

Zależność między surowiczym stężeniem adipocytokin a zawartością lipidów w wątrobie ocenianą w spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego u dzieci i młodzieży z niealkoholową chorobą stłuszczeniową wątroby – doniesienie wstępne

The correlation of serum adipocytokine level with liver lipid concentration in proton magnetic resonance spectroscopy in children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease – preliminary report

Dariusz M. Lebensztejn¹, Danuta Kowalczyk², Eugeniusz Tarasów³, Małgorzata Wojtkowska², Elżbieta Skiba¹, Irena Werpachowska¹, Maciej Kaczmarski¹

¹III Klinika Chorób Dzieci Akademii Medycznej w Białymstoku

²Zakład Diagnostyki Obrazowej Samodzielnego Publicznego Dziecięcego Szpitala Klinicznego Akademii Medycznej w Białymstoku

³Zakład Radiologii Akademii Medycznej w Białymstoku

Przegląd Gastroenterologiczny 2008; 3 (2): 93–97

Słowa kluczowe: adiponektyna, leptyna, rezystyna, NAFLD, 1H MRS.

Key words: adiponectin, leptin, resistin, NAFLD, 1H MRS.

Adres do korespondencji: dr hab. Dariusz M. Lebensztejn, III Klinika Chorób Dzieci, Akademia Medyczna, ul. Waszyngtona 17, 15-247 Białystok, tel. +48 85 745 05 39, faks +48 85 742 38 41, e-mail: DariuszMar.8810735@pharmanet.com.pl

Streszczenie

Wstęp: Ostatnio istotne znaczenie w patogenezie otyłości, insulinooporności, a także stłuszczenia wątroby przypisywane jest adipocytokinom – hormonom peptydowym produkowanym przez adipocyty.

Cel: Ocena nasilenia stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasono- graficznym i ilości związków lipidowych w spektroskopii proto- nowej rezonansu magnetycznego (1H MRS) u dzieci i młodzieży z niealkoholową chorobą stłuszczeniową wątroby (ang. *non-al- coholic fatty liver disease* – NAFLD), a także ustalenie związku między stężeniem wybranych adipocytokin w surowicy krwi a zawartością lipidów w wątrobie ocenianą w 1H MRS.

Materiał i metody: Badaniem prospektywnym objęto 14 pa- cjentów w wieku 9–17 lat z otyłością prostą (wskaźnik masy ciała BMI >97. centyla), u których rozpoznano ultrasonogra- ficznie NAFLD (ocena stopnia stłuszczenia wg Saverymattu i wsp.). U wszystkich chorych wykluczono inne przyczyny stłuszczenia wątroby. Adipocytokiny (adiponektyna, leptyna, rezystyna) oznaczano w surowicy krwi metodą ELISA (R&D Systems, USA). Badanie 1H MRS przeprowadzono z użyciem systemu rezonansu magnetycznego o natężeniu pola 1,5 T, przy zastosowaniu sekwencji PRESS, oceniając sygnały grup funkcyjnych związków lipidowych.

Wyniki: Stężenie leptyny w surowicy krwi chorych na NAFLD było znamienne wyższe, a adiponektyny niższe

Abstract

Introduction: Adipocytokines, peptide hormones produced by adipose tissue, are known to have a crucial role in pathogenesis of obesity, insulin resistance and fatty liver.

Aim: The aim of the study was to evaluate liver steatosis in ultrasound and proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) in children and adolescents with NAFLD and to establish correlations between serum level of chosen adipocytokines and liver lipid concentration in 1H MRS.

Material and methods: The prospective study was carried out on 14 patients aged 9–17 years with simple obesity (BMI >97th percentile) with ultrasonographically diagnosed NAFLD (steatosis grade evaluated according to Saverymattu et al.). Other causes of liver steatosis were excluded in all children. Fasting serum levels of adipocytokines (adiponectin, leptin, resistin) were determined (ELISA, R&D Systems, USA). 1H MRS spectroscopy was performed with a 1.5 T MR scanner and with the PRESS sequence. In the spectrum analysis signals of lipid groups were assessed.

Results: The serum leptin concentration was significantly higher and adiponectin lower in patients with NAFLD compared to controls. Significant negative correlations were found between serum adiponectin level and ultrasonographic grade of liver steatosis and lipid content measured in 1H MRS. The total lipid concentration measured in 1H MRS

w porównaniu z grupą porównawczą. Wykazano znamieną statystycznie ujemną korelację między surowiczym stężeniem adiponektyny a stopniem stłuszczenia w badaniu ultrasonograficznym wątroby, a także całkowitą zawartością lipidów mierzoną w 1H MRS. Ponadto stwierdzono, że całkowite stężenie lipidów oznaczone w badaniu 1H MRS wiązało się z aktywnością aminotransferaz i stężeniem trójglicerydów.

Wniosek: Związek między surowiczym stężeniem adiponektyny a stopniem stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym i zawartością lipidów w 1H MRS wątroby sugeruje istotną rolę tej adipocytokiny w patogenezie NAFLD u dzieci i młodzieży.

Wstęp

Jedną z przyczyn stłuszczenia wątroby zarówno u dzieci, jak i dorosłych jest niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby (ang. *nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD), należąca do grupy schorzeń tego narządu najczęściej współistniejących z otyłością, dyslipidemią i insulinoopornością [1, 2]. Zmiany w wątrobie mogą mieć charakter stłuszczenia izolowanego lub wykazywać progresję do stłuszczeniowego zapalenia wątroby (ang. *non alcoholic steatohepatitis* – NASH), a nawet marskości, niewydolności tego narządu i nowotworu wątroby [2–4].

Mimo że biopsję wątroby uważa się za *złoty standard* w rozpoznawaniu NAFLD, w praktyce klinicznej schorzenie rozpoznaje się na podstawie stwierdzenia stłuszczenia narządu w badaniach obrazowych (najczęściej w ultrasonografii) i/lub podwyższonej aktywności aminotransferaz w surowicy krwi. Diagnoza wymaga również wykluczenia innych schorzeń doprowadzających do przewlekłej patologii wątroby, takich jak przewlekłe zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B i C, choroby metaboliczne (np. choroba Wilsona, niedobór α_1 -antytrypsyny, mukowiscydoza), autoimmunologiczne zapalenie wątroby czy toksyczne uszkodzenia narządu [5].

Nowoczesną nieinwazyjną metodą diagnostyczną stwarzającą możliwość ilościowej oceny związków lipidowych w wątrobie jest spektroskopia protonowa rezonansu magnetycznego (1H MRS). Przydatność tej metody w ocenie zawartości lipidów (triglicerydów) w wątrobie potwierdzono w badaniach eksperymentalnych [6] oraz klinicznych u osób dorosłych [7–13] i w populacji wieku rozwojowego [14, 15].

Ostatnio istotne znaczenie w patogenezie otyłości, insulinooporności oraz związanej z nimi NAFLD przypisuje się adipocytokinom (adipokinom) – hormonom peptydowym uwalnianym z adipocytów [16].

Cel pracy

Celem pracy była ocena nasilenia stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym i ilości związków

also correlated with aminotransferase activity and concentration of triglycerides.

Conclusion: The correlation between serum adiponectin level and ultrasonographic grade of liver steatosis and lipid content measured in 1H MRS suggests a significant role of this adipocytokine in pathogenesis of NAFLD.

lipidowych w 1H MRS u dzieci i młodzieży z NAFLD, a także ustalenie związku między stężeniem adipocytokin (adiponektyny, leptyny i rezystyny) w surowicy a zawartością lipidów w wątrobie ocenioną w 1H MRS.

Materiał i metody

Badaniem prospektywnym objęto 14 chorych (9 chłopców i 5 dziewcząt) w wieku 9–17 lat (średnia $12 \pm 2,2$ roku) z otyłością prostą (BMI >97 . percentyla) i rozpoznaną NAFLD. Rozpoznanie ustalono na podstawie badania ultrasonograficznego wątroby. U wszystkich badanych wykluczono inne przyczyny stłuszczenia narządu, takie jak wirusowe [zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i C (HCV)], autoimmunologiczne zapalenie wątroby, schorzenia metaboliczne (choroba Wilsona, niedobór α_1 -antytrypsyny) czy toksyczne uszkodzenia wątroby.

U wszystkich badanych oznaczono aktywność aminotransferaz – alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) – oraz γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP), parametry profilu lipidowego (całkowite stężenie cholesterolu, frakcji HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglicerydów), insulinooporności (stężenie glukozy, insuliny z wyliczeniem wskaźnika insulinooporności – HOMA-IR).

Stężenie adipocytokin (adiponektyny, leptyny, rezystyny) oznaczano na czczo w surowicy krwi metodą immunoenzymatyczną, używając komercyjnych zestawów firmy R&D Systems, Inc., USA. Grupę porównawczą do oznaczeń adipocytokin stanowiło 24 dzieci bez patologii organicznych narządowych w analogicznym wieku i prawidłową wartością wskaźnika masy ciała – BMI.

Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej (USG) wykonano aparatem General Electric LOGIQ 500, sondą convex 3-5 MHz. Oceniono stopień stłuszczenia wątroby w 4-stopniowej skali wg Saverymattu i wsp. [17].

Badanie 1H MRS wykonywano za pomocą systemu rezonansu magnetycznego o natężeniu pola 1,5 T przy zastosowaniu sekwencji PRESS 35 (ang. *point-resolved single voxel localized spectroscopy*), przy parametrach akwizycji, takich jak: TE (ang. *time echo* – czas

echa) 35 ms, TR (ang. *repetition time* – czas powtórzeń) 1500 ms, liczba powtórzeń 192, szerokość widma 2 kHz. Voxele wielkości $3 \times 3 \times 3$ cm (27 cm^3) lokalizowane były w prawym płacie wątroby w taki sposób, by nie obejmowały dużych naczyń i dróg żółciowych.

Otrzymane widma opracowywano za pomocą oprogramowania Via 2.0 C firmy Picker z zastosowaniem tablicy przesunięć chemicznych, określonej na podstawie danych z piśmiennictwa [18, 19], a następnie poddane obróbce ręcznej obejmującej korekcję fazy, linii podstawowej i ostateczne dopasowanie krzywych.

W ocenie widm uwzględniono sygnały grup funkcyjnych związków lipidowych, takich jak: metylowych (lipidy 1), metylenowych (lipidy 2), α -metylenowych do wiązania podwójnego (lipidy 3) oraz fosfoestrów. Zawartość związków oceniono w jednostkach względnych w odniesieniu do sygnału nietłumionej wody wg wzoru:

$M = \text{pole powierzchni związku} \times 1000 / \text{pole powierzchni nietłumionej wody}$.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, w której dla cech mierzalnych wyliczono średnią arytmetyczną i odchylenie standardowe. W porównaniach między grupą badaną a porównawczą stosowano test U Manna-Whitneya. Zależności między badanymi cechami określono współczynnikiem Spearmana i Pearsona. W obliczeniach przyjęto poziom istotności $p < 0,05$ jako znamienne statystycznie.

Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Akademii Medycznej w Białymstoku.

Wyniki

Charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tab. I. Stężenie leptyny w surowicy krwi pacjentów z NAFLD było znacznie wyższe ($p = 0,000002$), a adiponektyny niższe ($p = 0,000007$) w porównaniu z grupą porównawczą. Obie grupy nie różniły się stężeniem rezystyny, jednak było ono wyższe w podgrupie z rozpoznaniem NAFLD (tab. II).

Stwierdzono ujemną korelację między stopniem stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym a stężeniem adiponektyny ($r = -0,7$, $p = 0,0054$) oraz dodatnią z aktywnością AlAT ($r = 0,62$, $p = 0,0180$) i GGTP ($r = 0,685$, $p = 0,0067$). Ponadto wykazano korelację ultrasonograficznego stopnia stłuszczenia narządu z metabolitami oznaczanymi w 1H MRS: z lipidami 2 ($r = 0,73$, $p = 0,003$) i całkowitym stężeniem lipidów ($r = 0,68$, $p = 0,0007$).

Zaobserwowano również, że całkowita zawartość lipidów oznaczona w badaniu 1H MRS wiązała się z aktywnością aminotransferaz – AlAT ($r = 0,75$, $p = 0,002$), AspAT ($r = 0,62$, $p = 0,018$), stężeniem triglicerydów ($r = 0,67$, $p = 0,009$) i ujemnie ze stężeniem adiponektyny ($r = -0,48$, $p = 0,05$) i frakcji HDL-cholesterolu ($r = -0,57$, $p = 0,035$).

Tabela I. Charakterystyka badanej grupy chorych na NAFLD

Table I. Characteristics of examined group of patients with NAFLD

Zmienna	Średnia \pm SD	Minimum	Maksimum
wiek	12 \pm 2,2	9	17
BMI (kg/m ²)	29,4 \pm 3,5	24,4	35,3
AlAT (IU/l)	49 \pm 26	18	95
AspAT (IU/l)	37 \pm 23	17	106
GGTP (IU/l)	26 \pm 13	13	54
bilirubina (mg%)	0,6 \pm 0,2	0,35	1,18
cholesterol całkowity (mg%)	160 \pm 47	88	231
HDL-cholesterol (mg%)	52 \pm 8	40	67
LDL-cholesterol (mg%)	84 \pm 35	36	148
triglicerydy (mg%)	108 \pm 46	86	206
glukoza (mg%)	82 \pm 10	70	109
insulina (μ lU/ml)	15,6 \pm 8,1	2,4	35,9
HOMA-IR	1,93 \pm 0,94	0,4	4,2
leptyna (ng/ml)	31,7 \pm 13,7	8,1	55,2
adiponektyna (μ g/ml)	7,37 \pm 4,91	2,9	23
rezystyna (ng/ml)	12,6 \pm 2,8	8,2	16,7
USG – st. stłuszczenia	1,57 \pm 1,15	1	3
lipidy 1	21,45 \pm 20	4,82	72,52
lipidy 2	127,7 \pm 72,3	28,9	263,02
lipidy 3	12,8 \pm 13,8	0,76	40,79
lipidy całkowite	161,35 \pm 90,35	36	312
fosfoestry	6,69 \pm 13,3	0,13	4,04

Tabela II. Średnie stężenia badanych adipocytokiny w grupie dzieci i młodzieży leczonych na NAFLD i grupie porównawczej

Table II. Mean serum concentration of examined adipocytokines in the group of children and adolescents with NAFLD and in the control group

Adipocytokina	Grupa		Wartość p
	badana (n=14) średnia \pm SD	porównawcza (n=24) średnia \pm SD	
leptyna (ng/ml)	31,7 \pm 13,7	5,7 \pm 3,4	0,000002
adiponektyna (μ g/ml)	7,4 \pm 4,9	12,1 \pm 3,2	0,000069
rezystyna (ng/ml)	12,6 \pm 2,8	11,0 \pm 2,4	0,0843

Zanotowano ponadto korelacje całkowitego stężenia lipidów z innymi metabolitami oznaczanymi w tej metodzie diagnostycznej, tj. z lipidami 1 ($r=0,68$, $p=0,007$), 2 ($r=0,94$, $p=0,0001$) i 3 ($r=0,65$, $p=0,012$). Nie potwierdzono natomiast zależności pozostałych badanych adipocytokiny z zawartością związków lipidowych oznaczanych w 1H MRS czy badanymi parametrami profilu lipidowego i insulinooporności.

Omówienie

Niewiele jest prac w piśmiennictwie dotyczących oceny stężenia powyższych adipocytokiny w surowicy krwi dzieci i młodzieży z rozpoznaniem NAFLD. Uzyskane wyniki dotyczące stężeń adiponektyny u pacjentów w wieku rozwojowym z NAFLD są zgodne z danymi z piśmiennictwa [20–22]. Odmienne spostrzeżenia dotyczące stężenia leptyny poczynili natomiast Mandato i wsp. [23], nie wykazując różnic w jej stężeniu u dzieci z NAFLD i w grupie kontrolnej. Interpretację tych wyników należy jednak odnieść do ilości tkanki tłuszczowej i masy ciała mierzonej wartością BMI w grupach badanych. W analizie grupę porównawczą stanowiły dzieci i młodzież z prawidłową wartością obecnego BMI, natomiast pacjenci z rozpoznaniem NAFLD byli otyli. W analizie [23] obie badane grupy nie różniły się wartością BMI, która wynosiła ok. 27. W wielu publikacjach wykazano, że stężenie leptyny w sposób istotny wiąże się z wartością BMI [23, 24], a więc dobór pacjentów warunkował zależności statystyczne. Podobnie jak w obecnej analizie Zou i wsp. [22] nie stwierdzili różnic w stężeniu rezystyny w surowicy krwi pacjentów w wieku rozwojowym z NAFLD w porównaniu z grupą kontrolną.

W badanej grupie chorych oceniono związek 3 adipocytokiny z nasileniem stłuszczenia wątroby mierzonym w badaniu ultrasonograficznym i ilością lipidów w 1H MRS. W dostępnym piśmiennictwie pediatrycznym brak jest tego typu opracowań. Ta statyczna ocena zjawiska jest niezmiernie ważna do ustalenia rzeczywistej zależności badania krwi (adipocytokina) i zaawansowania procesu chorobowego w wątrobie (stłuszczenie narządu). Wykazano znamiennej ujemną korelację między stopniem stłuszczenia wątroby (ocenianym zarówno w badaniu USG, jak i 1H MRS) a stężeniem adiponektyny w surowicy krwi oraz dodatnią korelację aktywności ALAT i GGTP, i ilością lipidów ocenianych w 1H MRS. Baranova i wsp. [25], Musso i wsp. [26] oraz Wong i wsp. [27] wykazali, że małe stężenie adiponektyny predysponuje do rozwoju NAFLD i jej progresji do NASH u dorosłych. Podkreślając rolę adiponektyny w patogenezie NAFLD u dzieci, Louthan i wsp. [21] sugerowali, że obniżenie stężenia tego białka w surowicy krwi poprzedza rozwój tej choroby, a wyższe stężenia tej adipocytokiny wykazują działanie protekcyjne i chronią przed rozwojem tego schorzenia. Inne analizy przeprowadzone w populacji

wieku rozwojowego potwierdziły związek hipoadiponektynemii ze zwiększoną zawartością lipidów w wątrobie, mierzonych na podstawie badań MR z zastosowaniem metody Dixon [28, 29].

Wykazanie korelacji nasilenia stłuszczenia narządu z aktywnością aminotransferaz i GGTP sugeruje możliwość progresji NAFLD z izolowanego stłuszczenia do NASH. Wprawdzie jedynie badanie bioptyczne wątroby może różnicować oba stany chorobowe, jednak pacjenci z ultrasonograficznie stwierdzanym stłuszczeniem narządu i jednocześnie podwyższoną aktywnością enzymów wątrobowych mogą być uważani za grupę ryzyka progresji do NASH. Potwierdzenie tej teorii mogą stanowić badania Schwimmera i wsp. [30], którzy zaobserwowali związek aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, AspAT i GGTP) z zapaleniem i włóknieniem okołozatokowym oraz wrotnym w badaniu bioptycznym wątroby dzieci z NAFLD.

Nie potwierdzono natomiast zależności pozostałych badanych adipocytokiny z ilością lipidów ocenianych w 1H MRS. Przeprowadzone badania należy traktować jednak jako wstępne, a więc niewielka liczba badanych może być odpowiedzialna za brak znamiennych zależności statystycznych. Dalsze prospektywne badania przeprowadzone w jednorodnej populacji wieku rozwojowego są niezbędne do wykazania właściwych relacji między stężeniami adipocytokiny a nasileniem stłuszczenia wątroby w badaniach obrazowych.

Wniosek

Wykazana zależność surowiczego stężenia adiponektyny ze stopniem stłuszczenia wątroby w badaniu ultrasonograficznym i zawartością lipidów w 1H MRS sugeruje istotną rolę tej adipocytokiny w patogenezie NAFLD u dzieci i młodzieży.

Piśmiennictwo

1. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Eng J Med* 2002; 346: 1221-31.
2. Patton HM, Sirlin C, Behling C i wsp. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 413-27.
3. Adams LA, Lymp JF, St Sauver JS i wsp. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-21.
4. Suzuki D, Hashimoto E, Kaneda K i wsp. Liver failure caused by non-alcoholic steatohepatitis in an obese young male. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 327-9.
5. Marion AW, Baker AJ, Dhawan A. Fatty liver disease in children. *Arch Dis Child* 2004; 89: 648-52.
6. Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick F i wsp. Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy: validation in vivo. *Am J Physiol* 1999; 276: 977-89.

7. Machann J, Thamer C, Schnoedt B i wsp. Hepatic lipid accumulation in healthy subjects: a comparative study using spectral fat-selective MRI and volume-localized ¹H MR spectroscopy. *Magn Reson Med* 2006; 55: 913-7.
8. Moreno-Torres A, Domingo P, Pujol J i wsp. Liver triglyceride content in HIV-1 infected patients on combination antiretroviral therapy studied with ¹H MRS spectroscopy. *Antivir Ther* 2007; 12: 195-203.
9. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F i wsp. Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans. *Diabetes Care* 2007; 30: 683-8.
10. Tarasow E, Siergiejczyk L, Panasiuk A i wsp. MR proton spectroscopy in liver examinations of healthy individuals in vivo. *Med Sci Monit* 2002; 8: 36-40.
11. Thomas EL, Hamilton G, Patel N i wsp. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic spectroscopy study. *Gut* 2005; 54: 122-7.
12. Vega GL, Chandalia M, Szczepaniak LS, Grundy SM. Metabolic correlates of nonalcoholic fatty liver in women and men. *Hepatology* 2007; 46: 716-22.
13. Vuppalanchi R, Cummings OW, Saxena R i wsp. Relationship among histologic, radiologic, and biochemical assessments of hepatic steatosis: a study of human liver samples. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 206-10.
14. Schwimmer JB, Middleton MS, Deutsch R, Lavine JE. A phase 2 clinical trial of metformin as a treatment for non-diabetic paediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 871-9.
15. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D i wsp. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: 462-8.
16. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
17. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J* 1986; 292: 13-5.
18. Pollesello P, Eriksson O, Hockerstedt K. Analysis of total lipid extracts from human liver by ¹³C and ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Anal Biochem* 1996; 236: 41-8.
19. Pollesello P, Masutti F, Croce LS i wsp. ¹H NMR spectroscopic studies of lipid extracts from human fatty liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192: 1217-22.
20. Asayama K, Hayashibe H, Dobashi K i wsp. Decrease in serum adiponectin level due to obesity and visceral fat accumulation in children. *Obes Res* 2003; 11: 1072-9.
21. Louthan MV, Barve S, McClain CJ i wsp. Decreased serum adiponectin: an early event in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2005; 147: 835-8.
22. Zou CC, Liang L, Hong F i wsp. Serum adiponectin, resistin level and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Endocr J* 2005; 52: 519-24.
23. Mandato C, Lucariello S, Licenziati MR i wsp. Metabolic, hormonal, oxidative and inflammatory factors in pediatric obesity-related liver disease. *J Pediatr* 2005; 147: 62-6.
24. Chalasani N, Crabb DW, Cummings OW i wsp. Does leptin play a role in the pathogenesis of human nonalcoholic steatohepatitis? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2771-6.
25. Baranova A, Gowder SJ, Schlauch K i wsp. Gene expression of leptin, resistin, and adiponectin in the white adipose tissue of obese patients with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Obes Surg* 2006; 16: 1118-25.
26. Musso G, Gambino R, Durazzo M i wsp. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology* 2005; 17: 1175-83.
27. Wong VW, Hui AY, Tsang SW i wsp. Metabolic and adipokine profile of Chinese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1154-61.
28. Burget TS, Taksali SE, Dziura J i wsp. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin and visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4287-94.
29. Fishbein MH, Mogren C, Gleason T, Stevens WR. Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 83-8.
30. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB i wsp. Obesity, insulin resistance and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2003; 143: 500-5.