



ORIGINAL

Esteatosis hepática, resistencia a la insulina y adiponectina en una población con obesidad

M. López-Capapé^{a,*}, A. López-Bermejo^b, M. Alonso Blanco^d, E. Lara Orejas^d, J. Corbatón Blasco^c y R. Barrio Castellanos^d

^aUnidad de Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital La Moraleja, Madrid, España

^bServicio de Pediatría, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España

^cUnidad de Radiología Pediátrica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^dUnidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 17 de junio de 2009; aceptado el 3 de agosto de 2009

Disponible en Internet el 21 de octubre de 2009

PALABRAS CLAVE

Esteatosis hepática no alcohólica;
Obesidad;
Resistencia a la insulina;
Adiponectina;
Síndrome metabólico

Resumen

Introducción: Estudiar la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) en una población pediátrica obesa y su relación con parámetros clinicoanalíticos de resistencia a la insulina (RI) y con niveles de adiponectina.

Pacientes y métodos: Se estudió a 290 niños (4–18 años) con obesidad. Se analizó el índice de masa corporal (IMC) y la desviación estándar (DE), la acantosis nigricans, la presión arterial, el perfil lipídico, las aminotransferasas y la adiponectina. Se realizó un test de sobrecarga oral de glucosa y se definió la RI mediante el *homeostasis model assessment* (HOMA) y la esteatosis hepática por ecografía. Definimos el síndrome metabólico (SM) como la presencia de 3 o más de los siguientes criterios: obesidad, hipertensión, hipertrigliceridemia, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) bajo y alteración hidrocarbonada.

Resultados: Cincuenta y dos (18%) pacientes presentaban EHNA en la ecografía, 22 (8%) pacientes tenían elevación de alanin-aminotransferasa (ALT) (≥ 40 U/l). Los pacientes con EHNA fueron significativamente mayores ($12,2 \pm 2,4$ frente a $11,1 \pm 2,9$ años), más obesos (IMC \pm DE: $4,5 \pm 1,5$ frente a $3,8 \pm 1,3$), y presentaron niveles más elevados de HOMA ($3,7 \pm 1,5$ frente a $2,4 \pm 1,4$) que los pacientes con ecografía normal. No se encontró diferencia significativa en sexo, raza y estadio puberal. La prevalencia del SM y la acantosis nigricans fue significativamente mayor en los niños con EHNA. Encontramos una correlación inversa entre los niveles séricos de adiponectina y edad, HOMA, ALT y ácido úrico, y encontramos una correlación directa con cHDL. En el análisis de regresión múltiple, las variables que se asociaron de forma independiente con la EHNA fueron IMC \pm DE, HOMA y adiponectina (*odds ratio*: 1,4 [1,1-1,9]; 1,3 [1,1-1,6] y 0,9 [0,8-0,9], respectivamente).

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martalopezcapape@eresmas.com (M. López-Capapé).

KEYWORDS

Fatty liver disease;
Obesity;
Insulin resistance;
Adiponectin;
Metabolic syndrome

Conclusiones: La obesidad y la RI son factores de riesgo de la EHNA en niños y adolescentes. Los niveles bajos de adiponectina están fuertemente asociados al desarrollo de EHNA en dichos pacientes.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Fatty liver disease, insulin resistance and adiponectin in an obese pediatric population
Abstract

Introduction: To study the clinical and laboratory relationships of fatty liver disease in a group of obese children and to investigate whether circulating adiponectin is related to fatty liver disease.

Patients and methods: Two hundred-ninety obese patients (age 4–18 years) were studied. Baseline body mass index-standard deviation score (BMI-SDS), acanthosis nigricans, blood pressure, plasma lipids, uric acid, alanine aminotransferase (ALT) and adiponectin were assessed, and a standard oral glucose tolerance test was performed. Insulin resistance (RI) was estimated by the homeostasis model assessment (HOMA) and liver steatosis was assessed by ultrasound (US). Children were classified as having metabolic syndrome if they met three or more of the following criteria: obesity, hypertension, hypertriglyceridemia, low HDL-cholesterol and impaired glucose metabolism.

Results: Fifty-two subjects (18%) had fatty liver by US and 22 (8%) had elevated ALT levels (≥ 40 U/L). Subjects with steatosis were significantly older (12.2 ± 2.4 frente a 11.1 ± 2.9 yr), heavier (BMI-SDS: 4.5 ± 1.5 frente a 3.8 ± 1.3), and more RI (HOMA: 3.7 ± 1.5 frente a 2.4 ± 1.4), but were comparable in gender, pubertal status and racial distribution to those with normal US. The prevalence of metabolic syndrome and acanthosis nigricans were also higher in the steatosis frente a the normal US group. Serum adiponectin concentration was inversely correlated with age, HOMA, ALT and uric acid and directly correlated with HDL-cholesterol. In a multiple logistic regression analysis, BMI-SDS, HOMA and serum adiponectin, but not age, uric acid or triglycerides, were the covariates independently associated with the presence of steatosis (odds ratio 1.4 [1.1-1.9]; 1.3 [1.1-1.6] and 0.9 [0.8-0.9], respectively).

Conclusions: Obesity and RI are risk factors for liver steatosis in children and adolescents. Decreased serum adiponectin is closely and independently associated with steatosis.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La prevalencia de la obesidad y sus consecuencias metabólicas está aumentando rápidamente a nivel mundial¹. La esteatosis hepática, así como la diabetes de tipo 2, la dislipidemia y otros parámetros de resistencia a la insulina (RI) están fuertemente asociados a la obesidad. La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), incluso, se ha considerado como el componente hepático del síndrome metabólico (SM). Abarca un amplio espectro de anomalías histológicas como resultado de la acumulación grasa en los hepatocitos, que engloba desde la esteatosis asintomática hasta la esteatohepatitis y fibrosis-cirrosis hepática. La prevalencia de la EHNA no es bien conocida y probablemente esté infravalorada debido a que la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos, a la ausencia de marcadores serológicos precisos y a la necesidad de realizar biopsia para el diagnóstico definitivo. Se estima que esta enfermedad afecta al 20–30% de la población adulta² y su prevalencia se eleva hasta el 57,5% en los pacientes con obesidad³.

El conocimiento sobre esta enfermedad en la edad pediátrica es limitado^{4–10} y la prevalencia de la enfermedad, en este grupo de edad, es todavía desconocida. La evolución de la EHNA, a largo plazo, es incierta. En los pacientes obesos, la EHNA asintomática sería el primer estadio de daño hepático y la ganancia de peso facilitaría la progresión a mayor daño celular. Por tanto, es esencial la detección precoz de los estadios iniciales y el fomento de hábitos saludables.

La fisiopatología de la EHNA no está totalmente esclarecida. Tiene una naturaleza multifactorial en la que participan factores metabólicos y de estrés oxidativo, y la RI desempeña un papel fundamental en su desarrollo^{11,12}. La adiponectina está relacionada con la RI y el desarrollo del SM¹³.

Los objetivos del presente estudio son establecer la relación entre la EHNA y los parámetros clínicos y analíticos de RI en un grupo de niños y adolescentes con obesidad, y estudiar si la adiponectina sérica se relaciona con la EHNA, independientemente de la RI, en dichos pacientes.

Pacientes y métodos

Realizamos un estudio prospectivo en niños y adolescentes remitidos a nuestra unidad por obesidad. El estudio incluyó 290 pacientes y el Comité Ético de nuestro centro lo aprobó. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: edad entre 4 y 18 años y un índice de masa corporal (IMC) \pm desviación estándar (DE) superior a 2DE según las tablas de Hernández et al¹⁴. Los pacientes con diabetes conocida, tratamiento hipoglucemiante, tratamiento con corticoides, consumo de alcohol u otras enfermedades hepáticas previas se excluyeron del estudio.

Valoración clínica

El IMC (peso [kg]/altura² [m²]) se calculó en global y en DE. Se realizó una exploración completa y se valoró la presencia de acantosis nigricans en el cuello, las axilas y la región inguinal. La pubertad se valoró según los estadios de Tanner. La presión arterial (PA) se midió mediante el aparato Dynamap con el paciente sentado en reposo, se cogió como dato la cifra más baja de 3 mediciones y se tomó como referencia los percentiles (P) de la Task Force¹⁵. Definimos hipertensión arterial (HTA) como una PA diastólica o sistólica \geq P95 para edad, sexo y talla, y definimos SM como el cumplimiento de al menos 3 de los siguientes criterios¹⁶: obesidad (IMC \geq 2DE), HTA (PA sistólica o diastólica \geq P95), hipertrigliceridemia (\geq 110 mg/dl), colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) bajo (\leq 40 mg/dl) y alteración hidrocarbonada¹⁷.

Diagnóstico de esteatosis

La ecografía es una técnica sensible y no invasiva que resulta muy útil para determinar el daño hepático y su evolución⁵. El estudio ecográfico se realizó en todos los sujetos por el mismo radiólogo, con ecógrafo (TOSBEE TOSHIBA) equipado con sonda convexa de 3,5 y 5 MHz. Se realizaron proyecciones longitudinal, subcostal, ascendente y oblicua.

La ecografía muestra un incremento homogéneo y difuso en la ecogenicidad del hígado cuando existe acúmulo intrahepático de grasa, el hígado aparece más brillante que los riñones y se identifican con dificultad las venas hepáticas y porta. Para el diagnóstico de la EHNA el radiólogo se basó en los criterios: discrepancia hígado-riñones, penetrancia en profundidad hepática y claridad de venas hepáticas. Los pacientes se clasificaron en 2 grupos: presencia de esteatosis hepática o ecografía normal.

Como la EHNA es un diagnóstico de exclusión, fue necesario realizar una historia y una exploración detallada, así como pruebas complementarias para descartar consumo de alcohol en adolescentes y otras enfermedades hepáticas (infecciones virales o enfermedad de Wilson).

Estudio metabólico

Se obtuvieron muestras en ayunas para bioquímica completa con glucosa, insulina, perfil lipídico y hepático, ácido úrico y adiponectina sérica. Además, se realizó a todos los pacientes un test de sobrecarga oral de glucosa.

Se utilizó un método enzimático para la dosificación de lípidos, AEROSET/ARCHITECT c8000 (Abbott). Definimos dislipidemia con cHDL \leq 40 mg/dl o triglicéridos (TG) \geq 110 mg/dl¹⁸.

Las determinaciones de alanin-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST) y gamma-glutamyl transferasa (GGT) se realizaron con sistema AEROSET/ARCHITECT c8000 (Abbott) y definimos alteración enzimática con ALT \geq 40 U/l^{6,19,20}.

La adiponectina sérica se midió por radioinmunoensayo (RIA) (Linco Research, Inc., St. Charles, Missouri, EE. UU.). Las muestras se diluyeron (500 veces) previo al análisis. La sensibilidad del método es de 2 ng/ml. Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo fueron inferiores al 5%.

Para la determinación de la glucosa plasmática se utilizó el método de glucosa oxidasa del analizador AEROSET c8000. La insulina se midió mediante inmunoanálisis (Immunolite 2000), sin reacción cruzada significativa con proinsulina.

La alteración en el metabolismo hidrocarbonado se definió según los últimos criterios de la Asociación Americana de Diabetes¹⁷. El índice HOMA se calculó mediante la fórmula: glucosa basal (mmol/l) \times insulina basal (μ U/ml)/22,5²¹. Clasificamos a los pacientes como resistentes a la insulina cuando el HOMA o la insulina basal fue mayor del P95 para nuestra población¹⁶.

Métodos estadísticos

Se utilizó el paquete estadístico SPSS 12.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.) para realizar el análisis estadístico. Se presentan los datos como media \pm DE para las variables continuas. El Z-score se calculó como valor-media/DE. Se utilizó el test de la t de Student, el test de la U de Mann-Witney, la prueba de la χ^2 y el test de Fisher cuando correspondía. Se analizaron las correlaciones entre variables (Spearman) y se realizó un análisis de regresión múltiple para estudiar los factores predictores de la EHNA. Se incluyeron en el modelo máximo las siguientes variables: edad, IMC \pm DE, HOMA, ácido úrico, TG y adiponectina. Se analizó la colinearidad por los criterios de Belsley. Todos los valores de p son para 2 colas; se consideró significancia estadística valores de p < 0,05.

Resultados

Se estudió a un total de 290 pacientes (147 varones/143 mujeres), con una edad media de 11 \pm 3 años (el 91% de raza caucásica y el 9% eran hispanos). Cincuenta y dos pacientes mostraron esteatosis en la ecografía hepática (18%). Los datos clínicos y bioquímicos de la población se resumen en la tabla 1.

Todos los pacientes con EHNA estaban clínicamente asintomáticos y sin hepatomegalia. Veintidós pacientes (8%) tenían niveles plasmáticos de ALT elevados. La frecuencia de hiperaminotrasferasemia fue significativamente mayor en los pacientes con EHNA que en los pacientes con ecografía normal (el 21 frente al 5%; p < 0,005). Se encontraron diferencias significativas en ALT y GGT, pero no en AST, entre los 2 grupos (tabla 1).

Tabla 1 Datos antropométricos, clínicos y bioquímicos^a de la población obesa global y según los resultados de la ecografía hepática

	Global n = 290	Esteatosis n = 52	Sin esteatosis n = 238
Edad (años)	11,3±2,8	12,2±2,4	11,1±2,9 ^b
Sexo, m/f	147/143	30/22	117/121
Prepuberales (%)	45	42	45
IMC (kg/m ²)/IMC±DE	27,9±3,6/3,9±1,3	30,2±4,2/4,5±1,5	27,4±3,3 ^c /3,8±1,3 ^c
Acantosis nigricans (%)	34	51	30 ^c
HTA	25	36	23
AST (U/l), media±DE (rango)	22±7 (12-78)	24±12 (12-78)	21±5 (12-44)
ALT (U/l)	22±15 (5-166)	34±29 (9-166)	20±9 ^c (5-68)
ALT >40 U/l (%)	8	21	5 ^c
GGT (U/l)	18±11 (4-121)	27±22 (5-121)	16±5 ^c (4-40)
Ácido úrico (mg/dl)	4,4±1,3	5,1±1,3	4,2±1,2 ^c
cHDL (mg/dl)	47±11	46±12	47±11
TG (mg/dl)	80±44	88±40	78±45 ^b
Insulinemia basal (μU/ml)	12±6	17±7	11±6 ^c
Glucemia basal (mg/dl)	89±7	89±8	89±7
AHC (AGA/ATG) (%)	8 (6/3)	13,5 (11,5/2)	7 (4,6/3)
HOMA	2,7±1,5	3,7±1,5	2,4±1,4 ^c
RI (%)	40	79	32 ^a
Adiponectina (mg/l)	10,7±4,7	8,7±4	11,3±4,8 ^c
SM (%)	18	31	18 ^b

AGA: alteración de la glucosa en ayunas; AHC: alteración hidrocarbonada; ALT: alanin-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; ATG: alteración de la tolerancia a la glucosa; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; GGT: gamma-glutamyl transferasa; HOMA: homeostatic model assessment; HTA: hipertensión arterial; RI: resistencia a la insulina; SM: síndrome metabólico; TG: triglicéridos.

^aPara convertir la glucosa en mmol/l, dividir por 18; para convertir el cHDL en mmol/l, multiplicar por 0,0259; para convertir TG en mmol/l, multiplicar por 0,0113.

^bp<0,05.

^cp<0,005.

Características de los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica

Como muestra la *tabla 1*, los pacientes con EHNA tenían mayor IMC global y en DE que los sujetos sin esteatosis (30±4 kg/m² frente a 27±3 y 4,5±1,5 frente a 3,8±1,3, respectivamente, ambos p<0,005). Encontramos también diferencia significativa en la edad, pero no en sexo, estadio puberal o raza. La acantosis nigricans y los parámetros bioquímicos de RI fueron significativamente más frecuentes en el grupo con esteatosis. En la población global estudiada se encontró un 40% de pacientes con RI, frecuencia que aumentaba a un 70% en el grupo con EHNA. Asimismo, la frecuencia del SM fue mayor en los pacientes con esteatosis (31%) que en aquéllos con ecografía normal (18%) (p<0,05). Los pacientes con EHNA tuvieron niveles significativamente más bajos de adiponectina que el grupo sin EHNA (8,7±4 μg/ml frente a 11,3±4,7 μg/ml; p<0,005).

Correlaciones y análisis de regresión logística

No encontramos correlación significativa entre ALT y el grado de obesidad (*tabla 2*), pero sí con parámetros de RI y ácido úrico (p<0,05). Los niveles de adiponectina se correlacionaron de forma directa con cHDL, y negativamente con edad, ALT, GGT, ácido úrico y HOMA (p<0,005).

En el análisis de regresión logística múltiple (*tabla 3*) solamente se asociaron a EHNA, de forma significativa e independiente, IMC±DE, HOMA y adiponectina ((*odds ratio*: 1,4 [1,1-1,9]; 1,3 [1,1-1,6] y 0,9 [0,8-0,9], respectivamente).

Discusión

Los resultados de este estudio ponen de manifiesto la relación entre la esteatosis hepática, en niños y adolescentes obesos, y el grado de obesidad y de RI. Además, indican una relación estrecha entre los niveles de adiponectina y el riesgo en el desarrollo de la EHNA en dicha población.

La EHNA se ha relacionado con la obesidad en varios estudios pediátricos^{20,22-26}. La frecuencia de dicha enfermedad en nuestra cohorte (18%) es menor que en otros estudios^{5,7,9,27-30}, probablemente porque nuestros pacientes no alcanzaban el grado de obesidad de otras poblaciones y por la variabilidad en los criterios diagnósticos utilizados. Aunque el *gold standard* para el diagnóstico sigue siendo la biopsia hepática, no se realizó en nuestro estudio por ser invasiva y de mayor coste. Actualmente se están desarrollando otras pruebas no invasivas, como el test del aliento con metacolina, pero se precisan estudios en la población infantil para establecer su indicación y seguridad. En nuestra muestra realizamos el diagnóstico ecográfico por

Tabla 2 Coeficientes de correlación (Spearman)

Variable	Edad	IMC-DE	ALT	GGT	AST	HOMA	cHDL	TG	Ácido úrico	Adiponectina
ALT										
r	-0,15 ^a	0,09	-	0,50 ^b	0,68 ^b	0,13 ^a	0,03	0,10	0,12 ^a	-0,16 ^a
p	0,01	0,13		0,00	0,00	0,02	0,59	0,10	0,04	0,03
Adiponectina										
r	-0,17 ^a	-0,06	-0,16 ^a	-0,33 ^b	-0,04	-0,34 ^b	-0,24 ^b	-0,12	-0,26 ^b	-
p	0,02	0,43	0,03	0,00	0,57	0,00	0,00	0,11	0,00	

ALT: alanin-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; DE: desviación estándar; GGT: gamma-glutamyl transferasa; IMC: índice de masa corporal; HOMA: *homeostatic model assessment*; TG: triglicéridos.

^ap<0,05.

^bp<0,01.

Tabla 3 Factores asociados a esteatosis hepática no alcohólica (análisis de regresión logística múltiple)

Variable	OR	IC del 95%		p
		Inferior	Superior	
IMC-DE	1,47	1,12	1,93	0,005
HOMA	1,31	1,05	1,63	0,016
Adiponectina	0,88	0,8	0,97	0,012

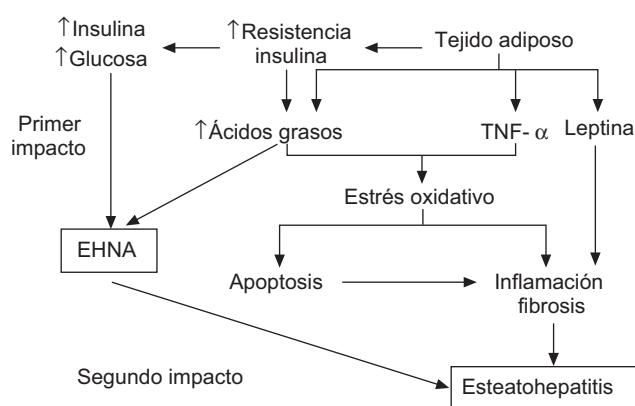
DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; HOMA: *homeostatic model assessment*; IMC: índice de masa corporal; OR: *odds ratio*.

su fácil acceso, inocuidad y excelente sensibilidad para el diagnóstico de esteatosis^{31,32}.

En los niños obesos la elevación de ALT se ha utilizado como indicador del depósito de grasa hepática³³. La elevación de ALT puede ser el único hallazgo bioquímico en pacientes con EHNA³⁴ aunque suele ocurrir en casos de mayor acúmulo de grasa y no de esteatosis leve. En nuestra población estudiada existió hiperaminotransferasemia en el 8%; Strauss et al³⁵ han encontrado una frecuencia similar en 2.450 adolescentes con sobrepeso y obesidad. En algunos estudios la frecuencia de hiperaminotransferasemia alcanza el 25%^{9,5}. La hiperaminotransferasemia fue significativamente mayor en el grupo de EHNA que en el grupo con ecografía normal (p<0,005), pero sólo alcanzó el 21%, por tanto, la determinación aislada de aminotransferasas no es indicador suficiente de EHNA y es recomendable realizar ecografía en pacientes de riesgo para su diagnóstico.

Al contrario de otras publicaciones^{5,6,35}, no encontramos diferencias significativas en el daño hepático según el sexo.

Numerosos factores se han asociado al desarrollo de la EHNA³. En nuestra experiencia, la prevalencia de EHNA se incrementa con la edad y con el grado de obesidad, sobre todo cuando asocian otros datos de SM, como la RI; otros autores¹¹ también han evidenciado este hecho. La frecuencia de EHNA fue del 28% en los pacientes que cumplían criterios de SM frente al 15% en aquéllos sin criterios del SM (p<0,005). Hay que resaltar que estos datos se deben interpretar con cautela, dado que las distintas definiciones del SM pueden ser la causa de las diferencias en los resultados con respecto a otros trabajos.

**Figura 1** Esquema de la patogenia de la esteatosis hepática no alcohólica⁴¹. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).

La RI parece desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de la esteatosis, tanto en los adultos^{11,36,37} como en la población pediátrica^{6,26,38-40}. La teoría patogénica más aceptada es la del doble impacto⁴¹ (fig. 1). Estudios recientes indican que el hiperinsulinismo produce alteraciones en las vías de captación, síntesis, degradación y secreción de ácidos grasos libres en forma de TG. Esto conlleva una mayor susceptibilidad hepática a los cambios inflamatorios y al daño tisular⁴². El mayor estrés oxidativo resultante de la disfunción mitocondrial y de las citoquinas proinflamatorias participa en la progresión de la simple esteatosis a la esteatohepatitis y cirrosis. Sin embargo, además de la obesidad y de la RI se requieren otros factores ambientales o genéticos para la progresión a esteatohepatitis.

En los últimos años se ha destacado el papel de la adiponectina como regulador del metabolismo lipídico y de la acción de la insulina⁴³, incluso en estudios pediátricos⁴⁴. La adiponectina recientemente ha sido considerada como un importante regulador del daño tisular en la EHNA^{11,45}. En nuestra serie, los niveles de adiponectina se correlacionaron negativamente con HOMA, AST, ALT y ácido úrico, y de forma positiva con los niveles de cHDL. Estudios previos han asociado niveles bajos de adiponectina con el desarrollo de los componentes del SM, tanto en adultos⁴⁶ como en niños y en adolescentes^{13,44}. Nuestros datos, coincidentes con los

de otros estudios²⁷, indican un papel protector de la adiponectina en el desarrollo de la EHNA en los niños obesos.

Los ácidos grasos libres inducen directamente la expresión de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en el hepatocito y promueven la esteatosis y el daño hepático⁴⁷. Recientemente se ha identificado a la apoptosis del hepatocito como componente clave en la progresión de la esteatohepatitis. La adiponectina podría prevenir el daño hepático por la modulación de TNF- α ^{48,49}.

En conclusión, la obesidad y la RI son factores de riesgo para el desarrollo de la EHNA en niños y adolescentes. Los niveles disminuidos de adiponectina sérica están fuertemente asociados con la esteatosis hepática en los niños con obesidad.

Bibliografía

- Smyth S, Heron A. Diabetes and obesity: the twin epidemics. *Nat Med*. 2006;12:75–80.
- Preiss D, Saltar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clin Sci (Lond)*. 2008;115:141–50.
- Das SK, Mukherjee S, Vasudevan DM. Non-alcoholic fatty liver disease: an under-recognized cause with emerging importance. *Curr Sci*. 2006;90:659–65.
- Contos MJ, Choudhury J, Mills AS, Sanyal AJ. The histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2004;8:481–500.
- Franzese A, Vajro P, Argenziano A, Puzziello A, Iannucci MP, Saviano MC, et al. Liver involvement in obese children. Ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci*. 1997;42:1428–32.
- Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinopathological correlates of pediatric non alcoholic fatty liver disease. *J Pediatr*. 2003;143:500–5.
- Chan DF. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:1257–63.
- Schwimmer JB, Deutsch R, Kaeh T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118:1388–93.
- Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Ichiro A, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. *Dig Dis Sci*. 1995;40:2002–9.
- Chávez-Tapia NC, Sánchez-Ávila F, Vásquez-Fernández F, Torres-Machorro A, Tellez-Ávila FI, Uribe M. Non-alcoholic fatty-liver disease in pediatric populations. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20:1059–73.
- Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The role of insulin resistance in non alcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4753–61.
- Agarwal N, Sharma BC. Insulin resistance and clinical aspects of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Hepatol Res*. 2005;33:92–96.
- Shaibi GQ, Cruz ML, Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, Lane CJ, Nelly LA, et al. Adiponectin independently predicts metabolic syndrome in overweight latino youth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1809–12.
- Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación Faustino Orbegozo. Madrid: Garsi; 1988.
- The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working group on High Blood Pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555–76.
- López-Capapé M, Alonso M, Colino E, Mustieles C, Corbatón J, Barrio R. Frequency of the metabolic syndrome in obese Spanish pediatric population. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:313–9.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27:5–10.
- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. 1988–1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:821–827.
- Louthan MV, Barve S, McClain CJ, Joshi-Barve S. Decrease serum adiponectin: an early event in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Pediatr*. 2005;147:835–8.
- Rashid M, Roberts EA. Non-alcoholic steato-hepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:48–53.
- Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents. *Diabetes Care*. 2004;27:314–9.
- Alavian SM, Mohammad-Alizadeh AH, Esna-Ashari F, Ardalan G, Hajarizadeh B. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence among school-age children and adolescents in Iran and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int*. 2009;29:159–63.
- Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, Greene HL. Steatohepatitis in obese children. A cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol*. 1983;78:374–7.
- Feldstein AE, El-Youssef M. Non alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 16 years. *Gastroenterology*. 2003;124:A701.
- Baldrige AD, Pérez-Atayde AR, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine JE. Idiopathic steatohepatitis in childhood. A multicenter retrospective study. *J Pediatr*. 1995;127:700–4.
- Nobili V, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Comparcola D, et al. NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology*. 2006;44:458–65.
- Zou CC, Liang L, Hong F, Fu JF, Zhao ZY. Serum adiponectin, resistin levels and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Endocr J*. 2005;52:519–24.
- Chan DF, Li AM, Chu WC, Chan MH, Wong EM, Liu EK, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:1257–63.
- Sartorio A, Del Col A, Agosti F, Mazzilli G, Bellentani S, Tiribelli C, et al. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61:877–83.
- Papandreou D, Rousso I, Economou I, Makedou A, Moudiou T, Malindretos P, et al. Is there any association between high-density lipoprotein, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease in obese children? *Int J Food Sci Nutr*. 2009;60:312–318.
- Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123:745–50.
- Joseph AE, Saverymattu SH, Al-sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol*. 1991;43:26–31.
- Martos Estepa R, Ruz Rodríguez FJ, Valle Jiménez M, Gascón Luna F, Bermudo Guitarte F, Cañete Estrada R. Valores elevados de alanina aminotransferasa y colinesterasa en niños obesos prepúberes: correlación con la concentración de insulina basal e índices antropométricos. *An Pediatr (Barc)*. 2000;53:330–4.
- Fishbein MH, Miner M, Mogren C, Chalekson J. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum

- aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36:54–61.
35. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr.* 2000;136:727–33.
36. Angelico F, Del Ben M, Conti R, Francioso S, Feole K, Fiorello S, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome and non alcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1578–1582.
37. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM. Association of non alcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med.* 1999;107:450–5.
38. Burgert TS, Taksali SE, Dziura J, Goodman TR, Yeckel CW, Papademetris X, et al. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin and visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4287–94.
39. Mandato C, Lucariello S, Licenziati MR, Franzese A, Spagnuolo MI, Ficarella R, et al. Metabolic, hormonal, oxidative and inflammatory factors in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr.* 2005;147:62–6.
40. Bonet Serra B, Barrio Merino A, Quintanar Rioja A, Alavés Buforn M, Nevado Santos M. Esteatosis y cirrosis hepática asociada a resistencia insulínica. Posibles mecanismos fisiopatológicos. *Am Esp Pediatr.* 2002;56:353–6.
41. Caballería Rovira L, Torán Montserrat P, Auladell Llorens MA, Pera Blanco G. Esteatosis hepática no alcohólica. Puesta al día. *Pediatr (Barc).* 2008;40:419–24.
42. Wieckowska A, Feldstein AE. Non alcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17:636–641.
43. Gil-Campos M, Cañete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr.* 2004;23:963–974.
44. Winer JC, Zern TL, Taksali SE, Dziura J, Cali AM, Wollschlager M, et al. Adiponectin in childhood and adolescent obesity and its association with inflammatory markers and components of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4415–4423.
45. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Non alcoholic fatty liver disease. *Can Med Assoc J.* 2005;172:899–905.
46. Santaniemi M, Kesäniemi YA, Ukkola O. Low plasma adiponectin is an indicator of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:745–50.
47. Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway. *Hepatology.* 2004;40:185–94.
48. Hui JH, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology.* 2004;40:46–54.
49. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike N, et al. Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF- α in KK-Ay obese mice. *Hepatology.* 2004;40:177–84.