrollo de NAFLD y que tanto el alto consumo de CHO y Ácidos Grasos Saturados como la baja ingesta de n-3FA y fibra se relaciona con la etiopatogenia del NAFLD (Tabla #4 de Papandreoua D et al).

Tabla #1 de Papandreoua D et al
--

Table 1

Relationship between clinical characteristics and degree of hepatic steatosis.

	Absent (n = 47)	Mild (n = 20)	Moderate/severe (n = 15)	P value- ANOVA
SEX (M/F)	25/22	10/10	10/5	0.187
AGE	11.0 ± 2.1	11.4 ± 2.4	11.7 ± 2.5	0.234
BMI (kg/m ²)	25.3 ± 3.6*	26.6 ± 3.3*	37.2 ± 6.2*	0.001
TS/D	10322 ± 3200	9776 ± 2865	9122 ± 2976	0.052
WC (cm)	85.2 ± 11.2 [†]	86.1 ± 9.9	102.9 ± 14 [†]	0.046
ALT (U/L)	22.7 ± 6.2	27.3 ± 7.3	25.6 ± 8.3	0.512
AST (U/L)	21.1 ± 7.4	25.8 ± 8.9	25.7 ± 8.5	0.514
TC (mg/dl)	168.7 ± 27.4	165.1 ± 33.2	159.7 ± 27.3	0.086
LDL (mg/dl)	103.7 ± 22.1	102.1 ± 39.9	92.1 ± 20.5	0.480
HDL (mg/dl)	50.3 ± 13.1 [‡]	52.1 ± 8.7 [‡]	38.9 ± 9.1 [‡]	0.020
TG (mg/dl)	110.2 ± 54.3	88.3 ± 30.7	105.4 ± 62.7	0.906
CRP	2.2 ± 2.8	1.6 ± 1.2	3.3 ± 4.1	0.569

Values are presented as means ± SD.

Abbreviations: BMI: body mass index, TS/D: total steps per day, WC: waist circumference, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, TC: total cholesterol LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein TG: triglycerides CRP: C-reactive protein.

* Mean values were significantly different between the first and the third, and the second and the third groups, $P < 0.05$.

[†] Mean values were significantly different between the first and the third groups, $P < 0.05$.

[‡] Mean values were significantly different between the first and the second, the second and the third, and the first and the third groups, $P < 0.05$.

Tabla #2 de Papandreoua D et al

Table 2

Oral Glucose tolerance test in 0' and 120' min for all subjects.

	Absent (n = 47)	Mild (n = 20)	Moderate/severe (n = 15)	P value- ANOVA
PG (mg/dl) 0'	92.1 ± 10.8	91.1 ± 11.3	91.7 ± 10.3	0.713
PI (μU/mL) 0'	17.2 ± 7.4*	22.9 ± 7.1*	36.8 ± 8.1*	0.001
HOMA-IR	4.3 ± 1.9*	5.9 ± 1.7*	7.4 ± 1.8*	0.001
PG (mg/dl) 120'	106.1 ± 18.1	116.1 ± 21.4	103.1 ± 17.3	0.478
PI (μU/mL) 120'	48.2 ± 31.2*	42.5 ± 19.3*	78.1 ± 29.9*	0.033
OGIS	491 ± 59.7†	461.2 ± 75.4	410.0 ± 66.7†	0.027

Values are presented as means ± SD.

PG: plasma glucose, PI: plasma insulin, HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance, OGIS: oral glucose insulin sensitivity.

* Mean values were significantly different between the first and the third, and the second and the third groups, $P < 0.05$.

† Mean values were significantly different between the first and the third groups, $P < 0.05$.

Tabla #3 de Papandreoua D et al

Table 3

Relationship between dietary intake and degree of hepatic steatosis.

	Absent (n = 47)	Mild (n = 20)	Moderate/ severe (n = 15)	P value
ENERGY (K cal)	2444 ± 539	2539 ± 529	2875 ± 501	0.445
PRO (g)	103.1 ± 27.7	92.2 ± 26.6	110.3 ± 27.7	0.988
CHO (g)	244.5 ± 67.5*	258.9 ± 51.4*	288.1 ± 70.6*	0.001
FAT (g)	139.7 ± 45.1	133.3 ± 27.9	141.1 ± 39.8	0.550
SFA (g)	45.1 ± 12.6	55.6 ± 11.3	66.1 ± 16.8	0.042
n-3 FA (g)	0.012 ± 0.09†	0.07 ± 0.04†	0.01 ± 0.01†	0.001
FIBER (g)	20.0 ± 8.0‡	17.9 ± 4.9	14.4 ± 5.9‡	0.001
SUGAR (g)	10.8 ± 15.3	20.6 ± 7.5	23.9 ± 12.9	0.574
Vit B1 (mg)	2.52 ± 1.05	2.32 ± 0.97	2.78 ± 0.95	0.788
Vit B2 (mg)	2.82 ± 0.54	2.61 ± 1.19	3.02 ± 0.88	0.392
Vit B3 (mg)	5.20 ± 2.47	4.86 ± 2.27	4.78 ± 1.37	0.979
Vit B6 (mg)	2.57 ± 0.83	2.58 ± 1.21	2.54 ± 0.79	0.199
Vit B12 (mcg)	6.29 ± 2.91	4.99 ± 1.51	6.01 ± 2.13	0.771
Folate (mcg)	481 ± 139	396 ± 130	485 ± 137	0.269
Vit A (IU)	5788 ± 2322	3233 ± 1662	4699 ± 1899	0.153
Vit D (IU)	212.9 ± 113.7	202.3 ± 117	212.9 ± 153	0.691
Vit E (mg)	10.5 ± 4.91	9.14 ± 4.48	11.67 ± 5.77	0.322
Vit K (mg)	159.7 ± 113.1	122.7 ± 62.4	180.6 ± 143.7	0.223
Vit C (mg)	129.4 ± 63.4	121.6 ± 62.5	127.9 ± 65.2	0.678

Values are presented as means ± SD.

Abbreviations: PRO: protein, CHO: carbohydrates, SFA: saturated fatty acid, Vit: vitamin.

* Mean values were significantly different between the first and the second and the first and the third groups, $P < 0.05$.

† Mean values were significantly different between the first and the second, the second and the third, and the first and the third groups, $P < 0.05$.

‡ Mean values were significantly different between the first and the third groups, $P < 0.05$.

Tabla #4 de Papandreoua D et al

Table 4

Parameters associating with non-alcoholic fatty liver disease by logistic regression analysis and partial correlation after adjusted for age, gender and energy intake.

Parameters	Correlation coefficient (r)	P value	Odds ratio	95% CI	P value
BMI (kg/m ²)	0.497	0.001*	0.514	(0.322–0.901)	0.345
WC (cm)	0.198	0.043*	0.432	(0.229–0.698)	0.253
HDL (mg/dl)	–0.210	0.026*	0.167	(0.101–0.297)	0.678
HOMA-IR	0.168	0.282	1.260	(1.110–1.470)	0.001*
CHO (g)	0.110	0.554	0.218	(0.123–0.312)	0.431
SFA (g)	0.076	0.059	0.455	(0.204–0.657)	0.059
Fiber(g)	–0.084	0.551	0.449	(0.288–0.511)	0.471
n-3 FA (mg)	–0.037	0.001*	1.921	(1.132–2.187)	0.001*

Abbreviations: BMI: body mass index, WC: waist circumference, HDL: high density lipoprotein, HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance, CHO: carbohydrates, SFA: saturated fatty acids.

* Statistical significant difference ($P < 0.05$).

Parry y colaboradores estudiaron 1.112 niños escolares entre los 4 y los 18 años del Valle de Kashmir (India) con el objetivo de determinar la prevalencia del SM y NAFLD mediante US.

La prevalencia total de NAFLD POR US fue de 7.4%.

La prevalencia de NAFLD en niños con SM fue de 44%

La prevalencia de NAFLD en niños obesos fue de 61%

IMC, CA y SM correlacionaron fuertemente con NAFLD

Monteiro y colaboradores, estudiaron 190 niños entre los 6 y los 16 años los cuales agruparon según género y según la presencia (P-NAFLD) de o ausencia (N-NAFLD) de NAFLD. Los resultados se muestran en la tabla #1 de su publicación resumida para este texto.

La composición corporal se efectuó por Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA). El diagnóstico de NAFLD, así como las mediciones del Espesor de la Grasa Intra-abdominal (IAF, Intra-Abdominal Fat tissue thickness) y Espesor de la Grasa (SCF, Subcutaneous Abdominal Fat tissue thickness) se efectuó por US.

Varones y niñas del grupo P-NAFLD mostraron mayores TFM (Masa grasa del tronco) and IAF (Espesor de la Grasa Intra-abdominal), que sus respectivos N-NAFLD

Cuando los datos fueron ajustados por género, edad y masa gras total aquellos niños del grupo P-NAFLD mostraron mayores IAF, TFM y TG (Triglicéridos).

Los niños obesos más jóvenes del grupo P-NAFLD presentaban el doble de hipertrigliceridemia, mayor cantidad IAF, TFM que N-NAFLD de su misma edad.

Guijarro de Armas y colaboradores estudiaron 126 niños obesos entre 5 y 15 años con una edad media de $11,94 \pm 3,12$ años.

El 19,7 de ellos presento elevación patológica de la Transaminasa Glutámico Pirúvica (GPT). Treinta y ocho pacientes (30,15%) presentaron esteatosis hepática utilizando la ecografía abdominal.

Tabla 1. Características generales y comparación de los componentes del síndrome morfológico y metabólico de adolescentes obesos con y sin enfermedad hepática grasa no alcohólica. Resumido

	Hombres N-NAFLD Media (SD)	Hombres P-NAFLD Media (SD)	Mujeres N-NAFLD Media (SD)	Mujeres P-NAFLD Media (SD)	p
Edad (años)	10.8(2.6)	121(2.5)	11.2(2.7)	10.7(2.7)	0.063
Peso (Kg)	67.8(20.4)ab	78.9(22.4)a	63.4(15.0)b	66.2(24.7)ab	0.003
IMC (Kg/m ²)	29.0(4.7)a	31.8(4.9)b	27.8(3.7)ac	28.6(5.8)abc	0.000
TG (mg/dl)	113.9(49.4)	138.8(78.7)	111.0(42.4)	125.7(43.0)	0.073

IAF (cm)	4.6(1.5)a	5.2(2.0)a	3.7(1.1)b	4.9(1.1)a	0.000
FM (Kg)	30.1(10.8)ab	35.3(11.9)a	29.0(9.1)b	30.1(11.8)ab	0.042
FFM (Kg)	34.8(9.9)ab	40.1(11.5)a	30.8(6.6)b	33.4(13.0)ab	0.000
TFM (Kg)	13.5(5.2)a	17.0(5.9)b	13.0(4.1)ac	14.3(5.7)abc	0.002
SBP (mmHg)	119.0(14.2)ab	124.3(13.6)a	116.2(10.3)b	119.1(12.5)ab	0.039
<p>N-NAFLD: Ausencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica; P-NAFLD: Presencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica; SD: desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; TG: triglicéridos, IAF: Grosor del tejido adiposo intra-abdominal; FM: Masa grasa; FFM: masa sin grasa; TFM = Masa de la grasa del tronco; SBP: presión arterial sistólica.</p>					

Los valores de Insulinemia, HOMA-R y LDL fueron significativamente mayores en pacientes con alteración de GPT ($p = 0,015$, $p = 0,008$ y $p = 0,002$, respectivamente). Los pacientes con NAFLD observado en ecografía también mostraron mayores valores de Insulinemia, PC, ICT, colesterol total, TG, LDL, GOT, GPT y GGT que los pacientes con ecografía normal, alcanzándose la significación estadística en valor de Insulinemia, HOMA, LDL y GPT. Ver tabla # 2 de su publicación.

Tabla # 2 de Guijarro de Armas y colaboradores**Tabla 2**

Comparación de distintos parámetros en pacientes con diagnóstico ecográfico normal frente a hígado graso no alcohólico

	No HGNA	HGNA	p
Edad (años)	10,46 (3,27)	11,13 (2,12)	0,11
Sexo (F/M)	42/46	13/25	0,09
Insulinemia (UI)	21,16 (11,05)	31,87 (10,60)	0,001
HOMA-R	3,54 (2,23)	6,98 (3,02)	0,003
IMC (kg/m ²)	32,16 (5,61)	31,30 (5,72)	0,47
Perímetro cintura (cm)	95,01 (15,78)	95,89 (13,45)	0,86
Colesterol total (mg/dl)	168,37 (32,89)	177,21 (38,96)	0,13
Triglicéridos (mg/dl)	112,26 (22,55)	137,23 (23,58)	0,07
LDL (mg/dl)	87,27 (22,34)	103,17 (31,78)	0,03
GOT (U/l)	20,67 (3,64)	22,21 (9,43)	0,23
GPT (U/l)	28,97 (6,72)	40,32 (4,41)	0,001
GGT (U/l)	23,22 (9,68)	27,21 (7,69)	0,17

F: femenino; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; GOT: *glutamic-oxaloacetic transaminase* («transaminasa glutámico-oxalacética»); GPT: *glutamate pyruvate transaminase* («transaminasa glutámico-pirúvica»); HGNA: hígado graso no alcohólico; HOMA-R: *Homeostasis model assessment-insulin resistance*; IMC: índice de masa corporal; LDL: *low density lipoproteins* («lipoproteínas de baja densidad»); M: masculino.

Valores expresados como media (desviación estándar) o como n.

Los resultados en negrita indican que la diferencia es estadísticamente significativa.

Capítulo V: Análisis y conclusiones.

Análisis.

De acuerdo con los 14 estudios revisados la prevalencia de la NAFLD diagnóstica por ultrasonido en la población general no obesa varía entre un 2,5 % en UK (37) y 7,4 % en la India (2) una mayor prevalencia en el género masculino (7,5%) con respecto al femenino (2,5%), cifras considerablemente altas para una población pediátrica en principio sana. (71 ,85).

Esta prevalencia se incrementa considerablemente en las diferentes poblaciones con obesidad alcanzando cifras desde 23,3 % en niños chinos obesos entre 7 y 18 años (85) hasta 76 % niños de USA obesos entre 6 y 12 años (37).

En poblaciones obesas con hepatomegalia y /o elevación de la Alanino amino Transferasa (ALT) la prevalencia de NAFLD reportada fue del 50 %, la mitad de ellos con NASH demostrada por biopsia (23).

En niños con obesidad mayor candidatos a cirugía bariátrica se reportó una prevalencia de 50 % para NAFLD variable por grupo étnico, 68 % en caucásicos, y hasta 91 % en no-hispanos. Del total de adolescentes con NAFLD 24 % con NASH límite y 10 % con NASH evidente (70),

En relación a las características antropométricas en incremento del IMC, CA se correlacionan fuertemente con la presencia de NAFLD (2).

Papandreou (60) nos muestra una mayor prevalencia en la NAFLD grave a mayor IMC ($37,2 \pm 6,2$ Kg / M²) versus la NAFLD ausente e niños con menor IMC ($25.3 \pm 3,6$ Kg / M²), ($p < 0.001$).

En relación a la composición corporal Monteiro muestra utilizando DEXA (50) que los varones y las niñas con NAFLD presentan mayores cifras de TFM (Masa grasa del tronco) y IAF (Espesor de la Grasa Intra-abdominal), que los niños sin NAFLD. (50) y entre más jóvenes mayores cifras de IAF y TFM presentaban los niños con NAFLD. (50).

Múltiples estudios demuestran una importante correlación entre la presencia de Insulina Resistencia (IR) y la presencia de NAFLD. El-Koffy reporta una prevalencia de 73% de NAFLD en pacientes con IR demostrada versus 28 % sin IR. Varios autores (60, 23 y 27) reportan una evidente y mayor Insulinemia en ayunas y post carga de glucosa (OGIS) así como incremento del HOMA en los pacientes con NAFLD / NASH, así como la mayor prevalencia de NAFLD en presencia del SM (23, 2). Se establece además (22, 50) una mayor prevalencia en fuertemente significativa entre la hipertrigliceridemia y la presencia de NAFLD.

Se reportó 20 pacientes (60,6% con obesidad y hepatomegalia los cuales presentaban mayor prevalencia de SM confirmada por biopsia. (23) IR fue significativamente más frecuente entre los niños con NAFLD (73% vs. 28%).

En una población de 126 niños obesos y con sobrepeso en España reportaron datos de Insulinemia, HOMA Y GPT más elevadas en los que tenían NAFLD que sin NAFLD. (27)

Los niños con NAFLD tenían valores significativamente mayores de IMC, CA, ALT, CT, LDL-C, TG, Insulinemia en ayunas y menores de HDL-C que los niños con biopsia hepática normal ($P < 0.05$) y cumplían los criterios del SM (80% vs. 44%). (23)

En una población de 82 niños con y sin NAFLD se observó una prevalencia de una mayor hiperinsulinemia en ayunas, OGIS y HOMA en NAFLD grave vs NAFLD leve y ausente. La ingesta de 3nAG es inversamente proporcional a NAFLD. (60)

Papandreou (60) establece además una correlación significativa entre la presencia de NAFLD y la ingesta de carbohidratos, y una correlación negativa entre los niveles de HDL colesterol, la ingesta de 3nAG y la ingesta de fibra.

La determinación de transaminasa hepáticas como indicador de daño hepático es un indicador de la presencia de NAFLD y NASH (27) sin

embargo hasta un 30 % de niños con NASH presentan ALT y GGT normales.

Conclusiones:

La prevalencia de NAFLD en la población general no obesa es importante y deben efectuarse más estudios en diferentes poblaciones para aclarar este punto.

La prevalencia de NAFLD y NASH en niños y adolescentes obesos es sumamente importante y correlaciona fuertemente tanto con las características antropométricas (IMC, CA) como el incremento de grasas visceral (IFA y TFM) y con la presencia de Insulino Resistencia como mecanismo fisiopatológico (Insulinemia en ayunas, OGIS, HOMA) y el Síndrome Metabólico mismo y sus componentes (Hipertrigliceridemia, HDL bajo).

El diagnóstico debe entonces sospecharse e los niños obesos con clínica de insulino resistencia (Acanthosis Nigricans) y dieta inadecuada con altas ingesta de carbohidratos y escasa en fibra.

Ante la sospecha debe efectuarse estudio de la glucoregulación, incluida la determinación de insulina en ayunas, perfil lipídico y transaminasas hepáticas.

Ante la presencia IR demostrada y más aun con Síndrome Metabólico deberá considerarse efectuar Ultrasonografía Hepática y de requerirse efectuar biopsia hepática que es el estándar de oro ara el diagnostico.

BIBIOGRAFIA

1. Adams, L.A.; Lymp, J.F.; St Sauver, J.; Sanderson, S.O.; Lindor, K.D.; Feldstein, A.; Angulo, P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* **2005**, 129,113–121
2. Ahmad Parry Irshad, Riyaz Ahmad Bhat¹ and Imran Khan. The Prevalence of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and its Association with Metabolic Syndrome and Obesity in Pediatric Population of North India. Parry et al., *J Metabolic Synd* 2012, 1:5. <http://dx.doi.org/10.4172/2167-0943.1000118>.
3. Alisi, A.; Cianfarani, S.; Manco, M.; Agostoni, C.; Nobili, V. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents: Pathogenetic role of genetic background and intrauterine environment. *Ann. Med.* **2012**, 44, 29–40
4. Ali A. Mencin, Joel E. Lavine. Advances in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Pediatr Clin N Am* 58 (2011) 1375–1392.[doi:10.1016/j.pcl.2011.09.005](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2011.09.005).
5. Alexander, J.; Torbenson, M.; Wu, T.T.; Yeh, M.M. Non-alcoholic fatty liver disease contributes to hepatocarcinogenesis in non-cirrhotic liver: A clinical and pathological study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **2013**, 28, 848–854
6. 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, 283–289
7. Alisi, A.; Nobili, V. Non-alcoholic fatty liver disease in children now: Lifestyle changes and pharmacologic treatments. *Nutrition* **2012**, 28, 722–726
8. Anderson, E.L.; Howe, L.D.; Jones, H.E.; Higgins, J.P.; Lawlor, D.A.; Fraser, A. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* **2015**,
9. Angulo, P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl. J. Med.* **2002**, 346, 1221–1231

- 10.** Atabek, M.E.; Selver Eklioglu, B.; Akyurek, N. Which metabolic syndrome criteria best predict non-alcoholic fatty liver disease in children? *Eat. Weight Disord.* **2014**, *19*, 495–501
- 11.** Ayonrinde, O.T.; Olynyk, J.K.; Marsh, J.A.; Beilin, L.J.; Mori, T.A.; Oddy, W.H.; Adams, L.A. Childhood adiposity trajectories and risk of nonalcoholic fatty liver disease in adolescents. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **2015**, *30*, 163–171
- 12.** Ballesteri S, Lonardo A, Romagnoli D, Losi L, Day CP et al Ultrasonographic fatty liver indicator, a novel score which rules out NASH and is correlate with metabolic parameters in NAFLD. *Liver Int* 2012;*32*:1242-1252.
- 13.** Bejarano Forqueras, Haldrin Antonio, & Lazarte Amaya, Rossio Karen. (2014). Hallazgo de Esteatosis Hepática en niños de 6 a 14 años con sobrepeso y obesidad en consultas ambulatorias en Cochabamba, Bolivia. *Revista Científica Ciencia Médica*, *17*(1), 15-18. Recuperado en 28 de marzo de 2017, de http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332014000100005&lng=es&tlng=pt.
- 14.** Berardis, S.; Sokal, E. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: An increasing public health issue. *Eur. J. Pediatr.* **2014**, *173*, 131–139
- 15.** Berentzen, T.L.; Gamborg, M.; Holst, C.; Sorensen, T.I.; Baker, J.L. Body mass index in childhood and adult risk of primary liver cancer. *J. Hepatol.* **2014**, *60*, 325–330
- 16.** Boyraz, M.; Cekmez, F.; Karaoglu, A.; Cinaz, P.; Durak, M.; Bideci, A. Relationship of adipokines (adiponectin, resistin and RBP4) with metabolic syndrome components in pubertal obese children. *Biomark. Med.* **2013**, *7*, 423–428
- 17.** Boyraz, M.; Hatipoglu, N.; Sari, E.; Akcay, A.; Taskin, N.; Ulucan, K.; Akcay, T. Non-alcoholic fatty liver disease in obese children and the relationship between metabolic syndrome criteria. *Obes. Res. Clin. Pract.* **2014**, *8*, e356–e363
- 18.** Caldwell, S.H.; Crespo, D.M.; Kang, H.S.; Al-Osaimi, A.M. Obesity and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **2004**, *127*, S97–S103

- 19.** Chalasani, N.; Younossi, Z.; Lavine, J.E.; Diehl, A.M.; Brunt, E.M.; Cusi, K.; Charlton, M.; Sanyal, A.J. 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. *Am. J. Gastroenterol.* **2012**, 107, 811–826
- 20.** Charlotte, F.; Le Naour, G.; Bernhardt, C.; Poynard, T.; Ratziu, V.; Group, L.S. A comparison of the fibrotic potential of nonalcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis C. *Hum. Pathol.* **2010**, 41, 1178–1185.
- 21.** Choi, S.S.; Diehl, A.M. Hepatic triglyceride synthesis and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Opin. Lipidol.* **2008**, 19, 295–300
- 22.** Deng, J.; Fishbein, M.H.; Rigsby, C.K.; Zhang, G.; Schoeneman, S.E.; Donaldson, J.S. Quantitative MRI for hepatic fat fraction and T2* measurement in pediatric patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr. Radiol*
- 23.** 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;18:44-9.
- 24.** Ekstedt, M.; Franzen, L.E.; Mathiesen, U.L.; Thorelius, L.; Holmqvist, M.; Bodemar, G.; Kechagias, S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* **2006**, 44, 865–873
- 25.** El-Serag, H.B.; Hampel, H.; Javadi, F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: A systematic review of epidemiologic evidence. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2006**, 4, 369–380
- 26.** Grønbæk H1, Lange A, Birkebæk NH, Holland-Fischer P, Solvig J, Hørlyck A, Kristensen K, Rittig S, Vilstrup H. Effect of a 10-week weight loss camp on fatty liver disease and insulin sensitivity in

obese Danish children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Feb;54(2):223-8. doi: 10.1097/MPG.0b013e31822cdeedf.

- 27.** Guijarro de armas Guadalupe, Susana Monereo Megías, Cristina Navea Aguilera, María Merino Viveros, M. Belén Vega Piñero. Non-alcoholic fatty liver in children and adolescents with excess weight and obesity *Medicina Clínica (English Edition)*, Volume 144, Issue 2, 20 January 2015, Pages 55-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.02.018>
- 28.** Fintini, D.; Chinali, M.; Cafiero, G.; Esposito, C.; Giordano, U.; Turchetta, A.; Pescosolido, S.; Pongiglione, G.; Nobili, V. Early left ventricular abnormality/dysfunction in obese children affected by NAFLD. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2014**, 24, 72–74.
- 29.** Fusillo Steven, Rudolph Bryan Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Pediatrics in Review* May 2015, 36 (5) 198-206; DOI: 10.1542/pir.36-5-198.
- 30.** Hernaez, R.; Yeung, E.; Clark, J.M.; Kowdley, K.V.; Brancati, F.L.; Kao, W.H. Hemochromatosis gene and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* **2011**, 55, 1079–1085
- 31.** Holterman, A.; Gurria, J.; Tanpure, S.; DiSomma, N. Nonalcoholic fatty liver disease and bariatric surgery in adolescents. *Semin. Pediatr. Surg.* **2014**, 23, 49–57
- 32.** Holterman, A.X.; Guzman, G.; Fantuzzi, G.; Wang, H.; Aigner, K.; Browne, A.; Holterman, M. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese adolescent and adult patients. *Obesity* **2013**, 21, 591–597
- 33.** Huang, Shu-Ching; Yang, Yao-Jong. Serum Retinol-binding Protein 4 Is Independently Associated With Pediatric NAFLD and Fasting Triglyceride Level. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition: Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition: February 2013-Volume 56-Issue 2-p 145–150.* doi:10.1097/MPG.0b013e3182722aee.
- 34.** Kelishadi, R.; Cook, S.R.; Adibi, A.; Faghihimani, Z.; Ghatrehsamani, S.; Beihaghi, A.; Salehi, H.; Khavarian, N.; Poursafa, P. Association of the components of the metabolic

- syndrome with non-alcoholic fatty liver disease among normal-weight, overweight and obese children and adolescents. *Diabetol. Metab. Syndr.* **2009**, 1, 29
- 35.** Kelsey, M.M.; Zaepfel, A.; Bjornstad, P.; Nadeau, K.J. Age-related consequences of childhood obesity. *Gerontology* **2014**, 60, 222–228
- 36.** Lawlor, D.A.; Callaway, M.; Macdonald-Wallis, C.; Anderson, E.; Fraser, A.; Howe, L.D.; Day, C.; Sattar, N. Nonalcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, and cardiometabolic risk factors in adolescence: A cross-sectional study of 1874 general population adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2014**, 99, E410–E417
- 37.** Lawlor Debbie A Mark Callaway, Corrie Macdonald-Wallis, Emma Anderson, Abigail Fraser, Laura D. Howe, Chris Day, and Naveed Sattar. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Liver Fibrosis, and Cardiometabolic Risk Factors in Adolescence: A Cross-Sectional Study of 1874 General Population Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2014, 99(3):E410–E417. DOI: 10.1210/jc.2013-3612.
- 38.** Lerret, S.M.; Garcia-Rodriguez, L.; Skelton, J.; Biank, V.; Kilway, D.; Telega, G. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis in obese children. *Gastroenterol. Nurs.* **2011**, 34, 434–437
- 39.** Li, W.; Zheng, L.; Sheng, C.; Cheng, X.; Qing, L.; Qu, S. Systematic review on the treatment of pentoxifylline in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* **2011**, 10, 49
- 40.** Liccardo, D.; Alisi, A.; Porta, G.; Nobili, V. Is there any link between dietary pattern and development of nonalcoholic fatty liver disease in adolescence? An expert review. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2013**, 7
- 41.** Mager, D.R.; Yap, J.; Rodriguez-Dimitrescu, C.; Mazurak, V.; Ball, G.; Gilmour, S. Anthropometric measures of visceral and subcutaneous fat are important in the determination of metabolic dysregulation in boys and girls at risk for nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr. Clin. Pract.* **2013**, 28, 101–111
- 42.** Manco, M.; Bedogni, G.; Marcellini, M.; Devito, R.; Ciampalini, P.; Sartorelli, M.R.; Comparcola, D.; Piemonte, F.; Nobili, V.

Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* **2008**, 57, 1283–1287

43. Marcason, W. What are the current guidelines for pediatric non-alcoholic fatty liver disease? *J. Acad. Nutr. Diet.* **2013**, 113, 1772.
44. Melissa K. Crocker, MBA, MD, Jack A. Yanovski. Pediatric Obesity: Etiology and Treatment. *Pediatr Clin N Am* 58 (2011) 1217–1240. doi:10.1016/j.pcl.2011.07.004.
45. Mansoor, S.; Yerian, L.; Kohli, R.; Xanthakos, S.; Angulo, P.; Ling, S.; Lopez, R.; Christine, C.K.; Feldstein, A.E.; Alkhoury, N. The evaluation of hepatic fibrosis scores in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig. Dis. Sci.* **2015**, 60, 1440–1447
46. Mencin, A.A.; Lavine, J.E. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr. Clin. N. Am.* **2011**, 58, 1375–1392
47. Moran, J.R.; Ghishan, F.K.; Halter, S.A.; Greene, H.L. Steatohepatitis in obese children: A cause of chronic liver dysfunction. *Am. J. Gastroenterol.* **1983**, 78, 374–377
48. Morandi, A.; Maffeis, C. Predictors of metabolic risk in childhood obesity. *Horm. Res. Paediatr.* 2014, 82, 3–11.
49. Mottin CC, MorettoM, Padoin AV, Swarowsky Am, Toreto MG, Glock L et al The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obs. Surg.* 2004;14:635.
50. Monteiro, P.A.; Antunes Bde, M.; Silveira, L.S.; Christofaro, D.G.; Fernandes, R.A.; Freitas Junior, I.F. Body composition variables as predictors of nafld by ultrasound in obese children and adolescents. *BMC Pediatr.* **2014**, 14, 25
51. Muskaan Gurnani, Catherine Birken, Jill Hamilton. Childhood Obesity: Causes, Consequences, and Management. *Pediatr Clin N Am* 62 (2015) 821–840. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2015.04.001>
52. Navarro-Jarabo, J.M.; Ubina-Aznar, E.; Tapia-Ceballos, L.; Ortiz-Cuevas, C.; Perez-Aisa, M.A.; Rivas-Ruiz, F.; Andrade, R.J.;

- Perea-Milla, E. Hepatic steatosis and severity-related factors in obese children. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **2013**, 28, 1532–1538
- 53.** Nobili, V.; Alkhoury, N.; Bartuli, A.; Manco, M.; Lopez, R.; Alisi, A.; Feldstein, A.E. Severity of liver injury and atherogenic lipid profile in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr. Res.* **2010**, 67, 665–670
- 54.** Nobili, V.; Donati, B.; Panera, N.; Vongsakulyanon, A.; Alisi, A.; Dallapiccola, B.; Valenti, L. A 4-polymorphism risk score predicts steatohepatitis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2014**, 58, 632–636
- 55.** Ong, J.P.; Pitts, A.; Younossi, Z.M. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* **2008**, 49, 608–612
- 56.** Ozhan, B.; Ersoy, B.; Kiremitci, S.; Ozkol, M.; Taneli, F. Insulin sensitivity indices: Fasting versus glucose-stimulated indices in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2015**, 19, 3450–3458
- 57.** Pacifico, L.; Bonci, E.; Andreoli, G.; Romaggioli, S.; Di Miscio, R.; Lombardo, C.V.; Chiesa, C. Association of serum triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with carotid artery intima-media thickness, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2014**, 24, 737–743
- 58.** Pacifico, L.; Di Martino, M.; de Merulis, A.; Bezzi, M.; Osborn, J.F.; Catalano, C.; Chiesa, C. Left ventricular dysfunction in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* **2014**, 59, 461–470
- 59.** Palmer, N.D.; Musani, S.K.; Yerges-Armstrong, L.M.; Feitosa, M.F.; Bielak, L.F.; Hernaez, R.; Kahali, B.; Carr, J.J.; Harris, T.B.; Jhun, M.A.; et al. Characterization of european ancestry nonalcoholic fatty liver disease-associated variants in individuals of african and hispanic descent. *Hepatology* **2013**, 58, 966–975.
- 60.** Papandreoua Dimitrios Zaharoula Karaboutaa, Athina Pantoleonb, Israel Roussoa. Investigation of anthropometric, biochemical and dietary parameters of obese children with and without non-alcoholic fatty liver disease. Volume 59, Issue 3,

- 61.** Paula A Monteiro¹, Jorge Mota, Loreana S Silveira, Suziane U Cayres, Bárbara de Moura M Antunes, Romulo Araujo Fernandes and Ismael F Freitas Jr. Morphological and metabolic determinants of nonalcoholic fatty liver disease in obese youth: a pilot study. Monteiro et al. *BMC Research Notes* 2013, 6:89. <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/6/89>.
- 62.** Perticone, M.; Cimellaro, A.; Maio, R.; Caroleo, B.; Sciacqua, A.; Sesti, G.; Perticone, F. Additive effect of non-alcoholic fatty liver disease on metabolic syndrome-related endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, 17
- 63.** Ratziu, V.; Bellentani, S.; Cortez-Pinto, H.; Day, C.; Marchesini, G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J. Hepatol.* **2010**, 53, 372–384
- 64.** Regnell, S.E.; Peterson, P.; Trinh, L.; Broberg, P.; Leander, P.; Lernmark, A.; Mansson, S.; Elding Larsson, H. Magnetic resonance imaging reveals altered distribution of hepatic fat in children with type 1 diabetes compared to controls. *Metabolism* **2015**, 64, 872–878
- 65.** Sayin, O.; Tokgoz, Y.; Arslan, N. Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **2014**, 27, 479–484
- 66.** Schwimmer, J.B.; Deutsch, R.; Kahen, T.; Lavine, J.E.; Stanley, C.; Behling, C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* **2006**, 118, 1388–1393
- 67.** Schwimmer, J.B.; Newton, K.P.; Awai, H.I.; Choi, L.J.; Garcia, M.A.; Ellis, L.L.; Vanderwall, K.; Fontanesi, J. Paediatric gastroenterology evaluation of overweight and obese children referred from primary care for suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2013**, 38, 1267–1277
- 68.** Silveira, L.S.; Monteiro, P.A.; Antunes Bde, M.; Seraphim, P.M.; Fernandes, R.A.; Christofaro, D.G.; Freitas Junior, I.F. Intra-abdominal fat is related to metabolic syndrome and non-alcoholic fat liver disease in obese youth. *BMC Pediatr.* **2013**, 13, 115

- 69.** Singh, G.K.; Vitola, B.E.; Holland, M.R.; Sekarski, T.; Patterson, B.W.; Magkos, F.; Klein, S. Alterations in ventricular structure and function in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Pediatr.* **2013**, *162*, 1160–1168
- 70.** Stavra A. Xanthakos, Todd M. Jenkins², David E. Kleiner³, Tawny W. Boyce⁴, Reena Mourya¹, Rebekah Karns⁵, Mary L. Brandt⁶, Carroll M. Harmon⁷, Michael A. Helmrath², Marc P. Michalsky⁸, Anita P. Courcoulas⁹, Meg H. Zeller¹⁰, and Thomas H. Inge² for the Teen-LABS Consortium. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adolescents Undergoing Bariatric Surgery. *Gastroenterology*. 2015 September; *149*(3): 623–34.e8. doi:10.1053/j.gastro.2015.05.039.
- 71.** Sunil V. Pawar, Vinay G. Zanwar, Ajay S. Ckoksey, Ashok R. Mohite, Samit S. Jain, Ravindra G. Surude, Qais Q. Contractor, Pravin M. Rathi, Ravi U. Verma, Premlata K. Varthakavi: Most overweight and obese Indian children have nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of Hepatology: Official Journal of the Mexican Association of Hepatology*. Nov2016, Vol. 15 Issue 6, p853-861. 9p. DOI:10.5604/16652681.122210
- 72.** Temple J.L.; Cordero P.; Li J.; Nguyen V. and Oben JA. A Guide to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Childhood and Adolescence *Int. J. Mol. Sci.* 2016, *17*, 947.
- 73.** Torun, E.; Ozgen, I.T.; Gokce, S.; Aydin, S.; Cesur, Y. Thyroid hormone levels in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* **2014**, *6*, 34–39
- 74.** Trovato, F.M.; Martines, G.F.; Brischetto, D.; Catalano, D.; Musumeci, G.; Trovato, G.M. Fatty liver disease and lifestyle in youngsters: Diet, food intake frequency, exercise, sleep shortage and fashion. *Liver Int.* **2016**, *36*, 427–433
- 75.** Vajro, P.; Ferrante, L.; Lenta, S.; Mandato, C.; Persico, M. Management of adults with paediatric-onset chronic liver disease: Strategic issues for transition care. *Dig. Liver Dis.* **2014**, *46*, 295–301
- 76.** Vajro, P.; Lenta, S.; Socha, P.; Dhawan, A.; McKiernan, P.; Baumann, U.; Durmaz, O.; Lacaille, F.; McLin, V.; Nobili, V. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and

adolescents: Position paper of the espghan hepatology committee. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **2012**, 54, 700–713

- 77.** Wanless, I.R.; Shiota, K. The pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and other fatty liver diseases: A four-step model including the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis. *Semin. Liver Dis.* **2004**, 24, 99–106
- 78.** Welsh Jean A. PhD, MPH, RN1, 2, Saul Karpen, MD, PhD1, 2, Miriam B. Vos, MD, MSPH. Increasing Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among United States Adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. Volume 162, Issue 3, March 2013, Pages 496–500.e1. <http://sci-hub.cc/10.1016/j.jpeds.2012.08.043>
- 79.** Wittcopp Chrystal, Rushika Conroy. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Pediatrics in Review* May 2016, 37 (5) 193-202; DOI: 10.1542/pir.2014-0095
- 80.** Wu, S.; Tu, R.; Liu, G.; Huang, L.; Guan, Y.; Zheng, E. Focal fatty sparing usually does not arise in preexisting nonalcoholic diffuse homogeneous fatty liver. *J. Ultrasound Med.* **2014**, 33, 1447–1452.
- 81.** Yamaguchi, K.; Yang, L.; McCall, S.; Huang, J.; Yu, X.X.; Pandey, S.K.; Bhanot, S.; Monia, B.P.; Li, Y.X.; Diehl, A.M. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* **2007**, 45, 1366–1374
- 82.** Younossi, Z.M.; Stepanova, M.; Negro, F.; Hallaji, S.; Younossi, Y.; Lam, B.; Srishord, M. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine* **2012**, 91, 319–327
- 83.** Yuan, J.; Baker, S.S.; Liu, W.; Alkhoury, R.; Baker, R.D.; Xie, J.; Ji, G.; Zhu, L. Endotoxemia unrequired in the pathogenesis of pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **2014**, 29, 1292–1298
- 84.** Yu-Cheng Lin, Pi-Feng Chang, Mei-Hwei Chang, and Yen-Hsuan Ni. A common variant in the peroxisome proliferator-activated receptor-g coactivator-1a gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease in obese children1–3. *AJCN*. First published

ahead of print December 26, 2012. DOI:
10.3945/ajcn.112.046417.

- 85.** Zhang X, Wan Y, Zhang S, Lu L, Chen Z, Liu H, Jiang X, Luo K, Cai W. Nonalcoholic fatty liver disease prevalence in urban school-aged children and adolescents from the Yangtze River delta region: a cross-sectional study. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24(2):281-8. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.2.13.