

Esteatosis hepática (EH) como factor asociado a la presencia de riesgo metabólico en escolares y adolescentes obesos

América Lilian Castro Mendoza, Héctor Eliud Arriaga Cazares* y Gerardo del Carmen Palacios Saucedo
Servicio de Pediatría, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) n.º 25, Centro Médico Nacional del Noreste, Monterrey, N.L.

Resumen

Introducción: Una de las complicaciones asociadas a la obesidad es la EH no alcohólica, la cual se define como una acumulación excesiva de grasa en los hepatocitos y se caracteriza por la elevación crónica de aminotransferasas y anomalías ultrasonográficas (incremento de la ecogenicidad). En EE.UU., actualmente es la afección hepática más común. Con una prevalencia de alrededor del 15-25% en la población general, aumenta en personas obesas hasta el 57.5-75%. El objetivo de este estudio fue evaluar si la EH es un factor asociado a la presencia de riesgo metabólico en escolares y adolescentes obesos. **Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal, analítico y ambispectivo en la UMAE n.º 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en Monterrey, Nuevo León (México), en el que se revisaron los expedientes clínicos de pacientes referidos con diagnóstico de obesidad, desde los 5 a los 15 años de edad, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2012 y el 30 de junio de 2013. Se incluyeron pacientes escolares y adolescentes diagnosticados con obesidad; se excluyeron pacientes con antecedentes de hepatitis viral aguda o crónica y uso de fármacos antiepilepticos y hepatotóxicos. Se determinaron las variables cualitativas en frecuencias absolutas y porcentajes, y las cuantitativas, en promedio y desviación estándar. Se utilizó la prueba de χ^2 o el test de Fisher para establecer la asociación de la EH con las variables estudiadas. Se midió la razón de momios (RM) considerando un intervalo de confianza (IC) del 95% y una significancia estadística de $p < 0.05$. **Resultados:** Se incluyeron 160 pacientes escolares y adolescentes con una edad de 11.23 ± 2.2 años, de los cuales 85 (53.1%) fueron del género masculino y 75 (46.9%), del femenino. Todos tenían obesidad, tanto según el índice de masa corporal (IMC) como por el perímetro abdominal mayor al percentil 95 para su edad. En total, 131 (81.8%) pacientes presentaron EH y 29 (18.2%) no la presentaron. Se observó el mayor índice en el modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA) en los pacientes del grupo con EH, que presentaron una media de 6.4 ± 4.9 , frente a la media de 3.9 ± 2.1 ($p < 0.05$) del grupo sin EH. El punto de corte encontrado que relacionaba la resistencia a la insulina con la EH fue 9. Se encontraron cuatro sujetos con niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (> 130), y ninguno en el grupo control. Los niveles de transaminasas fueron significativamente más elevados en el grupo de pacientes con EH, con alanina aminotransferasa (ALT) mayor a 40 UI/l en 127 (96.94%) de los pacientes con EH, con una RM (IC 95%) de 63.5 (18.5-217) y $p < 0.005$. El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) > 130 mg/dl se presentó en cuatro (3%) de los pacientes con EH y en ninguno de los pacientes sin EH ($p < 0.0001$). La Acantosis nigricans se encontró en 128 (97.7%) pacientes con EH y en sólo uno (3.4%) del grupo sin EH (RM: 1194.7 [1198.8-1191.5]; $p < 0.0001$). **Conclusión:** La obesidad y la resistencia a la insulina son factores de riesgo para el desarrollo de EH en niños y adolescentes.

PALABRAS CLAVE: Obesidad. Esteatosis hepática. Resistencia a la insulina. Hipercolesterolemia. Hipertrigliceridemia. Transaminasemia.

Abstract

Introduction: One of the complications associated with obesity is nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is defined as an excessive accumulation of fat in hepatocytes, and is characterized by chronic elevation of aminotransferases and ultrasonographic abnormalities (increased echogenicity). In the USA it is now the most common liver disease.

Correspondencia:

*Héctor Eliud Arriaga Cazares
Av. Lincoln y Gonzalitos, s/n
Col. Morelos, C.P. 64180, Monterrey, N.L.
E-mail: drhectorarriaga@gmail.com

Fecha de recepción: 28-11-2014
Fecha de aceptación: 06-06-2014

Prevalence is around 15-25% in the general population, and this increases to 57.5-75% in obese people. The aim of this study was to evaluate whether hepatic steatosis is a factor associated with the presence of metabolic risk in children and obese adolescents. Materials and methods: A retrospective and prospective cross-sectional study in the High Specialty Medical Unit No. 25 of the Mexican Social Security Institute in Monterrey, Nuevo Leon, Mexico, in which the clinical records of patients from 5 to 15 years of age, referred with a diagnosis of obesity, were reviewed in the period of January 1, 2012 to June 30, 2013. Children and adolescent patients diagnosed with obesity were included, but we excluded patients with a history of acute and chronic viral hepatitis and use of antiepileptic and hepatotoxic drugs. For descriptive analysis we used absolute frequencies, percentages, means, and standard deviations. For inferential analysis we used chi-square test, Fisher exact test, and Student t test to establish the association of NAFLD with the studied variables. The odds ratio was measured, considering 95% CI and statistical significance $p < 0.05$. Results: 160 children and adolescent patients were included with median age 11.23 ± 2.2 years, of which 85 (53.1%) were male and 75 (46.9%) were female. All were obese, with BMI and abdominal circumference greater than the 95th percentile for age. In total, 131 (81.8%) patients had NAFLD and 29 (18.2%) patients did not. HOMA index was increased by 3.9 ± 2.1 ($p < 0.05$) in patients in the NAFLD group with a mean of 6.4 ± 4.9 in the group without NAFLD. The cutoff point we found for insulin resistance associated with NAFLD was 9. We found four subjects with high LDL levels of (> 130), and none in the control group. Transaminase levels were significantly higher in the group of patients with NAFLD, ALT greater than 40 U/l in 127 (96.94%) of patients with NAFLD (OR: 63.5; 95% CI: 18.5-217; $p < 0.005$). LDL-C greater than 130 mg/dl occurred in four (3%) patients with NAFLD, and in none of the patients without NAFLD ($p = 0.0001$). Acanthosis nigricans was found in 128 (97.7%) patients with NAFLD and in only one (3.4%) in the group without NAFLD (OR: 1194.7; 95% CI: 119.8-1191.5; $p = 0.0001$). Conclusion: Obesity and insulin resistance are risk factors for the development of fatty liver in children and adolescents. (Gac Med Mex. 2014;150 Suppl 1:95-100)

Corresponding author: Héctor Eliud Arriaga Cazares, drhectorarriaga@gmail.com

KEY WORDS: Obesity. Nonalcoholic fatty liver disease. Insulin resistance. Hypercholesterolemia. Hypertriglyceridemia. Elevated transaminase.

Introducción

La EH no alcohólica se define como una acumulación excesiva de grasa en los hepatocitos. Actualmente en EE.UU. es la afección hepática más común, excluyendo las relacionadas con el alcohol y la hepatitis C crónica.

Con una prevalencia de alrededor del 15-25% en la población general, se estima que en pacientes obesos, diabéticos, dislipidémicos estas cifras podrían superar el 90%. Debido al incremento de la obesidad en niños y adolescentes, la incidencia de la EH se verá aumentada en las próximas décadas. Algunos estudios señalan que más del 55% de los niños obesos podrían presentar EH^{1,2}.

Una de las complicaciones asociadas a la obesidad y al síndrome de resistencia a la insulina es la enfermedad de hígado graso no alcohólica, que se caracteriza por la elevación crónica de las aminotransferasas y anormalidades ultrasonográficas (incremento de la ecogenicidad); su prevalencia y gravedad están relacionadas con variables como el IMC, la distribución central de grasa, la dislipidemia, la intolerancia a la glucosa, la hiperinsulinemia y el aumento de la presión arterial^{1,3-6}.

En un estudio en niños japoneses con obesidad se identificó la hiperinsulinemia como una variable fuertemente asociada a la elevación sérica de ALT. En diversos estudios en niños los niveles elevados de triglicéridos (TG) se han asociado a EH, y en un estudio se han reportado niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en adolescentes obesos. Estos hallazgos se explican fácilmente ya que son las alteraciones lipídicas que se asocian a la resistencia a la insulina¹⁵⁻¹⁹.

Ningún examen de laboratorio dará elementos típicos de la enfermedad, aunque el aumento de las aminotransferasas puede ser útil para orientar el diagnóstico. Por la ausencia de invasividad, su bajo costo, su inocuidad y su alta disponibilidad, la ecografía es el método por imágenes más accesible para el diagnóstico de esta enfermedad hepática, con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 93% para detectar esteatosis y una sensibilidad y una especificidad del 77 y el 89%, respectivamente, para detectar fibrosis²¹⁻²².

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal, analítico y ambispectivo en la UMAE n.^o 25 del IMSS, en Monterrey,

Nuevo León (Méjico), en el que se revisaron los expedientes clínicos de pacientes referidos con diagnóstico de obesidad, de 5 a 15 años de edad, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2012 y el 30 de junio de 2013. Se incluyeron pacientes escolares y adolescentes diagnosticados con obesidad, y se excluyeron pacientes con antecedentes de hepatitis viral aguda o crónica y uso de fármacos antiepilepticos y hepatotóxicos. Se determinaron las variables cualitativas en frecuencias absolutas y porcentajes, y las cuantitativas, en promedio y desviación estándar. Se utilizó la prueba de χ^2 o el test de Fisher para establecer la asociación de la EH con las variables estudiadas. Se midió la RM, considerando IC 95% y significancia estadística $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 160 pacientes escolares y adolescentes con una edad de 11.23 ± 2.2 años; 85 (53.1%) fueron del género masculino y 75 (46.9%), del femenino. Todos tenían obesidad, tanto según el IMC como por el perímetro abdominal mayor al percentil 95 para la edad. En total, 131 (81.8%) pacientes presentaron EH y 29 (18.2%) no la presentaron. De los pacientes con EH, 16 (12.2%) presentaron alteraciones de la glucosa en ayunas, frente a 6 (20.6%) que tuvieron esta determinación sin tener EH. Ninguno de los pacientes estudiados tuvo diabetes demostrada por glucosa sérica o por medición de la hemoglobina glucosilada (HbA1c). Los niveles séricos de insulina en ayunas fueron significativamente más elevados en el grupo con EH (media: 26.4 ± 17.84 mUI/ml) que en el grupo sin EH (17.2 ± 8.6 mUI/ml). Se observó mayor índice HOMA en los pacientes del grupo con EH que en los del grupo sin EH, con una media de 6.4 ± 4.9 y 3.9 ± 2.1 ($p < 0.05$), respectivamente. El punto de corte que encontramos que relacionaba la resistencia a la insulina con la EH fue 9. No hubo diferencias significativas en los niveles de HbA1c entre los dos grupos. Respecto a los niveles de lípidos, no se observaron diferencias significativas en los niveles de TG, colesterol total (CT) o en sus fracciones. Sin embargo, se encontraron cuatro sujetos con niveles altos de LDL (> 130), pero ninguno en el grupo control. Los niveles de transaminasas fueron significativamente más elevados en el grupo de pacientes con EH, con aspartato aminotransferasa (AST) de 48.2 ± 23.3 U/l y ALT de 90.8 ± 54.5 U/l (Tabla 1).

Hubo ALT > 40 U/l en 127 (96.94%) de los pacientes con EH, con una RM (IC 95%) de 63.5 (18.5-217)

y $p < 0.005$. El C-LDL > 130 mg/dl se presentó en cuatro (3%) pacientes con EH y en ninguno de los pacientes sin EH ($p < 0.0001$). La *A. nigricans* se encontró en 128 (97.7%) pacientes con EH y en sólo uno (3.4%) del grupo sin EH (RM: 1,194.7 [119.8-1,191.5]; $p < 0.0001$) (Tabla 2).

En cuanto al grado de EH, 109 (83.2%) pacientes presentaron esteatosis leve y 22 (16.7%), esteatosis moderada. Ningún paciente presentó un grado severo de esteatosis.

Discusión

La prevalencia de la obesidad en niños ha aumentado considerablemente en todo el mundo y la EH es una de las complicaciones más frecuentemente asociadas al exceso de adiposidad, la cual, en nuestro estudio, resultó ser un factor importante en el paciente con obesidad. En nuestro estudio, como en muchos otros, se reporta un incremento de su prevalencia, en especial en nuestro tipo de población con otros factores de riesgo metabólico, como la resistencia a la insulina.

En un estudio realizado en el norte de Japón con 810 escolares obesos la prevalencia de EH diagnosticada por ecografía fue del 2.6%; según algunos autores, oscila entre el 22 y el 52% en niños y adolescentes obesos y, según otros, entre el 12 y el 80%¹⁻². En un estudio realizado en Tamaulipas con población similar a la nuestra se encontró una prevalencia del 28% en niños obesos, aunque la población estudiada no contaba con otros factores de riesgo metabólico. En nuestra muestra este hallazgo se encontró en el 81% de los sujetos estudiados.

Se ha reportado mayor prevalencia en la etapa prepúber, en especial en el género masculino, Camacho N., et al. En nuestro estudio no hubo diferencias significativas entre géneros, pero observamos que la edad media de presentación fue la etapa prepúber².

Aunque no hay un corte estándar para determinar niveles séricos elevados de transaminasas, el criterio común son valores de 40 U/l tanto para ALT como para AST; sin embargo, en otros puntos de corte se refieren rangos de 30-45 U/l para determinar elevación de ALT en niños y adolescentes. Recientemente Schwimmer, et al.⁹ propusieron como niveles de corte para ALT en sujetos libres de afección hepática, 25.8 U/l en niños y 22.1 U/l en niñas; estos valores proveen una mejor sensibilidad sin perder especificidad para detectar enfermedad hepática crónica. En nuestro estudio, encontramos mayores niveles de transaminasas en los

Tabla 1. Antropometría y variables bioquímicas de 160 escolares y adolescentes con obesidad clasificados según la presencia de EH*

	Con EH (n = 131)	Sin EH (n = 29)	p
Edad (años)	11.1 ± 2.2	11.5 ± 1.9	0.428
Sexo			
Masculino	73 (55.7%)	12 (41.3%)	
Femenino	58 (44.2%)	17 (58.6%)	
Peso (kg)	75.4 ± 22.2	68.9 ± 18.6	0.088
Talla (cm)	152 ± 53	151 ± 65	0.840
IMC (kg/m ²)	31.7 ± 5.3	30.0 ± 6.5	0.499
Perímetro abdominal (cm)	97.1 ± 10.9	93.6 ± 11.6	0.975
Glucosa (mg/dl)	93.5 ± 8.9	91.7 ± 7.9	0.322
Insulina (mU/ml)	26.4 ± 17.8	17.2 ± 8.6	0.000
HOMA-IR	6.4 ± 4.9	3.9 ± 2.1	0.000
CT (mg/dl)	164.7 ± 36	161.1 ± 27.2	0.168
TG (mg/dl)	165.2 ± 81.4	148.9 ± 70.8	0.870
C-HDL (mg/dl)	46 ± 9.6	48.9 ± 12.1	0.066
C-LDL (mg/dl)	92.3 ± 26.7	86.5 ± 22.5	0.276
AST (U/ml)	48.2 ± 23.3	28.6 ± 10.5	0.001
ALT (U/ml)	90.8 ± 54.5	35.4 ± 8	0.000
HbA1c	5.2 ± 0.77	4.9 ± 0.6	0.097

*Valores en frecuencias absolutas (porcentajes) y medianas (rangos).

HOMA-IR: homeostasis model assessment-insulin resistance.

Tabla 2. Relación de las alteraciones de la glucemia, el HOMA, las aminotransferasas y los lípidos en 160 niños con obesidad clasificados según la presencia de EH*

	Con EH (n = 131)	Sin EH (n = 29)	RM (IC 95%)	p
Glucosa > 100 mg/dl	24 (18.32%)	4 (13.79%)	1.4 (0.51-4.1)	0.48
HOMA-IR				
> 3.5	80 (61.0%)	14 (48.27%)	1.76 (0.81-3.84)	0.15
> 9	31 (23.6%)	2 (6.8%)	5.0 (1.13-22.12)	0.03
ALT > 40 U/ml	127 (96.94%)	6 (4.58%)	63.5 (18.5-217)	< 0.005
AST > 40 U/ml	5 (3.81%)	5 (17.24%)	6.23 (2-217)	< 0.005
CT > 200 mg/dl	18 (13.74%)	4 (13.79%)	1.00 (0.31-3.2)	0.98
C-HDL < 40 mg/dl	29 (22.13%)	6 (4.58%)	0.81 (0.32-1.9)	0.64
C-LDL				
> 110 mg/dl	92 (70.22%)	24 (82.75%)	0.6 (0.21-1.68)	0.33
> 130 mg/dl	4 (3%)	0	-	0.0001
TG > 150 mg/dl	67 (51.14%)	9 (31.03%)	2.0 (0.91-4.5)	0.08
A. nigricans	128 (97.7%)	1(3.4%)	1,194.7 (119-1,191)	0.0001

*Valores en frecuencias absolutas (porcentajes) y medianas (rangos).

HOMA-IR: homeostasis model assessment-insulin resistance.

pacientes con EH, con una media de AST y ALT de 48.2 y 90.8 U/l, respectivamente. En algunos casos las transaminasas fueron normales. Podemos inferir que la determinación aislada de aminotransferasas no es indicador suficiente de EH y no excluye su diagnóstico, ya que puede tratarse de una etapa inicial de la enfermedad, por lo que es recomendable realizar una ecografía en pacientes de riesgo para su diagnóstico. La persistencia de la elevación nos llevaría a sospechar daño crónico y la necesidad de realizar biopsia hepática, pero es un procedimiento invasivo y de alto costo, por lo que no se usa de rutina en la edad pediátrica. No obstante, se debe considerar para evaluar la progresión de la enfermedad, pues es el método *gold standard* para estimar el grado de EH, lesión necroinflamatoria y fibrosis encontrada en la esteatohepatitis no alcohólica, distinguiéndola de la esteatosis simple¹¹. Se ha mencionado así mismo la dificultad para visualizar un hígado graso en un paciente adolescente obeso y, en este grupo etario, se recomienda la realización de la resonancia magnética (Burgert, et al.⁴).

Estudios recientes indican que el hiperinsulinismo produce alteraciones en las vías de captación, síntesis, degradación y secreción de ácidos grasos libres en forma de TG²². Esto conlleva una mayor susceptibilidad hepática a los cambios inflamatorios y al daño tisular (A. Wieckowska, A. E. Feldstein¹⁸). El fenotipo clínico del síndrome de resistencia a la insulina incluye obesidad central, hipertensión arterial, niveles elevados de TG, disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), resistencia a la insulina manifestada en la piel como *A. nigricans*, EH y síndrome de ovarios poliquísticos, hiperuricemia y aumento del C-LDL¹⁹. En un estudio realizado en niños japoneses con obesidad se identificó la hiperinsulinemia como variable fuertemente asociada a la elevación sérica de ALT¹⁶. En nuestro grupo de pacientes con EH se logró demostrar una elevación significativa de los niveles de insulina basal en comparación con los pacientes que no presentaban EH, con una $p = 0.000$, así como otros factores asociados a la resistencia a la insulina, como *A. nigricans* ($p < 0.0001$; IC 95%). Esto contrasta con el estudio realizado en Tamaulipas, que reporta la presencia de *A. nigricans* en todos los pacientes con EH y que la *A. nigricans* no es un indicador de presencia de esteatosis⁵.

Es importante destacar que en nuestro estudio no encontramos ningún paciente con diabetes establecida a pesar del hallazgo de esteatosis, hiperinsulinismo y obesidad. Aunque se ha evidenciado que los pacientes conocidos como diabéticos que tienen niveles mayores

de HbA1c tienen mayor prevalencia de EH, esta relación no fue significativa en nuestro grupo de estudio, pero sí se observaron niveles de HbA1c ligeramente más elevados en el grupo de pacientes con EH que en el de pacientes sin EH (media de 5.2 y 4.9%, respectivamente).

Respecto al índice de resistencia a la insulina HOMA, nuestros resultados fueron similares a los de C. Venturi, que, en 2004, reportó que los pacientes con EH tuvieron un HOMA mayor que los pacientes sin EH. Sin embargo, el índice de resistencia a la insulina que se relacionaba con la presencia de EH fue mucho mayor en los pacientes del estudio actual que en los de estudios realizados en Asia (HOMA 2.7) y Europa (HOMA 4.7)²⁵.

En diversos estudios realizados en niños, los niveles elevados de TG se han asociado a EH; en un estudio se reportaron niveles bajos de C-HDL en adolescentes obesos. Una población pediátrica con EH estudiada en Japón presentó, al igual que ocurrió en nuestro estudio, la disminución del C-HDL como la anormalidad de lípidos más prevalente ($p = 0.066$). Nosotros no encontramos ninguna otra dislipidemia asociada a EH¹⁵.

En otros estudios se ha revelado la asociación de la distribución corporal de grasa por género y hormonas sexuales con la patogenia de la EH simple y la esteatohepatitis⁸. En nuestra población no se encontró diferencia respecto a la distribución por género, pero, como ya se ha mencionado, la edad de prevalencia fue alrededor de la adolescencia.

La asociación de la obesidad con otros factores de riesgo puede potenciar el desarrollo de EH; se debe descartar su presencia en aquellos niños obesos con *A. nigricans*, resistencia a la insulina y/o hiperglucemia o diabetes, síndrome metabólico, niveles elevados de TG y niveles bajos de C-HDL, y, principalmente, con elevación de las transaminasas¹³.

Nuestro estudio evidencia que la resistencia a la insulina es un factor predictor para el desarrollo de EH cuando hay niveles elevados tanto de insulina como del índice HOMA. Los niveles de transaminasas son también de relevancia en estos pacientes. La presencia clínica de *A. nigricans* puede ser un indicador clínico para determinar en qué paciente debe buscarse intencionadamente esta afectación.

Reconocemos como limitante de nuestro estudio que nuestra unidad es un centro de tercer nivel de atención y que deben existir otros factores de riesgo relacionados en pacientes con obesidad. En nuestro medio no contamos con la medición de las adiponectinas y, teniendo en cuenta que en nuestra población pediátrica hay un incremento de la prevalencia de esta afección, sería relevante tenerla como herramienta diagnóstica.

Bibliografía

1. Angulo P. Non alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346(16):1221-31.
2. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999;116(6):1413-9.
3. Calzada-León R. Obesidad en niños y adolescentes. México, D.F.: Editores de Textos Mexicanos; 2003.
4. Patton HM, Sirlin C, Beheling 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(4):413-27.
5. Martínez-López E, Domínguez-Rosales JA, Hernández-Nazara ZH, Panduro-Cerda A. Esteatohepatitis no alcohólica. *Inv Salud* 2005; VII (SUPL 1): 40-47.
6. Nannipieri M, Gonzalez C, Baldi S, et al. Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(7):1757-62.
7. Day CP, James OLW. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology.* 1998;114(4):842-5.
8. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(suppl 1):S5-10.
9. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Circulation.* 2008;118(3):277-83.
10. Iacobellis G, Moschetta A, Buzzetti R, Ribaud MC, Baroni MG, Leonetti F. Aminotransferase activity in morbid and complicated obesity: predictive role of fasting insulin. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(6):442-7.
11. Loria P, Lonardo A, Bellentani S, Day CP, Marchesini G, Carulli N. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease: an open question. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(9):684-98.
12. Saxena NK, Ikeda K, Jockey DC, Friedman SL, Anania FA. Leptin in hepatic fibrosis: evidence for increased collagen production in stellate cells and lead littermates of ob/ob mice. *Hepatology.* 2002;35(4):762-71.
13. Kobassi HA, Weigensberg MJ, Ball G, Cruz ML, Shaibi GQ, Goran MI. Relation between acanthosis nigricans and insulin sensitivity in overweight Hispanic children at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1412-6.
14. Louthan MV, Theriot JA, Zimmerman E, et al. Decreased prevalence of nonalcoholic liver disease in black obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(4):426-9.
15. Kawasaki T, Hashimoto N, Kikuchi T, Takahashi H, Uchiyama M. The relationship between fatty liver and hyperinsulinemia in obese Japanese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24(3):317-21.
16. Arslan N, Buyukgebiz B, Ozturk Y, et al. Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia. *Turk J Pediatr.* 2005;47(1):23-7.
17. Perseghin G, Bonfanti R, Magni S, et al. Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291(4):E697-703.
18. Papandreu D, Rousou I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nutr.* 2007;26(4):409-15.
19. Manco M, Marcellini M, DeVito R, Comparcola D, Sartorelli MR, Nobili V. Metabolic syndrome and liver histology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(2):381-7.
20. Scherlock S, Doodley J. Nutritional and metabolic liver disease. In: *Disease of the liver and biliary system.* 9.a ed. Londres: Blackwell; 1993. p. 408-33.
21. Magalotti D, Marchesini G, Ramilli S, et al. Splanchnic haemodynamics in non-alcoholic fatty liver disease: effect of a dietary/pharmacological treatment. A pilot study. *Dig Liver Dis.* 2004;36(6):406-11.
22. Rumack C, Wilson S, Charboneau W. Diagnostic ultrasound, 2a edición. San Luis, Mo, EUA: Ed. Mosby.1998;110-2.
23. Wilson S, Rosen I, Chin-Sang H, Arenson A. Fatty infiltration of the liver: An imaging challenge. *J Can Assoc Radiol.* 1982;33(4):227-32.
24. Fishbein MH, Mogren Ch, Gleason T, Stevens WR. Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(1):83-8.
25. Sung Ko J, Min Yoon J, Ran Yang H, et al. Clinical and histological features of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Dig Dis Sci.* 2009;54(10):2225-30.
26. Hubischer SG. Histological assessment of nonalcoholic fatty liver disease. *Histopathology.* 2006;49(5):450-65.