

## REVISIÓN

# Esteatosis hepática y su manejo clínico en el adolescente obeso

Emilio González Jiménez<sup>a,\*</sup>, Jacqueline Schmidt Río-Valle<sup>a</sup> y Judit Álvarez Ferre<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada, Granada, España

<sup>b</sup> Unidad de Hospitalización Crónica, Hospital Universitario San Rafael, Granada, España

Recibido el 19 de julio de 2010; aceptado el 12 de octubre de 2010

Disponible en Internet el 7 de enero de 2011

## PALABRAS CLAVE

Esteatohepatitis no alcohólica;  
Obesidad;  
Adolescencia;  
Manejo clínico

**Resumen** La esteatosis hepática también denominada hígado graso no alcohólico constituye una entidad clínica patológica caracterizada por una acumulación de componente graso a nivel hepático, circunstancia que implicará necesariamente el desarrollo de un deterioro hepático en forma de inflamación y fibrosis, características histológicas éstas similares a las originadas en una hepatitis alcohólica. En la actualidad se sabe que la obesidad constituye la causa más frecuente de esteatosis hepática simple entre la población preadolescente y adolescente con el consiguiente riesgo que ello supone para la salud de nuestra población juvenil. El objetivo de este trabajo es ofrecer una puesta al día de los conceptos, fisiopatología y manejo clínico de una complicación tan grave como es la esteatosis hepática secundaria a estados de obesidad a edades tempranas.

© 2010 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Non-alcoholic  
steatohepatitis;  
Obesity;  
Adolescence;  
Clinical management

**Fatty liver and its clinical management in obese adolescents**

**Abstract** Liver steatosis, also called non-alcoholic fatty liver, is characterized by a pathological fat accumulation in the liver, leading to liver damage in the form of inflammation and fibrosis. These histological features are similar to those in alcoholic hepatitis. Obesity is known to be the most common cause of simple steatosis in the preadolescent and adolescent population with a consequent serious health risk. The aim of this study was to provide an update on the concepts, pathophysiology and clinical management of hepatic steatosis secondary to obesity at an early age.

© 2010 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Aspectos históricos de la esteatosis hepática no alcohólica

La esteatosis hepática también denominada en la actualidad como hígado graso no alcohólico fue descrita por primera vez en 1980 en pacientes adultos por Ludwig J et al<sup>1</sup>. Ludwig, patólogo de la Clínica Mayo, describió una

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [emigoji@ugr.es](mailto:emigoji@ugr.es) (E. González Jiménez).

condición clínico-patológica cuyos hallazgos histológicos se correspondían con los propios de una hepatitis alcohólica, pero sin el consumo de alcohol. Centrándonos en la infancia, la primera descripción de dicho cuadro clínico se remonta a 1983 por Moran JR et al<sup>2</sup>.

## Epidemiología

La prevalencia de la esteatosis hepática entre la población juvenil no es bien conocida en la actualidad, en tanto que su diagnóstico viene determinado por la realización de ciertas pruebas que no son de realización rutinaria. Desde un punto de vista geográfico, su prevalencia es mayor en Estados Unidos, así como en todos aquellos sujetos de origen hispánico<sup>3-5</sup>. Estudios recientes han evidenciado una asociación estrecha entre esteatosis hepática y la obesidad en la infancia<sup>6-8</sup>. Ahora bien, la mayor o menor prevalencia de esteatosis hepática juvenil dependerá de la población estudiada, estimándose en cifras inferiores al 10% para la población general, frente al 70-75% estimado aproximadamente entre la población juvenil con obesidad. Estudios como el desarrollado en Japón a partir de 819 alumnos en edad escolar mostró una prevalencia del 2,6% de esteatosis hepática detectada mediante ecografía, encontrándose una asociación clara con mayores valores del índice de masa corporal (IMC). Otros estudios han encontrado una prevalencia que varía del 10 al 77%<sup>9</sup>. En un estudio realizado en nuestro medio la prevalencia se encontró en el 18% de los niños obesos, detectados por ecografía<sup>10</sup>. Considerando la variable sexo, cabe destacar como su frecuencia de aparición y desarrollo resulta mayor entre sujetos varones que entre mujeres, siendo la edad media de diagnóstico la comprendida entre los 11 y los 13 años de edad<sup>11,12</sup>. La existencia de una mayor prevalencia en ese intervalo de edad parece tener su explicación en la coincidencia con un período de mayor resistencia a la insulina motivado por el período y desarrollo puberal<sup>13</sup>.

Su elevada prevalencia entre la población preadolescente y adolescente de países desarrollados ha determinado que sea considerada como la principal sino la primera causa de hepatopatía crónica siempre de la mano de la obesidad<sup>14,15</sup>. Si bien, a pesar de ello hay que decir, que la esteatosis hepática no alcohólica no constituye una patología asociada exclusivamente a la obesidad, sino que también aparece en pacientes diagnosticados de desnutrición crónica, lipodistrofia, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, etc<sup>16</sup>.

## Características histológicas y fisiopatológicas del cuadro

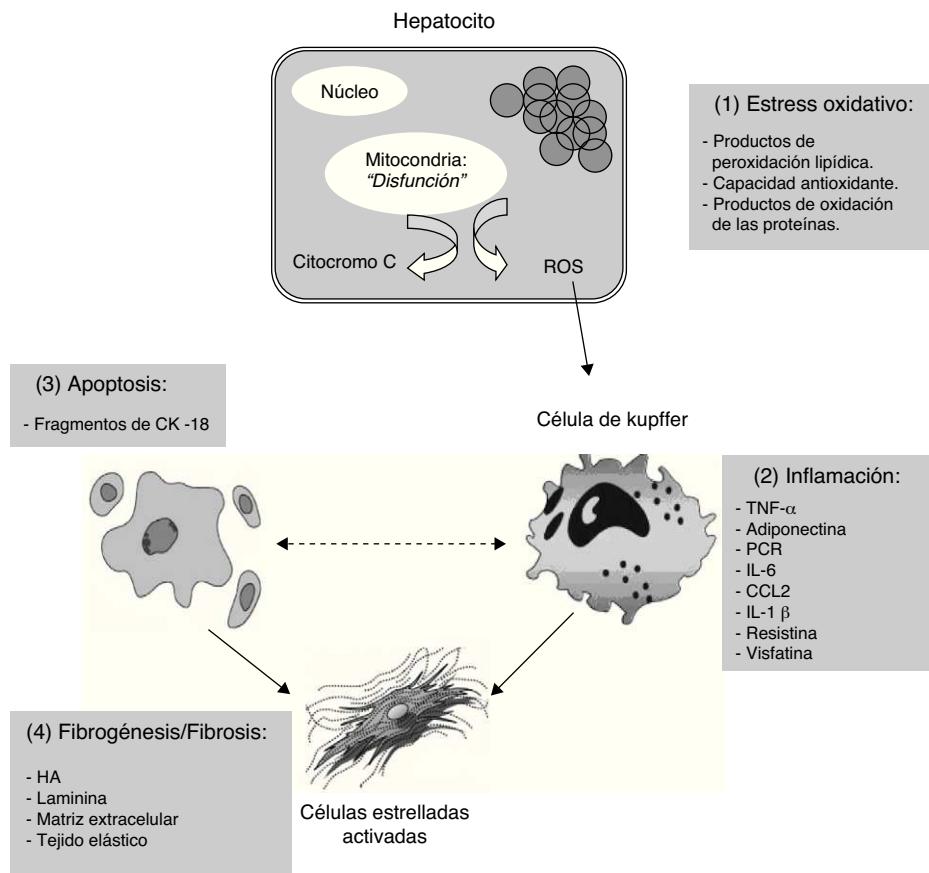
En el paciente pediátrico, la histología de la esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD)/esteatohepatitis no alcohólica (NASH) presenta, a diferencia del adulto, un mayor grado de esteatosis, inflamación y fibrosis portal, y un menor grado de balonización de los hepatocitos y de cirrosis<sup>17</sup>. Ahora bien, las lesiones anatomo-patológicas se clasifican según dos protocolos de estudio, por un lado la clasificación propuesta por el Comité de Patología Clínica de la NASH (*The Pathology Committee of the NASH Clinical Research Network*)<sup>18</sup> en la que se realiza una agrupación de todas sus caracte-

rísticas tanto para adultos como para niños abarcando todo el espectro de lesiones. La segunda clasificación deriva del estudio de Schwimmer et al (2005)<sup>19</sup>, en el que los autores describen dos tipos de esteatohepatitis no alcohólica. Esta clasificación incluye la tipo 1, o del adulto, caracterizada por la presencia de esteatosis, balonización hepatocitaria y fibrosis perisinusoidal, y la tipo 2, o infantil, en la que los pacientes suelen presentar esteatosis, inflamación y fibrosis portal, más frecuente en varones que en mujeres y en pacientes de origen asiático, nativos norteamericanos e hispánicos.

En relación con los mecanismos que originan la esteatosis hepática, la hipótesis más ampliamente aceptada en la actualidad es la propuesta por Day CP y James OF en 1998<sup>20</sup>. Esta hipótesis tiene su fundamento en la acumulación de componente graso a nivel hepático, circunstancia que implicará necesariamente el desarrollo de un deterioro hepático en forma de inflamación y fibrosis<sup>21</sup>. Desde un punto de vista fisiopatológico, uno de los aspectos determinantes en el inicio y curso de este deterioro hepático será el mantenimiento de una resistencia periférica constante a la acción insulínica, así como el estrés oxidativo motivado por la peroxidación lipídica y la activación de ciertas citoquinas, hormonas y neurotransmisores<sup>21</sup>. De acuerdo con Day (2002)<sup>20</sup>, conviene destacar el importante papel que juegan los ácidos grasos libres en el desarrollo de este cuadro, pues una vez en el hepatocito serán oxidados en la mitocondria y en los peroxisomas para producir energía o ser nuevamente sintetizados y transportados de nuevo hacia los adipocitos, pero en este caso, en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)<sup>22</sup>. Además, no debemos olvidar la capacidad de los hepatocitos de sintetizar ácidos grasos libres ante situaciones de exceso de carbohidratos derivado del aporte dietético. Luego ante cuadros clínicos de obesidad exógena en donde tiene lugar un incremento del aporte de ácidos grasos a nivel de los hepatocitos, ante situaciones de exceso de carbohidratos a través de la dieta, en trastornos de la β-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos, así como en todas aquellas alteraciones de la unión de triglicéridos a lipoproteínas de muy baja densidad existirá riesgo de desarrollar una esteatosis hepática<sup>23</sup>. En la figura 1 se muestra representado el proceso anteriormente comentado.

Además, la mayoría de pacientes con esteatosis hepática muestran cuadros de obesidad con adiposidad de predominio central asociado a estados de hiperinsulinismo, resistencia a la acción de la insulina e hipertrigliceridemia, factores todos ellos implicados a su vez en el desarrollo del síndrome metabólico<sup>24,25</sup>. Iacobellis et al<sup>26</sup> en su estudio con pacientes pediátricos biopsiados a nivel hepático, encontraron una relación entre esteatosis hepática y los valores en percentiles del índice de masa corporal, pero en este caso, sólo para aquellos sujetos con puntuaciones superiores al percentil 85 de dicho índice.

Se han identificado otras moléculas en la génesis de este trastorno, entre las que podemos destacar la adiponectina cuyos niveles en plasma parecen guardar una relación inversamente proporcional con la aparición de esteatosis hepática en niños obesos<sup>27</sup>. Esto es, los niveles bajos de adiponectina se asocian a fenómenos necroinflamatorios severos contribuyendo con ello al desarrollo de esteatosis a nivel hepático en la edad infantil y juvenil<sup>28</sup>. Por tanto, y atendiendo a los resultados de estos estudios cabe consi-



**Figura 1** Principales biomarcadores y procesos implicados en el desarrollo de la esteatosis hepática. Adaptado de: Wieckowska A et al (referencia 36).

CCL2: CC-quimioquinas ligando-2; CK-18: citoqueratina 18; HA: ácido hialurónico; IL-1 $\beta$ : interleuquina 1 beta; IL-6: interleuquina 6; PCR: proteína C reactiva; ROS: radicales libres de oxígeno; TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

derar un papel protector en la adiponectina en la aparición de esteatosis hepática<sup>29</sup>. No obstante, dado que solo ciertos individuos en igualdad de condiciones dietéticas y estilos de vida presentan esteatosis nos induce a pensar que consideremos, además de lo ya mencionado, otros factores en su génesis que como determinadas endotoxinas bacterianas intestinales, hormonas y cierto grado de predisposición genética parecen estar implicados en el desarrollo de dicho proceso patológico<sup>30</sup>.

### Clínica de la esteatosis hepática en el adolescente obeso

En población adolescente con esteatosis hepática, la experiencia en clínica es limitada<sup>31</sup>. No obstante, el patrón de presentación habitual durante este período es a menudo el de un varón con obesidad que se acompaña a su vez por una elevación de ciertas enzimas hepáticas como la alanina-aminotransferasa (ALT), además de hipertrigliceridemia, acantosis nigricans y sin una sintomatología específica, los cuales son diagnosticados de su enfermedad por cribado o también mediante la realización de una eventual eco-grafía abdominal<sup>32</sup>. A pesar de su frecuente curso clínico asintomático, algunos pacientes manifestarán síntomas con-

cretos como pueden ser dolor abdominal difuso localizado a nivel del cuadrante superior derecho, astenia o malestar general<sup>33</sup>. Sin embargo, resulta poco frecuente la detección de hepatomegalias a la exploración, en tanto que el exceso de grasa a nivel central y perivisceral dificulta su apreciación<sup>34</sup>.

### Diagnóstico

Entre las características más evidentes entre los adolescentes con esteatosis hepática, destaca la existencia de alteraciones en los niveles de ciertas transaminasas. En el caso de la ALT, sus valores en sangre pueden oscilar entre 100 y 200 UI. Respecto de los niveles del enzima aspartato-aminotransferasa (AST), éstos pueden oscilar entre las 60 y las 100 UI<sup>35,36</sup>.

Por su parte, Fishbein M et al<sup>37</sup>, demostraron la existencia de una relación directamente proporcional entre la elevación de los niveles de transaminasas y otras enzimas hepáticas (AST, ALT, gamma-glutamil-transferasa, y fosfatasa alcalina) y el grado de afectación hepática.

Resulta igualmente interesante la realización de un estudio bioquímico con objeto de valorar los niveles de triglicéridos, colesterol total y sus fracciones, así como

la realización de una sobrecarga oral de glucosa para descartar posibles alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y valorar con ello la posible existencia de resistencia insulínica<sup>38</sup>.

Sin embargo, para su diagnóstico serán los métodos de imagen y a su cabeza la ecografía abdominal el procedimiento más utilizado. Su importancia como método de diagnóstico radica en la sensibilidad para mostrar el incremento de la ecogenicidad provocado por la infiltración grasa a éste nivel<sup>39</sup>. Si bien hay que decir, que su eficacia vendrá condicionada necesariamente por la existencia previa de un cierto grado de infiltración grasa, esto es, solo será posible detectar una esteatosis hepática si existe un componente graso infiltrativo mayor del 33% respecto del parénquima hepatocitario.

Las técnicas alternativas de imagen son la resonancia nuclear magnética, y la tomografía axial computarizada. En el caso de la resonancia, ésta muestra una mayor precisión para la detección de dicho proceso<sup>40,41</sup>. Ahora bien, el procedimiento más preciso para diagnosticar dicho proceso en el momento actual es la biopsia hepática, ya que no sólo confirma su diagnóstico sino que además establece la gravedad de la esteatosis y excluiría cualquier otro proceso causante de una esteatosis hepática<sup>42</sup>.

En la actualidad existen otros métodos utilizados para el diagnóstico de esteatosis como el FibroScan<sup>43</sup> y otros métodos no invasivos séricos como el FibroMax<sup>44</sup>, utilizados para el cribado de fibrosis, esteatosis y esteatohepatitis en pacientes con factores de riesgo metabólicos, todos ellos, sin embargo, con una mayor indefinición diagnóstica. En un futuro seguramente se utilizarán métodos basados en técnicas de genómica y proteómica<sup>45</sup>, pero hoy en día la biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de esteatosis hepática<sup>46</sup>.

## Evolución clínica en el adolescente

Generalmente, aquellos adolescentes que cursan con una esteatosis hepática simple suelen evolucionar de manera favorable, sin progresión histológica a la gravedad<sup>47</sup>. Si bien es cierto que esta evolución dependerá en gran medida del grado de afectación hepática existente, de forma que aquellos pacientes portadores de un mayor grado de infiltración grasa pueden progresar en su evolución, degenerando en una cirrosis hepática<sup>48</sup>. A pesar de su rareza a estas edades, se han descrito casos de cirrosis hepática<sup>49,50</sup>. Con respecto a la posible aparición posterior de hepatocarcinoma, no se han descrito casos entre pacientes pediátricos con esteatosis hepática no alcohólica<sup>51</sup>.

## Tratamiento actual en el adolescente

Por el momento no existe un consenso sobre el tratamiento en pacientes adolescentes obesos con esteatosis hepática<sup>52</sup>. De este modo, su tratamiento en términos generales se centrará en una serie de medidas orientadas a reducir el patrón acumulativo de grasa a nivel hepático. Del mismo modo, contribuir a la reducción del estrés oxidativo para con ello prevenir el desarrollo de fibrosis a éste nivel, que de no ser así podría conducir hacia una cirrosis<sup>53</sup>. En este tipo de pacientes, uno de los pilares

del tratamiento pasará necesariamente por la reducción de peso. Para ello es necesaria la instauración de una dieta de bajo índice calórico y glucémico para de este modo evitar situaciones de hiperglucemia posprandial<sup>54,55</sup>. Un cumplimiento en dicha dieta aseguraría una disminución en torno al 5% del peso en los tres primeros meses, lo que por otra parte garantizaría una normalización de los niveles de las transaminasas<sup>56</sup>.

Atendiendo a la corrección del estrés oxidativo, hasta el momento se han utilizado diversos fármacos. Entre ellos cabría destacar el ácido urodesoxicólico el cual a dosis de 10-15 mg/kg/día actúa como un agente citoprotector. No obstante, su utilización entre pacientes pediátricos no ha mostrado resultados favorables<sup>57</sup>.

La metformina constituye otra posibilidad de tratamiento y, en su caso, para pacientes pediátricos que cursen con cuadros de obesidad exógena. Según datos obtenidos a partir del ensayo clínico desarrollado por Schwimmer JB et al<sup>58</sup>, su administración a dosis de 500 mg, dos veces al día durante 6 meses actúa reduciendo la hiperinsulinemia y la resistencia hepática a la insulina. Además, se objetivó igualmente una disminución considerable en los niveles de ALT, lo que se traduce en una disminución de la afectación hepática en los sujetos tratados con este fármaco, a las dosis y durante el período anteriormente indicados.

Otro potente agente antioxidante es la vitamina E. Su uso ha sido verificado a partir por varios ensayos clínicos, administrándose a dosis de 400-1.200 UI/día durante períodos de entre 2 y 4 meses<sup>59</sup>. Los resultados han sido favorables, evidenciando una disminución de las concentraciones de transaminasas. Esta circunstancia, ha motivado que su uso pueda ser considerado como una alternativa terapéutica eficaz en aquellos casos en los que el tratamiento dietético no resulte efectivo por incumplimiento progresivo del paciente.

Finalmente, en la aproximación terapéutica en el paciente adolescente con cuya esteatosis hepática evoluciona a cirrosis, se encuentra el trasplante hepático. A pesar de los logros alcanzados en dicha técnica quirúrgica, su aplicación en el paciente pediátrico con hígado graso es aún muy limitada, no excediendo el 1%<sup>55</sup>. Además, se deberá tener en consideración que algunos de los donantes de hígado cadáveres pueden mostrar ya en el momento de su muerte una esteatosis hepática superior al 40%, dificultando aún más si cabe esta opción terapéutica<sup>60</sup>.

En base a todo lo expuesto, resulta importante la detección temprana de la enfermedad evitando con ello la progresión hacia sus complicaciones. Es al mismo tiempo importante informar a los padres acerca del curso clínico que conlleva la enfermedad, explicándoles la importancia y el beneficio derivado de la reducción de peso para sus hijos como actuación más inmediata.

Por otra parte, resultaría igualmente necesaria la implantación de programas de detección temprana de esteatosis hepática en las unidades de medicina familiar, ya que éstas constituyen el área de primer contacto con el paciente, especialmente en aquellos pacientes con obesidad severa.

Por último, los cambios en el estilo de vida de los individuos obesos con y sin esteatosis hepática deben establecerse de manera precoz, estableciéndose metas reales a corto y largo plazo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55:434–8.
2. 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.
3. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Sem Liver Dis.* 2008;28:339–50.
4. Schwimmer JB, McGreal N, Deutsch R, Finegold MJ, Lavine JE. Influence of gender, race, and ethnicity on suspected fatty liver in obese adolescents. *Pediatrics.* 2005;115:561–5.
5. Quiros-Tejeira RE, Rivera CA, Ziba TT, Mehta N, Smith CW, Butte NF. Risk for nonalcoholic fatty liver disease in Hispanic youth with BMI > or = 95th percentile. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:228–36.
6. Hesham H. Nonalcoholic fatty liver disease in children living in the obesogenic society. *World J Pediatr.* 2009;5:245–54.
7. Wieckowska A, Feldstein AE. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17:636–41.
8. Nicole JB, Cameron SF, Jeffrey BS, Joel EL. Nonalcoholic fatty liver disease as a comorbidity of childhood obesity. *Ped Health.* 2009;3:271–81.
9. Tominaga K, Kurata JH, Chen K, Fujimoto E, Miyagawa S, Abe I, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity. An epidemiological ultrasonographic survey *Dig Dis Sci.* 1995;40:2002–9.
10. 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.
11. 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.
12. Peña-Quintana L, Colino E, Montedeoca N, González D, Aguiar IA, Saavedra P, et al. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:686–7.
13. Brunt EM. Alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liv Dis.* 2002;6:339–420.
14. Macías RU, Torre A. Pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis. An insulin resistance overview *Rev Invest Clin.* 2009;61:161–72.
15. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Eng J Med.* 2002;346:1221–31.
16. Serra L, Ribas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P, Peña L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998–2000) *Med Clin (Barc).* 2003;121:725–32.
17. Hubscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology.* 2006;49:450–65.
18. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease *Hepatology.* 2005;41:1313–21.
19. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;42:641–9.
20. Day C, James O. Steatohepatitis: a tale of two hits? *Gastroenterology.* 1998;114:842–5.
21. Preiss D, Sattar N. Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations. *Clin Sci (Lond).* 2008;115:141–50.
22. Pacifico L, Poggioalle E, Cantisani V, Menichini G, Ricci P, Ferraro F, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: A clinical and laboratory Challenger. *World J Hepatol.* 2010;2:275–88.
23. Nobili V, Pinzani M. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2010;59:561–4.
24. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yekel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350:2362–74.
25. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 2004;110:2494–7.
26. Iacobellis A, Marcellini M, Andriulli A, Perri F, Leandro G, Devito R, et al. Non invasive evaluation of liver fibrosis in paediatric patients with nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2006;12:7821–5.
27. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte derived hormone adiponectin in human disease. *European Journal of Endocrinology.* 2003;148:293–300.
28. Hui JM, Hodge A, Farell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF alfa or adiponectin? *Hepatology.* 2004;40:46–54.
29. Kaser S, Moschen A, Cayon A, Kaser A, Crespo J, Pons Romero F, et al. Adiponectin and its receptors in non alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2005;54:117–21.
30. Erickson SKJ. Nonalcoholic fatty liver disease. *Lipid Res.* 2009;50:412–6.
31. Satyha P, Steven M, Álvarez F. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14:593–600.
32. Macías-Rodríguez RU, Torre A. Pathophysiology of non-alcoholic steatohepatitis. An insulin resistance overview *Rev Invest Clin.* 2009;61:161–72.
33. Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25:230–7.
34. Vuppalanchi R, Chalasani N. Non alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology.* 2009;49:306–17.
35. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17:4–12.
36. Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology.* 2007;46:582–9.
37. Fishbein MH, Miner M, Mogren Ch, Chalekson J. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferase to sensitivity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36:54–61.
38. Tilg H, Moschen AR. Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19:371–9.
39. Tobari M, Hashimoto E, Yatsuji S, Torii N, Shiratori K. Imaging of nonalcoholic steatohepatitis: advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography. *Intern Med.* 2009;48:739–46.
40. Duman DG, Celikel C, Tuney D, Imeryuz N, Avsar E, Tozun N. Computed tomography in nonalcoholic fatty liver disease: a useful tool for hepatosteatosis assessment? *Dig Dis Sci.* 2006;51:346–51.
41. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, Stevens WR. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:619–25.

42. Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:539–43.
43. Foucher J, Castera L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:411–2.
44. Munteanu M, Ratiu V, Morra R, Messous D, Imbert-Bismut F, Poynard T. Noninvasive biomarkers for the screening of fibrosis, steatosis and steatohepatitis in patients with metabolic risk factors: FibroTest-FibroMax experience. *J Gastrointest Liver Dis.* 2008;17:187–91.
45. Baranova A, Liotta L, Petricoin E, Younossi ZM. The role of genomics and proteomics: technologies in studying non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2007;11:209–20.
46. Charlton M, Viker K, Krishnan A, Sanderson S, Veldt B, Kaalsbeek AJ, et al. Differential expression of lumican and fatty acid binding protein-1: new insights into the histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009;49:1375–84.
47. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sorensen TI, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut.* 2004;53:750–5.
48. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut.* 2009;58:1538–44.
49. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology.* 2006;43:99–112.
50. Molleston JP, White F, Teckman J, Fitzgerald JF. Obese children with steatohepatitis can develop cirrhosis in childhood. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2460–2.
51. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol.* 2006;45:600–6.
52. Cheung O, Sanval AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;25:230–7.
53. Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009;50:1282–93.
54. Patton HM, Sirlin C, Behling 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;43:413–27.
55. Fabbri E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology.* 2010;51:679–89.
56. Nobili V, Manco M, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, Piemonte F, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2008;48:119–28.
57. Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci MP, Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatr.* 2000;136:739–43.
58. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:871–9.
59. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr.* 2000;136:734–8.
60. Nanda K. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant.* 2004;8:613–8.