

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL GENERAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

236

"ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA EN EL  
PACIENTE PEDIÁTRICO OBESO"

TESIS DE POSTGRADO

PRESENTA:

DRA. OLIVA VILLAGÓMEZ MENDOZA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
PEDIATRÍA MÉDICA

292739

ASESOR DE TESIS  
DRA. CELIA LAURA CERDAN SILVA



MÉXICO, D.F. 2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

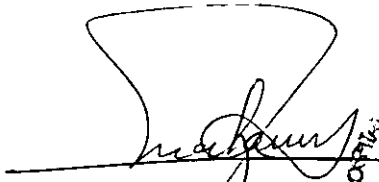


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

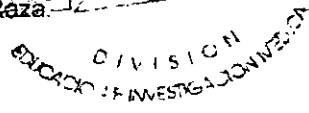
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. JOSE LUIS MATAMORÓS TAPIA

Jefe de la División de Educación e Investigación Médica del Hospital  
General Centro Médico La Raza.



DR. REMIGIO VELIZ PINTOS

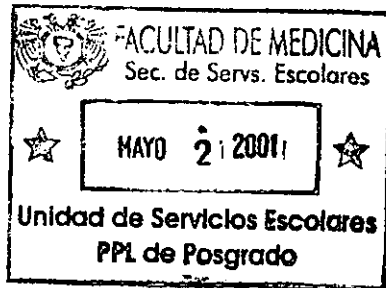
Jefe de la División de Pediatría y Titular del curso de Pediatría Médica del  
Hospital General Centro Médico La Raza.



DRA. CELIA LAURA CERDAN SILVA

Asesora de Tesis

Médico Adscrito al servicio de Gastroenterología Pediátrica del  
Hospital General Centro Médico La Raza.



## AGRADESCO

A DIOS POR DARMER SU BENDICIÓN PARA SEGUIR ADELANTE Y HABER  
HECHO REALIDAD UNA DE MIS METAS.

A MIS PADRES, HERMANA Y FAMILIA POR BRINDARME SU APOYO Y  
COMPRENSIÓN

A MIS PROFESORES POR PERMITIRME APRENDER DE SUS GRANDES  
CONOCIMIENTOS

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS POR MOTIVARME A TERMINAR MIS  
ESTUDIOS.

EN MI VIDA EXISTEN MUCHAS METAS Y HOY AGRADEZCO A QUIENES EN CIERTA FORMA IMPULSARON MI  
VOLUNTAD QUE ME PERMITIO HABER CONCLUIDO UNA DE ELLAS.

**"GRACIAS"**

## INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
MATERIAL Y METODOS.....	8
RESULTADOS.....	9
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES.....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	23.

## RESUMEN

La Esteatohepatitis no Alcohólica (NASH) se le denomina a la acumulación de grasa en el parénquima hepático, además de infiltrado inflamatorio mixto de predominio linfocitario, fibrosis periportal y cuerpos hialinos de Mallory (estructuras eosinofílicas en el citoplasma del hepatocito), la cual puede ser micro o macro vesicular, alteración hepática descrita principalmente en sujetos con ingesta excesiva de alcohol, actualmente se ha descrito en otras entidades, siendo muy frecuente en niños con obesidad.

**OBJETIVO:** Identificar las características clínicas e histopatológicas de la Esteatohepatitis no Alcohólica en el paciente pediátrico obeso del servicio de Gastroenterología pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza.

**DISEÑO:** Estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

**MATERIAL Y METODOS:** Se revisaron los expedientes de 19 pacientes pediátricos con Esteatohepatitis no Alcohólica durante el período de Junio de 1995 a Junio del 2000, con sobrepeso y obesidad sin patología agregada, recolectándose los siguientes datos: edad, sexo, peso, talla, Índice de masa corporal (IMC), manifestaciones clínicas (dolor abdominal, hepatomegalia, y otras), pruebas de función hepática (ALT, AST y FA), serología, ultrasonografía y biopsia hepática percutánea (BHP).

**RESULTADOS:** Se estudiaron 19 reportes de Esteatohepatitis No Alcohólica con las siguientes características: 16 (84.2%) niños fueron obesos (IMC >95) 10 masculinos y 6 femeninos, los 3 restantes con sobrepeso (IMC >85) siendo del sexo masculino. En el

grupo de los obesos con rango de edad de 3-14 años con una  $\bar{x}$  = 8.12, con peso de 18-78kg con una  $\bar{x}$  = 47.7, la talla de 94-165cm con una  $\bar{x}$  = 134; las manifestaciones clínicas referidas fueron 62.5%(10) con dolor abdominal, 18.8%(3) con hepatomegalia y 12.5%(2) con hepatalgia, las PFH reportaron ALT con una  $\bar{x}$ = 70.37, AST con una  $\bar{x}$  = 72.12 y la FA con una  $\bar{x}$  = 322.37. En el grupo con sobrepeso el rango de edad fue de 8-12 años con una  $\bar{x}$  = 9.6, el peso de 32-63kg con una  $\bar{x}$  = 44.3 , la talla de 128-163cm con una  $\bar{x}$  = 143.3. Los datos clínicos referidos fueron hepatomegalia en el 66.6%(2), dolor abdominal en el 33.3%(1), astenia y adinamia en el 33.3%(1), con elevación de las PFH reportándose ALT con una  $\bar{x}$  = 71.33, AST con  $\bar{x}$  = 56 y FA con una  $\bar{x}$  = 205.33. Ambos grupos con serología negativa y ultrasonido hepático con datos de esteatosis.

**CONCLUSIONES:** Es importante la realización de pruebas de función hepática y ultrasonografía a todos los niños que se encuentren por arriba de su peso ideal, ya que en este estudio los 19 casos revisados cursaron con alteraciones bioquímicas y ultrasonograficas, esto con la finalidad de valorar la realización de BHP por la posibilidad de desarrollar Esteatohepatitis no Alcohólica y continuar con un seguimiento a largo plazo debido a que pueden evolucionar a fibrosis o cirrosis.

## INTRODUCCION

La acumulación de grasa en el parénquima hepático se le conoce como Esteatosis, cuando se encuentran además de la infiltración grasa, infiltrado inflamatorio mixto de predominio linfocitario, fibrosis periportal y cuerpos hialinos de Mallory (estructuras eosinofílicas en el citoplasma del hepatocito) se le denomina Esteatohepatitis, la cual puede ser microvesicular o macrovesicular, hallazgos histopatológicos descritos por Ludwig y colaboradores en 1980.(1,2,4,9,14)

Esta alteración morfológica del hepatocito es bien definida desde hace muchos años en los sujetos con el antecedente de ingesta excesiva de alcohol, por lo tanto en individuos sin esta exposición se denomina como Esteatohepatitis No Alcohólica.(2,4,15)

Los cambios morfológicos del hepatocito se presentan en las siguientes entidades: Obesidad exógena, desnutrición grave, resecciones extensas del intestino como anastomosis yeyuno-ileal o yeyuno-colónica, enfermedades metabólicas (abetalipoproteinemia, hipobetalipoproteinemia y lipodistrofia límbica), enfermedad de Wilson, utilización prolongada de nutrición parenteral, ingesta de fármacos como esteroides, estrógenos, tamoxifen y cloroquina de manera crónica, hepatitis B y C, hepatitis autoinmune, deficiencia de alfa 1 antitripsina, fibrosis quística, hemocromatosis, intolerancia hereditaria a la fructuosa, alteración de los aminoácidos y enfermedad celiaca atípica, sin embargo la causa exacta se desconoce.(3,4,8,12,17,18).



Aunque algunos autores no consideran a la esteatohepatitis dentro de las hepatitis crónicas, es un hecho que comparte muchas características. La frecuencia no se conoce, predomina en escolares y adolescentes, del sexo femenino y principalmente con la característica de ser obesos. Se sugiere que ante una enfermedad asociada se incrementa la producción de lípidos y su oxidación, lo cual provoca el daño de la membrana celular asociado a inflamación, necrosis y activación linfocítica lo que dará como resultante fibrosis.(1,5,18)

El hígado tiene como principal función el metabolismo de los lípidos los cuales circulan en el plasma como lipoproteínas; sustancias que están compuestas por lípidos, ésteres de colesterol, fosfolípidos polares y apoproteínas. Los quilomicrones provenientes de la dieta son secretados por el enterocito dentro de la linfa y subsecuentemente hidrolizados a ácidos grasos por la lipoproteinlipasa que se localiza en el endotelio vascular, estos ácidos grasos son utilizados como energía por el músculo o atesorados para reesterificarse en el tejido adiposo o ser atrapados en el hepatocito. Los ácidos grasos son oxidados por la mitocondria, cuando hay un aumento de la disponibilidad de los ácidos grasos se produce a la vez un aumento de la síntesis de los mismos que puede provenir de tejido adiposo con la subsecuente liberación de sustancias reductoras del paso de Nicotinamida adenindinucleótido oxidado (NADH) a Nicotinamida adenindinucleótido reducido (NADP+), lo que condiciona los cambios morfológicos en el hepatocito. La distribución normal de grasa en el hígado es la siguiente: 5 grs. de lípidos por cada 100 grs. de hígado con distribución del 14% de triglicéridos, 64% fosfolípidos, 14% ácidos grasos y 8% colesterol. La acumulación de

grasa en el parénquima hepático depende de la etiología y se ha reportado hígado graso en 1 de cada 3 autopsias de sujetos sin enfermedad hepática.(11,13)

Generalmente la esteatohepatitis cursa asintomática, aunque se asocia con debilidad, fatiga, malestar general, dolor abdominal en cuadrante superior derecho y hepatomegalia, descubriéndose a menudo accidentalmente por elevación de aminotransaminasas, en particular la alaninoaminotransferasa que está mucho más elevada que la aspartatoaminotransferasa. Al igual que otras hepatopatías crónicas requieren de un protocolo de estudio, que incluye la determinación de pruebas tanto inmunológicas como serológicas para descartar etiologías inmunes o infecciosas. El método diagnóstico de más utilidad se considera a la ultrasonografía por no ser invasiva; describe la imagen de "brillantez hepática" característica de la esteatosis, sin embargo para poder confirmar el proceso inflamatorio se requiere del análisis histopatológico por lo que ante tal situación está indicada la realización de una biopsia hepática percutánea en la mayoría de los casos.(4,5,8,10,12,18)

El valor pronóstico del grado de inflamación o fibrosis es desconocido, encontrando que la causa más frecuente de la esteatohepatitis no alcohólica es la obesidad y el programa de reducción de peso se ha asociado a la normalización de las aminotransaminasas y remisión de la hepatomegalia.(5-6)

La esteatohepatitis no alcohólica es una entidad histológica benigna tanto en niños como en adultos, sin embargo existen reportes en la literatura mundial de algunos

casos de pacientes que han evolucionado a la cirrosis e insuficiencia hepática, incluso en los Estados Unidos se han realizado trasplantes hepático por esta entidad.(12)

No existe un tratamiento específico, sólo la reducción de peso, mediante una dieta balanceada y ejercicio físico. Además del programa de reducción de peso, inicialmente se utilizó el ácido ursodesoxicólico con el objeto de reducir niveles séricos de aminotransaminasas con pobres resultados. Actualmente se recomienda utilizar vitamina E , (la cual actúa como antioxidante) asociada al programa de reducción de peso, observando excelentes resultados en la disminución de transaminasas séricas y regresión de los cambios histopatológicos en niños obesos.(4,16-18)

En el servicio de Gastroenterología pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza son enviados a valoración niños con elevación persistente de las transaminasas sin evidencia de patología agregada; los cuales son sometidos a protocolo de estudio, siendo la primera sospecha diagnóstica una enfermedad hepática crónica como la hepatitis C, autoinmune o toxica. El protocolo de estudio incluye pruebas serológicas, ultrasonido y biopsia hepática percutánea (BHP) existiendo un pequeño número de pacientes en los cuales no hay evidencia de enfermedad clínica ni paraclínica, sin embargo al completar su protocolo de estudio mediante análisis histológico se pueden observar cambios morfológicos del hepatocito, situación que se observó en algunas biopsias realizadas a niños pediátricos controlados por el servicio de gastroenterología; llamando la atención que este grupo de niños tiene como característica principal sobrepeso y obesidad con Índice de Masa Corporal (IMC) >85 y

>95 respectivamente, por lo que se desea conocer las características clínicas asociadas a cambios morfológicos del hepatocito en este grupo de niños.

## MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes pediátricos a los que se les realizó Biopsia Hepática Percutánea (BHP) en el servicio de Gastroenterología pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico La Raza durante Junio de 1995 a Junio del 2000 que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: Niños con sobrepeso y Obesidad a los que se les realizó pruebas de función hepática, ultrasonido hepático y BHP con reporte de Esteatohepatitis no Alcohólica (NASH) sin enfermedad asociada.

Los criterios de no inclusión fueron aquellos niños con reporte de esteatohepatitis en los que se demostró patología agregada como hepatitis B o C, autoinmune o asociada a tóxicos y se excluyeron los que no contaban con expediente completo.

De los expedientes se recolectaron los siguientes datos: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal, manifestaciones clínicas (dolor abdominal, hepatomegalia y otras), pruebas de función hepática (ALT, AST Y FA), serología, ultrasonografía hepática y biopsia hepática percutánea.

En el grupo total se analizaron los porcentajes del sexo y los datos clínicos. En el análisis estadístico se estudio la media aritmética y desviación estándar de los resultados de laboratorio y se compararon por medio de la prueba T de student para muestras independientes y el análisis se realizó en el programa de computación SPSS.9.0.

## RESULTADOS

Se revisaron 19 reportes de Biopsia Hepática Percutánea (BHP) con Esteatohepatitis no Alcohólica (NASH) en el servicio de Gastroenterología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza durante el período de Junio de 1995 a Junio del 2000. De estos reportes se encontraron 16(84.2%) niños con obesidad y 3 (15.8%) con sobrepeso (Cuadro 1).

De los 16 pacientes con obesidad 10 (62.5%) fueron del sexo masculino y 6 (31.6%) del femenino(Gráfica 1), el rango de edad fue de 3 a 14 años con una  $\bar{x}$  = 8.12, por grupo de edad el 25% (4) correspondió a menores de 5 años, 50% (8) de 5 a 10 años y 25% (4) a mayores de 10 años (Gráfica 2 ). El peso fue de 18 a 78 Kg. Con una  $\bar{x}$  = 47.7, la talla de 94 a 165 cm. con una  $\bar{x}$  = 134 cm. Las manifestaciones clínicas referidas fueron 62.5% (10) con dolor abdominal, 18.8% (3) con hepatomegalia y 12.5% (2) con hepatalgia (Gráfica 3, Cuadro 2). Las Pruebas de Función Hepática (PFH) reportaron a la Alaninoaminotransferasa (ALT) de 42 a 110 U/L con una  $\bar{x}$  = 70.37, la Aspartatoaminotransferasa (AST) de 49 a 89 U/L con una  $\bar{x}$  = 72.12 y Fosfatasa Alcalina (FA) de 168 a 380 U/L con una  $\bar{x}$  = 322.37 (Cuadro 3), sólo un paciente con ALT en el límite normal y 2 con FA dentro de rango normal.

En los niños con Sobrepeso los 3 fueron del sexo masculino, el rango de edad de 8 a 12 años con una  $\bar{x}$  = 9.6 (Gráfica 1 y 2 ); el peso de 32 a 63 Kg. con una  $\bar{x}$  = 44.3, y la talla de 128 a 163 cm. con una  $\bar{x}$  = 143.3. Los datos clínicos reportados fueron dolor abdominal en el 33.3% (1), hepatomegalia 66.6% (2) , astenia y

adinamia en el 33.3% (I) (Gráfica 3, Cuadro 2) encontrándose también los resultados de laboratorio alterados con ALT de 50-78U/L con una  $\bar{x} = 71.33$ , AST de 31-77 U/L con una  $\bar{x} = 56.0$ , (sólo un paciente con AST normal) y la FA de 193-226 U/L con una  $\bar{x} = 205.33$ ; siendo ALT Y AST no significativas en ambos grupos, sólo la FA con  $p = 0.06$  (Cuadro 3 ).

En el cuadro 4 observamos la media y desviación estándar de las pruebas de función hepática en ambos grupos.

En todos los pacientes se encontró serología negativa y ultrasonido hepático con datos de Esteatosis. (Gráfica 4).

CUADRO 1

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ( n = 19 )

GRUPO DE PACIENTES	MASCULINO ( No. y % )	FEMENINO ( No. y % )	TOTAL ( No. Y % )
OBESOS	10 ( 62.5 % )	6 ( 37.5 % )	16 ( 84.2 % )
SOBREPESO	3 ( 15.8 % )	0	3 ( 15.8 % )
TOTAL	13 ( 68.4 % )	6 ( 31.6 % )	19 ( 100 % )



CUADRO 2

CUADRO CLINICO EN PACIENTES CON SOBREPESO Y OBESIDAD

MANIFESTACIONES CLINICAS	NUMERO Y PORCENTAJE DE PACIENTES	OBESOS No. PACIENTES	SOBREPESO No. PACIENTES
DOLOR ABDOMINAL	11 ( 57.9% )	10	1
HEPATOMEGALIA	5 ( 26.3% )	3	2
HEPATALGIA	2 (10.5%)	2	0
ASTENIA Y ADINAMIA	1 ( 5.3% )	0	1

CUADRO 3

PRUEBAS DE FUNCION HEPÁTICA SEGUN EL PORCENTIL DE ÍNDICE DE MASA CORPORAL (MEDIA).

PFH ( U/L )	< 95	> 95	P
ALT	71.33	70.33	NS
AST	56.0	72.12	NS
FA	205.33	322.37	0.06

Valores comprobados por prueba de T de student para muestras independientes.  
 NS: No significativo

#### CUADRO 4

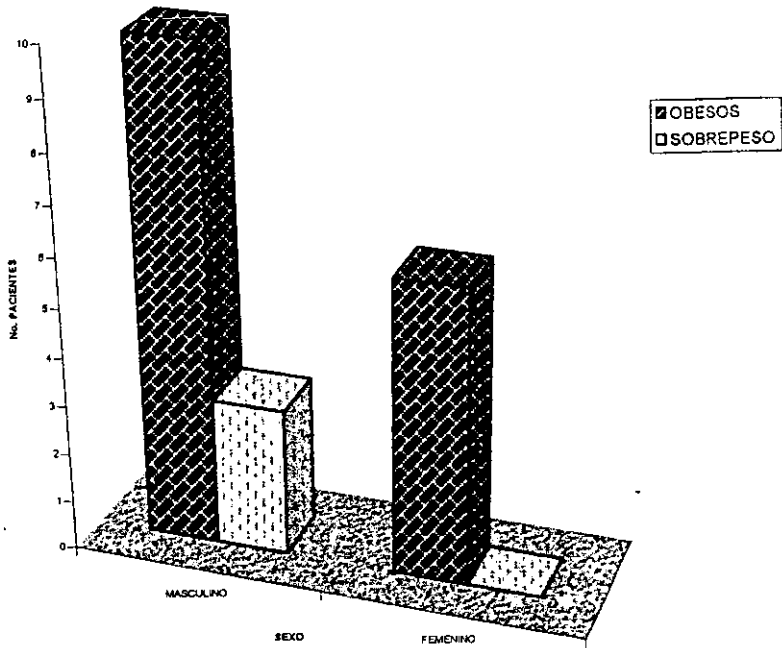
#### PRUEBAS DE FUNCION HEPÁTICA EN AMBOS GRUPOS

PFH ( U/L )	MEDIA	DS
ALT	70.52	16.38
AST	69.57	15.14
FA	303.89	102.53

valores comprobados por prueba de T de student para muestras independientes  
DS: Desviación estándar

# ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHOLICA

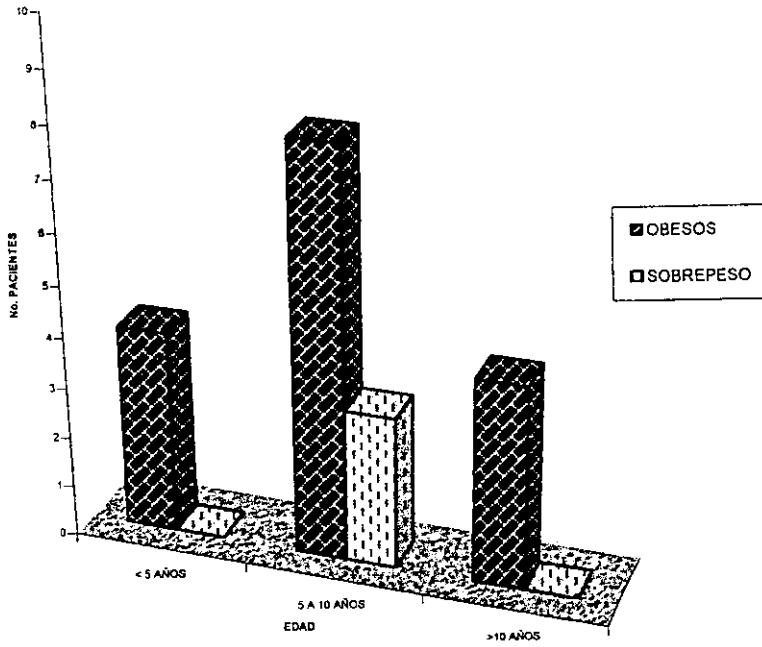
## FRECUENCIA POR SEXO



GRAFICA 1

# ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHOLICA

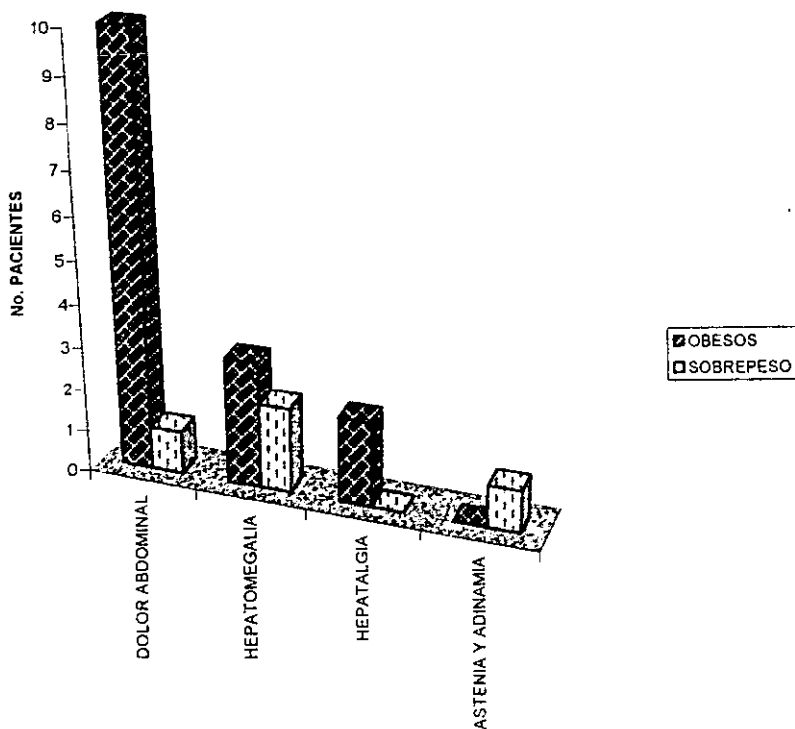
## FRECUENCIA POR EDAD



GRAFICA 2

# ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHOLICA

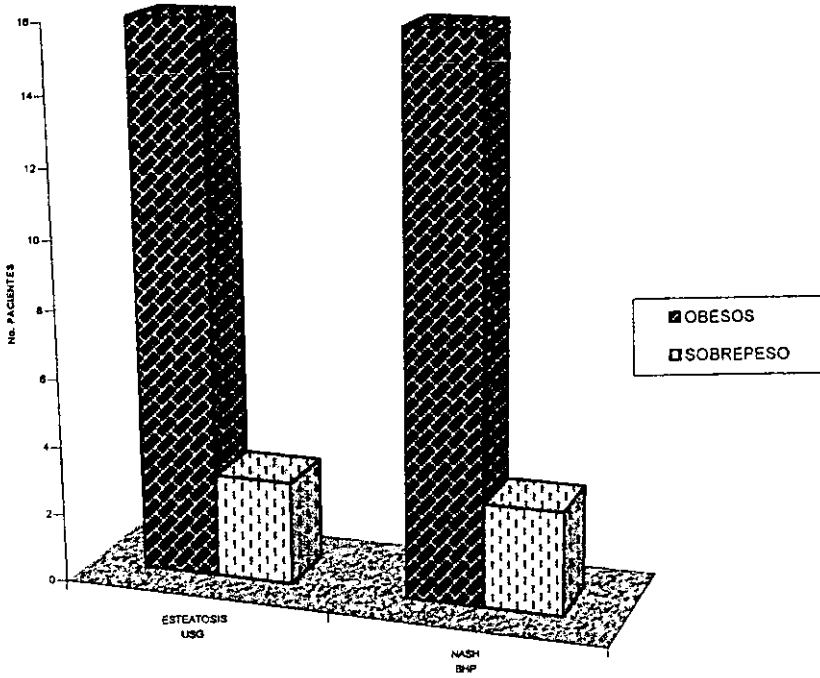
## MANIFESTACIONES CLINICAS



GRAFICA 3

# ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHOLICA

## CARACTERISTICAS ULTRASONOGRAFICAS E HISTOPATOLOGICAS (n=19)



GRAFICA 4

## DISCUSIÓN

Ante el problema de la obesidad en la etapa pediátrica habitualmente se trata de descartar enfermedades metabólicas que sean las causantes de este problema y se consideran como complicaciones de la misma hipercolesterolemia, hipertensión arterial sistémica (HAS), deformidades óseas y otras. Los pacientes con sobrepeso y obesidad pueden cursar asintomáticos pero las alteraciones bioquímicas se inician antes de manifestarse clínicamente en dolor abdominal, incremento del tamaño de la glándula hepática, astenia y adinamia, desafortunadamente existe también el grupo de pacientes en los cuales el sobrepeso y la obesidad no darán síntomas hasta que exista un daño hepático importante.

En el grupo de pacientes que revisamos podemos observar que el síntoma principal, motivo de valoración, fue el dolor abdominal que se presentó en un 57.9% de los 19 casos revisados, correspondiendo a 10 cuyo Índice de Masa Corporal (IMC) fue  $>95$  a diferencia de sólo un paciente considerado con sobrepeso ( $<95$ ); la hepatomegalia se presentó en el 26.3%, 3 pacientes obesos y 2 con sobrepeso, sólo el 10.5% (2) de los niños con obesidad reportaron hepatalgia y el 5.3% (1) con sobrepeso astenia y adinamia. Analizando a estos 2 grupos podemos observar que la ALT y la AST se incrementaron casi dos veces por arriba de su valor normal de acuerdo a la media en todos los niños, también la Fosfatasa alcalina (FA) se reporto elevada con una media de  $303.89 \pm 102.53$ . Con estos datos podemos observar y confirmar que los niños con obesidad y sobrepeso en pediatría inician alteraciones



bioquímicas antes de presentar síntomas, pues en el grupo estudiado fue indicación de determinar los niveles séricos de las transaminasas por las manifestaciones clínicas ante la posibilidad de una enfermedad hepática, lo que dio motivo a la realización de ultrasonografía y biopsia hepática percutánea.

Consideramos que uno de los problemas a investigar es aquel grupo de niños que no desarrollan síntomas y conociendo la pobre cultura en medicina preventiva de nuestro medio puede existir un grupo de niños obesos y con sobrepeso que quizá cursen asintomáticos y difícilmente se justifique la determinación de transaminasas séricas así como la realización de un ultrasonido hepático y que puedan desarrollar Esteatohepatitis no Alcohólica.

En esta serie de pacientes revisados la justificación de la biopsia hepática percutánea (BHP) fue básicamente para descartar algún tipo de hepatopatía tóxica o inmunológica. Se pudo observar que los reportes de la biopsias realizadas a los 19 niños reportaban Esteatosis de gota fina o gruesa de leve a moderada, con la presencia de lipodistomas sin fibrosis, hallazgos que confirman a la Esteatohepatitis no Alcohólica, teniendo como característica principal obesidad y sobrepeso.

A pesar de que en la literatura mundial se refiere que la Esteatohepatitis no Alcohólica puede evolucionar a la cirrosis, actualmente se sugiere que todos aquellos niños que cursen con sobrepeso y obesidad es conveniente que se les realice un ultrasonido hepático, método diagnóstico no invasivo con una alta

sensibilidad para sospechar esteatosis, si el niño además cursa con elevación persistente de las aminotransaminasas y no es posible lograr la disminución del IMC deberá valorarse la realización de BHP con la finalidad de demostrar el grado de inflamación, esteatosis y/o fibrosis para mayor vigilancia, estricto manejo y así evitar una evolución desfavorable.

## CONCLUSIONES

En todos los niños con obesidad y sobrepeso se debe de lograr la recuperación del peso ideal de manera interdisciplinaria ya que en nuestro estudio observamos que las alteraciones bioquímicas se inician mucho antes de las manifestaciones clínicas y es difícil conocer en que momento aparecen los cambios estructurales del hepatocito, por lo tanto sugerimos que a todo niño con sobrepeso y obesidad se les realice determinación de pruebas de función hepática y ultrasonografía ante la posibilidad de desarrollar Esteatohepatitis no Alcohólica; siendo importante el seguimiento a largo plazo ya que no se puede definir con seguridad la presencia de estas alteraciones en este tipo de niños.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bruce R, Mohammad J, Christine G. And Brent. Nonalcoholic Steatohepatitis. An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9.
- 2.- Keith George, Stefano Goldwurm, Graeme A. Lex L, Neal I, Patrick J, and et al. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Hepatology* 1988; 27: 1463-70.
- 3.- Ian S, William S, and Oleh Haluszka. Steatohepatitis and fatal hepatic failure after biliopancreatic diversion. *Am J Gastroenterology* 1992; 87 : 775-9.
- 4.- Oliver F, and Christopher P. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH): a disease of emerging identity and importance. *J Hepatology* 1998; 29: 495-501.
- 5.- Mohsin R. and Eve A. Nonalcoholic Steatohepatitis in children. *J. Pediatr Gastroenterol* 2000; 30: 48-53.
- 6.- Propst A, Propst T, Judmaier G, and Vogel W. Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis 1995; 108: 1607-8.
- 7.- Grassi M, Spada S, Conti R, Loria C, Satta MC, Messini, et al. Hepatic steatosis: clinical-statistical study of patients diagnosed by histological or ultrasonographic methods. *Clin Ter* 1998; 149: 53-60.
- 8.- Fiore G, Fera G, Napoli N, Vella F, Schiraldi O. Liver steatosis and chronic hepatitis C: a spurious association?. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 125-9.
- 9.- Delzenne NM, Hernaux NA, Taper HS. Lack of protective effect of menhaden oil supplementation on rat liver steatosis induced by a carbohydrate-rich diet. *Food Chem Toxicol* 1998; 36: 555-61.

- 10.- Pietro V, Angiola F, Clelia P, Giuseppe O, Tedesco M, and De Vincenzo A. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatrics* 1994; 125: 239-41.
- 11.- Alan D, Perez-Atayde A, Graeme-Cook F, Higgins L, and Lavine J. Idiopathic steatohepatitis in childhood: A multicentres retrospective study. *J Pediatrics* 1995; 127: 700-4.
- 12.- Matteoni C, Younossi Z, Gramlich T, Boparai N, Chang Y. and McCullough A. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-19.
- 13.- Fromenty B, Berson A, and Pessayre D. Microvesicular steatosis and esteatohepatitis: role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation. *J Hepatology* 1997; 26: 13-22.
- 14.- Burt AD, Mutton A, Day CP. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15: 246-58.
- 15.- Weltman MD, Farrell GC, and Liddle C. Increased hepatocyte CYP2E1 expression in rat nutritional model of hepatic steatosis whit inflammation. *Gastroenterology* 1996; 111: 1645-53.
- 16.- Lavine J. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: A pilot study. *J Pediatrics* 2000; 136: 734-8.
- 17.- Vajro P, Franzese A, Valerio G, Iannucci M, and Aragione N. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children. *J Pediatrics* 2000; 136: 739-43.
- 18.- Brent A. Metabolic Liver Disease. *Clinics in liver Disease* 1998; 2: 1-25.

19.- Serra Dalmau. Obesidad pediátrica. *Medicine* 1995; 82: 2127-33.

20.- Lawrence D, Kraemer, Darrell, Wilson, Philip L, et al. Standardized percentile curves of body-mass index for children and adolescents. *AJDC* 1991; 145: 259-63.

21.- Roaner B., Prineas, Loggie J., and Stephen R. Percentiles for body mass index in U.S. children 5 to 17 years of age. *J Pediatr* 1998; 132: 211-22.