

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ

“INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD POR HIGADO GRASO EN EL
ADOLESCENTE OBESO EN EL HOSPITAL FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MEDICO ESPECIALISTA

EN PEDIATRÍA PRESENTA:

DRA. MARISOL VALDÉS ALARCÓN

MEXICO D. F. A 10 DE AGOSTO DEL 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DRA ARACELI FLORES GARCIA

ASESORA DE TESIS

DR OMAR AVILA MARIÑO

COORDINADOR DEL SERVICIO DE PEDIATRIA

DR. WILFREDO JIMÉNEZ HERNÁNDEZ

COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

NUMERO DE FOLIO: 315.2007

AGRADECIMIENTOS

A MI FAMILIA QUE ME AYUDO EN TODO MOMENTO
CON AMOR Y PACIENCIA A CUMPLIR MIS METAS

A MIS MAESTRO DEL CURSO POR SU ENSEÑANZA
DEDICACION Y PACIENCIA

CON MUCHO CARIÑO UN AGRADECIMIENTO MUY GRANDE
A LA DOCTORA FLORES QUIEN DEDICO SU TIEMPO
A NUESTRA DOCENCIA DURANTE EL CURSO

A MIS AMADOS PACIENTES GRACIAS POR BRINDARME
LA OPORTUNIDAD DE APRENDER DE USTEDES.

INDICE

RESUMEN_____	1
ANTECEDENTES_____	3
OBJETIVOS_____	9
JUSTIFICACION_____	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA_____	11
MATERIAL Y METODOS_____	12
RESULTADOS_____	15
DISCUSIÓN_____	20
CONCLUSIONES_____	22
BIBLIOGRAFIA_____	23

RESUMEN

La obesidad ha adquirido proporciones epidémicas en los últimos años, incrementado la aparición de enfermedades crónicas degenerativas. Se le relaciona directamente con la Diabetes Mellitus y Enfermedad Miocárdica Isquémica, que están en las primeras causas de morbilidad y mortalidad en nuestro país en la población de adultos. En la última década el incremento desmesurado de la obesidad infantil asociado a las dietas hipercalóricas, abundantes en grasas y sedentarismo han generado el incremento en la aparición de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, que incrementan la morbilidad y mortalidad cardiovascular, y según estudios recientes la aparición de un mayor porcentaje de cirrosis hepática de etiología criptogénica. Se identifica a la Esteatohepatitis como el principal factor de riesgo para desarrollar Cirrosis Hepática (criptogénica) y carcinoma hepatocelular. En la literatura médica hay pocos estudios sobre la esteatohepatitis en el paciente obeso por lo que es necesario generar un mayor conocimiento de esta enfermedad con la finalidad de crear medidas encaminadas a disminuir los factores de riesgo para su presentación.

El presente trabajo es un estudio observacional, transversal y longitudinal en la población pediátrica de 4 a 17 años con obesidad y síndrome metabólico en la consulta externa del Hospital Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez, en el periodo comprendido del 01 de Abril al 31 de Julio del 2007. Nuestro objetivo general fue el conocer la incidencia de esteatohepatitis en el paciente obeso y con síndrome metabólico, de manera específica se comparó su relación con la presencia de elevación en las transaminasas, así como la influencia que tenía el número de criterios para síndrome metabólico en la incidencia de esteatohepatitis. El tamaño de la muestra fue de 21 pacientes con diagnóstico de obesidad (en base al IMC) y síndrome metabólico (criterios de NCEP-ATP III), a los cuales se les practicó determinaciones séricas de glucosa, insulina, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta y baja densidad, transaminasas, curva de tolerancia a la glucosa y ultrasonido hepático. Encontrándose elevación de las transaminasas en un 28.5%, con una incidencia de esteatohepatitis del 38%, siendo cifras significativas dentro del grupo. A pesar de ser un estudio preliminar los porcentajes reportados coinciden con los comentados en otros trabajos, por lo que

es prioritario el establecer dentro del protocolo de abordaje del paciente obeso, con sobrepeso y síndrome metabólico una búsqueda intencionada de esteatohepatitis ya que su incidencia es elevada en este grupo de pacientes; por otro lado hay que establecer medidas preventivas y terapéuticas adecuadas.

ANTECEDENTES

La obesidad ha sido calificada por la Organización mundial de la Salud (OMS) como una epidemia mundial del siglo XX, convirtiéndose en el primer problema de salud pública. La obesidad en la población infantil ha alcanzado niveles alarmantes, en estados Unidos se reporta en el 2000 un incremento del 10.4 % entre las edades de 2 a 5 años, 15.3% de 6 a 11 años, 15.5% de los 12 años en adelante. En nuestro país la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre los niños de 5 a 11 años es del 26% según la encuesta nacional de nutrición y salud 2006⁸⁴. Múltiples factores contribuyen al desarrollo de la obesidad, entre ellos destaca la ingesta excesiva de carbohidratos y grasas, la disminución de la actividad física y el incremento del sedentarismo. La obesidad infantil es un predictivo de la obesidad en la edad adulta ya que cerca del 80% de niños obesos lo continuara siendo en la adultez.¹⁻⁵

Estudios longitudinales sugieren un incremento de la morbilidad y mortalidad debido a la persistencia de los trastornos metabólicos asociados, entre los que se encuentran Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, Dislipidemias, Resistencia a la insulina, Síndrome metabólico, Alteraciones cardiovasculares y de Vesícula biliar, Esteatohepatitis, Pseudotumor cerebri, Apnea del sueño, Cáncer, etc.⁶⁻¹²

El Síndrome metabólico (MetS) se define como la asociación de varios factores de riesgo precursores de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica y de diabetes tipo 2. La obesidad y la insulinoresistencia son los factores principales en su etiología. Diversos estudios realizados para determinar el rol de la insulina y otros factores de riesgo en el desarrollo del síndrome metabólico demostraron que los niveles séricos elevados de insulina durante la infancia incrementaron el riesgo de síndrome metabólico. The Bogalusa Heart Study demostró que aquellos que presentaban un índice de masa corporal (IMC) o una insulinemia por encima del P₇₅ tenían una posibilidad 11,7 y 3,6 veces mayor respectivamente de desarrollar este síndrome.¹³⁻²¹

Otras anormalidades metabólicas relacionadas con el síndrome metabólico; son el factor activador del plasminógeno y del fibrinógeno, la hiperuricemia, las concentraciones elevadas de proteína C reactiva ultrasensible, la hiperhomocistinemia⁹, el incremento en la expresión del factor de necrosis tumoral alfa en el tejido adiposo y las concentraciones disminuidas de adiponectina, un aminoácido producido en exclusiva por el tejido adiposo.²²⁻²⁹

Los criterios diagnósticos para el Síndrome metabólico en el paciente adulto según la OMS y la NCEP-ATP III se enfocan en la identificación de los factores de riesgo cardiovascular y Diabetes Mellitus y requieren la identificación de por lo menos 3 de las siguientes anormalidades: obesidad por determinación del IMC, la relación entre cintura y cadera, anormalidades en el metabolismo de la glucosa. hiperglicemia, HDL baja, hipertensión arterial y microalbuminuria.¹⁵

En el paciente pediátrico se utilizarán los criterios de NCEP-ATP III modificados, ajustándose estos valores en cada grupo de edad.^{15,12,-13}

La obesidad y el sobre peso en el paciente pediátrico se determinan a través del IMC (relación entre peso / talla en metros²) según las curvas percentilares de la CDC; considerando como sobrepeso el percentil ≥ 85 y como obesidad un peso \geq al percentil 95.^{1-5,30-40}

La Hipertensión arterial se define de acuerdo a las tablas percentilares para las cifras de presión arterial sistólica y diastólica, en cada grupo de edad, de acuerdo a la talla y sexo; emitida en el Cuarto Reporte sobre la Evaluación, Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en Niños y Adolescentes. La Hipertensión se define como cualquier cifra de tensión arterial sistólica o diastólica \geq a la percentil 95 para la talla, edad y sexo. La Prehipertensión arterial se deberá considerar en aquellas cifras de presión arterial sistólica o diastólica que caigan entre las percentilares ≥ 90 pero \leq de 95. Dentro de la clasificación de la hipertensión Arterial se encuentran dos estadios: Estadio 1 que comprende aquellas cifras de tensión arterial diastólica o sistólica comprendidas entre las percentilares 95 y 99 para

edad y sexo mas 5 mmHg; por otra parte el estadio 2 comprende aquellas cifras de tensión arterial sistólica o diastólica que se encuentran por arriba de la percentila 99 para edad y sexo mas 5 mm Hg.^{41,42}

La resistencia a la insulina se caracteriza por una respuesta defectuosa o anormal de la acción de la insulina (endógena y exógena) en los diversos tejidos periféricos, a pesar de los niveles fisiológicos o supra fisiológicos, alterando la homeostasis de la glucosa, los lípidos, y las proteínas, reduciendo la gluconeogénesis y glucogenólisis hepática; facilitando la entrada de la misma al interior del músculo estriado y del adipocito. El aumento en la síntesis de triglicéridos a nivel hepático y en el tejido adiposo, se encuentran directamente relacionados con la acción de la insulina circulante (36). Es importante señalar que la sensibilidad a la insulina es muy variable en sujetos sanos en función de la edad, el peso, la distribución de la grasa corporal, diferentes estados fisiológicos (pubertad, gestación, puerperio y envejecimiento), el tipo de dieta, actividad física, momento del día y otros factores desconocidos.⁴³⁻⁵⁹

Existen diversos métodos para evaluar la sensibilidad periférica a la insulina siendo universalmente aceptado el "clamp" euglicémico-hiperinsulinémico como estándar de oro (39), sin embargo su realización es laboriosa y muy costosa, lo que limita su uso.⁴³

El nivel de insulina sérica en ayuno se ha utilizado como criterio de insulinoresistencia. A mayor nivel mayor resistencia. El inconveniente es que es muy variable y en algunos estados fisiológicos como la pubertad se encuentra muy elevada. Goran y Coger establecieron unos niveles de corte dependiendo del estadio puberal: prepubertad cifras igual o superior a 15 m μ U/l, pubertad media (estadio 2-4 de Tanner) cifras igual o superior a 30 m μ U/l y en pospubertad niveles similares al adulto, igual o superior a 20 m μ U/l.⁴² Otros autores como Lambert et al o Csabi et al establecen sus propios niveles de corte en sus respectivas poblaciones de estudio, configurando tablas percentilares. Ante la inexistencia de estas tablas en la mayoría de las poblaciones pediátricas, cada investigador establece un criterio diferente basándose en estudios previamente realizados en su población, o incluso tomando valores de corte derivados de poblaciones no pediátricas. Nosotros utilizamos en nivel base de 15 mU/ml.^{47-49, 51-51}

Matthews et al presentaron un modelo matemático, *homeostasis model assessment* (HOMA), que permite realizar estimaciones de resistencia insulínica mediante las concentraciones de la glucosa e insulina en ayunas. Definen el índice HOMA-R [(insulina en m U/ml) x glucemia en mmO/l)/22,5] (45) y se establecen Keskin et al como indicador de insulinoresistencia un valor por encima de de 3,16 (sensibilidad del 76 % y especificidad del 66 %).⁶⁰⁻⁶⁵

Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa se dividen en intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus a través de los criterios pediátricos establecidos por la asociación Americana de Diabetes (ADA) en el 2006. Se establece como diagnostico de Diabetes una glucosa sérica sin ayuno ≥ 200 mg/dl, acompañada de síntomas de diabetes en una única determinación; Glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dl en 2 o más determinaciones. Glucosa posprandial a las 2 horas ≥ 200 mg/dl después de una carga de glucosa de 75 g diluida en agua VO o 1.75 mg/K/dosis en la curva de tolerancia a la glucosa. Se deberá considerar como prediabético o intolerancia a la glucosa a todo aquel paciente con una glucemia en ayuno entre 100 a 125mg/dl, o con glucosa de 140-199 mg/dl posterior a una carga de glucosa.⁶⁶⁻⁶⁹

La dislipidemia es considerada como los valores séricos de lípidos por arriba de la percentil 90 para edad y sexo para el colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (VLDL), y menor de la percentila 5 para las lipoproteínas de alta densidad. El comité de Nutrición y la Real Academia Norteamericana de pediatría en 1992 consideraron los valores en las siguientes tablas percentilares (ver tablas del 2 a 2.3).^{72,70-71}

En las últimas dos décadas se ha reportado entre los pacientes obesos y con sobrepeso, un incremento en la presentación de Hígado graso y esteatohepatitis. Ludwig et al de la Clínica Mayo describe un patrón histológico de esteatosis hepática semejante al observado en pacientes alcohólicos entre las mujeres diabéticas jóvenes desde 1980; sin embargo ha sido pobre el progreso sobre el conocimiento de su fisiopatología, historia natural y características clínicas.^{72-76,80,82}

El hígado graso se identifica como la presencia de infiltración grasa del parénquima, sin encontrarse liberación de enzimas hepáticas; la esteatohepatitis incluye además de los cambios antes comentados la elevación de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa y la asociación de ambos resulta en la Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólica (NAFLD).

Se reconoce como factor de riesgo para el desarrollo de Hígado graso al síndrome metabólico; esta asociación es particularmente alta entre hispanos y negros, quienes muestran un incremento en el riesgo de progresión de la enfermedad hepática hacia esteatohepatitis, cirrosis y carcinoma hepatocelular.⁷⁵⁻⁸¹

El modelo actual sobre la patogénesis de esteatohepatitis propuesto por Day y James, sugiere la acumulación hepática de ácidos grasos libres que resulta en una esteatosis hepática producto del desequilibrio del balance entre los procesos proinflamatorios y anti inflamatorios, que nos llevan a la apoptosis, necrosis hepática, fibrosis, y finalmente a la cirrosis.^{72-82,}

Por otra parte la resistencia a la insulina se ha propuesto como la primera causa que lleva a la esteatosis hepática, es posible que el primer paso sea la elevación sérica de ácidos grasos libres provenientes de depósitos de grasa abdominal. La resistencia a la insulina es asociada con incremento de la

gluconeogenesis hepática. El incremento de la síntesis de triglicéridos en el hepatocito altera la betaoxidación mitocondrial, lo que puede contribuir a la esteatosis.^{78,80,81}

Otras propuestas sobre la causa de lesión hepatocelular es asociada al estrés oxidativo y fibrogenesis. Dentro de estas se incluyen la disfunción mitocondrial, incremento en los niveles de hierro, aumento en la actividad del citocromo p450 2E1 y un aumento del acoplamiento proteico. El reconocimiento del papel de las adiponectinas en la obesidad y el síndrome de resistencia de la insulina, han llevado a estudios recientes que examinan su relación con la Esteatohepatitis. Los niveles de leptina no han mostrado ser un factor importante para el desarrollo de enfermedad hepática, en cambio la disminución de los niveles séricos de adiponectina (< 10mg/mL) pueden ser asociados con Esteatohepatitis.⁷³⁻⁸²

El ultrasonido (USG) hepático tiene una sensibilidad de 60 a 80% para la detección de Hígado Graso. La ecografía de la infiltración grasa puede variar dependiendo de la cantidad de depósitos de grasa y su localización focal o difusa. Nosotros clasificaremos al Hígado Graso de acuerdo al grado de infiltración dividida en 3 grados de afectación: a) Leve con ecogenicidad hepática minimamente aumentada, difusa, con visualización normal del diafragma y los vasos suprahepaticos. b) Moderada con aumento moderado difuso de la ecogenicidad hepática, con ligera disminución de la visualización de los vasos intrahepaticos y del diafragma. C) Severa con un marcado aumento de la ecogenicidad; pobre penetración del segmento posterior del lóbulo hepático derecho y pobre o nula visualización de los vasos hepáticos y diafragma.^{74,}

84-86

OBJETIVOS:

Objetivos Generales:

- Estudiar la Incidencia de Hígado Graso en el niño con Síndrome Metabólico

Objetivos Específicos:

- Determinar la prevalencia de Hígado Graso en pacientes pediátrico en edad de 4 a 17 años con síndrome metabólico valorados en la consulta externa del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez durante el periodo comprendido entre Mayo y Julio del 2007.
- Determinar la prevalencia por sexos y compararla entre sí.
- Comparar la sensibilidad de la alanino aminotransferasa y la aspartato aminotransferasa como indicadores del grado de infiltración grasa de la Estadohepatitis.
- Determinar el grado de Hígado Graso por ultrasonido de hepático.
- Identificar si a mayor número de criterios de síndrome metabólico habrá una mayor incidencia de Hígado Graso.

JUSTIFICACION

La obesidad infantil es actualmente una epidemia mundial, la cual se asocia a la aparición de una mayor morbilidad y mortalidad. Los principales problemas que aquejan a este grupo son alteraciones del metabolismo intermedio (carbohidratos, grasas y proteínas), incrementándose la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares. El síndrome Metabólico engloba al conjunto de alteraciones que constituyen un importante factor de riesgo cardiovascular, dentro de ellas se encuentran la obesidad, hipertensión, alteraciones del metabolismo de la glucosa, resistencia a la insulina y dislipidemia, las cuales incrementan a largo plazo la enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica y esteatohepatitis. El Hígado Graso en el paciente con obesidad y síndrome metabólico se asocia con el posterior desarrollo de esteatohepatitis, cirrosis hepática y hepatocarcinoma celular. Hay pocos estudios realizados en la población pediátrica siendo subestimado y subdiagnosticado, lo que evita que tempranamente se establezcan medidas preventivas y terapéuticas. Es prioritario cambiar esta situación con la difusión de la información obtenida hasta el momento así como la generación de conocimientos nuevos. En México existe un gran desconocimiento del Hígado Graso y de la Esteatohepatitis en el paciente pediátrico y se ignora su prevalencia, derivado de la escasez en la cantidad de estudios realizados sobre el tema.

La población de derechohabientes del Hospital Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez hasta el 2006 se reportó de 31110 pacientes de los cuales 5457 son pediátricos, de estos aproximadamente 1200 son obesos (22.0%), reportándose en la bibliografía un incremento anual del 0.5% por cada año, lo cual arroja cifras alarmantes de obesidad, incrementado de igual manera la aparición de Hígado Graso, Esteatohepatitis y Cirrosis Hepática de origen criptogénico en el adulto joven, por lo que debemos realizar medidas preventivas para disminuir estas cifras.

PLANTEAMIENTO DEL PROBELMA:

¿Cual será la Incidencia de Hígado Graso en la población de pacientes pediátricos de 4 a 17 años con síndrome metabólico de la consulta externa del Hospital Fernando Quiroz Gutiérrez en el periodo comprendido del 01 de Abril al 31 de Julio del 2007?

MATERIAL Y METODOS

Se realizo un estudio observacional, prospectivo y longitudinal en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 4 a 17 años de edad, ambos sexos, con los diagnósticos de obesidad y sobrepeso; que previamente habían sido valorados en la consulta externa del Hospital Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez en el periodo comprendido del 01 de julio de 2005 al 31 de julio del 2007. Durante el periodo del 1 de Abril al 30 de Mayo del 2007 se seleccionaron por medio de sus expedientes a los pacientes que cumplieran 3 o más criterios para síndrome metabólico de acuerdo a la NCEP-ATP III adaptados al paciente pediátrico. Los pacientes fueron citados del 1 de Junio hasta el 31 de Julio del 2007 para su abordaje en busca de Hígado Graso con o sin Estatohepatitis , por lo que se realizo la toma de muestras de sangre para determinación de transaminasas y realización de ultrasonograma hepático.

Se informo a los padres de estos pacientes la naturaleza del estudio, al cual se realizo en las instalaciones del hospital con equipo perteneciente al mismo.

A todos los pacientes se les elaboró historia clínica completa, con énfasis en los factores de riesgo, se les peso y midió desnudos en una bascula con estadímetro marca Bame Aut modelo O. C. N. 5282, se determino índice de masas corporal IMC con la formula $\text{peso} / \text{Talla}^2$ anteriormente descrita, el cual se percentilo en las tablas de la CDC, de acuerdo a edad y sexo, catalogándose en obesidad o sobrepeso a los pacientes.

Las determinaciones de presión arterial sistólica y diastólica se realizaron mínimo en 3 ocasiones diferentes en cada paciente; siendo tomadas en el brazo izquierdo con el paciente sentado por un periodo mínimo de 5 min., con un brazalete adecuado que abarco el 80% de la longitud de la circunferencia del brazo (o 2/3 del brazo), se localizó el pulso braquial, colocándose la campana del estetoscopio (aproximadamente 2 cm. arriba de la fosa cubital), se auscultaron los sonidos de korotkoff;

para lo cual se utilizó un esfigmomanómetro de mercurio marca Adex MI 300. Los valores obtenidos fueron percentilados de acuerdo a la edad y sexo basándonos en el Cuarto reporte de Hipertensión Arterial en Niños y Adolescentes siendo clasificados en pacientes con presión arterial normal, prehipertensión arterial, hipertensión arterial en estadio 1 o 2.

Se tomaron 10 ml de sangre del paciente con un ayuno de 12 horas, para la determinación sérica de glucosa, insulina, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta y baja densidad, así como aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa. Los valores obtenidos fueron clasificados de acuerdo a edad y sexo según los criterios de la NCEP- ATP III.

Para la realización de la curva de tolerancia a la glucosa se administró vía oral al paciente una carga de glucosa de 75g o 1.75g/kg/dosis (máximo 75g), diluida en agua, tomándose muestras a los 0, 30, 60 y 120 minutos, catalogándose los resultados en base a la clasificación pediátrica de la Asociación Americana de Diabetes en su reporte del 2006.

La esteatohepatitis se definió como elevación de una o ambas transaminasas (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa) $>40\text{U/L}$ más la presencia de Hígado Graso.

Aquellos pacientes que durante el estudio mostraran niveles séricos de transaminasas cinco veces por arriba del valor normal se referirán a Gastroenterología para la realización de protocolo de estudio para descartar etiología infecciosa o autoinmune.

Las muestras de laboratorio tomadas fueron procesadas en un equipo CXSCE Synchron Clinical System Beckman.

Se tomó ultrasonograma hepático con el paciente en ayuno de 8h previo al estudio, se catalogó el Hígado Graso de acuerdo al grado de infiltración como leve, moderada y severa de acuerdo a los hallazgos encontrados. El estudio se realizó con un transductor convexo, multifrecuencia de 3.5Hz, Acuson tipo CV 70, marca SIEMENS, con impresora de papel térmico, marca Mitsubishi.

Criterios de inclusión.

- Todos los pacientes obesos y con sobre peso que acepten estar en el estudio y que cumplan al menos 3 criterios para síndrome metabólico.

Criterios de exclusión.

- Aquello pacientes que no deseen participar en el estudio
- Pacientes obesos que no cumplan con síndrome metabólico.
- Pacientes que cursen con alguna enfermedad hepática previamente diagnosticada
- Que estén tomando fármacos hepatotóxicos.
- Que cursen con alguna otro síndrome asociado a daño hepático.

Criterios de eliminación.

- Pacientes que durante la realización del estudio deseen ya no participar en el mismo o no completen su protocolo de estudio.
- Pacientes en los que durante el estudio se corrobore daño hepático secundario a causas infecciosas (viral, bacteriana, etc), o farmacológica.

RESULTADOS

Se estudiaron 21 pacientes con síndrome metabólico; de los cuales 9 fueron hombres (42.9%), y 12 mujeres (57.1%). Las edades fluctuaron entre los 4 y 17 años (media 10.5 años).

Las mujeres con 3 criterios para síndrome metabólico fueron 2 casos (9.5%), de 4 a 6 criterios 7 casos (33.3%), con mas de 6 criterios 3 casos (14.3%). Tabla A

En este grupo no se reporto prehipertensión, hipertensión arterial estadio 1 en 5 casos (23.9%), hipertensión estadio 2 en 4 casos (19%). Tabla B

Las alteraciones de la glucosa fueron hiperinsulinemia 1 caso (4.8%), resistencia a la insulina 2 casos (9.5%), intolerancia a la glucosa 4 casos (19%), diabetes mellitus 0 casos. Tabla C

Las alteraciones de los lipidos fueron; Hipercolesterolemia 3 casos (14.3%), Hipertrigliceridemia 11 casos (52.3%), LDL >p90 4 casos (19%) y HDL <p5 9 casos (42.8%). Tabla D

Se reportaron 3 casos de Hígado Graso (14.3%) con infiltración leve.

Se encontraron con esteatohepatitis 3 casos (14.3%), de los cuales 2 (9.5%) tuvieron infiltración grasa leve con elevación de ambas transaminasas y 1 caso de con infiltración moderada (4.8%) con elevación de la alanino aminotransferasa únicamente.. Tabla F

Los hombres con tres criterios para síndrome metabólico fueron 2 casos (9.5%), de 4 a 6 criterios 5 casos (23.8%), con mas de 6 criterios 2 casos (9.5%).

Los hombres presentaron prehipertensión 1 caso (4.8%), Hipertensión estadio 1 en un 1 caso (4.8%), hipertensión estadio 2 en 4 casos (19%). Tabla A

Las alteraciones del metabolismo de la glucosa fueron; hiperinsulinemia 2 casos (9.5%), resistencia a la insulina 3 casos (14.3%), intolerancia a la glucosa 1 caso (4.8%), Diabetes Mellitus 2 casos (9.5%).

Tabla B

Las alteraciones de los lipidos fueron; hipercolesterolemia 4 pacientes (19%), hipertrigliceridemia con 9 casos (42.9%), LDL >p90 5 casos (23.8%) y HDL <p5 4 casos (19%). Tabla C

No encontramos Hígado Graso en este grupo.

Los casos de Esteatohepatitis fueron 2(9.5%) en infiltración grasas leve. Tabla G

FIGURA 1



TABLA A. CLASIFICACION EN GRUPOS POR NUMERO DE CRITERIOS PARA SINDROME METABOLICO.

NUMERO DE CRITERIOS	Casos en Mujeres	Casos en hombres	TOTAL
3	2(9.5%)	2(9.5%)	4(19%)
4 a 6	7 (33.3%)	5 (23.8%)	12 (57.1%)
Mas de 6	3 (14.3%)	2 (9.5%)	5 (23.8%)
TOTAL	12(57.1%)	9 (42.9%)	21(100%)

TABLA B. DISTRIBUCION DE CASOS POR SEXO

	MUJERES (NUMERO DE CASOS)	HOMBRES (NUMERO DE CASOS)
PREHIPERTENSION		1(4.7%)
HIPERTENSION ESTADIO1	5 (23.9%)	1(4.7%)
HIPERTENSION ESTADIO2	4(19%)	4(19%)
TOTAL	(42.9%)	(28.4%)

TABLA C. ALTERACIONES DE LA INSULINA Y GLUCOSA

	CASOS EN MUJERES	CASOS EN HOMBRES	TOTAL
HIPERINSULINEMIA	1 (4.7%)	2 (9.5%)	3 (14.3%)
RESISTENCIA EN LA INSULINA	7(33.3%)	3 (14.3%)	10 (47.6%)
INTOLERANCIA	4(19%)	1(4.8%)	5 (23.8%)
DIABETES MELLITUS		2 (9.5%)	2 (9.5%)

TABLA D. DISTRIBUCION DE DISLIPIDEMIAS POR SEXO

COLESTEROL	NUMERO DE CASOS	NUMERO DE CASOS
	MUJERES	HOMBRES
HIPERCOLESTEROLEMIA	3 (14.3%)	4 (19.0%)
HIPERTRIGLICERIDEMIA	11 (52.3%)	9 (42.9%)
LDL >P90	4 (19%)	5 (23.8%)
HDL <P5	9 (42.9%)	4 (19%)

(LDL) LIPOPROTEINA DE BAJA DENSIDAD, (HDL) LIPOPROTEINA DE ALTA DENSIDAD

TABLA F. DISTRIBUCION EN MUJERES DE ESTEATOHEPATITIS

	LEVE (CASOS)	MODERADA (CASOS)
AST > 40 UI/L		
ALT > 40 UI/L		1 (4.8%)
AST Y ALT > 40 UI/L	2 (9.5%)	

(AST) ALANINO AMINOTRANSFERASA
(ALT) ALANINO AMINOTRANSFERASA

TABLA G. DISTRIBUCION EN HOMBRES DE ESTEATOHEPATITIS

	LEVE (CASOS)	MODERADA (CASOS)
AST>40UI/L		
ALT>40UI/L		
AST Y ALT > 40UI/L	2 (9.5%)	

(AST) ALANINO AMINOTRANSFERASA
(ALT) ALANINO AMINOTRANSFERASA

TABLA H. DISTRIBUCION DE HIGADO GRASO POR SEXOS

	HIGADO GRASO LEVE	HIGADO GRASO MODERADO
MUJERES	3	
HOMBRES		

DISCUSION

Utilizando los criterios diagnósticos de la NCEP-ATP III modificados para pacientes pediátricos (el más aceptado en la literatura nacional e internacional) en nuestra población de obesos con Síndrome Metabólico encontramos que el 57.1% fueron mujeres y un 42.9% hombres, sin encontrarse variaciones significativas por sexo.

Encontramos que la presencia hipertensión arterial fue mayor en las mujeres con un 42.9% que en los hombres con un 23.8%, sin embargo dado el tamaño de la muestra estos valores no son útiles para hablar de incidencia por sexos. La hipertensión arterial en estadio dos fue la más frecuente con un 38%, sin predominio en algún sexo. La hipertensión estadio 1 tuvo un 28.7%, predominando comparativamente en el sexo femenino (mujeres 23.9%, hombres 4.8%). Las alteraciones del metabolismo de la glucosa principales encontradas fueron la resistencia a la insulina con un 47.6%, con predominio en el sexo femenino del 33.3%, esto quizás sea debido a la influencia hormonal puberal ya que la edad media de nuestra población fue de 10.5 años, sin embargo la distribución encontrada concuerda con otros reportes.

Dentro de las alteraciones lipídicas la más frecuente es la hipertrigliceridemia en un 95.2%, elevada en ambos sexos (mujeres 52.3% y hombres 42.9%); la hipercolesterolemia en el 33.3%, así la elevación de la LDL ambas predominaron en el sexo masculino (19% y 42.8% respectivamente); la HDL con niveles bajos en el 61.9% con un predominio del sexo femenino (42.9%). En suma la dislipidemia fue un problema frecuente en ambos sexos.

La incidencia de hígado graso fue baja (14.3%) con infiltración grasa leve; no coincidiendo con los porcentajes elevados reportados en otros estudios, sin embargo esto deberá ser tomado con reserva ya que este es un estudio preliminar con un corte en nuestra población que solo nos permitió hasta el momento obtener un grupo de trabajo pequeño.

La esteatohepatitis se encontró en un 23.8% de los pacientes; el 19% presento elevada alanino aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, y el 4.8% (un caso) elevación aislada de alanino aminotransferasa. La correlación entre la elevación de la alanino transferasa o aspartato trasnferasas y

el grado de infiltración grasa no fue concluyente por la limitante de nuestra muestra durante este primer corte del estudio, el cual se retomara en una muestra mas grande.

Por otra parte los pacientes con mas de 6 criterios presentaron esteatohepatitis un 19%, de este un 9.5% fue moderada y el otro 9.5% leve. Los que tuvieron de 4 a 6 criterios de síndrome metabólico presentaron un 14.3% de esteatohepatitis, de estos el 9.5% fue leve y el 4.8% moderada. Siendo congruentes con los reportes en la literatura.

CONCLUSION

En nuestro grupo de trabajo encontramos que la obesidad asociada al síndrome metabólico incrementa la incidencia de enfermedad grasa del hígado de manera importante, siendo directamente proporcional al número de criterios de síndrome metabólico presentados, influyendo también de manera directa en el grado de infiltración grasa hepática. El mayor porcentaje de nuestros pacientes con esteatohepatitis reportaron ambas transaminasas elevadas, vale la pena comentar que presentamos un solo caso con alanino aminotransferasa con reporte ultrasonográfico de infiltración moderada, ya que en el estudio realizado por Strauss et al se encontró que la elevación de esta transaminasa coincidió con un mayor grado de infiltración hepática grasa;⁸⁷ por lo que retomaremos este punto al término de nuestro estudio. En suma concluimos que todos paciente obesos amerita una monitorización estrecha para detectar la presencia de Hígado Graso y Esteatohepatitis. En suma el realizar de manera rutinaria ultrasonido hepático en los pacientes obesos con síndrome metabólico instaurar un tratamiento integral temprano y disminuir la incidencia Cirrosis hepática y el hepatocarcinoma celular.

El presente estudio reporto los datos preliminares del primer corte realizado a nuestro estudio en pacientes pediátricos con obesidad y síndrome metabólico, el cual se continuara hasta obtener una muestra significativa que nos permita identificar de manera temprana los factores de riesgo para el desarrollo de Hígado y Esteatohepatitis.

BIBLIOGRAFIAS:

1. Rivera J, Shamah T, Villalpando S, González de Cossío T et al. Encuesta Nacional de Nutrición 1999, estado Nutricio de Niños en México. Instituto Nacional de Salud Pública, México. 2001
2. Ogden C, Flegal K, Carroll M, Johnson C. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA*. 2002;288:1728-32.
3. Lobstein L, Baur L, Uauy R. Obesity Inchildren And Young People: a Crisis In Public Health. IASO International Obesity Task Force. *Obesity Reviews* 2004; 5: 4-85.
4. Hedley A, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among U.S. children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004;291:2847-2850.
5. Wang G, Dietz WH. Economic burden of obesity in youths aged 6 to 17 years: 1979-1999. *Pediatrics* 2002;109:e81-e81
6. Maffei C, Pietrobelli A, Grezzani A, Provera S, Tato L. Waist circumference and cardiovascular risk factors in prepuberal children. *Obes Res*. 2001;9:179-87.
7. Savva S, Tornaritis M, Savva M, Kourides Y, Panagi A, Silikiotou N, et al. Waist circumference and waist-to-height ratio are better predictors of cardiovascular disease risk factors in children than body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:1453-8.
8. Csabi G, Torok K, Jeges S, Molnar D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr*. 2000;159:91-4.
9. Csabi G, Torok K, Jeges S, Molnar D. Presence of metabolic cardiovascular syndrome in obese children. *Eur J Pediatr*. 2000;159:91-4.
10. Lee J, Sparrow D, Vokonas P, Landsberg L, Weiss ST. Uric acid coronary heart disease risk: Evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol*. 1995;142:288-94.
11. Durcan F. I., Corbett J.J., Wall M.: The Incidence Pseudotumor Cerebral. *Population Studies In Iowa An Lousiana. Arch Neurol* 45:875 - 877, 1988.
12. Baker S, Barlow s, Cochran W, Fuchs G, Kilish W, Krebs N, Strauss R, Terhakovec A Udall J. Overweighth Children And Adolescents: a Clinical Report Of The North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology And Nutrition. *JPGN* 2005; 40:533-543.
13. Park Y, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB, et al. The metabolic syndrome: Prevalence and associated risk factors findings in the US population from de Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003;163:427-36.
14. Srinivasan S, Myers L, Berenson G. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: The Bogalusa Heart Sudy. *Diabetes*. 2002;51:204-9.
15. 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). Final report. 2002. Report No.: 106.
16. Lambert M, Paradis G, O'Loughlin J, Delvin EE, Hanley JA, Levy E. Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:833-41
17. Cruz M, Weigensberg M, Huang T, Ball G, Shaibi G, Goran M. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role on insulin sensitivity. *Clin Endocrinol Metab*. 2004;89: 108-
18. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Hams T, Shorr RI, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*. 2004;292:2237-42.
19. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz W. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157: 821-7.
20. Katzmarzyk P, Perusse L, Malina R, Bergeron J, Despres J, Bouchard C. Stability of indicators of metabolic syndrome from chilhood and adolescence to young adult: the Quebec Family Study. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:190-5.

21. Sarah D. de Ferranti, MD, MPH; Kimberlee Gauvreau, ScD; David S. Ludwig, MD; Ellis J. Neufeld, MD, PhD; Jane W. Newburger, MD, MPH; Nader Rifai, PhD; Prevalence of the Metabolic Syndrome in American Adolescents *Circulation*. 2004;110:2494-2497.
22. Nygard O, Vollset S, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, et al. Total homocysteine and cardiovascular disease. *J Intern Med*. 1999;246:425-54.
23. Hotamiligil G, Spiegelman B. Tumor necrosis factor alpha: A key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes*. 1994;43: 1271-8.
24. Campos M, Carranza R, Villada I, Linde J, Ramirez-Tortosa MC, Gil A. Relaciones de la adiponectina con la resistencia insulinica, lípidos plasmaticos y TNF-alfa, en el niño beso prep? *An Pediatr*.2004;60Supl2:153.
25. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention study. *Circulation*. 2003;108:414-9.
26. Nygard O, Vollset S, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, et al. Total homocysteine and cardiovascular disease. *J Intern Med*. 1999;246:425-54.
27. Hotamiligil G, Spiegelman B. Tumor necrosis factor alpha: A key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes*. 1994;43: 1271-8.
28. Campos M, Carranza R, Villada I, Linde J, Ramirez-Tortosa MC, Gil A. Relaciones de la adiponectina con la resistencia insulinica, lídos plasmaticos y TNF-alfa, en el niño beso prep? *An Pediatr*.2004;60Supl2:153.
29. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention study. *Circulation*. 2003;108:414-9.
30. Poskitt Eme. Defining Childhood Obesity The Relative Body Mass Index (Bmj). *Acta Pediatr* 1995;84:961-963
31. Cole T, Bellizi M, Flegal K, Dietz W. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worlwide: International survey. *BMJ*. 2000;320:1240-3.
32. Wabitsch M. Overweight and obesity in European children: Definition and diagnosis procedures, risk factors and consequences for later health outcome. *Eur J Pediatr*. 2000;159 Suppl 1:8-13.
33. Malina R.M. Katzmarzyk P.T.: Validity Of The Body Mass Index As An Indicator Of The Risk And Presencia Of Overweight In Adolescents. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999 - 70 (Suppl) 131 – 65.
34. Vazquez Pizana E., Sotelo Cruz N., Celaya Celaya K. Medicion De La Masa Grasa En Adolescentes Eutróficos Y Con Sobrepeso-Obesidad. *Rev. Mex. De Ped.* Vol. 70 No. 4, Julio-Agosto 2003, Pag 162.
35. Garrow Js, Webster J. Quetelet's Index (W/H²) As A Measure Of Fatness. *Int. J. Obes* 1985;9:147-53.
36. Barlow S, Dietz W. Obesity evaluation and treatment: Expert committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration, and the Department of Health and Human Services. *Pediatrics*.1998;102:E29.
37. Poskitt Eme. Defining Childhood Obesity The Relative Body Mass Index (Bmj). *Acta Pediatr* 1995;84:961-963
RCCcom
38. Dobbelsteyn C, Joffres M, MacLean D, Flowerdew G. A comparative evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as indication of cardiovascular risk factors: The canadian Health Surveys. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:652-61.
39. Daniels S, Khoury P, Morrison J. Utility of different measures of body fat distribution in childre and adolescents. *Am.JEpidemiol*.2000;152:1179-84.
40. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Carpio S. prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 2002; 346: 802-810.
41. 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). Final report. 2002.Report:106.
42. Weiss R, Dziura J, Burgert T, Tamborlane W, Taksali S, Yeckel C, et al. Obesity and the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350:2362-74.

43. Sinaiko AR, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Moran A, Luepker R, Rocchini AP, et al. Insulin resistance syndrome in childhood: Associations of the euglycemic insulin clamp and fasting insulin with fatness and other risk factors. *J Pediatr.* 2001;139: 700-7.
44. McGill H, McMahan C, Herderick E, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation.* 2002;105: 2712-8
45. Decsi T, Molnar D. Insulin resistance syndrome in children. *Pediatr Drugs.* 2003;5:291-9.
46. Bergman R. Toward physiological understanding of glucose tolerance: minimal model approach. *Diabetes.* 1989;38:1527.
47. Ferannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens.* 1998;16:895-906. 39. De Fronzo R, Tobin J, Andres R. Glucosa clamp technique: A method for the quantification of beta cell sensitivity to glucose and of tissue sensitivity to insulin. *Am J Physiol.* 1979;237: 214-23. 46. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek M, Yazici M. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucosa/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2005;115:500-3.
48. Katz A, Nambi S, Mather K, Baron A, Follman D, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*
49. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 144-7
50. Dimartino-Nardi J. Premature adrenarche: Findings in prepubertal African-American and Caribbean-Hispanic girls. *Acta Paediatr.* 1999;433 Suppl:67-72.
51. Cutfield W, Jefferies C, Jackson W, Robinson E, Hofman P. Evaluation of HOMA and QUICKI as measures of insulin sensitivity in prepubertal children. *Pediatr Diabetes.* 2003;4: 115-8.
52. Conwell L, Trost S, Brown W, Batch J. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: A validation study. *Diabetes Care.* 2004;27:314-9.
- SM RI**
53. Martha L. C., Marc J. W., Terry T.-K. H., Geof B, Gabriel Q. Shaibi, M I. G. The Metabolic Syndrome in Overweight Hispanic Youth and the Role of Insulin Sensitivity *J. Clinic Endocrinology and Metabolism* January 2004; 89: 1
54. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents. *Diabetes Care.* 2004;27 :315
55. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents. *Diabetes Care.* 2004;27 :315
56. Reaven G. Banting lecture: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-607.
57. Colino E, Perez, Saavedra P, Quintero S, Dominguez A, Ramos JC. Síndrome de insulinoresistencia en niños obesos. *An Pediatría* 2003;58 Supl 2:176.
58. Goran M, Gower B. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes.* 2001;50:2444-50.
59. Viner R, Segal T, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child.* 2005;90:10-4.
60. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-9.
61. Reinehr T, Andler W. Changes in the atherogenic risk factors profile according to degree of weight loss. *Arch Dis Child.* 2004;89:419-22
62. Allard P, Delvin E, Paradis G, Hanley J, O'Loughlin J, Lavallée C, et al. Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents. *Clin Chem.* 2003;49:644-9.
62. Tresaco B, Bueno G, Pineda I, Moreno LA, Garagorri JM, Bueno M. Homeostatic model assessment (HOMA) index cut-off values to identify the metabolic syndrome in children. *J Physiol Biochem.* 2005;61:381-8.
64. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horakova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 144-7.
65. Mehmet Keskin, MD*, Selim Kurtoglu, MD*, Mustafa Kendirci, MD*, M. Emre Atabek, MD* and Cevat

Yazici, MD. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: 4, pp. e502 (doi:10.1542/peds.2004-1921)

66. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. January 2004; 27; 5-11.

67. National High Blood Pressure Elevation program Working group on High Blood Pressure in Children and adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;114;555-576.

68. Yeckel C, Weiss R, Dziura J, Taksali S, Dufour S, Burgert T, et al. Validation of Insulin Sensitivity Indices from Oral Glucose Tolerance Test Parameters in Obese Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1096-101.

69. Shalitin S, Abrahami M, Lilos P, Phillip M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary-care center in Israel. *Intern J Obesity*. 2005;29:571-8.

69. Raitakari O, Porkka K, Rasanen L, Ronnema T, ViiKari J. Clustering and six years cluster-tracking of serum total cholesterol, HDL-cholesterol and diastolic blood pressure in children and young adults. The Cardiovascular Risk in Youngs Finns Study. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:1085-93.

70. Wiegman A, Hutten BA, De Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:331-7.

71. Committee on Nutrition; American Academy Pediatrics August 1998; 101: 141-147

72. I. Rationale for Attention to Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992;89:528-536.

73. Sathya P, Martin, S, Alvarez, F. Nonalcoholic Fatty liver disease (NAFLD) in children. *Cur. Opin. Ped.*; Volume 14(5)October 2002pp 593-600.

74. Fishbein M H, Miner M, Mogren, C, Chalekson J. The Spectrum of Fatty Liver in Obese Children and The Relationship of Serum Aminotransferases to Severity of Steatosis. *J PGN*; Volume 36(1)January 2003pp 54-61

75. Pantsari, M, Harrison, Stephen A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Presenting With an Isolated Elevated Alkaline Phosphatase. *J. Clin. Gast.* :Volume 40(7)August 2006pp 633-635.

Lee C K, Jonas M. Pediatric hepatobiliary disease. *Cur. Opin. Gast*; Volume 23(3) May 2007p 306-309

76. Neuschwander-Tetri, B. A Fatty liver and the metabolic syndrome. *Cur. Opin. Gast*. Volume 23(2) March 2007p 193-198

77. Adams L A. Diagnostic Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J. Clin. Gast.* :Volume 40 Supplement 1 March 2006pp S34-S38

78. Falck-Ytter Y, Younossi, Z, Marchesini, G, McCullough, A J. Clinical Features and Natural History of Nonalcoholic Steatosis Syndromes. *Sem. Liv. Dis.*: Volume 21(1)February 2001pp 17-26.

79. Nadeau KJ, Klingensmith G, Zeitler P. Type 2 diabetes in children is frequently associated with elevated alanine aminotransferase. *J. Ped. Gast. Nutr*. 2006; Jul;43(1):122

80. Hye S P, Jee H H, Kyung M C, Seon M K. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005;82:1046 –51.

81. Jeffrey B S, Nancy M, Reena D, Milton J F, Joel E L. Influence of Gender, Race, and Ethnicity on Suspected Fatty Liver in Obese Adolescents. *Peds*; Vol. 115 No. 5 May 2005

82. Marceau P, Biron S, Hould F, Marceau S, Simard S, Thung SN, et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1513-7.

83. Honore L.H.: Cholesterol, Cholelithiasis In Adolescent Females. *Arch. Surg*. 115 - 62 - 64, 1980

84. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity: An epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995; 40:2002-9.

85. Siegelman E, Rosen M. Imaging of hepatic steatosis. *Semin Liver Dis* 2001; 21:71-80.

86. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991; 43:26-31.

87. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000; 136:727-33.