

Esteatosis hepática no alcohólica en niños

ebook.ecog-obesity.eu/es/consultas-clinicas-complicaciones/esteatosis-hepatica-no-alcoholica-en-ninos



Valerio Nobili

Hospital de niños “Bambino Gesù”, P.zzle Sant’Onofrio, 4, 00165 Roma, Italia.

Teléfono: 0039 06/68592807 / Fax: 06/68592807

Introducción

Hoy en día, la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) es una de las causas principales de enfermedades hepáticas crónicas en niños (1). Se caracteriza por una infiltración de grasa hepática >5 % de los hepatocitos (valor que se calcula mediante una biopsia hepática), sin un consumo excesivo de alcohol (<20 g/día), o evidencia de hepatopatía medicamentosa, autoinmune o viral. Esto incluye un amplio espectro de hepatopatías, desde la acumulación de grasa intrahepática simple (esteatosis) hasta diferentes grados de fibrosis e inflamación necrótica (esteatohepatitis no alcohólica [NASH, por sus siglas en inglés]) (2). La creciente incidencia de la EHNA refleja el aumento anual, a nivel mundial, de personas obesas. De hecho, se suele asociar con disfunciones metabólicas que aumentan el riesgo de desarrollar diabetes *mellitus* tipo 2, síndrome metabólico (SM) y enfermedades cardiovasculares, incluso en niños.

Actualmente, la bibliografía científica no provee datos de seguimiento a largo plazo sobre la evolución natural y el pronóstico de la EHNA pediátrica, pero se sabe que los individuos susceptibles podrían acabar desarrollando cirrosis y hepatocarcinoma (3).

Epidemiología y fisiopatología

Se estima que la prevalencia de la EHNA pediátrica es de entre el 3 % y el 10 %. Este amplio intervalo de prevalencia se ve influenciado por el método de diagnóstico utilizado para detectar la esteatosis hepática: la histología hepática es el estándar dorado para diagnosticar la EHNA pero, normalmente, se emplean como pruebas no invasivas para detectar la EHNA pediátrica la observación de ligeros incrementos en los valores de las enzimas hepáticas (aspartato-aminotransferasa [ASAT] y alanina-aminotransferasa [ALAT]), sin un consumo excesivo de alcohol ni otras causas de esteatosis, junto con una imagen brillante del hígado en la ecografía abdominal.

Se asocia a la EHNA pediátrica con características comunes al SM, en especial la resistencia a la insulina, la obesidad central y la diabetes *mellitus* tipo 2. El predominio de EHNA aumenta en pacientes hiperglucémicos y la resistencia a la insulina es más grave en aquellos individuos que presentan NASH que en los que solo presentan esteatosis simple. Se considera a la EHNA, y particularmente a la NASH, como el componente hepático del SM.

El consumo de refrescos puede aumentar la prevalencia de EHNA, independientemente del síndrome metabólico. Al consumir bebidas gaseosas de manera regular, se acumula grasa en el hígado debido al efecto primario de la fructosa, que aumenta la lipogénesis y puede aumentar la resistencia a la insulina y la inflamación (4).

La prevalencia de EHNA es mayor en adolescentes, especialmente en aquellos con sobrepeso. Los factores que pueden explicar un nivel mayor de EHNA en adolescentes incluyen las hormonas sexuales y la resistencia a la insulina durante la pubertad, así como el hecho de que poseen un mayor control que les permite elegir alimentos poco saludables y son más sedentarios. Es más común en niños que en niñas, con una proporción de 2:1. Se ha hipotetizado que los estrógenos podrían proteger al hígado y que los andrógenos podrían agravar la NASH. La etnia también puede afectar la prevalencia de EHNA, ya que la esteatosis hepática es más común en niños hispanoamericanos que en caucásicos. Las diferencias étnicas podrían deberse a una mayor resistencia a la insulina y a la adiposidad visceral con índices de masa corporal (IMC) equivalentes, pero también podrían ser un resultado de factores socioeconómicos. Sin embargo, todavía no está claro cómo los factores como la

edad, el sexo y la etnia influyen el desarrollo y la evolución de la EHNA en niños obesos o resistentes a la insulina (6-11).

El hecho de que solo una parte de los pacientes con EHNA progresa a NASH sugiere que la evolución de esta enfermedad podría depender de una interacción entre factores ambientales y predisposición genética. Los factores involucrados en los mecanismos patogénicos son múltiples. Desde hace una década, se utiliza la llamada “hipótesis de dos eventos” (two hits hypothesis) de Knudson para explicar la fisiopatología de la EHNA y la NASH. Sin embargo, este modelo no fue suficiente para describir el desarrollo de estas dos enfermedades, y la mayoría de los autores considera que la hipótesis llamada “eventos múltiples” es más verosímil. La esteatosis hepática es el resultado de una interacción más compleja que aquella descrita entre “dos eventos”, ya que esta interacción tiene que ver con la alimentación, el sistema metabólico y, también, las respuestas del sujeto y su entorno inflamatorio. De hecho, el tejido adiposo es un órgano endocrino metabólicamente activo que produce la liberación de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$, por sus siglas en inglés) y la interleucina-6 (IL-6), mientras que las adipocitocinas beneficiosas, como la adiponectina, son inhibidas. Esta situación lleva al desarrollo de resistencia a l’insulina periférica, hiperinsulinemia y un aumento de los ácidos grasos enviados a los hepatocitos. La perturbación de la señalización normal de la insulina en los hepatocitos y el aumento de la cantidad de ácidos grasos conducen a un trastorno en el metabolismo lipídico, caracterizado por la sobreactivación de los factores transcripcionales de lipogénesis “de novo” (DNL, por sus siglas en inglés). Entoces más ácidos grasos y glucosa están desviados hacia la lipogénesis. También la beta oxidación en las mitocondrias está inhibida y el empaquetado y exportación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés) están disminuidos, lo que genera una acumulación de triglicéridos en los hepatocitos. La hiperinsulinemia, no se inhibe la gluconeogénesis en los hepatocitos que son resistentes a la insulina. Entonces las altas concentraciones de glucosa proveen un mayor sustrato para la DNL en un bucle de retroalimentación positiva (12-14).

Recientemente, se ha estudiado el rol de los intestinos en esta falta de regulación metabólica. Se ha demostrado que un aumento de los productos de la flora bacteriana intestinal (por ejemplo, endotoxinas, proteínas, ADN, metabolitos) por l’alimentación y l’activación secundaria de la vía de los receptores Toll-like pueden provocar inflamación y hacer que la esteatosis hepática se convierta en NASH y en fibrosis. Este proceso también parecería estar agravado por un aumento en la permeabilidad intestinal, lo que se ha demostrado en pacientes con enfermedades hepáticas, en los que el intestino parece atravesar un proceso de perturbación de la zónula ocluyente, reversible con modificaciones en la flora intestinal (15) (ver la sección de tratamiento).

Diagnóstico

Un informe reciente realizado por el Comité de Hepatología de la ESPGHAN (16) ha clarificado el enfoque diagnóstico utilizado en casos de EHNA en niños. La EHNA es más frecuente en niños con más de diez años y suele estar acompañada de sobrepeso u obesidad. Para el diagnóstico de la EHNA, es necesario que se identifique un hígado graso y se excluyan otras causas de esteatosis (Tabla 1).

Para realizar el diagnóstico, suele recurrirse a una biopsia hepática, ya que es la única forma de distinguir la EHNA de la esteatosis simple y de determinar la gravedad del daño hepático. Sin embargo, dado que este es un procedimiento invasivo, su utilización debe limitarse a aquellos pacientes que muestren signos reales de EHNA. Algunas herramientas iniciales para confirmar el diagnóstico de esteatosis hepática y que constituyen enfoques no invasivos son los parámetros bioquímicos, imagenológicas y biomarcadores séricos. Suelen

utilizarse análisis de sangre para evaluar el funcionamiento hepático y técnicas de imagenología como marcadores indirectos de esteatosis hepática. No se ha probado que estos métodos sean completamente confiables ni se ha determinado su sensibilidad y especificidad. Se utilizan aminotransferasas, así como la medición de parámetros séricos accesibles, como la glucosa, triglicéridos, colesterol, lipoproteínas, niveles de glucosa e insulina después de exámenes de tolerancia y glucohemoglobina HbA1c (Tabla 1), para evaluar el diagnóstico de la EHNA y detectar aquellos niños que puedan presentar complicaciones metabólicas relacionadas a enfermedades hepáticas, como el SM. Estas mediciones deben combinarse con la evaluación de parámetros antropométricos (IMC, circunferencia abdominal) y con información como el género del paciente, y el estado de salud y estilo de vida de sus parientes. En general, la proporción ASAT/ALAT es menos de 1, pero este valor puede aumentar a medida que evoluciona la fibrosis. Los niveles normales de aminotransferasas séricas no excluyen la presencia de fibrosis o incluso de cirrosis. La identificación y validación de potenciales nuevos marcadores no invasivos de la EHNA y de la NASH están un área central de investigación. Se ha desarrollado el índice de fibrosis EHNA pediátrica (PNFI, por sus siglas en inglés), que se obtiene a partir de tres mediciones simples (edad, circunferencia de la cintura y niveles de triglicéridos), para predecir la fibrosis hepática en niños con EHNA (17).

Tabla 1: Análisis clínicos para descartar otras causas de enfermedades hepáticas en niños con posible EHNA

Pruebas básicas de laboratorio	<i>Hemograma completo, pruebas funcionales hepáticas, glucemia e insulinemia en ayunas, uremia, coagulograma, ácido úrico</i>
Causas de enfermedad hepática a descartar	Pruebas de laboratorio a realizar
Dislipidemia/Hipercolesterolemia familiar/ Enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol	Lipidograma
Abetalipoproteinemia	Lipoproteínas
Resistencia a la insulina/ Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 (DM2)	Prueba de tolerancia a la glucosa, hemoglobina glucosilada
Hipotiroidismo	Pruebas de función tiroidea
Enfermedad de Wilson	Ceruloplasmina
Hepatitis viral (HBV, HCV)	Pruebas de hepatitis viral
Enfermedades relacionadas con el almacenamiento de hierro	Hierro, ferritina
Enfermedad sistémica aguda	Proteína C-reactiva + considerar realizar análisis del estado inmune VEB, CMV
Fibrosis quística	Prueba del sudor
Celiaquía	Anticuerpos anti-transglutaminasa IgA e IgA total
Distrofia muscular	CPK
Deficiencia de α 1-antitripsina	Niveles séricos de α 1-antitripsina
Metabolopatías: galactosemia (en niños), intolerancia hereditaria a la fructosa, glucogenosis (tipos VI y IX), entre otras	Lactato sérico +/- aminoácidos y ácidos orgánicos +/- ácidos grasos libres de plasma +/- prueba de acilcarnitinas
Hepatitis autoinmunitaria	Inmunoglobulina sérica, autoanticuerpos hepáticos
Toxicidad farmacológica, nutrición parenteral, desnutrición proteica, entre otras	Pruebas específicas de acuerdo con la anamnesis

La modalidad de diagnóstico por imágenes más utilizada es la ecografía hepática, ya que tiene un bajo costo y suele estar disponible en cualquier lugar. La ecografía hepática permite realizar un cálculo estimado del grado o extensión de la esteatosis hepática, a partir de una serie de características ecográficas. Desafortunadamente, la precisión del diagnóstico mediante ecografía disminuye cuando el hígado contiene <30 % de grasa y cuando se trata de individuos con un IMC de 40 o más. Además, la ecografía hepática no descarta la presencia de esteatohepatitis o fibrosis. En general, la sensibilidad de la ecografía en casos de EHNA varía entre el 60 % y el 94 %, y su especificidad entre el 84 % y el 100 % (18).

Características histológicas

La evaluación histológica tiene gran importancia en el diagnóstico y el control de la EHNA en niños. Por este motivo, es importante realizar una evaluación cuidadosa y diferenciar entre las características histológicas típicas de la EHNA y la NASH.

Las características histológicas principales de estas enfermedades son las siguientes: presencia de macrovesículas conteniendo lípidos en los hepatocitos, degeneración balonizante, inflamación lobulillar mixta y fibrosis, pero también pueden presentarse otras lesiones hepáticas. La NASH puede tener otros signos histológicos como: cuerpos acidófilos, que resultan de la apoptosis de los hepatocitos; megamitocondrias; y núcleos vacuolados, llenos de glucógeno, que también pueden observarse en pacientes con enfermedad de Wilson o en enfermedades hepáticas diabéticas (Figura 1).

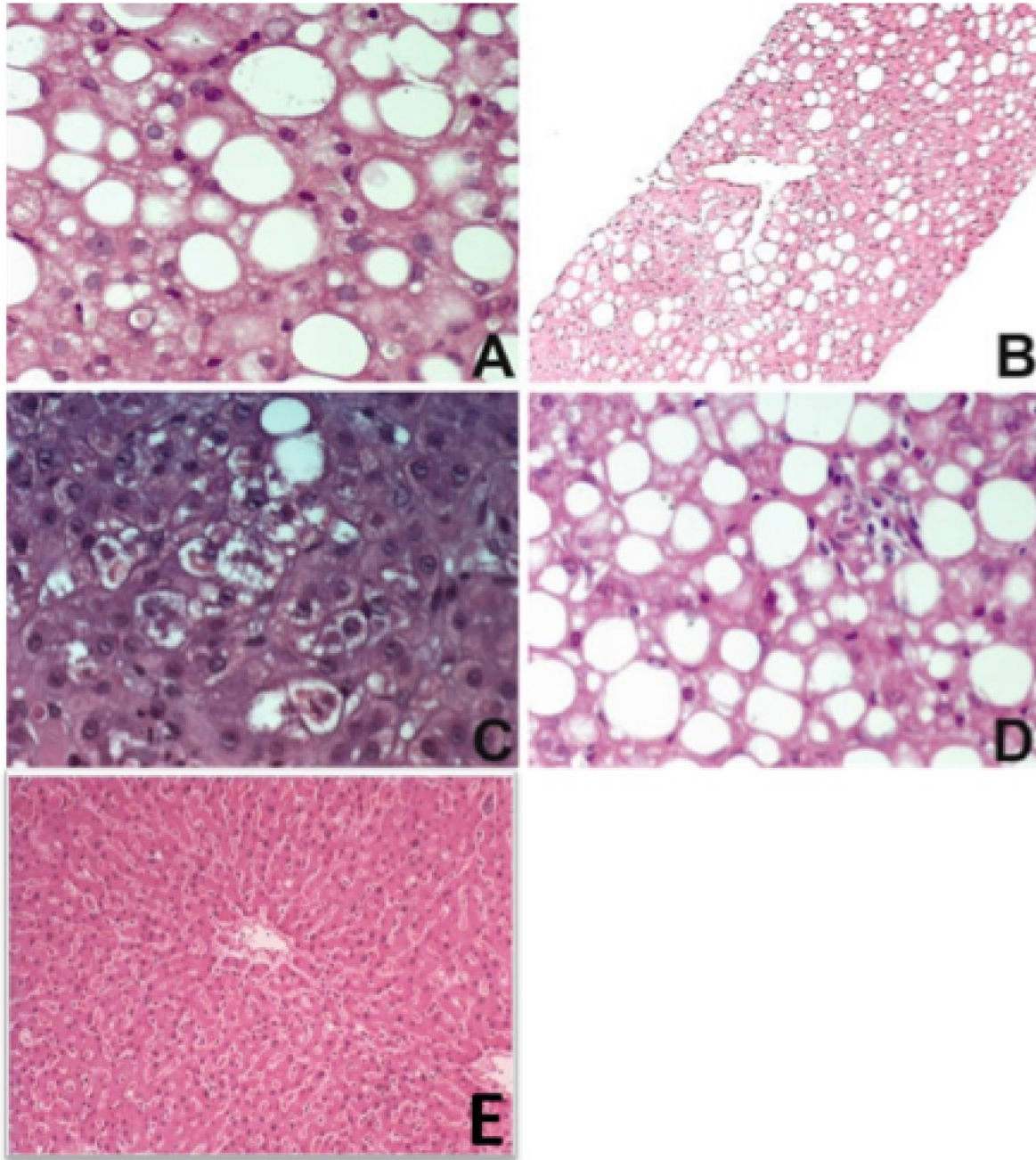


Figura 1. Principales características histológicas de las EHNA y NASH pediátricas. Es evidente la presencia de esteatosis en (a) (amplificación x 40) y (b) (amplificación x 10); se observan lipogranulomas y degeneración balonzante en (c) y (d), respectivamente (amplificación x 40); (e) muestra una histología hepática normal, a efectos comparativos.

Esteatosis

La esteatosis hepatocelular, que es la principal marca de la EHNA, es la acumulación de lípidos en el citoplasma en >5 % de los hepatocitos. Típicamente, la esteatosis presenta una configuración macrovesicular, los hepatocitos están dilatados por grandes gotas de grasa que desplazan el núcleo hacia la periferia. La esteatosis macrovacuolar puede asociarse con la esteatosis microvacuolar (características mixtas), en la que los

grupos de hepatocitos contienen una gran cantidad de pequeñas gotas de grasa en el citoplasma, sin desplazamiento del núcleo. La modalidad de distribución de la grasa en el hígado es particular y, típicamente, comienza en la zona periportal (zona acinar 1) o presenta una distribución sin zona delimitada, lo que difiere de la esteatosis en adultos que se localiza, principalmente, en la zona 3. La gravedad de la esteatosis está determinada por el grado de afectación parenquimatosa. La forma más útil para evaluar la esteatosis son los métodos semicuantitativos basados en el porcentaje de la superficie afectada (19).

Balonización

La balonización es una modificación degenerativa de los hepatocitos, que pierden su forma poligonal típica y se tornan hinchados y redondeados (20, 21). Se considera que esto es consecuencia de la acumulación de fluido intracelular, que se debe a una deficiencia en los microtúbulos y en la secreción de proteínas (21, 22).

El citoplasma de las células balonzantes está enrarecido y vacuolado y puede contener cuerpos de Mallory-Denk (grupos perinucleares de material eosinófilo amorfo). La pérdida o disminución acentuada de tinción citoplasmática inmunohistoquímica de queratina 8/18 puede utilizar como un marcador de degeneración balonzante (20, 21).

La balonización es el signo más relevante de daño en los hepatocitos e indica un mayor riesgo de evolución de la enfermedad (23).

Inflamación

La infiltración inflamatoria, constituida por una mezcla de linfocitos e histiocitos, se localiza principalmente en los lobulillos o en las vías portales. Los leucocitos polimorfonucleares pueden localizarse en los sinusoides o pueden agruparse alrededor de los hepatocitos balonzantes que contienen cuerpos de Mallory (satelitos) (24). La inflamación portal crónica no es necesaria para diagnosticar la NASH, aun cuando esté presente en diferentes grados en biopsias hepáticas (25).

Fibrosis

La fibrosis es la manifestación de formas avanzadas de daño hepático. En los niños, la NASH suele caracterizarse por una modalidad de fibrosis portal-periportal, con una posible presencia de fibrosis perisinusoidal. La evolución de la fibrosis portal-periportal crea una conexión septal con estructuras vasculares que reorganizan la arquitectura hepática y puede terminar en cirrosis (26). Se considera que las células hepáticas estrelladas, que son las principales productoras de colágeno en el hígado, son responsables del desarrollo de fibrosis en la NASH, aunque el mecanismo patogénico exacto aún no está claro.

Sistema de puntuación

Actualmente, existen dos sistemas de puntuación principales para evaluar la actividad histológica en la EHNA y en la NASH, y ambos se utilizan tanto en niños como en adultos. El sistema propuesto por Brunt, desarrollado con el fin específico de evaluar la respuesta a la intervención terapéutica, se basa en la evaluación semicuantitativa de la esteatosis macrovacuolar, la balonización, y la inflamación portal y lobulillar (PI) (leve o de grado 1; moderada o de grado 2; grave o de grado 3) (27). Además, el sistema NASH-CRN genera una clasificación numérica para evaluar la enfermedad (Puntuación de Actividad de la EHNA [NAS, por sus

siglas en inglés]). La NAS (intervalo 0-8) es el resultado de la suma de los grados de esteatosis, de inflamación lobulillar y de degeneración. Una puntuación NAS ≤ 2 corresponde a “NASH negativa”, mientras que una puntuación ≥ 5 corresponde a “NASH definitiva”. Las puntuaciones NAS de 3 o 4 se consideran el límite para el diagnóstico de NASH y, en estos casos, puede ser conveniente evaluar toda la muestra de biopsia, utilizando otras características de la histología de la NASH (28).

Cuando se aplica la NAS en pacientes pediátricos, solo alrededor de la mitad de estos pueden ser categorizados en modelos claros, mientras que la otra mitad queda relegada a la categoría “límite”, lo que prueba la necesidad de un sistema de puntuación más reproducible para interpretar la histología hepática en casos de EHNA pediátrica. Por este motivo, recientemente, Alkhoury *et al* han propuesto un nuevo sistema de puntuación para EHNA pediátrica que se podrá utilizar en ensayos clínicos y que considera la presencia de PI y la importancia de las características histológicas (29). Este sistema se denominó Puntuación Histológica de EHNA Pediátrica (PNHS, por sus siglas en inglés). Se puntuaron las siguientes características histológicas: esteatosis (0-3), inflamación lobulillar (0-3), balonización (0-2) y PI (0-2). Esta investigación demostró una excelente correlación entre las puntuaciones de PHNS y la presencia de NASH (29).

Tratamiento

Varios estudios han demostrado que se pueden obtener mejorías en la EHNA mediante modificaciones en el estilo de vida, basadas en una restricción alimentaria y en el fomento de la actividad física (30-32). De hecho, debido al limitado conocimiento de la patogenia molecular de la EHNA, las modalidades terapéuticas actuales consisten en estrategias que buscan disminuir la incidencia de los factores de riesgo (por ejemplo, la resistencia a la insulina y la dislipidemia), y solo una pequeña parte de ellas intentan actuar en vías moleculares mayores potencialmente involucradas en el desarrollo de esta enfermedad (33, Tabla 2).

Tabla 2. Estudios farmacológicos en niños con esteatosis hepática no alcohólica (EHNA)

Autor	Población	n	Tipo de estudio	Tratamiento	Duración	Resultado	Respuesta
Nobili <i>et al</i>	Con sobrepeso u obesa y EHNA confirmada mediante biopsia	60	Estudio al descubierto con grupo de control	1,5 gr por día de metformina vs. antioxidantes; intervención en el estilo de vida en ambas secciones	24 meses	ALAT sérica, histología hepática, dislipidemia y resistencia a la insulina	Mejorías leves
Lavine <i>et al</i>	Con sobrepeso u obesa y EHNA confirmada mediante biopsia	173	ECA	800 UI de vitamina E vs. 1000 mg de metformina	24 meses	ALAT sérica, histología hepática	Mejorías significativas
Nobili <i>et al</i>	Con sobrepeso u obesa, ALT elevada y EHNA confirmada mediante biopsia	60	ECA	250 y 500 mg por día de ácido docosahexaenoico (ADH)	24 meses	ALAT sérica, grasa hepática mediante ecografía	Mejorías significativas
Vajro <i>et al</i>	Con hipertransaminasemia e imagen ecográfica brillante de hígado	20	Estudio bienmascarado controlado por placebo	Lactobacilos GG (12 000 millones de UFC por día)	8 semanas	ALAT sérica	Mejorías significativas

Modificaciones en la alimentación y el estilo de vida (34, 35)

La pérdida de peso mejora la sensibilidad a la insulina, tanto hepática como extrahepática, ya que reduce la entrega de ácidos grasos libres (AGL) y mejora la utilización periférica de la glucosa. También promueve una reducción de las especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) y de la inflamación del tejido adiposo. Nobili *et al* (37) han mostrado que una intervención de dos años en el estilo de vida, que incluyó una alimentación personalizada y mayor actividad física, dio como resultado una disminución significativa de los niveles de lípidos séricos, transaminasas y resistencia a la insulina, así como también una mejora en la histología hepática. El impacto de la pérdida de peso en la EHNA se podrá comprender mejor a partir de otros estudios que actualmente se están llevando a cabo.

El Comité sobre Nutrición de la ESPGHAN (16) sugiere que la ingesta energética debería determinarse de manera individual, y que se deben preferir los carbohidratos de digestión lenta a los de digestión rápida. Una alimentación baja en carbohidratos y en la que no se consuman bebidas gaseosas, que son ricas en fructosa (4), disminuye la resistencia a la insulina y la lipogénesis. Esto parece tener efectos hepáticos antifibrogénicos, y antiinflamatorios y. Se asocia el aumento en la actividad física a una reducción en la adiposidad central, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico (40).

Antioxidantes

Se considera que el estrés oxidativo es uno de los principales factores de la patogénesis de la EHNA y de su evolución hacia la NASH. Por este motivo, los antioxidantes, como la vitamina E, son potencialmente valiosos como tratamiento para la EHNA y la NASH, ya que rompen la reacción en cadena de la peroxidación lipídica y restablecen el equilibrio entre los oxidantes y los antioxidantes endógenos. Se ha estudiado en profundidad el tocoferol α (vitamina E). El amplio estudio TONIC evaluó los efectos de la exposición, durante 96 semanas, a la vitamina E (400 UI, dos veces al día), a la metformina (500 mg, dos veces al día) y al placebo en niños con EHNA comprobada mediante biopsia. Se observó que, al añadir vitamina E a la intervención en el estilo de vida, solo se obtuvo un efecto beneficioso moderado en la balonización de los hepatocitos (41). Otros dos estudios confirmaron que (37, 42) no se observó una gran diferencia en la mejoría a partir de la utilización de vitamina E, comparada con los casos en los que solo se realizó una intervención en el estilo de vida.

Agentes sensibilizadores de insulina

También se estudió en profundidad la utilización de la metformina en casos de EHNA pediátrica (43, 44). Su utilización parecía más efectiva que la realización de intervenciones en el estilo de vida en cuanto a una mejora en los niveles séricos de ALAT, esteatosis e histología hepática. El amplio estudio TONIC, como ya fue mencionado, evaluó los efectos de la exposición, durante dos años, a la vitamina E (400 UI, dos veces al día), la metformina, que es un sensibilizador de insulina, (500 mg, dos veces al día) y al placebo en 173 niños con EHNA comprobada mediante biopsia. Así, se confirmó su escasa efectividad para disminuir la ALAT sérica, con efectos marginales en la histología hepática (42).

Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga ω -3

Se han utilizado suplementos alimentarios como los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga ω -3 en adultos con EHNA (45, 46). Los modelos experimentales de los estudios sobre la EHNA han demostrado que los ácidos grasos de cadena larga ω -3, que son reguladores muy importantes de la transcripción de los genes hepáticos, pueden mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir la esteatosis hepática y los marcadores de inflamación (45-47). Nobili *et al* (41) publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado sobre ácidos grasos ω -3 (ácido docosahexaenoico[ADH, por sus siglas en inglés]) en niños con EHNA. A los 6 y 24 meses de seguimiento, la complementación de DHA asociada con la alimentación y el ejercicio mejoró tanto los niveles séricos de AAT como los de triacigliceroles, el índice de masa corporal, el índice de sensibilidad a la insulina y la ecografía hepática, sin diferencias significativas entre las dosis de 200 y 500 mg diarios.

Agentes hepatoprotectores

El ácido ursodesoxicólico (UDCA, por sus siglas en inglés) es un ácido biliar hidrófilo que, en teoría, podría antagonizar la evolución de la EHNA y la NASH tal vez protegiendo los hepatocitos de lesión mitocondrial mediada por sales biliares, funciones inmunomoduladoras y efectos antiapoptóticos. Un ensayo clínico aleatorizado piloto realizado a 31 niños con EHNA (48, 49) demostró que la dosis convencional de UDCA no era efectiva, por sí sola o combinada con una alimentación específica, para disminuir la AAT sérica o la aparición de la esteatosis en las ecografías (49). Esta información también fue confirmada en varios estudios realizados en adultos.

Probióticos

Recientemente, se propuso una nueva estrategia que utiliza probióticos como tratamiento para la EHNA. De hecho, el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO, por sus siglas en inglés), que es una afección frecuente en personas obesas, parece favorecer la evolución de la EHNA hacia la NASH, aumentando la permeabilidad intestinal frente a las endotoxinas bacteriales, lo que activa una respuesta inflamatoria de origen inmunitaria de las células hepáticas y genera un fenotipo profibrogénico (50). Miele *et al* (51) proporcionaron la primera evidencia de este mecanismo en humanos. Los tratamientos probióticos serían capaces de reducir las aminotransferasas hepáticas, el colesterol total y el TNF- α , y de mejorar la resistencia a la insulina en pacientes con EHNA. En efecto, Loguercio *et al* (52) demostraron que el tratamiento crónico con probióticos (VSL#3) en pacientes con diferentes tipos de enfermedades hepáticas crónicas, entre ellas la EHNA, puede reducir el daño hepático y mejorar los niveles séricos de varios biomarcadores. Además, un ensayo clínico aleatorizado bienmascarado (el tratamiento con lactobacilos GG (12 000 millones de UFC por día) de un grupo de adolescentes obesos con EHNA) demostró que después de ocho semanas de tratamiento, los pacientes lograron cambios significativos en el IMC y la grasa visceral, con una disminución significativa de la AAT y una reducción en los marcadores de inflamación intestinal (53). Estos resultados sugieren que la utilización de probióticos conforma una herramienta terapéutica prometedora en casos de EHNA pediátrica (54-57). Sin embargo, para confirmar estos resultados, es necesario realizar estudios aleatorizados de mayor alcance.

Nuevos abordajes de tratamiento prometedores

En estudios recientes sobre la patogenia de la EHNA se han resaltado varios objetivos posibles para los nuevos tratamientos farmacológicos. Los antagonistas de los receptores X farnesoides (FXR, por sus siglas en inglés) están presentes en los intestinos y en el hígado, y pueden reducir la inflamación hepática a través de diferentes

mecanismos, actuando sobre la homeostasis de la glucosa y los lípidos, y controlando el crecimiento de la flora bacteriana (58). Los miméticos de incretina (exenatida y liraglutida) son los medicamentos más recientes para la diabetes y parecen prometedores para el tratamiento de la NASH. Estos agonistas (GLP-1R, por sus siglas en inglés) son agentes cardioprotectores que disminuyen la inflamación y la lipogénesis, y mejoran el metabolismo de la glucosa hepática. La estimulación de los receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés) activa el factor transcripcional NF-kB, que es crucial para la respuesta inflamatoria. Por este motivo, debido a su capacidad para antagonizar las vías de los TRL, los antagonistas de los TRL son una nueva herramienta que se podría utilizar en el tratamiento de la EHNA, pero es necesario realizar más estudios (59).

Conclusión

A partir del aumento de los casos de obesidad, la mayor incidencia de EHNA parece ser particularmente peligrosa en niños. Durante la década pasada, han mejorado considerablemente los conocimientos sobre la EHNA pediátrica en lo que se refiere a la epidemiología y a los factores de riesgo, pero se necesita realizar más investigaciones para comprender su fisiopatología e identificar nuevos objetivos de tratamiento.

Referencias

1. Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: a massive problem. *Clin Med* 2011, 11:176–178
2. Bunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:195–203
3. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, *et al.* 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
4. Nseir W, Nassar F, Assy N. Soft drinks consumption and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2010 Jun 7;16(21):2579-88.
5. Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE: Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008, 28:13-24
6. Alisi A, Locatelli M, Nobili V: Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13:397–402
7. Day CP. Genetic and environmental susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28:255–260
8. Nobili V, Reale A, Alisi A, *et al.* Elevated serum ALT in children presenting to the emergency unit: Relationship with NAFLD. *Dig Liver Dis* 2009;41(10):749-52
9. Rodríguez G, Gallego S, Breidenassel C, *et al.* Is liver transaminases assessment an appropriate tool for the screening of non-alcoholic fatty liver disease in at risk obese children and adolescents? *Nutr Hosp* 2010; 25:712–717
10. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, *et al.* Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388-1393
11. Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999–2004. *Gastroenterology* 2007; 133:1814–1820
12. Nobili V, Svegliati-Baroni G, Alisi A, *et al.* A 360-Degree Overview Of Paediatric Nafld: Recent Insights, *J Hepatol* (2012), doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.003>
13. Valenti L, Motta BM, Alisi A, *et al.* LPIN1 rs13412852 Polymorphism in Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 2012;54:588-593
14. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993, 259:87–91
15. Matherly SC, Puri P. Mechanisms of simple hepatic steatosis: not so simple after all. *Clin Liver Dis.* 2012 Aug;16(3):505-24. doi: 10.1016/j.cld.2012.05.005
16. Vajro P, Lenta S, Socha P, *et al.* Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012, 54:700-13
17. Nobili V, Alisi A, Vania A, *et al.* The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med* 2009, 7:21
18. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, *et al.* Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol* 2009, 51:1061–1067

19. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol.* 2009;51:433–45.
20. Bunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2004;24:3-20.
21. Lackner C, Gogg-Kamerer M, Zatloukal K, Stumptner C, Brunt EM, Denk H. Ballooned hepatocytes in steatohepatitis: the value of keratin immunohistochemistry for diagnosis. *J Hepatol* 2008;48:821–28.
22. Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Oliver D, Wehmeier KR, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. *Hum Pathol.* 2004;35:1070-82.
23. Caldwell S, Ikura Y, Dias D, *et al.* Hepatocellular ballooning in NASH. *J Hepatol* 2010, 53:719–723.
24. Lefkowitz JH, Haythe JH, Regent N. Kupffer cell aggregation and perivenular distribution in steatohepatitis. *Mod Pathol.* 2002;15:699-704.
25. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, *et al*; NASH Clinical Research Network. Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD-clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology.* 2009;49:809-20.
26. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 16, 5286–5296 (2010).
27. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:2467–2474.
28. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, *et al.* Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-1321.
29. Alkhoury N, De Vito R, Alisi A, *et al.* Development and validation of a new histological score for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2012;57:1312-8.
30. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol.* 2012;56:255-266.
31. Elias MC, Parise ER, de Carvalho L, Szejnfeld D, Netto JP. Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition.* 2010;26:1094-1099.
32. Ricci G, Canducci E, Pasini V, *et al.* Nutrient intake in Italian obese patients: relationships with insulin resistance and markers of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition.* 2011;27:672-6.
33. Alisi A, Nobili V. Non-alcoholic fatty liver disease in children now: Lifestyle changes and pharmacologic treatments. *Nutrition.* 2012;28:722-726.
34. Della Corte C, Alisi A, Iorio R, Alterio A, Nobili V. Expert opinion on current therapies for nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12:1901-1911.
35. Vos MB, McClain CJ. Nutrition and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Diab Rep.* 2008;8:399-406.
36. Shah K, Stuffelbam A, Hilton TN, Sinacore DR, Klein S, Villareal DT. Diet and exercise interventions reduce intrahepatic fat content and improve insulin sensitivity in obese older adults. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17:2162-2168.

37. Nobili V, Manco M, Devito R, *et al.* Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2008;48:119–128.
38. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, *et al.* Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54:603–608.
39. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, *et al.* Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network: Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51:1961–1971.
40. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, *et al.* Long term nutritional intake and the risk for Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) a population based study. *J Hepatol* 2007;47:711–717.
41. Nobili V, Bedogni G, Alisi A, *et al.* Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: double-blind randomized controlled clinical trial. *Arch Dis Child*. 2011;96:350–353.
42. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, *et al.* Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305:1659–1668.
43. Lonardo A, Bellentani S, Ratziu V, Loria P. Insulin resistance in nonalcoholic steatohepatitis: necessary but not sufficient death of a dogma from analysis of therapeutic studies? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;5:279–289.
44. Nobili V, Manco M, Ciampalini P, *et al.* Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: an open label, 24-month, observational pilot study. *Clin Ther*. 2008;30:1168–1176.
45. Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Review article: omega-3 fatty acids da promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:679–692.
46. Gentile CL, Pagliassotti MJ. The role of fatty acids in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem*. 2008;19: 567–576.
47. Flachs P, Rossmeisl M, Bryhn M, Kopecky J. Cellular and molecular effects of n-3 polyunsaturated fatty acid on adipose tissue biology and metabolism. *Cli Sci (Lond)*. 2009;116:1–16.
48. Vajro P, Lenta S, Pignata C, *et al.* Therapeutic options in pediatric non alcoholic fatty liver disease: current status and future directions. *Ital J Pediatr*. 2012, 38:55
49. 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;136:739–743.
50. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics– approaching a definition. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009 Jun;49(6):1877-87. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2 Suppl):361S–364S.
51. Miele L, Valenza V, La Torre G, *et al.*
52. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, *et al.* Beneficial effects of a probiotic VSL#3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:540–543.
53. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, *et al.* Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:740–743.
54. Esposito E, Iacono A, Bianco G, *et al.* Probiotics reduce the inflammatory response induced by a high-fat diet in the liver of young rats. *J Nutr*. 2009;139:905–911.

55. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, *et al.* Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57:1470–1481.
56. Iacono A, Raso GM, Canani RB, Calignano A, Meli R. Probiotics as an emerging therapeutic strategy to treat NAFLD: focus on molecular and biochemical mechanisms. *J Nutr Biochem*. 2011;22:699–711.
57. Lirussi F, Mastropasqua E, Orando S, *et al.* Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, 1. CD005165.
58. Lee J, Hong SW, Rhee EJ, Lee WY. GLP-1 Receptor Agonist and Non- Alcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Metab J*. 2012;36:262–267.
59. Kanzler H, Barrat FJ, Hessel EM, Coffman RL. Therapeutic targeting of innate immunity with Toll-like receptor agonists and antagonists. *Nat Med*. 2007;13:552–559.

~ Sobre los autores ~

Valerio Nobili

Nacido en Milán el 10/4/1966.

29/10/1990 Título de Grado en Medicina (110/110) en la Universidad de Roma “La Sapienza”.

28/10/1994 Título de Posgrado (70/70) en Pediatría en la Universidad de Roma “La Sapienza”.

10/11/1995 Curso de especialización en Cuidados Intensivos para Neonatos en el Instituto de Clínica Pediátrica de la Universidad de Roma “La Sapienza”.

Durante este curso de especialización, trabajó en el Departamento de Clínica Pediátrica del Policlínico Umberto I, donde realizó actividades humanitarias y de investigación.

Entre enero y agosto de 1993, realizó investigaciones científicas en el Departamento de Gastroenterología del Hospital St. Thomas, en Londres. Durante este período se dedicó al estudio de la inmunidad indirecta de las células intestinales. Ha publicado los resultados de esta investigación en revistas internacionales.

Desde septiembre de 1995 hasta julio de 1998, ejerció en el Departamento de Neonatología y en Patología Neonatal en el Aurelia Hospital.

Desde septiembre de 1995 hasta el 30/4/1999, trabajó como asistente en el Departamento de Pediatría del Hospital San Pietro, en Roma.

Entre enero y agosto de 2004 y entre junio y agosto de 2007, ejerció como asesor en la Unidad Hepática del Hospital King's College, en Londres.

Desde mayo de 1999 hasta la actualidad, ejerce como Director Médico de 1^{er} nivel en el Hospital Pediátrico Bambino Gesù, en Roma (primero en el Departamento de Urgencias y, desde 2002, en el Departamento de Hepatología). Es el Director de la Sección de Enfermedades Hepáticas Metabólicas y Autoinmunitarias, y el Jefe de la Unidad de Investigación Hepática.

Desde septiembre de 2011, es el Vicepresidente de la Sociedad Italiana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (IGENP, por sus siglas en italiano). Además, es miembro del Comité de Hepatología del Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN, por sus siglas en inglés).

Es revisor de las siguientes revistas médicas: Hepatology, GUT, Journal Gastroenterology and Hepatology, Journal Pediatric Gastroenterology and Nutrition, World Journal Gastroenterology, Journal of Hepatology, Liver International, Pediatric Transplantation, Expert Review of Molecular Diagnostics, Journal of Hematology, Journal of Internal Medicine, Journal of Clinical Rheumatology, Clinical Endocrinology

Ha publicado una gran cantidad de trabajos en revistas internacionales (más de 200) y ha asistido a muchos congresos, nacionales e internacionales, en calidad de informador sanitario.

Bibliografía:

Artículos

1. Barbato M; Frediani, T; Lucarelli S; Viola F; Iulinella V R, Cao M, Contestabile G, Farinelli C, Principessa L, **Nobili, V**. A comparison between antigliadin antibodies and blood xylose in celiac disease. *Minerva Pediatr.* 1991 Sep;43(9):563-6.
2. Przemioslo RT, Kontakou M, **Nobili V**, Ciclitira PJ. Raised pro-inflammatory cytokines interleukin 6 and tumour necrosis factor alpha in coeliac disease mucosa detected by immunohistochemistry. *Gut.* 1994 Oct;35(10):1398-403.
3. Curti L; Corrado G; Semeraro P, Capuano M, Cavaliere M, Pacchiarotti C, Barbato M, **Nobili V**. Orbital cellulitis in pediatric age. Report of a case and review of the literature. *Clin Ter.* 1995 Apr; 146(4): 297-307.
4. **Nobili V**, Comparcola D, Sartorelli MR, Devito R, Marcellini M. Autoimmune hepatitis type 1 after Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Apr;22(4):387.
5. **Nobili V**, Comparcola D, Sartorelli MR, Natali G, Monti L, Falappa P, Marcellini M. Blind and ultrasound-guided percutaneous liver biopsy in children. *Pediatr Radiol.* 2003 Nov;33(11):772-5.
6. **Nobili V**, Comparcola D, Sartorelli MR, Diciommo V, Marcellini M. Mycophenolate mofetil in pediatric liver transplant patients with renal dysfunction: preliminary data. *Pediatr Transplant.* 2003 Dec;7(6):454-7.
7. **Nobili V**, Marcellini M, Devito R, Capolino R, Viola R, Digilio MC. Hepatic fibrosis in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A.* 2004 Jan;15;124A(2):209-12.
8. **Nobili V**, Vento S, Comparcola D, Sartorelli MR, Luciani M, Marcellini M. Autoimmune hemolytic anemia and autoimmune hepatitis associated with parvovirus B19 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2004 Feb;23(2):184-5.
9. **Nobili V**, Marcellini M, Giovannelli L, Girolami E, Muratori F, Giannone G, Devito R, De Benedetti F. Association of serum interleukin-8 levels with the degree of fibrosis in infants with chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Nov;39(5):540-4.
10. **Nobili V**, Devito R, Comparcola D, Cortis E, Sartorelli MR, Marcellini M. Juvenile idiopathic arthritis associated with autoimmune hepatitis type 2. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jan;64(1):157-8.
11. Marcellini M, Di Ciommo V, Callea F, Devito R, Comparcola D, Sartorelli MR, Carelli G, **Nobili V**. Treatment of Wilson's disease with zinc from the time of diagnosis in pediatric patients: a single-hospital, 10-year follow-up study. *J Lab Clin Med.* 2005 Mar;145(3):139-43.
12. Visco G, Bellanti F, Campanella L, Mazzella T, Nobili V. Optimisation of a photochemical sensor for total organic carbon measurement. *Ann Chim.* 2005 Mar-Apr;95(3-4):185-98

13. **Nobili V**, Pastore A, Gaeta LM, Tozzi G, Comparcola D, Sartorelli MR, Marcellini M, Bertini E, Piemonte F. Glutathione metabolism and antioxidant enzymes in patients affected by nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Chim Acta*. 2005 May;355(1-2):105-11.
14. **Nobili V**, Maggi F, Diciommo V, Caione D, Marcellini M, Bendinelli M. Is torquetenovirus a potential cause of liver damage in children? *J Infect*. 2005 May;50(4):368-9.
15. **Nobili V**, Liaskos C, Luigi G, Guidi R, Francalanci P, Marcellini M. Autoimmune thyroiditis associated with autoimmune hepatitis. *Thyroid*. 2005 Oct;15(10):1193-5.
16. Ortona E, Margutti P, Delunardo F, **Nobili V**, Profumo E, Riganò R, Buttari B, Carulli G, Azzarà A, Teggi A, Bruschi F, Siracusano A. Screening of an *Echinococcus granulosus* cDNA library with IgG4 from patients with cystic echinococcosis identifies a new tegumental protein involved in the immune escape. *Clin Exp Immunol*. 2005 Dec;142(3):528-38.
17. **Nobili V**. Nutritional considerations in children with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Dec;20(12):1805-6.
18. Comparcola D, **Nobili V**, Sartorelli MR, Marcellini M, Cainelli F, Vento S. Childhood hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Dec;20(12):1948-9.
19. **Nobili V**, Vento S, Dionisi C, Sartorelli MR, Russo C, Marcellini M. Acute liver failure as presenting feature of tyrosinemia type 1 in a child with primary HHV-6 infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jan;21(1 Pt 2):339.
20. Vento S, **Nobili V**, Cainelli F. Clinical course of infection with hepatitis C. *BMJ*. 2006 Feb 18;332(7538):374-5.
21. Ferraris A, D'Amato G, **Nobili V**, Torres B, Marcellini M, Dallapiccola B. Combined test for UGT1A1 -3279T->G and A(TA)nTAA polymorphisms best predicts Gilbert's syndrome in Italian pediatric patients. *Genet Test*. 2006 Summer;10(2):121-5.
22. **Nobili V**, Di Giandomenico S, Francalanci P, Callea F, Marcellini M, Santorelli FM. A new ABCB11 mutation in two Italian children with familial intrahepatic cholestasis. *J Gastroenterol*. 2006 Jun;41(6):598-603.
23. **Nobili V**, Marcellini M, Devito R, Comparcola D, Vento S. Co-occurrence of chronic hepatitis B virus infection and autoimmune hepatitis in a young Senegalese girl. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Aug;18(8):927-9.
24. **Nobili V**, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Comparcola D, Sartorelli MR, Angulo P. NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology*. 2006 Aug;44(2):458-65.
25. **Nobili V**, Manco M, Ciampalini P, Diciommo V, Devito R, Piemonte F, Comparcola D, Guidi R, Marcellini M. Leptin, free leptin index, insulin resistance and liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol*. 2006 Nov;155(5):735-43.
26. Comparcola D, **Nobili V**, Marcellini M. HCV and steatosis in children. *J Hepatol*. 2006 Nov;45(5):758; author reply 758-9.
27. Iacobellis A, Marcellini M, Andriulli A, Perri F, Leandro G, Devito R, **Nobili V**. Non invasive evaluation of liver fibrosis in paediatric patients with nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2006 Dec 28;12(48):7821-5.
28. **Nobili V**, Manco M, Devito R, Ciampalini P, Piemonte F, Marcellini M. Effect of vitamin E on aminotransferase levels and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Dec;24(11-12):1553-61.

29. Marcellini M, Sartorelli MR, **Nobili V**. Reply to T.U. Hoogenraad's paper published last April. Zinc therapy in Wilson's disease. *Brain Dev.* 2007 Jan;29(1):55.
30. Guidi R, **Nobili V**, Marcellini M. Food allergy in pediatric liver transplant recipients: harmful or harmless? *Pediatr Transplant.* 2007 Feb;11(1):1-2.
31. De Paolis P, **Nobili V**, Lombardi A, Tarasi D, Barbato D, Marchitti S, Ganten U, Brunetti E, Volpe M, Rubattu S. Role of a molecular variant of rat atrial natriuretic Peptide gene in vascular remodeling. *Ann Clin Lab Sci.* 2007 Spring;37(2):135-40.
32. Manco M, Marcellini M, **Nobili V**. Lifestyle advice in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Apr;22(4):604-5.
33. **Nobili V**, Manco M, Raponi M, Marcellini M. Case management in children affected by non-alcoholic fatty liver disease. *J Paediatr Child Health.* 2007 May;43(5):414.
34. **Nobili V**, Manco M. Therapeutic strategies for pediatric non-alcoholic fatty liver disease: a challenge for health care providers. *World J Gastroenterol.* 2007 May 14;13(18):2639-41.
35. Manco M, Marcellini M, Giannone G, **Nobili V**. Correlation of serum TNF-alpha levels and histologic liver injury scores in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Pathol.* 2007 Jun;127(6):954-60.
36. **Nobili V**, Pietro S, Stefania P. Fulminant hepatic failure following measles. *Pediatr Infect Dis J.* 2007 Aug;26(8):766-7.
37. Alisi A, **Nobili V**. Molecular pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: today and tomorrow. *Am J Pathol.* 2007 Aug;171(2):712-3; author reply 713.
38. **Nobili V**, Manco M. Measurement of advanced glycation end products may change NASH management. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Sep;22(9):1354-5.
39. Manco M, Marcellini M, **Nobili V**. How much we worry for liver fat in children? *Acta Paediatr.* 2007 Sep;96(9):1373-4; author reply 1374-5.
40. **Nobili V**, Marcellini M, Marchesini G, Vanni E, Manco M, Villani A, Bugianesi E. Intrauterine growth retardation, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Diabetes Care.* 2007 Oct;30(10):2638-40.
41. Manco M, **Nobili V**. Different fat distribution as marker of disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2007 Oct;46(4):1310-1; author reply 1312.
42. Alisi A, Marcellini M, **Nobili V**. Bioinformatics as tool to identify gene/protein-pathways associated with nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2007 Oct;46(4):1306; author reply 1306-7.
43. Alisi A, **Nobili V**. Molecular genetics of NASH: the role of polymorphisms. *J Hepatol.* 2007 Dec;47(6):868-9; author reply 870-1.
44. Belleudi F, Leone L, **Nobili V**, Raffa S, Francescangeli F, Maggio M, Morrone S, Marchese C, Torrisi MR. Keratinocyte growth factor receptor ligands target the receptor to different intracellular pathways. *Traffic.* 2007 Dec;8(12):1854-72.
45. **Nobili V**, Devito R, Dall'oglio L, Cainelli F, Giustiniani P, Girolami E, Marcellini M. Autoimmune sclerosing cholangitis in two sisters. *Eur J Pediatr.* 2008 Jan;167(1):107-8.
46. Equitani F, Fernandez-Real JM, Menichella G, Koch M, Calvani M, **Nobili V**, Mingrone G, Manco M. Bloodletting ameliorates insulin sensitivity and secretion in parallel to reducing liver iron in carriers of HFE gene mutations. *Diabetes Care.* 2008 Jan;31(1):3-8.

47. Manco M, Marcellini M, Devito R, Comparcola D, Sartorelli MR, **Nobili V**. Metabolic syndrome and liver histology in paediatric non-alcoholic steatohepatitis. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Feb;32(2):381-7.
48. Manco M, **Nobili V**. Intensive treatment and dietary fats in adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Feb;46(2):224.
49. Piemonte F, Petrini S, Gaeta LM, Tozzi G, Bertini E, Devito R, Boldrini R, Marcellini M, Ciacco E, **Nobili V**. Protein glutathionylation increases in the liver of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Aug;23(8 Pt 2):e457-64.
50. Lintas C, Cappa M, Comparcola D, **Nobili V**, Fierabracci A. An 8-year-old boy with autoimmune hepatitis and Candida onychosis as the first symptoms of autoimmune polyglandular syndrome (APS1): identification of a new homozygous mutation in the autoimmune regulator gene (AIRE). *Eur J Pediatr*. 2008 Aug;167(8):949-53.
51. Manco M, Bedogni G, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Sartorelli MR, Comparcola D, Piemonte F, **Nobili V**. Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2008 Sep;57(9):1283-7.
52. **Nobili V**, Dhawan A. Are children after liver transplant more prone to non-alcoholic fatty liver disease? *Pediatr Transplant*. 2008 Sep;12(6):611-3.
53. Vento S, **Nobili V**. Aminotransferases as predictors of mortality. *Lancet*. 2008 May 31;371(9627):1822-3.
54. Miele L, Beale G, Patman G, **Nobili V**, Leathart J, Grieco A, Abate M, Friedman SL, Narla G, Bugianesi E, Day CP, Reeves HL. The Kruppel-like factor 6 genotype is associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2008 Jul;135(1):282-291.e1.
55. **Nobili V**, Manco M, Devito R, Di Ciommo V, Comparcola D, Sartorelli MR, Piemonte F, Marcellini M, Angulo P. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology*. 2008 Jul;48(1):119-28.
56. Manco M, **Nobili V**. Beta-cell glucose sensitivity in patients with liver fibrosis. *Gut*. 2008 Jul;57(7):1023.
57. **Nobili V**, Vizzutti F, Arena U, Abraldes JG, Marra F, Pietrobattista A, Fruhwirth R, Marcellini M, Pinzani M. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2008 Aug;48(2):442-8.
58. Diamanti A, Basso MS, Pietrobattista A, **Nobili V**. Prevalence of celiac disease in children with autoimmune hepatitis. *Dig Liver Dis*. 2008 Dec;40(12):965.
59. **Nobili V**, Manco M, Ciampalini P, Alisi A, Devito R, Bugianesi E, Marcellini M, Marchesini G. Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, 24-month, observational pilot study. *Clin Ther*. 2008 Jun;30(6):1168-76.
60. Manco M, **Nobili V**. Reduced cardio-respiratory fitness in obesity with and without nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2008 Aug;48(2):690; author reply 690-1.
61. Manco M, Giordano U, Turchetta A, Fruhwirth R, Ancinelli M, Marcellini M, **Nobili V**. Insulin resistance and exercise capacity in male children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Diabetol*. 2008 Oct; 46(2):97-104
62. Manco M, Alisi A, **Nobili V**. Risk of severe liver disease in NAFLD with normal ALT levels: a pediatric report. *Hepatology*. 2008 Dec;48(6):2087-8; author reply 2088.

63. Manco M, Bottazzo G, DeVito R, Marcellini M, Mingrone G, **Nobili V**. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Am Coll Nutr*. 2008 Dec;27(6):667-76.
64. **Nobili V**, Parkes J, Bottazzo G, Marcellini M, Cross R, Newman D, Vizzutti F, Pinzani M, Rosenberg WM. Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):160-7.
65. Alisi A, Masotti A, **Nobili V**. Profiling microRNA expression: a snapshot of nonalcoholic steatohepatitis and a recording of its pathogenesis. *Hepatology*. 2009 Feb;49(2):706-7.
66. **Nobili V**, Alkhoury N, Alisi A, Ottino S, Lopez R, Manco M, Feldstein AE. Retinol-Binding Protein 4: A Promising Circulating Marker of Liver Damage in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 May;7(5):575-9.
67. **Nobili V**, Alisi A, Vania A, Tiribelli C, Pietrobattista A, Bedogni G. The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2009 May 1;7:21
68. Manco M, Ciampalini P, Devito R, Vania A, Cappa M, **Nobili V**. Albuminuria and insulin resistance in children with biopsy proven non-alcoholic fatty liver disease. *Pediatr Nephrol*. 2009 Jun;24(6):1211-7.
69. Balsano C, Alisi A, **Nobili V**. Liver fibrosis and therapeutic strategies: the goal for improving metabolism. *Curr Drug Targets*. 2009 Jun;10(6):505-12
70. Manco M, Giordano U, Turchetta A, Fruhwirth R, Ancinelli M, Marcellini M, **Nobili V**. Insulin resistance and exercise capacity in male children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Diabetol*. 2009 Jun;46(2):97-104.
71. Alisi A, Devito R, **Nobili V**. Portal inflammation as index of steatohepatitis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009 Aug;50(2):659.
72. **Nobili V**, Bedogni G, Alisi A, Pietrobattista A, Alterio A, Tiribelli C, Agostoni C. A protective effect of breastfeeding on progression of nonalcoholic fatty liver disease. *Arch Dis Child*. *Arch Dis Child*. 2009 Oct;94(10):801-5.
73. **Nobili V**, Reale A, Alisi A, Morino G, Trenta I, Pisani M, Marcellini M, Raucci U. Elevated serum ALT in children presenting to the emergency unit: Relationship with NAFLD. *Dig Liver Dis*. 2009 Oct;41(10):749-52.
74. Alisi A, Manco M, Panera N, **Nobili V**. Association between type two diabetes and non-alcoholic fatty liver disease in youth. *Ann Hepatol*. 2009;8 Suppl 1:S44-50.
75. Vizzutti F, Arena U, **Nobili V**, Tarquini R, Trappoliere M, Laffi G, Marra F, Pinzani M. Non-invasive assessment of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2009 Apr-Jun;8(2):89-94.
76. Manco M, **Nobili V**. Utility of magnetic resonance imaging in the evaluation of hepatic fat content. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):328-9; author reply 329.
77. Pietrobattista A, Fruhwirth R, Natali G, Monti L, Devito R, **Nobili V**. Is juvenile liver biopsy unsafe? Putting an end to a common misapprehension. *Pediatr Radiol*. 2009 Sep;39(9):959-61
78. Alisi A, Piemonte F, Pastore A, Panera N, Passarelli C, Tozzi G, Petrini S, Pietrobattista A, Bottazzo GF, **Nobili V**. Glutathionylation of p65NF-kB correlates with proliferating/apoptotic hepatoma cells exposed to pro-and anti-oxidants. *Int J Mol Med*. 2009 Sep;24(3):319-26.
79. Alisi A, Manco M, Vania A, **Nobili V**. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver disease in 2009. *J Pediatr*. 2009 Oct;155(4):469-74.
80. **Nobili V**, and Day C. Childhood NAFLD: a ticking time-bomb? 2009 Nov;58(11):1442.

81. **Nobili V**, Alisi A, Pietrobattista A, Amendola S, Somma R, Gennari F, de Ville de Goyet J. Psychosocial condition after liver transplantation in children: review of the literature from 2006 to 2008. *Transplant Proc.* 2009 Nov;41(9):3779-83.
82. Alisi A, Pinzani M, **Nobili V**. Diagnostic power of fibroscan in predicting liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009 Dec;50(6):2048-9; author reply 2049-50.
83. **Nobili V**, Alisi A, Raponi M. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: preventive and therapeutic value of lifestyle intervention. *World J Gastroenterol.* 2009 Dec 28;15(48):6017-22.
84. Alisi A, Panera N, **Nobili V**. Toll like receptor 4 in children affected by NASH. 2010 Feb;51(2):714-5.
85. Manco M, Bedogni G, Monti L, Morino G, Natali G, **Nobili V**. Intima-media thickness and liver histology in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis.* 2010 Apr;209(2):463-8.
86. **Nobili V**, Agostoni C. Clinical observation paper: fatty liver and metabolic syndrome: is it a burden for the future generations? *Metabolism.* 2010 Jun;59(6):831-3.
87. Comparcola D, Alisi A, **Nobili V**. Hepatitis C virus and nonalcoholic Fatty liver disease: similar risk factors for necroinflammation, fibrosis, and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jan;8(1):97; author reply 97.
88. Sartorelli MR, Comparcola D, **Nobili V**. Acute liver failure and pediatric ALF: strategic help for the pediatric hepatologist. *J Pediatr.* 2010 Feb;156(2):342.
89. Dongiovanni P, Valenti L, Rametta R, Daly AK, **Nobili V**, Mozzi E, Leathart JB, Pietrobattista A, Burt AD, Maggioni M, Fracanzani AL, Lattuada E, Zappa MA, Roviario G, Marchesini G, Day CP, Fargion S. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2010 Feb;59(2):267-73.
90. Alisi A, Comparcola D, **Nobili V**. Treatment of chronic hepatitis C in children: is it necessary and, if so, in whom? *J Hepatol.* 2010 Apr;52(4):472-4.
91. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, **Nobili V**, Mozzi E, Roviario G, Vanni E, Bugianesi E, Maggioni M, Fracanzani AL, Fargion S, Day CP. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. 2010 Apr;51(4):1209-17
92. Alisi A, Panera N, **Nobili V**. The link between hepatosteatosis and cells of the immune system. *Hepatology.* 2010 Apr;51(4):1472; author reply 1472-3.
93. **Nobili V**, Pinzani M. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease. 2010 May;59(5):561-4.
94. **Nobili V**, Cianfarani S, Agostoni C Programming, metabolic syndrome, and NAFLD: the challenge of transforming a vicious cycle into a virtuous cycle. *J Hepatol.* 2010 Jun;52(6):788-90.
95. **Nobili V**, Bedogni G, Alisi A, Agostoni C. Natural approach against lipotoxic traffic in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010 Jul;52(1):399.
96. Alisi A, Manco M, Devito R, Piemonte F, Nobili V. Endotoxin and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels associated with nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jun;50(6):645-9.
97. **Nobili V**, Candusso M, Torre G, de Ville de Goyet J. Steatosis and fibrosis in paediatric liver transplant: insidious graft's enemies—a call for clinical studies and research. *Pediatr Transplant.* 2010 Jun;14(4):441-4.

98. **Nobili V**, Alkhouri N, Bartuli A, Manco M, Lopez R, Alisi A, Feldstein AE. Severity of liver injury and atherogenic lipid profile in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res*. 2010 Jun;67(6):665-70.
99. Manco M, Ciampalini P, **Nobili V**. Low levels of 25-hydroxyvitamin D(3) in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Jun;51(6):2229; author reply 2230.
100. Alisi A, Locatelli M, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 Jul;13(4):397-402.
101. Nobili V, Jenkner A, Francalanci P, Castellano A, Holme E, Callea F, Dionisi-Vici C. Tyrosinemia type 1: metastatic hepatoblastoma with a favorable outcome. *Pediatrics*. 2010 Jul;126(1):e235-8.
102. Valenti L, **Nobili V**, Fargion S. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010 Jul 8;363(2):194; author reply 195.
103. Valenti L, Alisi A, Galmozzi E, Bartuli A, Del Menico B, Alterio A, Dongiovanni P, Fargion S, **Nobili V**. I148M patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene variant and severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. 2010 Oct;52(4):1274-80.
104. Feldstein AE, **Nobili V**. Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease: a new era in diagnosis and staging of disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Oct;51(4):378-9.
105. **Nobili V**, Parola M, Alisi A, Marra F, Piemonte F, Mombello C, Sutti S, Povero D, Maina V, Novo E, Albano E. Oxidative stress parameters in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med*. 2010 Oct;26(4):471-6.
106. **Nobili V**, Alisi A, Torre G, De Vito R, Pietrobattista A, Morino G, De Ville De Goyet J, Bedogni G, Pinzani M. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res*. 2010 Oct;156(4):229-34.
107. Manco M, Alisi A, Fernandez-Real J, Equitani F, Devito R, Valenti L, **Nobili V**. Early interplay of intra-hepatic iron and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2011 Sep;55(3):647-53.
108. Pietrobattista A, Luciani M, Abraldes JG, Candusso M, Pancotti S, Soldati M, Monti L, Torre G, **Nobili V**. Extrahepatic portal vein thrombosis in children and adolescents: Influence of genetic thrombophilic disorders. *World J Gastroenterol*. 2010 Dec 28;16(48):6123-7.
109. Alisi A, Manco M, Pezzullo M, **Nobili V**. Fructose at the center of necroinflammation and fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011 Jan;53(1):372-3.
110. Alisi A, Bedogni G, De Vito R, Comparcola D, Manco M, **Nobili V**. Relationship between portal chronic inflammation and disease severity in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2011 Feb;43(2):143-6.
111. Comparcola D, **Nobili V**, Alisi A, Balsano C. Effect of treatment with polyunsaturated fatty acids on HCV- or diet-induced fatty liver. *J Hepatol*. 2011 Jun;54(6):1325-6.
112. Alkhouri N, Carter-Kent C, Lopez R, Rosenberg WM, Pinzani M, Bedogni G, Feldstein AE, **Nobili V**. A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Feb;9(2):150-5.
113. Alisi A, Cianfarani S, Manco M, Agostoni C, **Nobili V**. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents: Pathogenetic role of genetic background and intrauterine environment. *Ann Med*. 2011 Feb 28. [Publicación electrónica antes que impresa]

114. Alisi A, Da Sacco L, Bruscalupi G, Piemonte F, Panera N, De Vito R, Leoni S, Bottazzo GF, Masotti A, **Nobili V**. Mirnome analysis reveals novel molecular determinants in the pathogenesis of diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *Lab Invest*. 2011 Feb;91(2):283-93.
115. Maiorana A, **Nobili V**, Calandra S, Francalanci P, Bernabei S, El Hachem M, Monti L, Gennari F, Torre G, de Ville de Goyet J, Bartuli A. Preemptive liver transplantation in a child with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Transplant*. 2011 Mar;15(2):E25-9.
116. Alisi A, Panera N, Balsano C, **Nobili V**. Activation of the endotoxin/toll-like receptor 4 pathway: the way to go from nonalcoholic steatohepatitis up to hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):1069.
117. **Nobili V**, Bedogni G, Alisi A, Pietrobattista A, Risé P, Galli C, Agostoni C. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: double-blind randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child*. 2011 Apr;96(4):350-3.
118. **Nobili V**, Alisi A, de Ville de Goyet J. Metabolic syndrome and NASH recurrence after liver transplantation in children. *Liver Transpl*. 2011 May;17(5):620-1.
119. Brufani C, Fintini D, **Nobili V**, Patera PI, Cappa M, Brufani M. Use of metformin in pediatric age. *Pediatr Diabetes*. 2011 Sep;12(6):580-8.
120. Manco M, Alisi A, Mosca A, **Nobili V**. The wide spectrum of hepatic iron overload. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):1057-8;
121. Alisi A, Agostoni C, **Nobili V**. Supplementation of Monounsaturated and Polyunsaturated Fatty Acids in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome. *Lipids*. 2011 May;46(5):389-90.
122. Alisi A, Bruscalupi G, Pastore A, Petrini S, Panera N, Massimi M, Tozzi G, Leoni S, Piemonte F, **Nobili V**. Redox homeostasis and posttranslational modifications/activity of phosphatase and tensin homolog in hepatocytes from rats with diet-induced hepatosteatosis. *J Nutr Biochem*. 2011 Mar 29. [Publicación electrónica antes que impresa]
123. Alisi A, de Vito R, Monti L, **Nobili V**. Liver fibrosis in paediatric liver diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011 Apr;25(2):259-68.
124. Della Corte C, Carlucci A, Francalanci P, Alisi A, **Nobili V**. Autoimmune hepatitis type 2 following anti-papillomavirus vaccination in a 11-year-old girl. 2011 Jun 24;29(29-30):4654-6.
125. Diamanti A, Sartorelli MR, Alterio A, Comparcola D, Corsetti T, Iacono A, Pizzichemi G, **Nobili V**, de Ville de Goyet J, Torre G. Successful tenofovir treatment for fulminant hepatitis B infection in an infant. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Oct;30(10):912-4.
126. Della Corte C, Alisi A, Iorio R, Alterio A, **Nobili V**. Expert opinion on current therapies for nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Aug;12(12):1901-11.
127. **Nobili V**, Carter-Kent C, Feldstein AE. The role of lifestyle changes in the management of chronic liver disease. *BMC Med*. 2011 Jun 6;9:70.
128. **Nobili V**, Monti L, Alisi A, Lo Zupone C, Pietrobattista A, Tomà P. Transient elastography for assessment of fibrosis in paediatric liver disease. *Pediatr Radiol*. 2011 Oct;41(10):1232-8.
129. **Nobili V**, Pinzani M. Alcoholic and non-alcoholic fatty liver in adolescents: a worrisome convergence. *Alcohol Alcohol*. 2011 Sep-Oct;46(5):627-9

130. Manco M, Alterio A, Bugianesi E, Ciampalini P, Mariani P, Finocchi M, Agostoni C, **Nobili V**. Insulin dynamics of breast- or formula-fed overweight and obese children. *J Am Coll Nutr*. 2011 Feb;30(1):29-38.
131. Maffei C, Banzato C, Rigotti F, **Nobili V**, Valandro S, Manfredi R, Morandi A. Biochemical parameters and anthropometry predict NAFLD in obese children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Jun 20. [Publicación electrónica antes que impresa]
132. Alisi A, Romania P, **Nobili V**, Locatelli F, Fruci D. Human hepatic stellate cells are liver-resident antigen presenting cells. 2011 Jul 2. doi: 10.1002/hep.24511. [Publicación electrónica antes que impresa]
133. Panera N, Raso R, **Nobili V**, Alisi A. Dual role of survivin in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2011 Apr 19. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02533.x. [Publicación electrónica antes que impresa]
134. Alisi A, **Nobili V**. Nonalcoholic fatty liver disease: Targeted therapy in children—what is the right way? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jul 12;8(8):425-6.
135. Al-Serri A, Anstee QM, Valenti L, **Nobili V**, Leathart JB, Dongiovanni P, Patch J, Fracanzani A, Fargion S, Day CP, Daly AK. The SOD2 C47T polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: Evidence from case-control and intra-familial allele association studies. *J Hepatol*. 2011 Jul 12. [Publicación electrónica antes que impresa]
136. Valenti L, **Nobili V**, Al-Serri A, Rametta R, Leathart JB, Zappa MA, Dongiovanni P, Fracanzani AL, Alterio A, Roviario G, Daly AK, Fargion S, Day CP. The APOC3 T-455C and C-482T promoter region polymorphisms are not associated with the severity of liver damage independently of PNPLA3 I148M genotype in patients with nonalcoholic fatty liver. *J Hepatol*. 2011 Jul 21. [Publicación electrónica antes que impresa]
137. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R, Feldstein AE, **Nobili V**. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 Aug;53(2):190-5.
138. Ceccarelli S, Panera N, Alisi A, **Nobili V**. Hepatic stellate cell proliferation: A potential role of protein kinase R. *Hepatology*. 2011 Oct;54(4):1484-5.
139. Alisi A, **Nobili V**. Metabolic Syndrome and Alcohol Abuse: A Potential Hepatocarcinogenic Mix in Adolescents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jul 30. [Publicación electrónica antes que impresa]
140. **Nobili V**, Della Corte C, Monti L, Alisi A, Feldstein A. The use of ultrasound in clinical setting for children affected by NAFLD: is it safe and accurate? *Ital J Pediatr*. 2011 Aug 2;37:36.
141. Valenti L, **Nobili V**. PNPLA3 I148M polymorphism and liver damage in obese children. *J Pediatr*. 2011 Nov;159(5):876.
142. Pacifico L, **Nobili V**, Anania C, Verdecchia P, Chiesa C. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *World J Gastroenterol*. 2011 Jul 14;17(26):3082-91.
143. **Nobili V**, Sanyal AJ. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in adults and children: a closer look at the arsenal. *J Gastroenterol*. 2011 Oct 8. [Publicación electrónica antes que impresa]
144. Canani RB, Di Costanzo M, Leone L, Bedogni G, Brambilla P, Cianfarani S, **Nobili V**, Pietrobelli A, Agostoni C. Epigenetic mechanisms elicited by nutrition in early life. *Nutr Res Rev*. 2011 Oct 18:1-8.
145. Bianchi M, Rizza T, Verrigni D, Martinelli D, Tozzi G, Torraco A, Piemonte F, Dionisi-Vici C, **Nobili V**, Francalanci P, Boldrini R, Callea F, Santorelli FM, Bertini E, Carrozzo R. Novel

large-range mitochondrial DNA deletions and fatal multisystemic disorder with prominent hepatopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011 Oct 18. [Publicación electrónica antes que impresa]

146. Alisi A, Carsetti R, **Nobili V**. Pathogen- or damage-associated molecular patterns during nonalcoholic fatty liver disease development. *Hepatology*. 2011 Nov;54(5):1500-1502.

Resúmenes

1. Barbato M, **Nobili V et al.**: Antigliadin antibodies (AGA) and antiendomysium antibodies (AEA) on challenge. II° Joint Meeting of the British and Italian Societies of Paediatric and Gastroenterology
2. Przemioslo RT, Kontakou M, **Nobili V**, Sturgess R, Ciclitira PJ. Interleukin-6 and TNF-alfa in coeliac mucosa detected by immunohistochemistry and in-situ hybridisation. 1993;34;S4,T94
3. **Nobili V**, Devito R, Comparcola D, Sartorelli MR, Marcellini M: Circulating levels of proinflammatory cytokines in children with obstructive jaundice. Fifth Joint Meeting of the British and Italian Societies of Paediatric Gastroenterology and Hepatology. May 8-10, 2003 Lucca – Italy
4. **Nobili V**, Pastore A, Gaeta L, Tozzi G, Marcellini M, Bestini E, Piemonte F: Glutathione blood profile in children affected by NASH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39:s52
5. Ciampalini P, **Nobili V**, Cappa M, Sartorelli MR, Barbetti F. Glucose tolerance in children and adolescents with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Diabetes*. JUN 2004 ; 53 : A427-A427. Suppl. 2
6. **Nobili V**, Sartorelli MR, Comparcola D, Guidi R, Marcellini M. Food allergy in children with liver transplantation: Harmful or harmless. *Pediatric Transplantation*.2005;9:74-74 Suppl. 6
7. **Nobili V**, Devito R, Comparcola D, Sartorelli MR, Guidi R, Manco M, Alisi A, Tozzi G, Passarelli C, Gaeta L, Fruhwirth R, Piemonte F, Marcellini M. Protein glutathionylation increases in liver of patients with nonalcoholic fatty liver disease (nafld) *Dig Liver Dis Oct 2007;39(10) A85-A85*.
8. Marcellini M, Pietrobattista A, Sartorelli MR, Comparcola D, Giovannelli L, Girolami E, Guidi R, **Nobili V**. Treatment of autoimmune hepatitis from the time of diagnosis in paediatric patients: A single-hospital long-term follow-up study. *Dig Liver Dis Oct 2007; 39 (10): A84-A84*
9. **Nobili V**, Petrini S, Devito R, Lancella L, Stella P, Russo C, Comparcola D, Sartorelli MR, Marcellini M Acute liver failure following measles virus infection. *Dig Liver Dis Oct 2007;39(10): A69-A70*.

10. **Nobili V**, Manco M, DeVito R, PietroBattista A, Comparcola D, Sartorelli MR, Piemonte P, Marcellini M, Angulo P. Lifestyle intervention and antioxidants in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2008;134(4): A781-A781.
11. **Nobili V**, Di Ciommo V, Sartorelli MR, Comparcola D, Marcellini M, Maggi F: TT virus in children affected by liver diseases. *J Infect* 2005;50(4):368-369
12. **Nobili V**, Devito R, Russo C, Dionisi-Vici C, Marcellini M: Acute liver failure as presenting feature of tyrosinemia type 1 in a child with primary HHV-6 infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jan;21(1 Pt 2):339.
13. Comparcola D, **Nobili V**, Sartorelli MR, Marcellini M, Cainelli R, Vento S: HCV in children. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Dec;20(12):1948-9.
14. **Nobili V**, Vento S, Dionisi-Vici C, Sartorelli MR, Russo C, and Marcellini M: Acute liver failure as presenting feature of tyrosinemia type 1 in a child with primary HHV-6 infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jan;21(1 Pt 2):339,24.
15. Vento S, **Nobili V**, Cainelli F: Clinical course of infection with hepatitis C. *BMJ*. 2006 Feb 18;332(7538):374-5.
16. **Nobili V**, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Comparcola D, Sartorelli MR, Piemonte F, Angulo PH: NAFLD in children: A single-center experience. *JPGN* 2006, 42, 5
17. Marcellini M, Sartorelli MR, **Nobili V**. Reply to T.U. Hoogenraad's paper published in the last April. *Brain Dev*. 2007 Jan;29(1):55
18. Guidi R, **Nobili V**, Marcellini M: Editorial Food allergy in pediatric liver transplantation: harmful or harmless? *Pediatr Transplant*. 2007 Feb;11(1):1-2
19. **Nobili V**, *et al*. Diet and exercise improve liver function and insulin resistance in children with NAFLD. *Nature Clinical Practice Gastroenterol & Hepatol* 2007;4:126
20. Marchesini G, **Nobili V**, Bugianesi E. Intrauterine growth retardation, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Diabetes Care*. 2007 Oct;30(11):e125.
21. Manco M, Marcellini M, **Nobili V**: Lifestyle advice in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Apr;22(4):604-5.
22. Sartorelli MR, **Nobili V**, Comparcola D, Monti L, Guidi R, and Marcellini M: Looking for evidence between split liver transplantation and portal hypertension. *Ped Transplantation* 2007;11:S1:93.
23. Al-Serri A., **Nobili V**, Daly A.K, Marcellini M, Alisi A, Manco M, Leathart J.B.S, Graham J, Day CP. The mitochondrial superoxide dismutase 2 (SOD2) targeting sequence polymorphism is

associated with fibrotic NAFLD: Consistent evidence from case-control and intra-familial allelic association studies. Meeting BASL 2007 (Londra).

24. Alisi A, Gaeta L.M, Piemonte F, Petrini S, Manco M, Marcellini M, **Nobili V**. “Impact of NF- κ B glutathionylation in redox regulation of HepG2”. Meeting EASL 2008 (Milano); J Hepatol 2008 (Vol. 48, Page S162).
25. Alisi A., Piemonte F., Gaeta L.M., Marcellini M., **Nobili V**. “Oxidative stress alters survival and insulin-related pathways inducing damage in HepG2 cells”. Meeting DDW 2008 (San Diego);Gastroenterology. April 2008 (Vol. 134, Issue 4, Pages A-413).
26. Alisi A, Piemonte F, Gaeta LM., Passarelli C, Tozzi G., Petrini S, Marcellini M, Bottazzo GF, **Nobili V**. “Pro- and anti-oxidants modulate the balance between apoptosis and proliferation in hepatoma cells by regulating NF- κ B glutathionylation ”. Meeting AASLD (Boston). Hepatology 2008;48, 4.
27. Alisi A., Masotti A., Da Sacco L., Piemonte F, Devito R., Alterio A, Bruscalupi G, Leoni S, Bottazzo GF, **Nobili V**. “MicroRNA expression profiles in liver tissues from rat fed high fat/high carbohydrate diet may help to elucidate molecular pathogenesis of non alcoholic fatty liver disease”. Meeting EASL 2009 (Copenhagen); J Hepatol 2008;50: S254.
28. Alisi A., Piemonte F., Bruscalupi G., Pastore A., Massimi M., Tozzi. , Leoni S, **Nobili V**. “Emodin protects primary rat hepatocytes from pro-oxidative effects and AKT pathway dysregulation induced by a high-fat/low carbohydrate diet”. Meeting EASL 2009 (Copenhagen); J Hepatol 2009; 50:S255.
29. Alisi A, Pastore A, Passarelli C, Tozzi G, Bottazzo GF, **Nobili V**, Piemonte F. “Glutathionylation of p65NF-KB correlates with proliferating/apoptotic hepatoma cells exposed to pro- and anti-oxidants”. SFRR-Europe Meeting 2009 (Roma). Free Radic Res 2009; 43: suppl.1, S59.
30. Pastore A, Piemonte F, Bruscalupi G, Massimi M., Tozzi G., Leoni S, **Nobili V**, Alisi A. “Hepatoprotective and anti-oxidant effects of emodin on primary rat hepatocytes isolated from rats fed with a high-fat/low carbohydrate diet”. SFRR-Europe Meeting 2009 (Roma). Free Radic Res 2009; 43, suppl.1, S79.
31. **Nobili V**, Alkhouri N, Manco M., Ottino S, Lopez R., Alisi A., and Feldstein A. “Retinol-binding protein 4: a promising circulating marker of liver damage in children with non-alcoholic fatty liver disease”. Meeting EASL 2009 (Copenhagen); J Hepatol 2009;50: S367
32. **Nobili V**, Alkhouri N, Alisi A, Manco M, Bartuli A, Lopez R, Feldstein A. “Severity of liver injury and cardiovascular risk in children with non-alcoholic fatty liver disease”. Meeting DDW 2008 (San Diego); Gastroenterology May 2009;136(5); A-845.

33. Panera N, Alisi A, Masotti A, Da Sacco L, Pezzullo, Devito R, Bruscalupi G, Leoni S, Manco M, **Nobili V**. “Inflammatory molecule involved in non-alcoholic steatohepatitis in rats fed different diets. Meeting AISF 2010 (Roma); Dig Liver Dis 2010; 42, Suppl. S47.
34. Alisi A, Bruscalupi G, Pastore A, Petrini S, Massimi M, Tozzi G, Leoni S, Piemonte F, **Nobili V**. “Redox homeostasis and phosphatase and tensin homolog (PTEN) activity in primary hepatocytes from rat fed with different diets”. EMBO CONFERENCE: Cellular Signalling And Molecular Medicine 2010 (Cavtat, Dubrovnik, Croatia).
35. Alisi A, Panera N, Masotti A, Da Sacco L, Pezzullo M, De Vito R, Bruscalupi G, Leoni S, Manco M, **Nobili V**. “Molecular mechanism of the inflammatory response in the liver of rats with non- alcoholic steatohepatitis induced by different dietetic regimens. EMBO Conference: Cellular Signalling And Molecular Medicine 2010 (Cavtat, Dubrovnik, Croatia).
36. Alisi A, Manco M, De Vito R, Citti A, Pietrobbattista A, Alterio A, Wietrzykowska Sforza R., **Nobili V**. “Intra-hepatic iron deposition correlates with non-alcoholic steatohepatitis in children” ESPGHAN 2010 Congress (Istanbul, Turkey). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50, Suppl. 2: E36-E36.
37. Alisi A, Panera N, Masotti A, Da Sacco L, Pezzullo M, De Vito R, Petrini S, Manco M, **Nobili V**. Lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α (LITAF) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). SIGENP 2010 (Montesilvano, Pescara, Italy). Dig Liver Dis 2010; 42, Suppl. 5: S331.
38. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, **Nobili V**, Mozzi E, Roviario G, Vanni E, Bugianesi E, Maggioni M, Fracanzani AL, Fargion S, Day CP. Homozygosity for the PNPLA3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol; 2010: 52 : S57-S57.
39. Alkhouri N, **Nobili V**, Carter-Kent CA, Lopez R, Pinzani M, Bedogni G , Feldstein AE. Performance of the pediatric Nafld fibrosis index and transient elastography in predicting the presence of clinically significant fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study. Hepatology. Oct 2010; 52, 4: 348A-348A.

~ Cómo utilizar este artículo ~

Tiene **total libertad para utilizar, compartir y copiar** este artículo, que debe ser citado como se indica a continuación:

Nobili V (2015). Non Alcoholic Fatty Liver Disease In Children. En M.L. Frelut (Ed.), The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity. Disponible en ebook.ecog-obesity.eu

Además, debe asegurarse de **citar este artículo de manera apropiada** cuando lo utilice. Para más información, visite ebook.ecog-obesity.eu/terms-use/summary/.

~ Palabras finales ~

Muchas gracias por leer este artículo.

Si le ha sido de utilidad, por favor compártalo con aquellas personas que puedan estar interesadas en él.

Además, asegúrese de visitar ebook.ecog-obesity.eu para leer y descargar más artículos relacionados con la obesidad infantil.

Traducción al español dentro del proyecto PerMondo para la traducción gratuita de páginas web y documentos para ONG y asociaciones sin ánimo de lucro. Proyecto dirigido por Mondo Agit. Traductora: Carolina Bonansea, Revisora: Anna Hierro Bravo