

PREVALENCIA DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS ENTRE 5 Y 17 AÑOS Y FACTORES ASOCIADOS; HOSPITAL DE NIÑOS DR. ROBERTO GILBERT ELIZALDE

PREVALENCE OF HEPATIC STEATOSIS IN OBESE CHILDREN AND ADOLESCENTS BETWEEN 5 AND 17 YEARS OF AGE AND ITS ASSOCIATED FACTORS; DR. ROBERTO GILBERT ELIZALDE CHILDREN'S HOSPITAL

PREVALÊNCIA DE ESTEATOSE HEPÁTICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES OBESOS ENTRE 5 E 17 ANOS DE IDADE E SEUS FACTORES ASSOCIADOS; NO HOSPITAL INFANTIL DR. ROBERTO GILBERT ELIZALDE

CONRAD RIEMANN¹, ADRIANA SERRANO¹, SASKIA CARRIÓN¹, GABRIELA SALGADO¹

¹ Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

Resumen

Introducción: la esteatosis hepática es la forma más común de enfermedad hepática en niños y adolescentes. La patogénesis de esta enfermedad no es conocida en su totalidad, relacionándose principalmente con la obesidad. El objetivo principal de este estudio es determinar la prevalencia de esteatosis hepática en niños y adolescentes obesos, e investigar los factores asociados. **Materiales y métodos:** estudio transversal, realizado en una población de niños y adolescentes obesos entre 5 y 17 años. Se utilizó la ecografía abdominal como método para determinar la presencia y severidad de la esteatosis. Las medidas antropométricas y parámetros sanguíneos fueron examinados para determinar cuáles de estas variables estaban asociadas con la esteatosis hepática. **Resultados:** 671 pacientes fueron analizados. 280 (41.73%) tuvieron diagnóstico de esteatosis, 21.76% leve, y 19.97% moderada-severa. El análisis estadístico reveló que los factores más asociados con la esteatosis hepática fueron el índice de masa corporal aumentado (OR 2.53, 95% IC 1.45-4.40; P=0.0004), el perímetro abdominal aumentado (OR 2.00, 95% IC 1.33-3.01; P=0.0003), el HDLc disminuido (OR 1.98, 95% IC 1.36-2.90; P=0.0002), la glicemia aumentada (OR 1.85, 95% IC 0.98-3.50; P=0.03), y los triglicéridos aumentados (OR 1.76, 95% IC 1.18-2.63; P=0.002). **Conclusiones:** la alta prevalencia de esteatosis hepática en niños y adolescentes obesos en nuestra zona geográfica (41.73%) es una alerta para los profesionales de la salud; se debe prestar más atención a los factores asociados con el fin de educar, promover y fomentar acciones para prevenir y/o contrarrestar la evolución natural de la enfermedad. De esta manera se evitará el posible aumento en la prevalencia de cirrosis hepática en adultos jóvenes a futuro.

PALABRAS CLAVE: hepatopatía grasa no alcohólica, obesidad, pediatría, prevalencia, Índice de masa corporal (IMC).

Abstract

Introduction: Hepatic steatosis is the most common form of liver disease in children and adolescents. The pathogenesis of this disease is not entirely known but is mainly related to obesity. The main objective of this study is to determine the prevalence of hepatic steatosis in obese children and adolescents, and to investigate the associated factors. **Materials and methods:** A cross-sectional study was carried out in a population of obese children and adolescents between 5 and 17 years old. Abdominal ultrasound was used as a method to determine the presence and severity of steatosis. Anthropometric measures and blood parameters were examined to determine which of these variables were associated with hepatic steatosis. **Results:** 671 patients were analyzed. 280 (41.73%) had a diagnosis of steatosis, 21.76% mild, and 19.97% moderate-severe. The statistical analysis revealed that the factors most associated with hepatic steatosis were the increased body mass index (OR 2.53, 95% CI 1.45-4.40, P=0.0004), the increased abdominal perimeter (OR 2.00, 95% CI 1.33-3.01 P=0.0003), decreased HDLc (OR 1.98, 95% CI 1.36-2.90, P=0.0002), increased glycemia (OR 1.85, 95% CI 0.98-3.50, P=0.03), and increased triglycerides (OR 1.76, 95% CI 1.18-2.63; P=0.002). **Conclusions:** The high prevalence of hepatic steatosis in obese children and adolescents in our geographical area (41.73%) is an alert for healthcare professionals. More attention should be given to the associated factors, with the purpose of educating, promoting and encouraging actions to prevent and / or counteract the natural evolution of the disease. This will avoid the possible increase in the prevalence of liver cirrhosis in young adults in the future.

KEYWORDS: non-alcoholic fatty liver disease, obesity, pediatrics, prevalence, body mass index (BMI).

Resumo

Introdução: A esteatose hepática é a forma mais comum de doença hepática em crianças e adolescentes. A patogênese desta doença não é conhecida em sua totalidade, principalmente relacionada à obesidade. O principal objetivo deste estudo é determinar a prevalência de esteatose hepática em crianças e adolescentes obesos e investigar os fatores associados. **Materiais e métodos:** Um estudo transversal foi realizado em uma população de crianças e adolescentes obesos entre 5 e 17 anos de idade. A ultrassonografia abdominal foi utilizada como método para determinar a presença e gravidade da esteatose. Medidas antropométricas e parâmetros sanguíneos foram examinados para determinar quais dessas variáveis estavam associadas à esteatose hepática. **Resultados:** 671 pacientes foram analisados. 280 (41,73%) tinham diagnóstico de esteatose, 21,76% leve e 19,97% moderada-grave. A análise estatística revelou que mais fatores associados a esteatose hepática foram o aumento do índice de massa corporal (OR 2,53, IC de 95% 1,45-4,40, P = 0,0004), a circunferência abdominal alargada (OR 2,00, IC de 95% 1,33-3,01; P = 0,0003), a diminuição da HDLc (OR 1,98, IC de 95% 1,36-2,90, P = 0,0002), o aumento de açúcar no sangue (OR 1,85, IC de 95% 0,98-3,50, P = 0,03), e o aumento de triglicéridos (OR 1,76, IC 95% 1,18-2,63; P = 0,002). **Conclusões:** A alta prevalência de esteatose hepática em crianças e Adolescentes obesos em nossa área geográfica (41,73%) é um alerta para os profissionais de saúde, devendo prestar mais atenção aos fatores associados ao propósito de educar, promover e incentivar ações que previnam e / ou neutralizem a evolução natural da doença. doença Isso evitará o possível aumento na prevalência de cirrose hepática em adultos jovens no futuro.

PALAVRAS-CHAVE: sepse, biomarcadores, prognóstico, mortalidade.

RECIBIDO: 8/12/2015
ACEPTADO: 6/06/2016

CORRESPONDENCIA: conrad_riemann@hotmail.com
DOI: <https://doi.org/10.23878/medicina.v20i2.719>

INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática es la forma más común de enfermedad relacionada al hígado en niños y adolescentes.⁴ Se define como la infiltración de grasa del hígado, no relacionada al consumo de alcohol u otra enfermedad hepática conocida, y es más comúnmente observada en pacientes obesos.¹¹ La patogénesis de esta enfermedad no es conocida en su totalidad, relacionándose principalmente con características del síndrome metabólico, como la resistencia a la insulina, las dislipidemias y la obesidad, siendo esta última la más importante.^{1,15}

De acuerdo al Centro de Control y Prevención de las Enfermedades (CDC), el 30% de los niños y adolescentes de origen norteamericano son obesos, reportándose cifras similares en países de América del Sur, como Ecuador.¹⁶

En los adultos la esteatosis hepática afecta a la población general entre un 10% y 24%, y en pacientes obesos llega hasta un 75%.³ Algunas décadas atrás no se consideraba a la esteatosis hepática dentro de la población pediátrica, sin embargo actualmente varios autores han reportado una incidencia elevada, debido al estilo de vida moderno.¹³

La prevalencia exacta de la esteatosis hepática en niños y adolescentes obesos es desconocida.¹² Estudios en China, Italia, Japón y Estados Unidos estiman que se encuentra entre un 10% y 77%, por lo que se cree que la raza y la genética son factores importantes en la fisiopatología de la infiltración de grasa.² Hay muy poca información de esta enfermedad en nuestra zona geográfica, es por esto que el principal objetivo del presente estudio es determinar la prevalencia de la esteatosis hepática en niños y adolescentes obesos, e investigar los factores asociados.³

MATERIALES Y MÉTODOS

El diseño del estudio fue transversal, y se lo llevó a cabo en el hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde de la ciudad de Guayaquil, Ecuador, centro de referencia integral de la población pediátrica del país. El estudio se lo realizó incluyendo a niños y adolescentes entre 5 y 17 años de edad, con diagnóstico de sobrepeso y obesidad.

El sobrepeso se lo definió de acuerdo al índice de masa corporal, ajustado según sexo y edad, entre el percentil 85 y 95. Y la obesidad por arriba del percentil 95.¹⁸

La muestra se la obtuvo de la totalidad de pacientes que acudieron por primera vez a la consulta externa del departamento de nutrición, entre Agosto del 2009 y Agosto del 2013, de la base de datos del hospital (MIS® y Servinte®). De éstos se seleccionó a los pacientes con diagnóstico de sobrepeso y obesidad. Se excluyó del estudio a los sujetos que presentaron una patología previa que pudiera alterar el perfil hepático, como diabetes mellitus tipo 1 o 2, síndrome de Cushing, enfermedad de Wilson y hepatitis virales, sujetos que ingerían alcohol, o algún medicamento hepatotóxico (corticoesteroides, tamoxifeno, ácido valproico, tetraciclinas, etc.), y a pacientes femeninos con diagnóstico de embarazo.

La esteatosis hepática fue definida por ultrasonido abdominal. Dos equipos estándares de ultrasonido (Mindray® DC-6 2007 y Mindray® DC-3 2009) se utilizaron para determinar la presencia de esteatosis. Las siguientes variables dependientes cualitativas se establecieron: (1) la presencia o ausencia de esteatosis hepática; (2) y el grado de severidad de los pacientes con esteatosis, categorizado en dos grupos, leve (grado I), moderada-severa (grado II-III).

Las siguientes variables independientes, posiblemente relacionadas con la presencia de esteatosis, fueron registradas como binarias (cualitativas y cuantitativas); (1) índice de masa corporal (kg/m²), ajustado según sexo y edad, definida como sobrepeso entre el percentil 85-95 y obesidad mayor al percentil 95; (2) perímetro abdominal (cm), ajustado según sexo y edad, definida como aumentado si es mayor al percentil 90; (3) glicemia (mg/dL), definida como riesgo si es mayor a 100; (4) colesterol total, (5) LDLc y (6) triglicéridos (mg/dL), ajustados según sexo y edad, definidas como riesgo si es mayor al percentil 75; (7) y HDLc (mg/dL), ajustado según sexo y edad, definida como riesgo si es menor al percentil 20.¹⁸ Mientras que (8) la edad (años) se la registró como variable independiente y cuantitativa. El sexo (masculino y femenino) se lo tomó como variable independiente y cualitativa.

El índice de masa corporal se lo calculó con el ratio del peso por la talla. El perímetro abdominal se midió utilizando una cinta estándar de medición. Los valores analíticos de laboratorio se obtuvieron de una muestra de sangre en primeras horas de la mañana (después de 8 horas de ayuno), siguiendo los estándares del laboratorio del hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde.

Para las variables cuantitativas, las medidas de tendencia central usadas fueron la media, mediana, promedio y desviación estándar. Se calculó la frecuencia para cada categoría de las variables cualitativas. El Test de Mantel-Haenszel se utilizó para examinar si hubo alguna diferencia en la prevalencia de la esteatosis hepática de acuerdo a la variable cualitativa sexo.

Se realizó diferentes subgrupos con las variables cualitativas; hombres y mujeres; con esteatosis y sin esteatosis; esteatosis leve y esteatosis moderada-severa. Las variables cuantitativas de los diferentes subgrupos fueron comparadas usando prueba t de Student. Se utilizó el Test no paramétrico exacto de Fisher, con un intervalo de confianza del 95%, para correlacionar la variable cualitativa dependiente (presencia o ausencia de esteatosis hepática) con las variables cualitativas independientes: IMC (sobrepeso u obesidad), perímetro abdominal, glicemia, triglicéridos, colesterol total, LDLc (normales o aumentados) y HDLc (normal o disminuido). El nivel de significancia estadística se lo estableció como $p < 0.05$.

RESULTADOS

Un total de 671 pacientes fueron analizados, 344 (51.26%) hombres y 327 (48.73%) mujeres. 280 (41.73%) pacientes presentaron cierto grado de esteatosis hepática. De este grupo, 172 (61.43%) fueron hombres, y 108 (38.57%) fueron mujeres, presentando significancia estadística ($p = 0.000005$). La prevalencia de esteatosis leve fue 21.76%, y la de moderada-severa fue 19.97%. Las características de la población en estudio se encuentran en la tabla 1. Los hombres presentaron niveles mayores de glicemia en relación con las mujeres ($p < 0.001$).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA TOTAL Y POR SEXO

VARIABLES	TOTAL (N=671) PROMEDIO (IC)	HOMBRES (N=344) PROMEDIO (IC)	MUJERES (N=327) PROMEDIO (IC)	VALOR P
Colesterol total	164.28 (131.29-197.27)	166.53 (132.44-200.62)	161.91 (130.23-193.59)	0.0698*
Edad	10.02 (7.37-12.67)	9.92 (7.42-12.42)	10.13 (7.34-12.92)	0.3054*
Glicemia	87.19 (78.61-95.77)	88.36 (79.59-97.13)	85.96 (77.74-94.18)	0.0003*
HDLc	40.34 (28.99-51.69)	40.61 (28.83-52.39)	40.05 (29.15-50.95)	0.5235*
IMC	26.26 (21.98-30.54)	26.47 (22.20-30.74)	26.04 (21.75-30.33)	0.1937*
LDLc	100.47 (70.39-130.55)	102.21 (71.27-133.15)	98.64 (69.56-127.72)	0.1244*
Perímetro abdominal	86.40 (75.24-97.56)	87.18 (76.09-98.27)	85.59 (74.40-96.78)	0.0650*
Triglicéridos	217.78 (57.25-198.31)	126.75 (56.10-197.40)	128.88 (58.38-199.38)	0.6961*

La tabla 2 describe las diferencias encontradas en pacientes con y sin esteatosis. El grupo de esteatosis presentó niveles mayores de glicemia ($p = 0.0139$), IMC ($p < 0.001$) (gráfico 1), triglicéridos ($p < 0.001$), perímetro abdominal ($p < 0.001$) (gráfico 2), así como niveles menores de HDLc ($p < 0.001$). La edad ($p = 0.1005$), el colesterol total ($p = 0.3296$) y el LDLc ($p = 0.5257$) no demostraron significancia estadística. La tabla 3 muestra la diferencia entre los grados de esteatosis, pero en ninguna variable se encontró significancia estadística.

TABLA 2. DIFERENCIAS ENTRE EL GRUPO CON ESTEATOSIS Y SIN ESTEATOSIS

VARIABLES	CON ESTEATOSIS (N=280) PROMEDIO (IC)	SIN ESTEATOSIS (N=391) PROMEDIO (IC)	VALOR P
Colesterol total	165.75 (133.71-197.79)	163.23 (129.57-196.89)	0.3296*
Edad	10.22 (7.87-12.57)	9.88 (7.05-12.71)	0.1005*
Glicemia	88.15 (78.72-97.58)	86.50 (78.64-94.36)	0.0139*
HDLc	38.75 (27.45-50.05)	41.48 (30.21-52.75)	0.0021*
IMC	26.96 (22.92-31)	25.75 (21.37-30.13)	0.0003*
LDLc	101.34 (70.03-132.65)	99.85 (70.66-129.04)	0.5257*
Perímetro abdominal	88.84 (78.54-99.14)	84.65 (73.21-96.09)	0.0001*
Triglicéridos	139.61 (62.09-217.13)	119.31 (55.47-183.15)	0.0002*

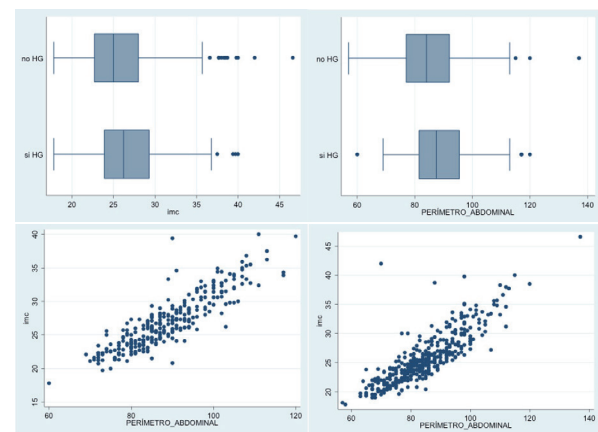


Gráfico 1. Diferencias entre los grupos con hígado graso y sin hígado graso en relación al perímetro abdominal y el IMC.

TABLA 3. DIFERENCIAS ENTRE LOS GRADOS DE ESTEATOSIS.

VARIABLES	GRADO 1 (N=146) PROMEDIO (IC)	GRADO 2 Y 3 (N=134) PROMEDIO (IC)	VALOR P
Colesterol total	165.57 (136.76-194.38)	165.95 (130.61-201.29)	0.9212*
Edad	10.17 (7.70-12.64)	10.28 (8.06-12.50)	0.6964*
Glicemia	87.76 (77.45-98.07)	88.56 (80.17-97.49)	0.4793*
HDLc	38.30 (26.38-50.22)	39.23 (28.62-49.84)	0.4925*
IMC	26.69 (22.80-30.58)	27.26 (23.06-31.46)	0.2394*
LDLc	101.45 (71.31-131.59)	101.22 (68.57-133.87)	0.9512*
Perímetro abdominal	88.07 (77.86-98.28)	89.68 (79.31-100.05)	0.1919*
Triglicéridos	137.60 (66.62-208.58)	141.80 (57.52-226.08)	0.6514*

El Test exacto de Fisher reveló que los factores más asociados con la esteatosis hepática fueron el índice de masa corporal, siendo la obesidad mayor que el sobrepeso (OR 2.53, 95% IC 1.45-4.40; $p=0.0004$), el perímetro abdominal aumentado (OR 2.00, 95% IC 1.33-3.01; $p=0.0003$), el HDLc disminuido (OR 1.98, 95% IC 1.36-2.90; $p=0.0002$), la glicemia aumentada (OR 1.85, 95% IC 0.98-3.50; $p=0.03$), y los triglicéridos aumentados (OR 1.76, 95% IC 1.18-2.63; $p=0.002$). Mientras que el colesterol total aumentado (OR 1.20, 95% IC 0.86-1.65; $p=0.15$) y el LDLc (OR 1.18, 95% IC 0.85-1.63; $p=0.16$) no demostraron significancia estadística.

DISCUSIÓN

A nivel mundial se han reportado prevalencias muy variadas de esteatosis hepática no alcohólica en niños y adolescentes obesos.² En este estudio, la prevalencia de la esteatosis hepática fue 41.73%, similar a los resultados de Guzzaloni (Italia) y Duarte (Brasil), quienes usando los mismos criterios diagnósticos, encontraron que la prevalencia fue 42% y 42.9%, respectivamente.^{6,21} Chan (China) obtuvo una prevalencia del 77%, siendo este el valor más alto reportado en la literatura médica hasta la actualidad.²² Esta elevada cifra pudo haberse dado debido a que la edad promedio de los pacientes estudiados fue de 12 años en relación a los otros estudios que fue de 10 años aproximadamente.^{6,21,22} El inicio de ingesta de alcohol se relaciona con la edad, pudiendo ser la causa de su elevada prevalencia.⁷ Otra posible causa podría ser que los niños púberes y adolescentes tienen más independencia para escoger los alimentos que consumen, siendo el consumo de comida chatarra muy prevalente en este grupo de edad. Dos investigadores italianos (Franzese y Bergomi) reportaron también una prevalencia del 53% y 55% de esteatosis hepática en la población pediátrica.^{19,20} Un estudio equivalente realizado en el "Subcentro de Salud El Cerro" de Guayaquil, obtuvo una prevalencia del 55%.³¹

En cambio, Navarro-Jarabo, demostró en su investigación una prevalencia del 35%.⁷ Varios autores han reportado una prevalencia menor; esto podría explicarse por el hecho de que la muestra seleccionada tuvo un promedio de IMC también menor. Cabe recalcar el estudio de Arslan (Turquía) que reportó un 11.8% y el de Tominaga (Japón) que informó un 22.5%.^{23,24}

Varios investigadores decidieron averiguar la histología del hígado en series de autopsias,

usando un método directo como la biopsia, para así determinar con más precisión la prevalencia de la esteatosis hepática en niños y adolescentes obesos.^{2,3,14} Yüksel (Turquía) encontró un 10.6%, mientras que Schwimmer (Estados Unidos) reportó un 38%.^{2,14} Esta gran diferencia se debió a la epidemia de obesidad que sufre Estados Unidos en la actualidad. Los resultados de Schwimmer son análogos a los encontrados por Welsh en Estados Unidos, a pesar de que en este último se utilizó la ecografía como método diagnóstico.⁴ Esto fortalece la precisión de los resultados obtenidos en los estudios que utilizaron métodos imagenológicos, como en el que se expone.

La distribución de los resultados obtenidos de acuerdo al sexo indican una prevalencia de esteatosis hepática mayor en el género masculino con el 25.63% frente a 16.09% del sexo femenino, valores parecidos a los reportados por Pozo (Ecuador), donde el 31% de los niños obesos estudiados presentaron esteatosis hepática mientras que, el 24% de las niñas obesas lo hicieron.³¹ Navarro-Jarabo también reportó un valor a favor del sexo masculino.⁷ Los valores de este estudio coinciden con los de la literatura que incluso cita un ratio de 2:1 con predominio del sexo masculino.^{32,33}

Esta investigación comparó algunos criterios del síndrome metabólico entre el grupo con y sin esteatosis. El grupo de pacientes que presentó esteatosis tuvo mayores medidas antropométricas (IMC y perímetro abdominal); mayor glicemia y triglicéridos, y menor HDLc.^{6,7,14} El promedio del IMC de los pacientes con esteatosis en este estudio fue de 26.96 kg/m², en el de Navarro-Jarabo 30.70 kg/m² y en el de Duarte 24.85 kg/m², todos mayores que en el grupo sin esteatosis.^{6,7} El colesterol total y el LDLc no tuvieron diferencia alguna entre los dos grupos, similar a los resultados en otros estudios.⁷ Assy (Estados Unidos) confirma en su estudio que la hipertrigliceridemia es el único parámetro del perfil lipídico afectado, mas no el colesterol total, LDLc o HDLc, en los pacientes con esteatosis en comparación a los que no tienen.²⁵

Tominaga correlacionó las variables del síndrome metabólico con la presencia de esteatosis hepática y concordó con los resultados de este estudio, al ver que el IMC, perímetro abdominal y triglicéridos elevados, y el HDLc disminuido, influían positivamente. La glicemia elevada es el único parámetro en el cual los dos estudios discrepan. Pero en cambio Kawasaki indicó que la resistencia a la insulina fue el factor más importante para

padecer esteatosis, discrepando con Tominaga que afirmó que el perímetro abdominal era el más importante.^{9,26} Manco y Hamaguchi también reportaron que todas las características del síndrome metabólico están directamente relacionadas con la esteatosis hepática.^{27,28}

Lamentablemente en este estudio no se compararon todas las variables del síndrome metabólico, sino que se estudiaron aquellas disponibles según los datos recolectados, ya que el diseño fue transversal. Además con esta metodología la relación causal entre la presencia de esteatosis y los otros parámetros alterados no pudieron ser explorados a fondo.

Una de las limitaciones de este estudio fueron los criterios diagnósticos que se utilizaron para detectar la presencia de esteatosis. Por motivos éticos, los resultados no fueron confirmados con biopsia hepática, prueba de oro para el diagnóstico de infiltración grasa. Sin embargo la ecografía es el método más utilizado mundialmente por su costo bajo, amplia disponibilidad y perfil de seguridad.¹⁰

CONCLUSIONES

Una vez conocidas las altas cifras de prevalencia (41.73%) y los factores más frecuentemente asociados de la esteatosis hepática dentro de la población pediátrica obesa, se da campo abierto a otros estudios para que relacionen estas variables con la intervención terapéutica. En este contexto, de acuerdo con la perspectiva actual de la salud pública, la cual se enfoca en la prevención de enfermedades, el conocer los factores de riesgo asociados, es de vital importancia para prevenirla. Adicionalmente, establecidas las cifras de prevalencia, los profesionales de la salud debemos prestar especial atención a estos factores con el fin de educar, promover y fomentar acciones para la prevención y/o control de la evolución natural de la enfermedad, de esta forma se podrá disminuir la cifra de prevalencia de cirrosis hepática en adultos jóvenes con historia de esteatosis hepática de larga data.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. S. Beardis, E. Sokal. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: an increasing public health issue. *Eur J Pediatr*. 2014;173:131-139.
2. Jeffrey B. Schwimmer, Reena Deutsch, Tanaz Kahen, Joel E. Lavine, Christina Stanley and Cynthia Behling. Prevalence of Fatty Liver in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2006;118:1388-1393.

3. Marta Rorat, Tomasz Jurek, Ernest Kuchar, Leszek Szenborn, Wojciech Golema, Agnieszka Halon. Liver steatosis in Polish children assessed by medico-legal autopsies. *World J Pediatr*. 2013;9(1):68-72.
4. Jean A. Welsh, Saul Karpen, Miriam B. Vos. Increasing Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among United States Adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *The Journal of Pediatrics*. 2013;162(3):496-500.
5. Claudia Della Corte, Anna Alisi, Alessia Saccari, Rita De Vito, Andrea Vania, Valerio Nobili. Nonalcoholic Fatty Liver in Children and Adolescents: An Overview. *Journal of Adolescent Health*. 2012;51:305-312.
6. Maria Amélia Duarte, Giselia Alves Pontes da Silva. Hepatic steatosis in obese children and adolescents. *Jornal de Pediatria*. 2011;87(2):150-156.
7. Jose Maria Navarro-Jarabo, Esther Ubiña-Aznar, Leopoldo Tapia-Ceballos, Carmen Ortiz-Cuevas, M Angeles Pérez-Aísa, Francisco Rivas-Ruiz, Raul J Andrade, Emilio Perea-Milla. Hepatic steatosis and severity-related factors in obese children. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013;28:1532-1538.
8. C. Denzer. Nichtalkoholische Fettlebererkrankung bei adiposen Kindern und Jugendliche. *Bundesgesundheitsbl*. 2013;56:517-527.
9. Kunihiro Tominaga, Edward Fujimoto, Keiko Suzuki, Masayuki Hayashi, Masao Ichikawa, Yutaka Inaba. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and relationship to metabolic syndrome, insulin resistance, and waist circumference. *Environ Health Prev Med*. 2009;14:142-149.
10. Nehal El-Koofy, Hanaa El-Karaksy, Wafaa El-Akel, Heba Helmy, Ghada Anwar, Rokaya El-Sayed, Ahmad El-Hennawy. Ultrasonography as a non-invasive tool for detection of nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese Egyptian children. *European Journal of Radiology*. 2012;81:3120-3123.
11. Kristin S. Bramlage, Vivek Bansal, Stavra A. Xanthakos, Rohit Kohli. Fatty Liver Disease in Children-What Should One Do?. *Indian J Pediatr*. 2013;80(1):109-114.
12. Anna Alisi, Valerio Nobili. Non-alcoholic fatty liver disease in children: Lifestyle changes and pharmacologic treatments. *Nutrition*. 2012;28:722-726.
13. Yong Jian Zhou, Yu Yuan Li, Yu Qiang Nie, Chun Ming Huang, Chuang Yu Cao. Natural course of nonalcoholic fatty liver disease in southern China: A prospective cohort study. *Journal of Digestive Diseases*. 2012;13:153-160.
14. Yuksel F, Turkkan D, Yuksel I, Kara S, Celik N, Samdanci Et. Fatty liver disease in an autopsy series of children and adolescents. *Hippokratia*. 2012;16(1):61-65.
15. Asif Niaz, Zafar Ali, Shaista Nayyar, Naureen Fatima. Prevalence of NAFLD in Healthy and Young Male Individuals. *ISRN Gastroenterology*. 2011;36:35-46.

16. Ali A, Mencin, Joel E, Lavine. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2011;14:151-157.
17. Ariel Feldstein, Phunchai Charatcharoenwitthaya, Sombat Treeprasertsuk, Joanne T. Benson, Felicity B. Enders, Paul Angulo. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: A Follow-Up Study for up to 20-years. *Gut*. 2009;58(11):1538-1544.
18. Sara M Phillips, Robert J Shulman. Measurement in body composition in children. In: *UpToDate*, Waltham, MA. (Accessed on April 29, 2014)
19. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children: ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up on Italian population. *Dig. Dis. Sci*. 1997;42:1428-1432.
20. Bergomi A, Lughetti L, Corciulo N. Italian multicenter study on liver damage in pediatric obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 1998;22(4):22-26.
21. Guzzaloni C, Grugni G, Minocci A, et al. Liver steatosis in juvenile obesity: correlations with lipid profile, hepatic biochemical parameters and glycemic and insulinemic responses to oral glucose tolerance test. *Int. J. Obes*. 2000;24:772-776.
22. Chan Df, Li Am, Chu Wc, et al. Hepatic steatosis in obese Chinese children. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 2004;28:1257-1263.
23. Tominaga K, Kurata Jh, Chen Yk, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. *J. Pediatr. Gastroenterol*. 1995;40:2002-2009.
24. Arslan N, Buyukgebiz B, Ozturk Y, et al. Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hiperlipidemia. *Turk. J. Pediatr*. 2005;47:23-27.
25. Assy N, Kaita K, Mymin D, et al. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig. Dis. Sci*. 2000;45:1929-1934.
26. 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;24:317-321.
27. Manco M, Marcellini M, Devito R, Comparcola D, Sartorelli Mr, Nobili V, et al. Metabolic syndrome and liver histology in paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Int. J. Obes. Lond*. 2008;32:381-387.
28. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome and liver histology as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann. Intern. Med*. 2005;143:722-728.
29. 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;44:458-465.
30. Patton Hm, Lavine Je, Van Natta Ml, Schwimmer Jb, Kleiner D, Molleston J. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;135:1961-1971.
31. Pozo Sócrates, Urrutia Walter, Ortega Angel, Navarro Jessenia. Prevalencia de Esteatosis Hepática en niños con Obesidad controlados en el Subcentro de Salud El Cerro, Área de Salud Nr. 10. *Revista Médica Nuestros Hospitales*. 2013;19(2)71-75.
32. Baldridge Ad, Perez-Atayde Ar, Graeme-Cook F, et al. Idiopathic steatohepatitis in childhood: a multicenter retrospective study. *J. Pediatr*. 1995;127:700-704.
33. Burgert Ts, Taksali Se, Dziura J, et al. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin and visceral fat. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2006;91:4287-4294.