

# Steatosi epatica non alcolica in un bambino: c'è spazio per la terapia farmacologica? Uno scenario clinico

Sergio Amarri\*, Costantino Panza\*\*

\*SC di Pediatria, IRCCS Santa Maria Nuova, Reggio Emilia; \*\*Pediatria di famiglia, San'Illario d'Enza (RE)

## Abstract

*Nonalcoholic fatty liver disease in a child: is there room for drug therapy? A clinical scenario*

*Almost 40% of obese children have non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The fatty liver disease detection and treatment have entered into the outpatient evaluation for a pediatrician. This clinical scenario addresses the treatment of NAFLD in the light of recent randomized controlled trials in children.*

*Quaderni acp 2014; 21(2): 65-68*

La steatosi epatica (NAFLD) è presente in quasi il 40% dei bambini obesi. La ricerca e il trattamento di questo disturbo epatico fanno ormai parte della normale routine ambulatoriale per un pediatra. Lo scenario clinico affronta il trattamento della NAFLD alla luce dei più recenti trial randomizzati controllati in ambito pediatrico.

## Lo scenario

La mamma di Gino, 10 anni, mi porta la relazione clinica del centro locale di riferimento auxologico, dove avevo inviato il bambino per un grave eccesso ponderale (BMI = 98° centile).

Gli esami ematochimici effettuati risultano normali, in particolare la glicemia, l'insulina, i trigliceridi e il colesterolo, così come sono normali i livelli di pressione arteriosa, mentre una ecografia epatica ha rivelato uno stato di steatosi epatica di grado 2.

Oltre all'indicazione di una dieta controllata e all'impegno di effettuare regolarmente attività motoria, è stato prescritto acido docosaesaenoico (DHA) al dosaggio di 250 mg/die per sei mesi, fino all'esecuzione di una visita di controllo presso il Centro. La mamma mi chiede se questa nuova terapia abbia solide basi scientifiche.

## Il background

La steatosi epatica su base non alcolica, definita anche *Nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD), è la più comune causa di alterazione della funzionalità epatica in bambini e adolescenti che vivono nei Paesi industrializzati. Si tratta di una steatosi asintomatica che compare in pazienti che non assumono alcol o lo fanno in modo moderato (< 20 g/die); tale quadro può progredire verso la cirrosi fino allo sviluppo di insufficienza epatica ed epatocarcinoma [1-3]. Una recen-

te meta-analisi mostra inoltre come la NAFLD si associ a un incremento di mortalità e morbilità per patologie cardiovascolari [4].

La NAFLD è presente in molti adulti obesi ed è associata a insulinoresistenza e diabete mellito tipo 2. Attualmente si pensa che questa condizione sia presente nel 10% della popolazione pediatrica (dati istologici su autopsia) e nel 38% dei bambini con obesità [5]. Non vi sono markers ematochimici caratteristici di questo disturbo, anche se ALT, acido urico, glicemia ed elevati livelli di insulina dopo test da carico orale di glucosio possono essere predittori. L'esame eco-

grafico può distinguere l'accumulo di grasso epatico: una possibile stadiazione ecografica indica come grado 0 l'assenza di steatosi, grado 1 un lieve incremento degli echi nel parenchima e normale visualizzazione dell'asse venoso, grado 2 un moderato e diffuso incremento degli echi nel parenchima e lieve difficoltà alla visualizzazione della vena porta, grado 3 steatosi severa con scarsa visualizzazione di diaframma, vena porta e porzione posteriore del lobo destro [6]. L'associazione di una steatosi epatica con lesioni istologiche caratterizzate da flogosi, necrosi e fibrosi di entità variabile, realizza il quadro definito steatoepatite non alcolica (NASH) [7].

L'indagine ecografica non distingue la NAFLD dalla NASH (tabella 1). Attualmente l'unico esame possibile per differenziare le due forme è l'indagine istologica tramite prelievo biotico, anche se si tratta di una metodica invasiva e, pertanto, attualmente consigliata solo in casi particolari [8].

La patogenesi della NAFLD non è ben conosciuta, anche se si pensa a un coinvolgimento del metabolismo dei trigliceridi e dell'insulina correlati a uno stress ossidativo mitocondriale del tessuto epa-

**TABELLA 1: DEFINIZIONI CORRELATE ALLA STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA**

<b>Patologia da steatoepatite non alcolica</b> – Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)
Abbraccia l'intero spettro della malattia del fegato grasso in individui senza significativo consumo di alcol, dal fegato grasso a steatoepatite e cirrosi.
<b>Fegato grasso</b> – Nonalcoholic Fatty Liver (NAFL)
Presenza di steatosi epatica senza evidenza di lesioni epatocellulari (degenerazione a pallone) o nessuna evidenza di fibrosi. Il rischio di progressione verso la cirrosi e insufficienza epatica è minima.
<b>Steatoepatite non alcolica</b> – Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)
La presenza di steatosi epatica e infiammazione con steatosi degli epatociti (degenerazione a pallone) con o senza fibrosi. Questo quadro può progredire a cirrosi, insufficienza epatica e, raramente, epatocarcinoma.
<b>Cirrosi correlata a steatoepatite non alcolica</b> – NASH Cirrhosis
Presenza di cirrosi con attuale o precedente evidenza istologica di steatosi o steatoepatite

Da: Chalasnani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2012;142(7):1592-609.

Per corrispondenza:  
Sergio Amarri  
e mail: sergio.amarri@asmn.re.it

tico come base per sviluppare successivamente infiammazione e fibrosi tissutale [9]. Genotipi specifici, l'ambiente intrauterino e la nutrizione postnatale rappresentano i principali fattori di rischio per lo sviluppo e la progressione della NAFLD in età pediatrica [10].

Sindrome metabolica e resistenza insulinica sono spesso associate alla NAFLD, la quale provoca una ridotta produzione epatica di glucosio a opera dell'insulina [9]; inoltre si può associare a una precoce alterazione della funzionalità cardiaca indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare [11].

La prognosi a lungo termine di NAFLD e NASH sviluppata in età pediatrica non è ben conosciuta. Un recente studio prospettico su 66 bambini con NAFLD seguiti per venti anni ha rilevato che il 29% sviluppa una malattia metabolica completa e l'83% ne presenta almeno un segno (obesità, dislipidemia, ipertensione, iperglicemia); due bambini alla fine del follow-up hanno presentato diabete tipo 2 e due cirrosi scompensate [12].

È dimostrato che il DHA a livello cellulare induce la  $\beta$ -ossidazione e migliora la funzionalità mitocondriale; inoltre questa molecola riduce la capacità lipogenica modulando la secrezione di adiponectina e presenta un effetto antinfiammatorio agendo in modo specifico sulla lipossigenasi, generando, infine, una migliore sensibilità sistemica all'insulina [13].

### La domanda

In un bambino con obesità e steatosi epatica [POPOLAZIONE] il trattamento con DHA [INTERVENTO] rispetto a placebo o altra terapia [CONTROLLO] è efficace nel ridurre i depositi di grasso nel fegato [OUTCOME]?

### La strategia di ricerca

La ricerca in banche dati secondarie come la Cochrane Library e Clinical Evidence non rileva meta-analisi o revisioni sistematiche.

La ricerca bibliografica è stata quindi effettuata sulla banca dati Medline. In Mesh sono presenti i termini: steatosi epatica (Fatty Liver) e steatosi epatica non associata all'uso di alcol (NAFLD). La stringa di ricerca, utilizzando anche il termine booleano OR, risulta essere: "Fatty Liver" [Mesh] OR "Non-alcoholic Fatty Liver Disease" [Supplementary

Concept]. Abbiamo attivato i filtri: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, Child: birth-18 years; in questo modo abbiamo selezionato i trials randomizzati controllati di intervento su questa condizione patologica nella popolazione pediatrica. Inoltre abbiamo espanso la ricerca anche su Scholar Google (<http://scholar.google.it>) con i termini: Fatty Liver disease, Child, RCT, Docosahexaenoic acid.

### I risultati

La ricerca su Medline ha trovato 61 articoli dei quali ne selezioniamo 7 su trials, randomizzati controllati che valutano la terapia della NAFLD attraverso esercizio aerobico, esercizio di resistenza o anaerobico, vitamina C, vitamina E, metformina e DHA [14-20] (tabella 2). La ricerca su Scholar Google ha permesso di trovare un articolo di interesse [21].

Nel trial randomizzato controllato in doppio cieco, pubblicato da V. Nobili e colleghi nel 2006, sono stati arruolati 90 bambini/adolescenti di età compresa tra i 3 e i 18 anni con NAFLD, sottoposti a dieta bilanciata associata a esercizio fisico aerobico e placebo da un lato, o vitamina E (600 UI/die) e vitamina C (500 mg/die) dall'altro [14]. Tale studio non ha mostrato un miglioramento ulteriore rispetto a quello dato dalle modifiche nello stile di vita su insulino-resistenza, livelli sierici di ALT e calo ponderale. Al termine dello studio, durato dodici mesi, i genitori/tutori legali dei pazienti arruolati sono stati informati sui risultati ottenuti e sul trattamento ricevuto dal bambino ed è stato chiesto loro di continuare lo studio per altri dodici mesi, al termine dei quali avrebbero effettuato una biopsia epatica di controllo. Cinquantatré bambini/adolescenti di età compresa tra i 5,7 e i 18,8 anni hanno partecipato allo studio, che non ha evidenziato differenze statisticamente significative in termini di miglioramento di quadro istologico, sensibilità insulinica, perdita di peso corporeo, assetto lipidico e livelli di transaminasi tra i 2 gruppi [15].

Il trial randomizzato in doppio cieco di Lavine e colleghi ha confrontato l'efficacia della terapia con vitamina E o metformina rispetto a un terzo gruppo di pazienti pediatriche in terapia con placebo; ambedue i preparati, di norma utilizzati nella steatoepatite (NASH) dell'adulto,

non hanno prodotto effetti sui livelli sierici di ALT, indicato come outcome primario, mentre alla biopsia di follow-up è emersa una differenza statisticamente significativa, per il gruppo trattato con vitamina E, nella riduzione del quadro di NASH o borderline NASH ( $p = 0,006$ ; vit E: 25 pz (58%), 95% CI 42-73; vs Metformina: 16 pz (28%); 95% CI 15-45) [16]. Un simile intervento in un trial open-label ha confrontato l'utilizzo della metformina per due anni in un gruppo di bambini italiani associato a counseling sugli stili di vita; il confronto con un gruppo similare ma senza intervento farmacologico non ha portato a differenze apprezzabili all'ecostruttura epatica, ai valori di transaminasi o alla resistenza all'insulina [17].

Due studi hanno valutato l'attività fisica nel miglioramento della steatosi epatica: quello di Lee e colleghi e quello di De Piano e colleghi. Il trial condotto a Pittsburgh da Lee (USA) ha reclutato 45 pazienti maschi di età 12-18 anni con BMI  $> 95^{\circ}$  divisi in tre gruppi: un gruppo (16 pazienti) che effettuava esercizio fisico aerobico (TA), 1 h 3 v/sett, un secondo gruppo (16 pazienti) con esercizio fisico di resistenza (TR) e un gruppo di controllo (13 pazienti) [18]. L'intervento di De Piano effettuato in un contesto universitario di San Paolo (Brasile) ha randomizzato 28 bambini obesi con NAFLD, diagnosticata tramite ecografia, in due gruppi: un gruppo (14 pazienti) è stato sottoposto a training aerobico (TA), 1 h 3 v/sett e il secondo (14 pazienti) a training misto aerobico e di resistenza (TAR), 1 h 3 v/sett [19]. Nel trial statunitense i due gruppi che hanno svolto attività motoria sono andati incontro a una riduzione del grasso intradominale e di lipidi intraepatici rispetto al gruppo di controllo ( $p < 0,05$ ); tuttavia solo il gruppo TR migliorava significativamente in quanto a sensibilità all'insulina in confronto al gruppo di controllo ( $0,8 \pm 0,2$  ml/kg/min per mU/ml;  $p = 0,009$ ). Nello studio brasiliano i pazienti che seguivano TAR presentavano alla fine del follow-up valori di insulina, ALT e colesterolo LDL più bassi, e un miglioramento della resistenza all'insulina rispetto al gruppo di sola attività aerobica ( $p < 0,05$ ); il calo di peso nel gruppo TA e TAR era rispettivamente di  $-10,86 \pm 8,17$  (BMI  $-3,72 \pm 2,77$ ) e  $-14,45 \pm 7,95$  (BMI  $-5,44 \pm 2,95$ ). I valori di adiponectina e leptina erano ridotti solo nel gruppo

TABELLA 2: CARATTERISTICHE DEI TRIALS RANDOMIZZATI CONTROLLATI DI INTERVENTO SU NAFLD IN PEDIATRIA INCLUSI NELLO SCENARIO

Articolo	Tipo di studio	Popolazione	Intervento	Tempo dell'intervento	Obiettivi	Principali risultati
Nobili V <i>Aliment Pharmacol Ther</i> 2006;24:1553-61	RCT doppio cieco vs placebo	90b (3-18 aa) con NAFLD (biopsia)	1° Vit. E (600 UI/die) 2° Vit. C (500 mg/die) 3° Dieta bilanciata ed esercizio fisico	12 mesi	Riduzione ALT calo ponderale insulino-resistenza	Nessun miglioramento aggiuntivo rispetto a quello dato dalle sole modifiche dello stile di vita (dieta + esercizio fisico)
Nobili V <i>Clin Ther</i> 2008;30:1168-76	Trial controllato open-label	57b (9-18 aa) con NAFLD (biopsia)	1° metformina 1,5 g/die + dieta bilanciata e esercizio fisico; 2° dieta bilanciata ed esercizio fisico	24 mesi	Riduzione ALT insulino-resistenza miglioramento NAFLD (ecografia/biopsia epatica)	Nessun miglioramento aggiuntivo della metformina rispetto a quello dato dalle sole modific. dello stile di vita (dieta + esercizio fisico)
Lavine JE <i>JAMA</i> 2011; 305(16):1659-68	RCT doppio cieco controllato con placebo multicentrico	173b (8-17 aa) con NAFLD (biopsia)	1° Vit. E (800 UI/die) 2° Metformina (1 g/die) 3° placebo	96 settimane	Riduzione ALT miglioramento NAFLD risoluzione NASH	Nessuna efficacia rispetto al placebo su ALT e NAFLD; riduzione NASH (p = 0,006) con la Vit. E
Nobili V <i>Arch Dis Child</i> 2011; 96(4):350-3	RCT doppio cieco vs placebo	60b (6-16 aa) con NAFLD (biopsia)	1° DHA 250 mg/die 2° DHA 500 mg/die 3° placebo	6 mesi	Lipidi intraepatici (ecografia); sensibilità all'insulina, ALT, BMI	Riduzione lipidi intraepatici, miglioramento sensibilità insulinica nei gruppi DHA rispetto ai controlli; nessun effetto su ALT e BMI
Lee S <i>Diabetes</i> 2012;61(11): 2787-95	Trial clinico randomizzato a tre gruppi	45b maschi (12-18 aa) obesi	1° training aerobico (AT) 2° training di resist. (RT) 3° controllo	3 mesi	Glicemia, insulina, insulino-resistenza, grasso viscerale, lipidi intraepatici	Grasso viscerale e lipidi intraepatici ridotti nel gruppo AT e RT rispetto ai controlli; la sensibilità all'insulina migliorata solo nel gruppo RT
de Piano A <i>Eur J Gastroenterol Hepatol</i> 2012;24(11):1313-24	Trial clinico randomizzato a due gruppi	28b obesi (15-19 aa) con NAFLD (ecografia)	1° training aerobico (AT) 2° training aerobico e di resistenza (ATR)	un anno	BMI, glicemia, insulino-resistenza, ALT, adiponectina, grasso sottocutaneo e viscerale	Riduzione insulina, resistenza insulina, ALT grasso sottocutaneo ridotto nel gruppo ATR rispetto al gruppo AT
<b>Articoli che pubblicano risultati di ulteriore follow-up di trials originali</b>						
Nobili V <i>Hepatology</i> 2008;48(1):119-28	RCT open-label	53b (5,7-18,8 aa) con NAFLD (biopsia)	1° Vit. E (600 UI/die) 2° Vit. C (500 mg/die) 3° dieta bilanciata ed esercizio fisico	24 mesi	Cambiamenti istol. (biopsia); ALT, peso corporeo, sensibilità all'insulina	Nessun miglioramento aggiuntivo rispetto a quello dato dalle sole modifiche dello stile di vita (dieta + es. fisico)
Nobili V <i>Nutrition, Metabolism &amp; Cardiovascular Disease</i> 2013; 23:1066-70	RCT doppio cieco vs placebo	60b con NAFLD (biopsia)	1° DHA 250mg/die 2° DHA 500mg/die 3° placebo	24 mesi	Lipidi intraepatici (ecografia); sensibilità all'insulina ALT, BMI, trigliceridi	Riduz. lipidi intraepatici, miglioramento sensibilità insulinica, riduzione dei livelli di ALT e trigliceridi nei gruppi DHA rispetto ai controlli, nessun effetto su BMI

TAR in modo statisticamente significativo (p < 0,05).

Vi è un unico studio condotto in età pediatrica nei pazienti con NAFLD che stu-

dia l'efficacia della terapia con DHA. Questo studio italiano, coordinato da V. Nobili, ha randomizzato sessanta bambini in tre gruppi proponendo un tratta-

mento con DHA 250 mg/die (20 pazienti), 500 mg/die (20 pazienti) e placebo (20 pazienti) [20]. A distanza di sei mesi la probabilità di una steatosi epatica se-

vera valutata tramite ecografia è risultata più bassa nei bambini trattati con DHA al dosaggio di 250 o 500 mg/die (OR = 0,01, 0,002 - 0,11;  $p < 0,001$ ) rispetto al placebo senza essere presenti differenze statisticamente significative tra i due gruppi di intervento ( $p = 0,4$ ). Il trattamento con DHA non influiva su ALT e BMI. Lo studio è stato successivamente protratto per altri diciotto mesi, per un totale di ventiquattro mesi complessivi; l'ulteriore follow-up a dodici, diciotto e ventiquattro mesi di trattamento ha confermato i dati precedentemente ottenuti soprattutto sulla steatosi epatica (OR  $< 0,02$ ;  $p < 0,05$ ), confermando l'assenza di differenze tra i due regimi terapeutici ( $p > 0,05$ ) [21].

## Le conclusioni

Nell'unico trial clinico randomizzato controllato presente in letteratura e condotto in età pediatrica sull'utilizzo del DHA nel trattamento della NAFLD, questo farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre la ipercogenicità epatica già dopo sei mesi di terapia al dosaggio di 250 o 500 mg/die in un RCT in doppio cieco, in assenza di differenze statisticamente significative per i due differenti dosaggi utilizzati. L'intervento farmacologico dev'essere associato a un cambiamento dello stile di vita e a un aumento dell'attività motoria per ridurre la massa grassa e il BMI. Altri interventi farmacologici per mezzo di vitamina E, vitamina C o metformina non hanno presentato efficacia superiore al placebo nei pazienti pediatrici con NAFLD.

Viene confermata alla mamma la correttezza della terapia proposta e viene dedicata la maggior parte del tempo, in occa-

sione del colloquio, alla discussione sulle possibilità che i genitori hanno per favorire l'attività motoria di Gino e per modificare le abitudini alimentari e di movimento di tutta la famiglia. ♦

## Bibliografia

- [1] Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118(4):1388-93.
- [2] Reilly JJ. Obesity in childhood and adolescence: evidence based clinical and public health perspectives. *Postgrad Med J* 2006;82(969):429-37.
- [3] Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A "growing" problem? *J Hepatol* 2007;46(6):1133-42.
- [4] Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43(8):617-49. doi: 10.3109/07853890.2010.518623.
- [5] Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, et al. (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Elsevier Saunders, 2011.
- [6] Sartorio A, Del Col A, Agosti F, et al. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Eur J Clin Nutr* 2007;61(7):877-83.
- [7] Nobili V, Parkes J, Bottazzo G, et al. Performance of ELF Serum Markers in Predicting Fibrosis Stage in Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2009;136(1):160-7. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.013.
- [8] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2012;142(7):1592-609. doi: 10.1053/j.gastro.2012.04.001.
- [9] Nobili V, Bedogni G, Berni Canani R, et al. The potential role of fatty liver in paediatric metabolic syndrome: a distinct phenotype with high metabolic risk? *Pediatr Obes* 2012;7(6):e75-80. doi: 10.1111/j.2047-6310.2012.00089.x.
- [10] Alisi A, Carpino G, Nobili V. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29(3):279-84. doi: 10.1097/MOG.0b013e32835ff95e.
- [11] Pacifico L, Di Martino M, De Merulis A, et al. Left ventricular dysfunction in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;59(2):461-70. doi: 10.1002/hep.26610.
- [12] Feldstein AE, Charatcharoenwittaya 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(11):1538-44. doi: 10.1136/gut.2008.171280.
- [13] Flachs P, Rossmeisl M, Bryhn M, Kopecky J. Cellular and molecular effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on adipose tissue biology and metabolism. *Clin Sci* 2009;116(1):1-16. doi: 10.1042/CS20070456.
- [14] Nobili V, Manco M, Devito R, et al. Effect of vitamin E on aminotransferase levels and insulin resistance in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(11-12):1553-61.
- [15] Nobili V, Manco M, Devito R, et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008;48(1):1199-28.
- [16] Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. 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(16):1659-68. doi: 10.1001/jama.2011.520.
- [17] 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(6):1168-76.
- [18] Lee S, Bacha F, Hannon T, et al. Effects of aerobic versus resistance exercise without caloric restriction on abdominal fat, intrahepatic lipid, and insulin sensitivity in obese adolescent boys: a randomized, controlled trial. *Diabetes* 2012;61(11):2787-95. doi: 10.2337/db12-0214.
- [19] de Piano A, de Mello MT, Sanches Pde L, et al. Long-term effects of aerobic plus resistance training on the adipokines and neuropeptides in nonalcoholic fatty liver disease obese adolescents. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(11):1313-24.
- [20] 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 randomised controlled clinical trial. *Arch Dis Child* 2011;96(4):350-3. doi: 10.1136/adc.2010.192401.
- [21] Nobili V, Alisi A, Della Corte C, et al. Docosahexaenoic acid for the treatment of fatty liver disease: randomised controlled trial in children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23(11):1066-70. doi: 10.1016/j.numecd.2012.10.010.

## ERRATA CORRIGE

Nell'articolo di E. Valletta e M. Gangemi a p. 21 del numero 1 di *Quaderni acp*, nella **tabella 1**, vi sono errori nella indicazione dei bacini di utenza della NPI. I valori corretti sono indicati in rosso. Ci scusiamo molto con gli Autori e con i lettori.

**TABELLA 1: BACINO DI UTENZA PER MOTIVARE UN'UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA, PER ALCUNE DISCIPLINE PEDIATRICHE, SECONDO IL REGOLAMENTO ALLEGATO ALLA LEGGE 7 AGOSTO 2012, N. 135**

	Bacino minimo (milioni di abitanti)	Bacino massimo (milioni di abitanti)
Cardiochirurgia pediatrica	4	6
Chirurgia pediatrica	1,5	2,5
NPI ospedaliera	2	4
NPI territoriale	0,3	0,8
Pediatria	0,15	0,3
...	...	...