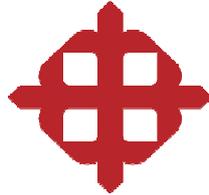


**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE
GUAYAQUIL**



**TRABAJO DE TITULACIÓN
CARRERA MEDICINA
PROMOCIÓN 52**

“Prevalencia de la esteatosis hepática en niños y
adolescentes obesos entre 5 y 17 años en el
Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, y sus
factores asociados”

Autor: Conrad Josef Riemann Torres

2014

Prevalencia de la esteatosis hepática en niños y adolescentes obesos entre 5 y 17 años en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde, y sus factores asociados

Autores:Conrad Riemann, Dr. Diego Vásquez

Abstracto

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 sus factores más asociados.

Materiales y métodos:Estudio corte-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. Medidas antropométricas y parámetros sanguíneos fueron examinados para determinar cual de estas variables estaban asociadas con la esteatosis.

Resultados: 671 pacientes fueron analizados. 280 (41.73%) tuvieron diagnóstico de esteatosis, 21.76% leve, y 19.97% moderada-severa. El Test exacto de Fisher 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: Establecidas las altas cifras de prevalencia (41.73%) de la esteatosis hepática en niños y adolescentes obesos en nuestra zona geográfica, los profesionales de la salud deben prestar atención a los factores más asociados con el fin de educar, promover y fomentar acciones en contra de la evolución natural de la enfermedad.

Palabras claves: esteatosis hepática, obesidad, pediatría, prevalencia, IMC.

Abstract

Introduction: Hepatic steatosis is the most common form of liver disease in children and adolescents. The pathogenesis of this disease is not known in its entirety, but it 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 explore the more associated factors.

Materials and methods: Cross-sectional study, carried out in an obese population of children and adolescents aged 5-17 years. Abdominal ultrasound was used as the method to define the presence and severity of hepatic steatosis. Anthropometric measurements and blood parameters were examined to determine which of these variables were associated with steatosis.

Results: 671 patients were analyzed. Steatosis was detected in 280 (41.73%) patients (21.76% mild and 19.97% moderate to severe steatosis). Factors found, by Fisher's exact test, to be

associated with steatosis were increased body mass index (OR 2.53, 95% CI 1.45-4.40; P=0.0004), increased abdominal waist (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 blood sugar (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: Established the high prevalence rates (41.73 %) of hepatic steatosis in obese children and adolescents in our geographical area, the health professionals should pay attention to the more associated factors, in order to educate, promote and encourage actions against the natural course of this disease.

Key words: hepatic steatosis, obesity, pediatrics, prevalence, BMI.

Introducción

La esteatosis hepática es la forma más común de enfermedad hepática en niños y adolescentes.⁴ Se define como la infiltración de grasa del hígado que no es debida 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 a la 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 en años recientes varios autores han reportado una incidencia elevada de esta, 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 la prevalencia 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 grasa.²

Hay muy poca información de esta enfermedad en nuestra zona geográfica, es por esto que el principal objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de la esteatosis hepática en niños y adolescentes obesos, e investigar sus factores más asociados.³

Materiales y métodos

El diseño del estudio fue corte-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 Ecuador. El estudio se lo realizó en niños y adolescentes entre 5 y 17 años de edad, incluidos, 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. Excluimos del estudio a los sujetos que presentaron una patología previa que pudiera alterar el perfil hepático, así 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 examinadas y registradas como binarias (cualitativas y cuantitativas); (1) índice de masa corporal (kg/m^2), 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 riesgosa 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, midiendo el peso y la talla en una balanza peso-talla. El perímetro abdominal se lo midió utilizando una cinta estándar de medir de “costurera”. 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-Haentzel 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 el Test paramétrico 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). Se calculó el “Odds Ratio” para cada variable, y 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 ($P=0.0003$).

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	127.78 (57.25-198.31)	126.75 (56.10-197.40)	128.88 (58.38-199.38)	0.6961*
Fuente: Elaboración propia				
*Test de Student				

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 ($P=0.0003$) (Gráfico 1), triglicéridos ($P=0.0002$), perímetro abdominal ($P=0.0001$) (Gráfico 2), así como niveles menores de HDLc ($P=0.0021$). 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.

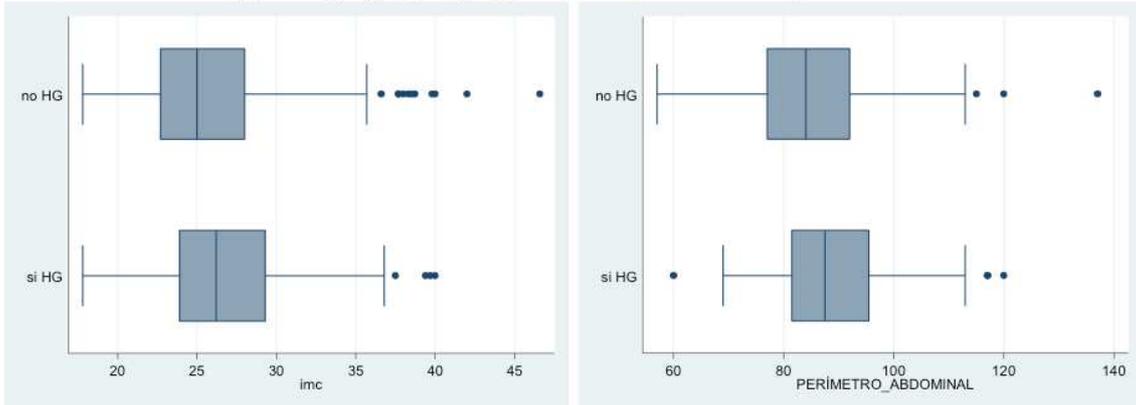
Variables	Con esteatosis (n=280)	Sin esteatosis (n=391)	Valor P
	Promedio (IC)	Promedio (IC)	
Colesterol total	165.75 (133.71-197.79)	163.23 (129.57-196.89)	0.3296*
Edad	10.22 (7.87-12.57)	9.88 (7.05-12.71)	0.1005*
Glicemia	88.15 (78.72-97.58)	86.50 (78.64-94.36)	0.0139*
HDLc	38.75 (27.45-50.05)	41.48 (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*
Fuente: Elaboración propia			
*Test de Student			

Tabla 3 Diferencias entre los grados de esteatosis.

Variables	Grado 1 (n=146)	Grado 2 y 3 (n=134)	Valor P
	Promedio (IC)	Promedio (IC)	
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*
Fuente: Elaboración propia			
*Test de Student			

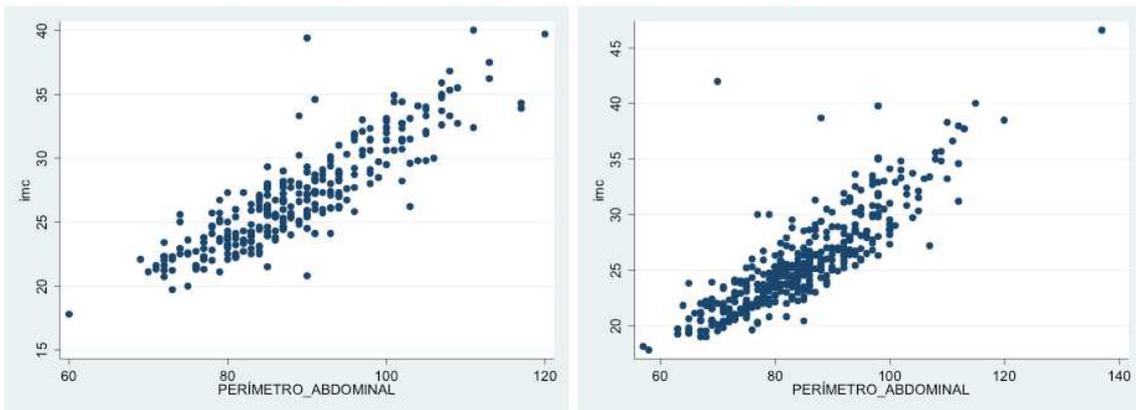
El Test exacto de Fisher reveló que los factores más asociados con la esteatosis hepática fueron el índice de masa corporal, siendo la obesidad mayor que el sobrepeso (OR 2.53, 95% IC 1.45-4.40; P=0.0004), el perímetro abdominal aumentado (OR 2.00, 95% IC 1.33-3.01; P=0.0003), el HDLc disminuido (OR 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.

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



Fuente: Elaboración propia

Gráfico 2 Diferencias entre los grupos con hígado graso (derecha) y sin hígado graso (izquierda) en relación al perímetro abdominal y el IMC.



Fuente: Elaboración propia

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 laesteatosis hepática fue 41.73%. Similarmente, *Guzzaloni* (Italia) y *Duarte*(Brasil), 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 hasta la actualidad.²² Esta elevada cifra se pudo deber a que la edad promedio de los pacientes estudiados fue de 12 años en

relación a los otros estudios que fue de 10 aproximadamente.^{6,21,22} La ingesta de alcohol va de la mano con el incremento de la edad, pudiendo esta ser la causa de su elevada prevalencia.⁷ Otra posible causante de esta situación es 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 a la de este estudio, esto podría explicarse por el hecho de que la muestra seleccionada tuvo un promedio de IMC menor a la de este trabajo. Cabe recalcar el de *Arslan* (Turquía) que reportó un 11.8% y el de *Tominaga* (Japón) que obtuvo 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.² Los resultados de *Schwimmer* son análogos a los encontrados por *Welshen* 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 es el caso de este.

La distribución de los resultados obtenidos de acuerdo al sexo indican una prevalencia de esteatosis hepática mayor en el sexo 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 a favor 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. Esto concuerda con varios estudios a nivel mundial como el de *Navarro-Jarabo, Duarte y Yüksel*.^{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} En el estudio de *Navarro-Jarabo*, el colesterol total y el LDLc no tuvieron diferencia alguna entre los dos grupos, característica idéntica a la presentada en este estudio.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.⁹ Pero en cambio *Kawasaki* indicó que la resistencia a la insulina fue el factor más importante para padecer esteatosis, disintiendo 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 relacionados 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 corte-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 más grandes de este estudio fueron los criterios diagnósticos que se utilizaron para detectar la presencia de esteatosis. Por motivos éticos, nuestros 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 de riesgo 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 más asociados, es de vital importancia para

prevenir la esteatosis hepática. Adicionalmente, establecidas las cifras de prevalencia, los profesionales de la salud deben prestar atención a estos factores más asociados con el fin de educar, promover y fomentar acciones en contra de la evolución natural de la enfermedad.

Bibliografía

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. MariaAmélia Duarte, Giselia Alves Pontes da Silva. **Hepaticsteatosis in obesechildren and adolescents.** Jornal de Pediatria. 2011;87(2):150-156.
7. JoseMaria Navarro-Jarabo, Esther Ubiña-Aznar, Leopoldo Tapia-Ceballos, Carmen Ortiz-Cuevas, M Angeles Pérez-Aísa, Francisco Rivas-Ruiz, Raul J Andrade, Emilio Perea-Milla. **Hepaticsteatosis and severity-relatedfactors in obesechildren.** Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2013;28:1532-1538.
8. C. Denzer. **NichtalkoholischeFettlebererkrankungbeiadiposenKindernundJugendliche.** Bundesgesundheitsbl. 2013;56:517-527.
9. KunihikoTominaga, Edward Fujimoto, Keiko Suzuki, MasayukiHayashi, Masaolchikawa, YutakaInaba. **Prevalence of non-alcoholicfatty liverdisease in children and relationship to metabolic síndrome, insulinresistance, and waistcircumference.** EnvironHelathPrevMed. 2009;14:142-149.
10. Nehal El-Koofy, Hanaa El-Karaksy, Wafaa El-Akel, HebaHelmy, GhadaAnwar, Rokaya El-Sayed, Ahmad El-Hennawy. **Ultrasonography as a non-invasivetoolfordetection of nonalcoholicfatty liverdisease in overweight/obeseEgyptianchildren.** EuropeanJournal of Radiology. 2012;81:3120-3123.
11. Kristin S. Bramlage, Vivek Bansal, Stavra A. Xanthakos, Rohit Kohli. **FattyLiverDisease in Children-WhatShouldOne 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 G, 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 MI, 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. Baldrige 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.