

11253  
4

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
MÉXICO**

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MEDICO  
NACIONAL SIGLO XXI  
I.M.S.S.

PALABRAS CLAVE: ESTADO HEPATITIS NO ALCOHÓLICAS  
OBESIDAD SOBREPESO, DIABETES MELLITUS TIPO 2

EVALUACIÓN DE PRUEBAS DE FUNCION HEPÁTICA Y  
OTRAS VARIABLES METABÓLICAS EN PREPÚBERES  
CON SOBREPESO Y OBESIDAD

**T E S I S D E P O S G R A D O**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**SUBESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA**

P R E S E N T A :  
**DRA. MARIA TERESA RAMÍREZ SANTA MARIA**

2003

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**

**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

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

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

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

## RESUMEN

**INTRODUCCION:** La obesidad, diabetes tipo 2 y la dislipidemia son las principales condiciones asociadas o predisponentes para el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica (EHGNA). El diagnóstico se apoya con elevación de transaminasas con un patrón característico de alanina aminotransferasa (ALT) mayor a aspartato aminotransferasa (AST):  $ALT/AST > 1$ .

Se desconoce si la magnitud de alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina y la hiperlipidemia son determinantes para su desarrollo en los niños obesos. Estudios en población pediátrica reportan una prevalencia aproximada del 2.6% de niños con peso normal y de 22.5% a 52.8% en niños obesos.

**OBJETIVO:** Conocer la frecuencia de alteraciones en las pruebas de función hepática, perfil de lípidos, glucosa e insulina en niños prepúberes con sobrepeso y obesidad.

**MATERIAL Y METODOS:** Se incluyeron a niños prepúberes con sobrepeso, obesidad y un grupo con peso normal. Se realizó historia clínica, antecedente de diabetes mellitus, de hipertensión arterial sistémica, práctica de ejercicio, edad, sexo, somatometría. Se identificó sobrepeso y obesidad de acuerdo con la definición internacional de obesidad y sobrepeso de la National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000). Se determinó perfil de lípidos, glucosa, insulina y pruebas de función hepática.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 158 niños con edad de  $9.79 \pm 1.07$  años, talla de  $138.9 \pm 14.38$  cms, peso  $51.12 \pm 11.65$  kg e IMC  $25.87 \pm 3$ , PIMC > 85 = 47 niños, PIMC > 95 = 30 niños y PIMC 50 = 71 niños. Perímetro de cintura de  $83.6 \pm 9.1$ , con cifras de tensión arterial de  $97 \pm 6/66 \pm 6$  mmHg. Once niños (12.6%) presentaron  $ALT/AST > 1$ . Las cifras de ALT y AST fueron  $80.6 \pm 15.8$  mg/dl y  $65 \pm 18.3$  mg/dl respectivamente. Los niveles de glucosa  $80.3 \pm 14.3$  mg/dl, insulina  $56 \pm 36.5$  con HOMA-IR de  $11 \pm 6.9$ , Colesterol de  $182.6 \pm 42.4$ , triglicéridos  $133.3 \pm 60.1$  mg/dl, HDL-C  $43.6 \pm 6.8$  mg/dl, VLDL-C  $26.6 \pm 12$  mg/dl, LDL-C  $112.3 \pm 45.5$  mg/dl, No HDL-C  $139.0 \pm 47.2$  mg/dl.

**CONCLUSIONES:** La frecuencia de alteraciones de las PFH es similar a la reportada en otras partes del mundo y el perfil de las transaminasas sugiere la presencia de esteatohepatitis, sin embargo no se encontraron diferencias en las variables metabólicas estudiadas entre niños con sobrepeso y/o obesidad.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ***ABSTRACT***

***Introduction: Obesity, type 2 diabetes and some dyslipidemias are frequently associated to Non-alcoholic steatohepatitis (NASH). NASH is the most common chronic liver disease in adults. Its diagnosis is based on increased concentrations of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) being the former higher. Data about prevalence among children is lacking in México.***

***Objective: To assess the frequency of increased concentrations of AST and ALT in prepuberal children with excess body weight.***

***Material and methods: Children aged 6-11 from an elementary school, located in a middle income area in México City were included. Children with either obesity or overweight and body weight normal were included. The evaluation included a medical history, anthropometric measurements and blood sample was drawn after a 9-12 hours fasting.***

***An ALT/AST ratio > 1 was considered as a marker of NASH.***

***Results: Overweight was found in 47 cases (54%), the remaining cases were obese. The mean age was  $9.8 \pm 1.07$  years. Their body mass index was  $25.8 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup>. The waist circumference was  $83.6 \pm 9.1$  cm. Eleven cases (12.6%) had the clinical profile of NASH. In this subset of the population, the mean ALT and AST values were  $80.6 \pm 15.8$  and  $65 \pm 18$  U/l, respectively. They had increased insulin concentrations ( $56 \pm 36.5$  mU/ml) and high HOMA-IR scores ( $11 \pm 7$ ). Their mean lipid concentrations were: cholesterol  $182 \pm 42$  mg/dl, HDL-C  $43.6 \pm 6.8$  mg/dl, triglycerides  $133 \pm 60$  mg/dl and nonHDL-C  $139 \pm 47$  mg/dl. These values were not significantly different compared to the remaining cases.***

***Conclusions: The prevalence of an ALT/AST ratio > 1 (suggestive of the presence of NASH) in children with excess body weight is similar to that observed in other populations. In our population, the prevalence was 12.6%.***

## **INTRODUCCION**

*La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) es la causa de hepatopatía crónica más común en adultos, actualmente el diagnóstico para fines epidemiológicos se sustenta en la demostración de hipertransaminasemia con un patrón característico de alanina aminotransferasa (ALT) mayor a aspartato aminotransferasa (AST); ALT/AST>1'. La obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y la dislipidemia son las principales condiciones asociadas o predisponentes para su desarrollo tanto en niños como en adultos. La anormalidad metabólica primaria que provoca un acúmulo de lípidos en el hepatocito, es un prerequisito para EHGNA, se ha sugerido que podría estar relacionada con uno o varios de los mecanismos de captura, síntesis, degradación o secreción de los lípidos hepáticos como resultado de la resistencia a la insulina sin embargo se desconoce si la magnitud de alteraciones metabólicas como resistencia a la*

*insulina y la hiperlipidemia son determinantes para su desarrollo en los niños obesos<sup>2,3</sup>.*

*La información de EHGNA en niños es aún escasa; se reporta una prevalencia aproximada del 2.6% de niños con peso normal y de 22.5%-52.8% en niños obesos<sup>4-6</sup>. No existe información con respecto a la prevalencia en niños mexicanos, sin embargo se ha reportado un incremento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad de 5.4% a 20% así como de la diabetes mellitus tipo 2, la cual era poco común en niños hasta antes de 1990 y actualmente representa entre el 8% y el 45% de los casos de diabetes mellitus en niños afro-americanos, hispanos y nativo-americanos, residentes en Estados Unidos y Canadá.<sup>7-12</sup>*

*Aunque los pacientes con EHGNA suelen tener un curso benigno, se ha informado que el 27% de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica pueden progresar a fibrosis y un 19% a cirrosis, durante un seguimiento a 20 años por lo que se considera que el EHGNA como una de las principales causas de la cirrosis criptogénica<sup>13,14</sup>.*

*La importancia clínica de los ácidos dicarboxílicos es que son potencialmente citotóxicos, y pueden ser formados por la oxidación-ω microsomal; esta vía del metabolismo de ácidos grasos está estrechamente relacionada a la beta-oxidación mitocondrial y la beta-oxidación peroxisomal<sup>15,16</sup>.*

*La deficiencia de enzimas para la beta-oxidación peroxosomal ha sido reconocida como una causa importante de esteatosis microvesicular y de esteatohepatitis; la deficiencia de acil-coenzima A oxidasa interrumpe la oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga y de los ácidos dicarboxílicos, provocando una esteatosis microvesicular y esteatohepatitis; la pérdida de estas enzimas también causan una hiperactivación sostenida de PPAR-alfa (peroxime-proliferation-activated receptor-alfa) provocando una regulación negativa en la transcripción de PPAR-alfa genéticamente regulado. El PPAR-alfa ha sido implicado en la promoción de síntesis hepática de la proteína-2 no acoplada, la cual se expresa en el hígado de los pacientes con HGNA. A pesar de que los síntomas de hepatopatía, raramente se presentan en*

*pacientes con hígado graso quienes son obesos, tienen diabetes o hiperlipidemia, el hígado esteatótico puede ser vulnerable a lesiones futuras cuando es expuesto a otras agresiones; esto da la idea de que la progresión de la esteatosis a una fibrosis avanzada es el resultado de dos eventos distintos, el primero: la resistencia a la insulina provoca la acumulación de grasa dentro de los hepatocitos y el segundo que las especies de oxígeno reactivo mitocondriales causan una peroxidación lipídica, inducción de citocinas y de ligandinas Fas.<sup>17-21</sup>*

*El diagnóstico de EHGNA generalmente se sospecha en personas asintomáticas con elevación de aminotransferasas, hallazgos radiológicos de hígado graso, o una hepatomegalia persistente inexplicable. El diagnóstico clínico y las pruebas de función hepática (PFH) tienen un pobre valor predictivo con respecto al daño histológico. Los estudios de imagen, ayudan cuando se observa infiltración grasa del hígado, pero la severidad del daño hepático solo puede ser confirmada con la biopsia hepática.<sup>22-25</sup>*

*El diagnóstico del EHGNA requiere la exclusión de causas virales, autoinmunes, factores hereditarios o metabólicos, medicamentos o toxinas y abuso de alcohol como causa de enfermedad hepática.*

*Basados en el hecho de que la pérdida de peso puede empeorar el EHGNA, una alternativa razonable es el uso de medicamentos que pueden directamente reducir la severidad del daño hepático independientemente de la pérdida de peso. Se han utilizado: ácido ursodeoxicólico (AUDC), betaine, vitamina E, troglitazona, rosiglitazona y metformina. La metformina reduce las concentraciones de glucosa al disminuir la producción hepática de glucosa. Algunos estudios sugieren que además disminuye la resistencia a la insulina en músculo y tejido adiposo. Recientemente se ha reportado el empleo de metformina en pacientes no diabéticos con EHGNA, mostrando una reducción significativa en los niveles séricos de aminotransferasas, el volumen hepático y la sensibilidad a la insulina.<sup>26,29</sup>*

*No existe información con respecto a la prevalencia de EHGNA en niños mexicanos, por lo que nuestro objetivo fue conocer la frecuencia de alteraciones en las pruebas de función hepática, perfil de lípidos, glucosa e insulina en niños prepúberes con sobrepeso y obesidad.*

En la actualidad se ha observado una tendencia mundial hacia la obesidad, tanto en países desarrollados como en países en desarrollo. La obesidad es un problema de salud pública que ha adquirido proporciones epidémicas en los últimos años. Se han sugerido numerosas causas para el aumento de la prevalencia de la obesidad, entre las cuales se incluyen factores genéticos, ambientales y conductuales. Los factores conductuales, tales como la ingesta excesiva de calorías y la falta de actividad física, son particularmente relevantes en el contexto de la obesidad infantil y juvenil.

La obesidad en niños y adolescentes es un problema de salud pública importante que puede tener consecuencias a largo plazo. Los niños obesos tienen un riesgo aumentado de desarrollar enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular. Además, la obesidad puede afectar negativamente la autoestima y el bienestar emocional de los niños y adolescentes.

En este trabajo se realizó una revisión sistemática de la literatura científica disponible sobre la prevalencia de la obesidad en niños y adolescentes en México. Se buscó información sobre la prevalencia de la obesidad en diferentes grupos etarios y sexos, así como sobre las estrategias y resultados de las intervenciones para prevenir y tratar la obesidad en niños y adolescentes.

Los resultados de la revisión sistemática indican que la prevalencia de la obesidad en niños y adolescentes en México es similar a la observada en otros países de América Latina y en países desarrollados. Sin embargo, existen diferencias significativas entre las distintas regiones y grupos demográficos. Por ejemplo, la prevalencia de la obesidad es más alta en niños y adolescentes de etnia hispana y en aquellos que viven en zonas rurales o de bajos recursos.

En general, los resultados de la revisión sistemática sugieren que la obesidad es un problema de salud pública importante en México, que requiere una respuesta integral y coordinada entre las autoridades sanitarias, las escuelas, las familias y las comunidades. Es necesario implementar estrategias efectivas para prevenir y tratar la obesidad en niños y adolescentes, y promover cambios en el entorno que favorezcan una alimentación saludable y una actividad física regular.

## **MATERIAL Y METODOS**

*Se incluyeron a prepúberes de 6 a 11 años de edad, de ambos sexos, alumnos de primero a cuarto año de la escuela “Benito Juárez” de la Secretaría de Educación Pública (SEP), del Distrito Federal que aceptaron participar previa invitación y de manera voluntaria. Se les realizó historia clínica completa, registrando antecedente de diabetes mellitus, de hipertensión arterial sistémica, práctica de ejercicio, edad, sexo, peso, talla e índice de masa corporal (IMC) y perímetro abdominal. Se realizó antropometría para identificar sobrepeso (percentila 85 a 95) y obesidad (por arriba de la percentila 95) de acuerdo con la definición internacional de obesidad y sobrepeso de la National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000)<sup>30</sup>. Se formaron 3 grupos el primero lo constituyeron los pacientes con sobrepeso, el segundo con obesidad y el tercero un grupo control sano; previo consentimiento informado tanto del*

*niño como de los padres y aprobación del Comité de Ética e Investigación del hospital. Se tomó una muestra de sangre de 5 ml para la determinación de perfil de lípidos, glucosa, insulina y pruebas de función hepática. La medición de glucemia se realizó por el método de glucosa-oxidasa. Insulina por radioinmunoanálisis. Colesterol total por métodos enzimáticos (colesterol oxidasa y colesterol esterasa por el método de trinder), HDL-colesterol por precipitación y en seguida medición por métodos enzimáticos, LDL-colesterol se calculó con la fórmula de Friedewald (LDL = Colesterol total – triglicéridos/5 + HDL-colesterol). Los valores de referencia utilizados para lípidos fueron los recomendados por el III Panel de Expertos en Colesterol (NCEP)<sup>31</sup>*

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** *Para la descripción de los grupos se utilizaron medidas de tendencia central, promedio, desviación estándar y sus correspondientes intervalos de confianza al 95% en tablas y gráficos.*

***Se compararon las variables de interés con ANOVA y se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$ .***

***Se utilizó para el análisis de los datos el paquete SPSS para Windows versión 10 SPSS Chicago Illinois.***

## **RESULTADOS**

**Se estudiaron 158 niños con edad de  $9.79 \pm 1.07$  años. De acuerdo a la distribución percentilar 47 niños (54%) presentaron sobrepeso (índice de masa corporal (IMC) por arriba de la percentila 85) y el 46% obesidad (40 niños) con un IMC por arriba de la percentila 95. Se incluyó como grupo control a 71 niños en la percentila 50. La talla promedio fue de  $138.9 \pm 14.38$  cms, y el peso de  $51.12 \pm 11.65$  kg e IMC  $25.87 \pm 3$ , el perímetro de cintura de  $83.6 \pm 9.1$ , con cifras de tensión arterial de  $97 \pm 6/66 \pm 6$  mmHg, la frecuencia cardiaca de  $72 \pm 6$  y la frecuencia respiratoria de  $22 \pm 1.7$  por minuto.**

**Once niños (12.6%) presentaron ALT/AST>1. Las cifras de ALT y AST fueron  $80.6 \pm 15.8$  mg/dl y  $65 \pm 18.3$  mg/dl respectivamente. Los niveles de glucosa de  $80.3 \pm 14.3$  mg/dl, insulina  $56 \pm 36.5$  con HOMA-IR de  $11 \pm 6.9$ , Colesterol total de  $182.6 \pm 42.4$ , triglicéridos  $133.3 \pm 60.1$  mg/dl, HDL-C  $43.6 \pm 6.8$  mg/dl, VLDL-C  $26.6 \pm 12$  mg/dl, LDL-C  $112.3 \pm 45.5$  mg/dl y No HDL-C  $139.0 \pm 47.2$  mg/dl. Al**

*comparar pacientes con y sin alteración de las PFH no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de glucosa, insulina y perfil de lípidos, sin embargo alcanzaron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon con el grupo de peso normal.*

**TABLA 1**  
**CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS NIÑOS PREPUBERES**

	Con EHGNA IMC P>85	Sin EHGNA IMC P>85	Control sano IMC P50
n=	11	76	71
Edad(años)	8.81±1.11	9.44±0.99	8.64±1.15
Genero (M/F)	8/3	46/30	39/32
Peso(kg)	52.365±11.6	49.8±11.9	29.39±6.39*
Talla (cm)	139.8±11.6	138.1±17.1	129.03±8.5*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.5±2.6	25.2±3.6	17.48±2.35*
Perímetro de cintura (cm)	83.9±9.2	83.4±9.15	61.42±7.01*

Los datos se muestran como promedio ± desviación estándar

\*P<0.005 comparado con el grupo control sano.

**TABLA 2**  
**CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS DE LOS NIÑOS PREPUBERES**

	Con EHGNA	Sin EHGNA	Control sano
Insulina ( $\mu$ U/dl)	56.0 $\pm$ 36.5	43.5 $\pm$ 24.0	24.6 $\pm$ 13.1*
Glucosa(mg/dl)	80.3 $\pm$ 14.3	79.9 $\pm$ 11.2	84.66 $\pm$ 6.0
HOMA-IR	11.0 $\pm$ 6.8	8.6 $\pm$ 4.9	6.4 $\pm$ 3.6*
Colesterol (mg/dl)	182.6 $\pm$ 42.4	180.2 $\pm$ 32.0	151.72 $\pm$ 27.9*
Triglicéridos (mg/dl)	133.8 $\pm$ 60.1	134.5 $\pm$ 77.0	85.30 $\pm$ 33.7*
HDL-C (mg/dl)	43.6 $\pm$ 7.0	43.4 $\pm$ 7.3	46.5 $\pm$ 9.5
LDL-C (mg/dl)	112.3 $\pm$ 45.6	109.8 $\pm$ 34.2	88.20 $\pm$ 31.5*
VLDL-C (mg/dl)	26.7 $\pm$ 12.0	26.9 $\pm$ 15.4	17.19 $\pm$ 6.7*
No HDL-C (mg/dl)	139.0 $\pm$ 47.2	136.7 $\pm$ 34.6	105.22 $\pm$ 13*
AST (U/L)	65.0 $\pm$ 18.3	38.6 $\pm$ 22.2	32.08 $\pm$ 14.8*
ALT (U/L)	80.63 $\pm$ 15.8	39.8 $\pm$ 9.8	37.37 $\pm$ 22.3*

Los datos se muestran como promedio  $\pm$  desviación estándar

\*p<0.05 comparado con niños con y sin EHGNA

## **DISCUSION**

*La presencia de enfermedad de hígado graso es una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con obesidad asociada a diabetes tipo 2. La asociación entre esteatosis hepática y resistencia a la insulina están involucradas en la patogénesis de obesidad relacionada a enfermedad por hígado graso. Este estudio demuestra que la obesidad y el sobrepeso se asocian a elevación de las enzimas hepáticas en niños prepúberes. Se encontró que el 12.6% de los niños prepúberes con obesidad y sobrepeso presentan hipertransaminasemia similar a lo reportado por otros autores<sup>32-34</sup>. Varios estudios han demostrado una relación consistente entre EHGNA, obesidad y diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemia a expensas de triglicéridos elevados, condiciones que forman parte del síndrome de resistencia a la insulina y comparten potencialmente una patogénesis similar subyacente<sup>35-38</sup>. En el adulto la cirrosis hepática es 6 veces mas prevalente en individuos obesos que en la población general; la obesidad es una factor de*

*riesgo independiente para la severidad de la fibrosis en EHGNA, en la enfermedad hepática inducida por alcohol y otras hepatopatías crónicas<sup>39</sup>. Se ha evaluado la prevalencia del síndrome de resistencia a la insulina o síndrome metabólico en base a 3 o más criterios de 5 definidos por los Institutos Nacionales de Salud en Estados Unidos (circunferencia de la cintura, glucosa, niveles de lipoproteínas de alta densidad (colesterol-HDL), triglicéridos y tensión arterial) en pacientes con EHGNA sin diabetes<sup>40</sup>. En este estudio se asocio la presencia de obesidad con EHGNA en 12.6% de los niños con sobrepeso y/o obesidad, sin embargo el perfil de lípidos se encontró dentro de los parámetros considerados como normales de acuerdo al consenso del panel de expertos en colesterol con relación a la edad de los niños. Por otro lado el perímetro abdominal, componente del síndrome metabólico, se encontró por arriba de la percentila 85 de acuerdo a la edad y sexo<sup>41</sup> de los niños con obesidad y/ sobrepeso (12.6%) con EHGNA vs. 87.3% con obesidad y/ sobrepeso sin EHGNA, cuando se comparan con niños de peso normal (p<*

*0.0001). Probablemente el acumulo de grasa abdominal reflejado por el perimetro abdominal sea secundario a la presencia de resistencia a la insulina evaluada a través del HOMA-IR elevado en los niños con sobrepeso y obesidad, como se muestra en la tabla 2, lo cual apoya la participación del tejido graso en el desarrollo de la EHGNA<sup>42-44</sup>. Se ha reportado que la modificación en el estilo de vida con dieta, ejercicio y fármaco en los adultos disminuye la presencia de EHGNA, sin embargo son escasos los estudios en niños, que predigan la progresión de la enfermedad en pacientes con EHGNA, se requieren estudios de validación prospectivos de la historia natural de la EHGNA con toma de biopsias secuenciales y colección de datos clínicos longitudinales en aquellos niños con hipertransaminasemia persistente por más de 6 meses de diagnóstico sin respuesta al manejo<sup>45</sup>. Se han encontrado evidencias de que pueden existir alteraciones histológicas en pacientes con obesidad aun con pruebas de funcionamiento hepático normales por lo que se siguen intentando nuevas maneras de evaluar a estos pacientes de forma*

*no invasiva<sup>46</sup> sin embargo hasta el momento actual solo la histología puede establecer el diagnóstico de EHGNA grado de severidad, determinar el pronóstico y ser una guía de tratamiento.*

## **CONCLUSIONES**

*La frecuencia de alteraciones de las PFH es similar a la reportada en otras partes del mundo y el perfil de las transaminasas sugiere la presencia de esteatohepatitis, sin embargo no se encontraron diferencias en las variables metabólicas estudiadas entre niños con sobrepeso y/o obesidad. Este estudio apoya que la obesidad, es una condición asociada o un factor predisponente para el desarrollo de EHGNA; por lo anterior es imprescindible llevar a cabo las medidas de prevención y/o el manejo apropiado de estas condiciones para mejorar o disminuir la enfermedad hepática así como los estudios de seguimiento a largo plazo.*

## Bibliografia

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Non-alcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980; 55:434-48
2. Rashid M, Roberts EA. Nonalcoholic Steatohepatitis in Children. JPGN 2000; 30:48-53
3. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, Standford D, Khoury PR, Zeitler P. 1996. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. J Pediatr. 128, 608-615.
4. Ballentani S. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in north Italy. Ann Intern Med 2000; 132:112-117
5. Fong DG, Nehra V, Lindor K, et al. Metabolic and nutricional considerations in nonalcoholic fatty liver. Hepatology 2000;32: 3-10
6. Wolf AD, Lavin JF. Hepatomegaly in neonates and children. Pediatr Rev 2000; 21:303-310
7. Dabelea D, Pettitt DJ, Jones KL Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents: an emerging problem. Endocrinol Metab Clin North Am; 28: 709-29.
8. Pohl JH, Greer JA, Hasan KS. Type 2 diabetes mellitus in children. Endocr Pract. 1998;4:413-416.
9. Fagot-Compagna A, petit DJ, Engelgaau MM, et al. Type 2 diabetes among North American children and adolescents. An epidemiological review and public health prospective. J Pediatr. 2000;136:664-672
10. Glaser NS. Non-insulin dependent diabetes mellitus in child-hood and adolescence. Pediatr Clin North Am. 1997;44:307-337.
11. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter NE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. Diabetes Care. 1999; 22: 345-54.
12. kitagawa T, Owada M, Urakami T, Tajima N. 1994. Epidemiology of type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Japanese children. Diabet Res Clin Pract. 24 (suppl.), S7-S13)
13. Angulo P, et al. Independent predictors of liver fibrosis en patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 1999; 30: 1356-62.
14. Brunt EM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol 1999; 94:22467-74.Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med 2002; 346:1221-1231.
15. Sanyal AJ, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology 2001; 1183-1192.
16. Lavine JE. Relative antioxidant deficiency in obese children: A weighty contributor to morbidity? J Pediatr 1999;134:132-133
17. Petersen KF, Oral EA, Dufour S al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lypodistrophy. J Clin Invest 2002;109: 1345-50.
18. Chitturi S el at. NASH and Insulin Resistence: Insulin Hypersecretion and Specific Association with the Insulin Resistance Syndrome. Hepatology 2002;35:373-379
19. Pagano G el al. Nonalcoholic Steatohepatitis, Insulin Resistance, and Metabolic Syndrome: Further Evidence for an Etiologic Association. Hepatology 2002;35:367-372

20. Comert B, et al. *Insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis*. *Dig Liver Dis* 2001;33:353-358
21. Marchesini G et al . *Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Feature of Metabolic Syndrome*. *Diabetes* 2001;50:1844-1850
22. Joseph AE, et al. *Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease*. *Clin Radiol* 1991; 43: 26-31.Caldwell SH, et al. *Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease*. *Hepatology* 1999; 29: 664-9.
23. Yajima Y, et al. *Ultrasonographical diagnosis of fatty liver: significance of the liver-kidney contrast*. *Tohoku J Exp Med* 1983; 139: 43-50. Abstract.
24. Ricci C, et al. *Noninvasive in vivo quantitative assessment of fat content in human liver*. *J Hepatol*. 1997; 27:108-113.
25. Saadeh S, et al. *The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease* *Gastroenterology* 2002; 123: 745-750.
26. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nature* 2000; 6 (8): 998-1003.
27. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchiona N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 15 :358:893.
28. WHO report 1999 Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nature* 2000; 6 (8): 998-1003.
29. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchiona N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 15 :358:893.
30. National Center for Health Statistics. *National Health and Nutrition Examination Survey, CDC Growth Charts: Body Mass Index for Age*. United States2000. <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
31. American Medical Association. *Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)*. *J Am Med Assoc* 2001;285:2486-2497.
32. Strauss R, Barlow SE, Dietz WH. *Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents*. *J Pediatr* 2000; 136:727-733
33. Clark JM, et al. *Nonalcoholic fatty liver disease: the most common cause of abnormal liver enzymes in the U.S. population*. *Gastroenterology* 2001; 120: Suppl: A-65. Abstract
34. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, Fujimoto E, Miyagawa S, Ichiro Abe, Kusano Y. *Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity*. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-9
35. Chitur S,George J. *Interaction of iron, insulin resistance, and metabolic steatohepatitis*. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003;5(1):18-25
36. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. *Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome*. *Hepatology* 2003 ;38(2) :536

37. Chalasani N, Deeg MA, Persohn S, Crabb DW. Metabolic and anthropometric evaluation of insulin resistance in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98(8):1849-1855
38. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE, Koruk M Savas MC, Yilmaz O, Taysi S, Karakok M, Gundogdu C, Yilmaz A. Serum lipids, lipoproteins levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003;37(2):177-182
39. Johnson, MD, F.A.C.G. World literature review. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (2): 495-500.
40. AACEE. Metabolic Syndrome. *Endocrine Practice* 2003;9:237-252
41. Gómez-Díaz RA, Martínez-Hernández AJ, Herrera Márquez JR, Barrón-Uribe C, Jiménez Villaruel M, Wacher Rodarte N, et al. Percentile Distribution of the Waist Circumference in Mexican Preadolescents. *Enviado a publicación.*
42. Huang TTK, Johnson MS, Goran MI. Development of Prediction Equation for Insulin Sensibility From Anthropometry and Fasting Insulin in Prepubertal and Early Pubertal Children. *Diabetes Care* 2002;25:1203-1210
43. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere M et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57-63
44. mari A, Pacini G, Mrphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2001;24:539-548.
45. Van Ness MM, et al. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes. *Ann Int Med* 1989; 111:473-8.
46. Siegelman ES, Rosen MA. Imaging of hepatic steatosis. *Sem Liv Dis* 2001;21(1):71-80

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN