



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIAPAS FACULTAD DE CIENCIAS
QUÍMICAS CAMPUS IV. TAPACHULA



**“ASOCIACIÓN DE LÍPIDOS SÉRICOS CON TGO Y TGP EN NIÑOS CON
OBESIDAD EN LA CIUDAD DE TAPACHULA, CHIAPAS”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MAESTRA EN CIENCIAS EN BIOQUÍMICA
CLÍNICA

PRESENTA:

Q.F.B. DALIA MEJÍA MARTÍNEZ PS1496

DIRECTORA DE TESIS

DRA. CONSUELO CHANG RUEDA

TAPACHULA CHIAPAS, DICIEMBRE 2021.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIAPAS
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, C. IV
DIRECCIÓN



OFICIO No. DFCQ/ 360/2021
TAPACHULA, CHIS., A 09 DE
NOVIEMBRE DEL 2021

C. QFB. DALIA MEJIA MARTINEZ
PASANTE DE LA MAESTRIA EN
CIENCIAS EN BIOQUIMICA CLINICA
P R E S E N T E.-

DE ACUERDO A LA RESPUESTA QUE EMITIERON LOS
SINODALES QUE REVISARON EL PROYECTO DE TESIS PROFESIONAL
TITULADO: "ASOCIACION DE LIPIDOS SERICOS CON TGO Y TGP EN NIÑOS
CON OBESIDAD DE LA CIUDAD DE TAPACHULA, CHIAPAS". ME ES GRATO
INFORMARLE QUE SE LE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE LA MISMA.

ASI COMO TAMBIEN, ME PERMITO INFORMAR A USTED QUE DE
ACUERDO AL ARTÍCULO 119 DEL REGLAMENTO GENERAL DE
INVESTIGACION Y POSGRADO DE ESTA UNIVERSIDAD EL JURADO
ASIGNADO PARA SU EXAMEN PROFESIONAL QUEDA INTEGRADO DE LA
SIGUIENTE MANERA:

DRA. CONSUELO CHANG RUEDA
DRA. MARISOL ESPINOZA RUIZ
M.C. TERESA VIRGINIA LAU HAM
DRA. ILIANA C. QUEZADA CRUZ
DR. ANGEL LUGO TRAMPE

PRESIDENTE
SECRETARIO
VOCAL
SUPLENTE
SUPLENTE

ATENTAMENTE
"POR LA CONCIENCIA DE LA NECESIDAD DE SERVIR"

DR. LUIS MIGUEL CANSECO AVILA
DIRECTOR



Facultad de Ciencias Químicas
DIRECCIÓN
Taller de Ciencias y
Ordoñez, Chiapas.



Código: FO-113-09-05

Revisión: 0

CARTA DE AUTORIZACIÓN PARA LA PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DE LA TESIS DE TÍTULO Y/O GRADO.

El (la) suscrito (a) Dalia Mejía Martínez Autor (a) de la tesis bajo el título de "Asociación de lípidos séricos con TGO y TGP en niños con obesidad de la ciudad de Tapachula, Chiapas," presentada y aprobada en el año 2022 como requisito para obtener el título o grado de Maestra en Ciencias en Bioquímica Clínica, autorizo a la Dirección del Sistema de Bibliotecas Universidad Autónoma de Chiapas (SIBI-UNACH), a que realice la difusión de la creación intelectual mencionada, con fines académicos para que contribuya a la divulgación del conocimiento científico, tecnológico y de innovación que se produce en la Universidad, mediante la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Consulta del trabajo de título o de grado a través de la Biblioteca Digital de Tesis (BIDITE) del Sistema de Bibliotecas de la Universidad Autónoma de Chiapas (SIBI-UNACH) que incluye tesis de pregrado de todos los programas educativos de la Universidad, así como de los posgrados no registrados ni reconocidos en el Programa Nacional de Posgrados de Calidad del CONACYT.
- En el caso de tratarse de tesis de maestría y/o doctorado de programas educativos que si se encuentren registrados y reconocidos en el Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), podrán consultarse en el Repositorio Institucional de la Universidad Autónoma de Chiapas (RIUNACH).

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas; a los 17 días del mes de enero del año 2022.


Dalia Mejía Martínez

Nombre y firma del Tesisista o Tesisistas

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
MARCO TEÓRICO	7
Generalidades del hígado graso no alcohólico	7
<i>Definición</i>	7
<i>Prevalencia</i>	7
Diagnóstico.....	8
<i>Análisis de sangre</i>	8
<i>Examen del tejido hepático</i>	9
Etiología	10
<i>Metabolismo de los ácidos grasos hepáticos</i>	9
El hígado	11
<i>Funcionamiento normal del hígado</i>	12
<i>Enzimas producidas por el hígado</i>	13
Hepatopatías	14
Histopatología.....	16
ANTECEDENTES	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
JUSTIFICACIÓN	21
OBJETIVOS.....	22
METODOLOGÍA	22
Universo de estudio	22
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	23
Procedimientos	23
<i>Mediciones antropométricas</i>	23
<i>Técnicas de laboratorio</i>	23
Definición de variables.....	24
Análisis estadístico.....	25
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES.....	32
REFERENCIAS	33

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	Pág.
Tabla 1. Características generales de la población de estudio con obesidad.....	26
Tabla 2. Asociación de los niveles de TGO y TGP con dislipidemia en población total y en niñas y niños analizados por separado.....	27
Tabla 3. Asociación de TGO con lípidos séricos en población total y en niñas y niños por separado.....	28
Tabla 4. Asociación de TGP con lípidos séricos en población total y en niñas y niños por separado.....	30
Figura 1. Asociación del diagnóstico de dislipidemia con el sexo.....	27

INTRODUCCIÓN

Debido al dramático aumento de la prevalencia de obesidad infantil en todo el mundo y su asociación con la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), esta comorbilidad se ha convertido en una de las principales causas de complicaciones metabólicas en la edad adulta.

Tradicionalmente, la obesidad en la niñez y la adolescencia se ha asociado al desarrollo temprano de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, insulinoresistencia, dislipidemia y diabetes tipo 2. Sin embargo, en la última década, el estudio de las enzimas hepáticas gamma-glutamyl transferasa (GGT), aspartato aminotransferasa (TGO) y alanina aminotransferasa (TGP) en asociación con el riesgo cardiovascular, ha despertado interés en el área médica. Esto porque la desregulación de dichas enzimas se ha asociado directamente con el desarrollo de EHGNA, lo que aumenta el riesgo cardiovascular en el individuo.

La concentración sérica de GGT, TGO y TGP se ha asociado a factores de riesgo cardiovascular como dislipidemia, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, que también se han reportado en asociación con la acumulación de grasa hepática.

En México existen pocos datos referentes a la prevalencia de dislipidemia o de un perfil lipídico anormal en niños con obesidad, y su relación con el nivel transaminasas séricas. En este estudio que será de tipo retrospectivo y observacional, se buscará determinar la frecuencia de la dislipidemia, así como estimar su asociación con transaminasas hepáticas en niños y adolescentes con obesidad de Tapachula, Chiapas.

MARCO TEÓRICO

Generalidades del hígado graso no alcohólico

Definición

La alteración del metabolismo lipídico hepático puede originar una acumulación excesiva de lípidos y llevar a la aparición de esteatosis hepática, que cuando no está relacionada con un consumo crónico de alcohol, se le conoce como EHGNA. Se trata de un padecimiento con una fisiopatología compleja y con varias fases, que abarcan diferentes grados de complejidad y severidad: esteatosis simple, esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y, en algunas ocasiones, hasta cáncer hepático(1).

La EHGNA es la lesión hepática que se asocia con mayor frecuencia con los trastornos de la resistencia a la insulina, la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico, se define por esteatosis macrovesicular en $\geq 5\%$ de hepatocitos, en ausencia de una causa secundaria como el alcohol o las drogas(2).

Prevalencia

Las estimaciones actuales son que EHGNA afecta al 30% de la población de Estados Unidos (EE. UU.); 32% de la población de Medio Oriente; 30% de la población sudamericana; 27% de la población asiática (más alta en asiáticos orientales); 24% de la población europea; y el 13% de la población africana. En los Estados Unidos, los hombres se ven afectados de manera desproporcionada. Los hispanoamericanos tienen una mayor prevalencia de EHGNA en comparación con los caucásicos, mientras que los afroamericanos tienen la prevalencia más baja entre todos los grupos raciales y étnicos en los Estados Unidos. Entre la población hispana, los de ascendencia mexicana tienen la prevalencia más alta,

mientras que los republicanos dominicanos tienen la prevalencia más baja, quizás en parte secundario a una mayor frecuencia de variantes de riesgo genético asociadas con EHGNA. Además de la condición genética, los factores conductuales y socioeconómicos pudieran favorecer la alta frecuencia de EHGNA en la población africana. En consecuencia, la carga de morbilidad ha aumentado del 15% en 2005 al 25% en 2010 en paralelo al aumento de las tasas de obesidad, (3). La EHGNA afecta del 2,6% al 9,8% de los niños y adolescentes, y esta cifra aumenta hasta un 74% entre las personas obesas. Una encuesta reciente de participantes adolescentes en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (4) de 1999-2004 encontró niveles elevados de alanina aminotransferasa (5) en el 8% de los adolescentes estadounidenses de 12 a 19 años.

Diagnóstico

El diagnóstico de EHGNA, por definición, requiere evidenciar un desequilibrio de marcadores de sangre y de esteatosis hepática, ya sea por imagen o por histología, además de la exclusión de causas secundarias de acumulación de grasa hepática como el consumo significativo de alcohol, fármacos, pérdida acelerada de peso y otras enfermedades hepáticas específicas.

Análisis de sangre

Los hallazgos de laboratorio en EHGNA son: elevación leve a moderada de aminotransferasas (niveles normales no excluyen el diagnóstico), relación TGO < 1, la fosfatasa alcalina puede estar elevada 2 a 3 veces, albúmina y bilirrubinas en sangre suelen estar normales y puede haber elevación de ferritina y saturación de transferrina en sangre. La mayoría de los pacientes se detecta de forma incidental una elevación de aminotransferasas

o esteatosis hepática por algún estudio de imagen solicitado por otro motivo(6). En aquellos pacientes con síntomas atribuibles a enfermedad hepática y pruebas de funcionamiento hepático anormales, se recomienda realizar protocolo para confirmar EHGNA. En aquellos asintomáticos y sin alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, se recomienda evaluar y tratar solo los factores de riesgo metabólico (obesidad, intolerancia a la glucosa, dislipidemia) u otras causas de esteatosis hepática(7).

Procedimientos por imágenes

Los procedimientos de diagnóstico por imágenes utilizados para diagnosticar EHGNA incluyen los siguientes:

- **Ecografía abdominal**, que a menudo es la prueba inicial cuando se sospecha de enfermedad hepática.
- **Tomografía computarizada o resonancia magnética el abdomen**. Estas técnicas no pueden distinguir la esteatohepatitis no alcohólica de la EHGNA, pero se pueden utilizar.
- **Elastografía transitoria**, una forma mejorada de ultrasonido que mide la rigidez del hígado. La rigidez del hígado indica fibrosis o cicatrización.
- **Elastografía por resonancia magnética**, funciona combinando imágenes por RM con ondas sonoras para crear un mapa visual (elastograma) que muestra la rigidez de los tejidos corporales.

Examen del tejido hepático

Una biopsia de hígado se considera el estándar de oro para el diagnóstico de EHGNA. Los predictores clínicos incluidos son el índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 25,

TGO / TGP mayor o igual a 1, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. La probabilidad de desarrollar EHGNA es baja cuando la puntuación es menor de 3 e implica riesgo es mayor a 5(8, 9).

Etiología

La EHGNA está fuertemente asociada con la obesidad, la resistencia a la insulina, la hipertensión y la dislipidemia, y ahora se considera como la manifestación hepática del síndrome metabólico (10) , ya que representa una condición altamente aterogénica(11).

Metabolismo de los ácidos grasos hepáticos

Los ácidos grasos en el hígado se originan a partir de fuentes dietéticas o endógenas. Los triglicéridos (TG) de la dieta son emulsionados por los ácidos biliares dentro de la luz intestinal después de su hidrólisis principalmente por la lipasa pancreática, que produce sn-2-monoacilglicerol y ácidos grasos libres como productos. Después de la emulsificación, los enterocitos toman estas moléculas de lípidos y las resintetizan en TG. Estos se empaquetan en quilomicrones, se secretan en el sistema linfático y finalmente llegan al plasma. Gran parte de los TG de quilomicrones son absorbidos por el tejido muscular y adiposo debido a la actividad de la lipoproteína lipasa, que se expresa en las superficies lumenales de las células endoteliales capilares de estos tejidos(12). Los TG que quedan dentro de los remanentes de quilomicrones se entregan al hígado cuando estas partículas son captadas por endocitosis mediada por receptores, y los ácidos grasos se liberan durante el procesamiento lisosómico de las partículas(13).

Cuando los carbohidratos son abundantes, el hígado convierte la glucosa en ácidos grasos, un proceso conocido como lipogénesis de novo (LDN). El control de LDN es principalmente transcripcional. La insulina plasmática activa la proteína de unión al elemento regulador de esteroide del factor de transcripción unido a la membrana del retículo endoplásmico 1C (SREBP1c), cuyo extremo N se transloca al núcleo y regula al alza todos los genes en la vía biosintética de ácidos grasos(14). En general, el metabolismo de los ácidos grasos hepáticos está estrechamente regulado por múltiples vías transcripcionales y de señalización interrelacionadas que siguen siendo objeto de investigación.

El hígado

El hígado es un órgano intra-torácico, situado detrás de las costillas y cartílagos costales, separado de la cavidad pleural y de los pulmones por el diafragma, y pesa cerca de 2500 g. esta localizado en el cuadrante superior de la cavidad abdominal y se proyecta a través de la línea media hacia el cuadrante superior izquierdo. Mide en su diámetro mayor, o transversal, 20 a 22,5 cm. En la faz lateral derecha, verticalmente, mide cerca de 15 a 17 cm y su mayor diámetro dorsoventral, 10 a 12,5 cm. Está en el mismo nivel que la extremidad craneal del riñón derecho. El tejido del parénquima hepático está compuesto de lóbulos unidos por un tejido areolar extremadamente fino en el cual se ramifican la vena porta, la arteria hepática, las venas hepáticas, linfáticos y nervios, estando todo el conjunto revestido por una túnica fibrosa y una serosa. El hígado es el órgano más grande y representa aproximadamente del 2% al 3% del peso corporal promedio. El hígado tiene 2 lóbulos que se describen típicamente de dos maneras, por anatomía morfológica y por anatomía funcional (15).

Funcionamiento normal del hígado

Funcionalmente, el hígado se subdivide en tres zonas; la clasificación se realiza en función del suministro de oxígeno. La zona 1 tiene la oxigenación más alta (sangre oxigenada de las arterias hepáticas) y rodea los tractos portales, y la zona 3 rodea las venas centrales donde la oxigenación es pobre.

La zona 2 se encuentra en el medio. Para lograr sus tareas multifacéticas, el hígado se compone de una miríada de tipos de células, en gran parte subdivididas en células parenquimatosas y no parenquimatosas. La mayor parte del volumen del hígado está ocupado por células parenquimatosas (hepatocitos); estas células ocupan aproximadamente el 78-80% del tejido hepático total, en comparación con sólo el 5-6% de las células no parenquimatosas. El 14-17% restante del tejido hepático total corresponde a componentes celulares del espacio extracelular. Las células no parenquimatosas consisten en un conjunto diverso de células, que incluyen 45% de células endoteliales sinusoidales hepáticas, 33% de células de Kupffer y 22% de células estrelladas hepáticas. Se puede considerar que el hígado tiene dos áreas anatómicas separadas, el parénquima y los tractos porta. Estructuralmente, el hígado se puede subdividir en cinco sistemas que comprenden el sistema vascular, el lóbulo hepático, el sistema sinusoidal hepático, el sistema biliar y el estroma. Cada uno de estos sistemas, directa o indirectamente, juega un papel importante en la homeostasis del sistema inmunológico innato y adaptativo(16).

Enzimas producidas por el hígado

La fosfatasa alcalina (FA)

La FA proviene fundamentalmente del hígado y del tejido óseo. Algunas afecciones como la enfermedad de Paget, sarcomas, metástasis óseas, hiperparatiroidismo y ricketsiosis pueden elevar ligeramente los niveles de fosfatasa alcalina en suero(4). Cuando la FA y la GGT están elevadas al mismo tiempo debe pensarse en daño hepatocelular. Después de excluir una enfermedad ósea toda elevación de la FA sugiere obstrucción de las vías biliares, rara vez puede ser originado por un proceso familiar benigno. Los rangos normales de FA sérica en adultos son de 20 a 120 UI. Las causas hepatobiliares de elevación de de la FA pueden dividirse en cuatro categorías:

- a) Inflamación crónica de los conductos biliares (cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria).
- b) Procesos infiltrativos (tuberculosis, sarcoidosis, neoplasias).
- c) Desórdenes colestásicos (hepatotoxicidad por drogas).
- d) Obstrucción biliar (colecistitis, neoplasias).

Gammaglutamil transpeptidasa (GGT)

La GGT es una enzima de membrana, siendo el marcador más sensible de enfermedad hepatobiliar(9). Los rangos normales son de 0.1 UI a 50 UI en hombres y 0.1 UI a 35 UI en mujeres. En la práctica habitual los niveles de GGT son determinados para monitorear la abstinencia o no en pacientes con enfermedad hepática alcohólica.

Transaminasas

Las aminotransferasas séricas son indicadores de citólisis hepatocelular. La elevación de transaminasas se correlaciona con el vertido a la sangre del contenido enzimático de los hepatocitos afectados debido al aumento de la permeabilidad de la membrana celular de los mismos. La alanino aminotransferasa (TGP) es más específica de daño hepático que la aspartato aminotransferasa (TGO) porque se localiza casi exclusivamente en el citosol del hepatocito, mientras que la TGO, además del citosol y mitocondria del hepatocito, también se encuentra en el corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmón, eritrocitos y leucocitos. En pacientes entre 1 y 19 años se consideran valores normales de TGO entre 0-40 U/L y TGP entre 1-30 U/L. En los menores de 1 año de edad, los valores normales son más elevados: TGO 25-75 U/L y TGP entre 11-54 U/L(5, 17).

Hepatopatías

Existen más de cien tipos diferentes de hepatopatías. Estas son algunas de las más comunes:

- Fascioliasis, una infección parásita del hígado causado por una duela hepática del género *Fasciola*, mayoritariamente el *Fasciola hepatica*.
- Hepatitis, inflamación del hígado, está causado por varios virus (hepatitis viral), también por algunas toxinas de hígado (p. ej. hepatitis alcohólica), autoinmunidad (hepatitis autoimmune) o factores hereditarios.
- Hepatopatía alcohólica es una manifestación hepática del abuso de alcohol, incluyendo esteatosis hepática, hepatitis alcohólica, y cirrosis. Se usan también

términos análogos como hepatopatía inducida por fármacos o tóxica para referirse a las alteraciones causadas por varios fármacos.

- Enfermedad del hígado graso (esteatosis hepática) es una condición reversible donde las vacuolas grandes llenas de triglicéridos se acumulan en células del hígado. El hígado graso no alcohólico es un espectro de la enfermedad asociada con obesidad y síndrome metabólico.
- Enfermedades hereditarias que causan daño al hígado como la hemocromatosis, que implica acumulación de hierro en el cuerpo, y la enfermedad de Wilson. El daño hepático es también una característica clínica de la deficiencia de alfa 1-antitripsina y la enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II.
- En la amiloidosis hereditaria relacionada con la transtiretina, que se debe a una mutación en el gen de la transtiretina, el hígado produce transtiretina anormal que tiene efectos neurodegenerativos y/o cardiovasculares severos. El tratamiento consiste en el trasplante de hígado.
- El síndrome de Gilbert, un desorden genético del metabolismo de bilirrubina que afecta a un porcentaje pequeño de la población, puede causar ictericia leve.
- La cirrosis es la formación de tejido fibroso (fibrosis) en el sitio de las células hepáticas que han muerto debido a una variedad de causas, incluyendo hepatitis viral, abuso de alcohol y otras formas de toxicidad del hígado(18). La cirrosis puede causar insuficiencia hepática crónica.
- El cáncer hepático primario generalmente se manifiesta como hepatocarcinoma y/o colangiocarcinoma; las formas más raras incluyen angiosarcoma y hemangiosarcoma hepáticos(19).

- La cirrosis biliar primaria es una enfermedad autoinmune severa de los canalículo biliar.
- La colangitis esclerosante primaria es una enfermedad inflamatoria crónica severa de las vías biliares, y se cree que tiene un origen autoinmune.
- El síndrome de Budd–Chiari es un cuadro clínico causado por oclusión de la vena hepática.

Histopatología

Según el consenso publicado por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica 2012 (20):

- EHGNA se define de la siguiente manera: EHGNA: la forma más simple de esteatosis, con niveles moderados de inflamación.
- Esteatohepatitis no alcohólica (NASH): acumulación de macrovacuolar intrahepatocito con inflamación periportal, globo hepatocelular y fibrosis perisinusoidal.
- Cirrosis: fibrosis en estado avanzado con pérdida de estructura hepática.

La historia natural de EHGNA muestra que diferentes mecanismos contribuyen en paralelo al desarrollo de EHGNA y su evolución a inflamación y fibrosis.

La Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) definió las anomalías histopatológicas requeridas en el diagnóstico de EHGNA, que incluyen esteatosis (macro más que micro), inflamación lobulillar y abombamiento hepatocelular que

se observa más aparentemente en las células hepáticas esteatóticas de la zona 3. La fibrosis, aunque no es necesaria para el diagnóstico, suele estar presente. Algunos otros hallazgos observados son cuerpos de Mallory-Denk (MDB, inclusiones intracitoplasmáticas eosinofílicas), megamitocondrias, núcleos glucogenados y depósito de hierro(21).

La fibrosis comienza en la zona acinar 3 y tiene la apariencia de una malla de gallinero por la deposición de colágeno y otras matrices extracelulares a lo largo de las sinusoides. La cirrosis relacionada con NASH es macronodular o mixta. Cuando se desarrolla cirrosis, es posible que las otras características histológicas no sean evidentes.

La clasificación y las etapas de la enfermedad EHGNA se describen a continuación(22):

Grados:

- *Grado 1*: esteatosis hasta 66%, hinchazón ocasional en la zona 3, polimorfos dispersos con o sin linfocitos, inflamación portal leve o nula
- *Grado 2 (moderado)*: cualquier grado de esteatosis, abombamiento obvio predominantemente en la zona 3, inflamación intralobulillar con polimorfos e inflamación crónica e inflamación portal de leve a moderada
- *Grado 3 (grave)*: esteatosis panacinar, abombamiento y desorden obvio predominantemente en la zona 3, inflamación intralobulillar con polimorfos dispersos con o sin inflamación portal leve crónica y leve a moderada.

Etapas:

Etapas 0: sin fibrosis.

Etapa 1: solo fibrosis perisinusoidal de la zona 3.

Etapa 2: fibrosis perisinusoidal y periportal de la zona 3.

Etapa 3: fibrosis puente.

Etapa 4: cirrosis.

ANTECEDENTES

Maria Grazia Clemente et al en 2016, señaló que la prevalencia general de EHGNA en niños ha alcanzado aproximadamente el 10%, incluido hasta el 17% en adolescentes y el 40% -70% entre los niños obesos. Aunque a menudo es benigna y autolimitada, la esteatosis puede progresar con lesión de los hepatocitos a esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en el 3% -5% de los pacientes(23).

En 2010 Jeffrey B. Schwimmer et al, buscaron desarrollar umbrales de TGP pediátricos específicos por género y señalaron que el paso inicial de identificación requiere que los pediatras de atención primaria calculen y registren el IMC en cada visita para cada niño que esté potencialmente "en riesgo" de obesidad y EHGNA. La EHGNA es generalmente "una enfermedad hepática silenciosa" porque puede presentarse sin ningún signo de advertencia, y solo aquellos que desarrollan NASH con daño hepático más severo tendrán algunos síntomas de enfermedad hepática crónica. En la práctica clínica, por lo tanto, la EHGNA suele sospecharse con base en los hallazgos de hipertransaminasemia y / o un hígado brillante ecográfico en un niño por lo demás sano que tiene sobrepeso (IMC entre percentiles 85 y 94) u obesidad ($IMC \geq$ percentil 95). Sin embargo, el espectro completo de EHGNA histológico también puede estar presente con pruebas hepáticas normales. Los datos de estudios principalmente en adultos muestran que la EHGNA se encuentra con frecuencia

junto con otras afecciones, como obesidad visceral, hipertensión, hiperinsulinemia, RI o diabetes, dislipidemia con un perfil lipídico aterogénico o hiperuricemia relacionada con una dieta rica en fructosa(4).

En un estudio realizado en 2003 por Mofrad P. y colaboradores, indica que aunque la EHGNA es la causa más común de hipertransaminasemia en niños y adolescentes, la alanina aminotransferasa elevada (9) no es un marcador sensible de la existencia y / o gravedad de la enfermedad en los umbrales habitualmente utilizados(24). Según el estudio de la elevación de TGP en la juventud los valores normales de transaminasas para adolescentes y niños son actualmente demasiado altos para detectar esteatosis hepática. Los niveles del percentil 95 de TGP en niños con peso saludable, metabólicamente normales y sin enfermedad hepática deben ser de 25,8 U / L para los niños y 22,1 U / L para las niñas. Con este punto de corte, la sensibilidad diagnóstica aumentó del 32% al 80% en los niños y del 36% al 92% en las niñas(25).

Elmaoğulları et al en 2015, en su estudio registraron el número de casos con edades comprendidas entre 2 y 18 años y diagnosticados con obesidad en el período de tiempo entre 2011 y 2013 en la clínica de Endocrinología Pediátrica del Hospital de Capacitación e Investigación en Hematología-Oncología Infantil de Ankara se evaluaron retrospectivamente. Entre 823 pacientes obesos, 353 (42,9%) cumplían los criterios de dislipidemia: 21,7% tenían hipertrigliceridemia, 19,7% tenían niveles bajos de HDL-C, 18,6% tenían hipercolesterolemia y 13,7% tenían niveles altos de LDL-C. La edad avanzada y / o el índice de masa corporal (IMC) alto se relacionaron con una mayor prevalencia de dislipidemia. La hepatoesteatosis fue más común entre los pacientes dislipidémicos. También se detectó la frecuencia de resistencia a la insulina y de niveles más altos de TGP y TSH en

pacientes dislipidémicos. Los pacientes con dislipidemia y hepatoesteatosis de grado 2-3 tenían niveles más altos de TGP, TGO y TSH y niveles más bajos de fT4(26).

Kavey et al, señalan que, en la juventud, la dislipidemia combinada es un trastorno lipídico prevalente y altamente aterogénico, casi siempre asociado con la obesidad. Los triglicéridos elevados y la dislipidemia combinada están fuertemente asociados con un complejo de factores de riesgo relacionados que incluyen adiposidad visceral, resistencia a la insulina / DM2, EHGNA y el complejo de síndrome metabólico que exponencia significativamente el riesgo de Enfermedad prematura cardiovascular(27).

En el año 2005 en México, Flores et al. encontraron niveles elevados de TGP (> 40 U / L) en 34/80 (42%) niños obesos y con sobrepeso; la edad media fue de $9,5 \pm 1,1$ años y el IMC medio de $25,8 \pm 3$. Las anomalías metabólicas en el grupo de estudio fueron similares, no hubo diferencias en la concentración de insulina, la resistencia a la insulina determinada por el índice HOMA-IR, el perfil de lípidos séricos y la glucosa sérica entre los niños con o sin TGP elevada(28).

Bibiloni et al en 2016 en una encuesta nutricional transversal de base poblacional realizada en el Estado de Nuevo León, México. El estudio incluyó a 414 sujetos de 2 a 10 años (47.8% niñas) que participaron de la Encuesta Estatal de Nutrición y Salud-Nuevo León 2011/2012. Encontraron que los niños con TGP alta (definida como $\geq P75$) mostraron una mayor prevalencia de dislipidemia que sus contrapartes, con una alta prevalencia de TChol alto ($P = 0.053$), no-HDL-chol, TG y bajo HDL-chol. Los niños con una relación TGO / TGP $\geq T3$ tenían 0,43 veces (IC del 95%: 0,25 a 0,74) y 0,27 veces (IC del 95%: 0,17 a 0,44) menos probabilidades de tener sobrepeso / obesidad y dislipidemia que aquellos con un Relación TGO / TGP $< T1$, respectivamente(29).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la alta frecuencia de obesidad en el mundo y su estrecha relación con dislipidemias y EHGNA, este padecimiento ha tomado mucha importancia a nivel mundial, ya que las consecuencias metabólicas que conllevan generalmente son graves complicaciones para el paciente (cirrosis, cáncer hepático, accidentes cerebrovasculares) y altamente costosas para los sistemas de salud. Por esta razón, el presente trabajo busca evidenciar la asociación de lípidos séricos con la concentración de TGO y TGO en población infantil.

JUSTIFICACIÓN

La prevalencia mundial de obesidad infantil ha aumentado en las últimas 3 décadas. Se estima que hay 43 millones de niños menores de 5 años con sobrepeso y obesidad en todo el mundo (26). El aumento de los niveles de obesidad, el aumento de la incidencia de la obesidad infantil, los estilos de vida sedentarios y el consumo de comidas rápidas poco saludables son algunos de los posibles contribuyentes.

El aumento de niños con sobrepeso y obesidad puede estar relacionado con mayores tasas de daño hepático y dislipidemia. Este estudio tiene como objetivo explorar las asociaciones de biomarcadores hepáticos con sobrepeso/obesidad y dislipidemia en una muestra de niños de Chiapas. Desafortunadamente existen pocos estudios sobre la relación en el nivel de lípidos y transaminasas séricas en población infantil y sobre todo a nivel local. El presente es un tema que se debe explorar con detenimiento, anticipando así a un problema de salud crónico que a la larga genera repercusiones económicas y en la población infantil o a un futuro en la población adulta. Resultados de estudios anteriores plantean la necesidad de una mayor investigación sobre si TGO / TGP se relacionan con el nivel de lípidos séricos.

Esta relación a futuro puede ser útil como prueba de detección en la evaluación de niños con riesgo cardiometabólico, EHGNA u otras enfermedades y afecciones relacionadas.

OBJETIVOS

Objetivo general

Estimar la asociación de lípidos séricos con el nivel de TGO y TGP en niños con obesidad de Tapachula, Chiapas.

Objetivos específicos

Determinar la concentración de lípidos séricos (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos), TGO y TGP en suero de la población de estudio.

Determinar la frecuencia de dislipidemia en la población de estudio.

Estimar la asociación entre lípidos séricos, dislipidemia, TGO y TGP en la población de estudio.

METODOLOGÍA

Universo de estudio

Estudio de tipo retrospectivo y observacional en niños con sobrepeso y obesidad de entre 6 y 13 años que acudirán a una clínica bariatra en Tapachula, Chiapas (enero- diciembre 2019).

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión

*Niños de 6 a 13 años con sobrepeso u obesidad.

*Niños que aceptaron participar en el estudio mediante firma de la carta de consentimiento informado.

Exclusión

*Niños que no cuentan con las muestras de sangre para los estudios bioquímicos.

Eliminación

*Niños que desearon retirarse del estudio.

Procedimientos

Mediciones antropométricas

Para la realización de las mediciones, los niños se presentaron con ropa ligera y sin zapatos. El peso y la talla se obtuvieron con una cinta métrica y báscula electrónica. El IMC se calculó como peso en kg entre talla en m² y se clasificó de acuerdo con el criterio de percentiles del CDC: obesidad: percentil de IMC ≥ 95 y peso normal: percentil de IMC entre 5 y 85(30).

Técnicas de laboratorio

En la toma de muestra con al menos 8 horas de ayuno se puncionó a cada niño para la obtención de sangre venosa (6 ml) en un tubo seco.

- Luego de reposar cinco minutos a temperatura ambiente, se las muestras se centrifugaron a 1300 RPM por cinco minutos.
- Se utilizaron sueros libres de hemólisis, ictericia y lipemia.
- Las variables bioquímicas se determinaron por método enzimático colorimétrico en un equipo Siemens Cobas c-111 donde se midió TGO, TGP, colesterol total, triglicéridos, colesterol de alta densidad (C-HDL) y colesterol de baja de densidad (C-LDL).

Determinación de frecuencia de dislipidemia

Se consideró que un niño presentaba dislipidemia cuando sus niveles de colesterol total y/o C-HDL y/o C-LDL y/o triglicéridos sea ≥ 200 mg/dL, < 35 mg/dL, ≥ 130 mg/dL y ≥ 130 mg/dL, respectivamente(31).

Definición de variables

Variables dependientes: IMC, colesterol total, triglicéridos, y HDL colesterol de alta densidad (C-HDL), y colesterol de baja de densidad (C-LDL).

Variables independientes: TGO y TGP

Variables de confusión: Edad y sexo

Análisis estadístico

La normalidad de las variables se determinó con la prueba Kolmogorov Smirnov. La comparación de proporciones, medias y medianas se realizó con las pruebas Chi cuadrada, t de Student y U de Mann Withney, respectivamente. El análisis de asociación de TGO y TGP con IMC y lípidos séricos se realizó mediante el análisis de varianza (ANOVA). El análisis se realizó con el software SPSS 22.0. Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados como significativos.

RESULTADOS

Descripción de la población de estudio

Las características antropométricas y variables clínicas de los 105 niños incluidos al estudio se muestran en la Tabla 1. Se encontró que todas las variables se comportaron de manera similar en niñas y niños ($p \geq 0.274$).

Tabla 1. Características generales de la población de estudio con obesidad.

Variable	Niñas	Niños	P-valor
	N= 41	N= 64	-
Edad (años)	10.4 \pm 9.8	9.8 \pm 3.1	0.300
IMC (kg/m ²)	23.0 (21.0-25.2)	22.8 (20.7-25.2)	0.748
TC (mg/dL)	155.0 \pm 26.1	153.2 \pm 28.2	0.753
HDL-C (mg/dL)	39.0 (34.0-46.0)	41.0 (35.0-47.0)	0.511
LDL-C (mg/dL)	88.2 \pm 22.3	90.0 \pm 22.0	0.698
TG (mg/dL)	115.0 (86.2-149.7)	97.0 (70.0-137.5)	0.274
TGO (U/L)	24.0 (18.5-27.5)	24.5 (21.0-29.0)	0.325
TGP (U/L)	19.0 (14.8-23.1)	19.0 (16.7-26.8)	0.701
Dislipidemia, N (%)	21 (51.2)	29 (45.3)	0.509
Sobrepeso, N (%)	25 (61.0)	31 (48.4)	0.231
Obesidad, N (%)	16 (39.0)	33 (51.6)	

Los valores están expresados como las medias \pm desviaciones estándar, mediana (rango intercuartílico) y N (%). Abreviaturas adicionales: IMC, índice de masa corporal; TC, colesterol total; HDL-C, Lipoproteína de alta densidad; LDL-C, Lipoproteína de baja densidad; TG, Triglicéridos; Índice TG/HDL, índice de Triglicéridos con Lipoproteína de alta densidad. La comparación de medias, medianas y frecuencias se realizó con la prueba t de Student, U de Mann Withney y Chi cuadrada, respectivamente. Los valores de p significativos (<0.05) se presentan en negritas.

Frecuencia de dislipidemia en la población de estudio

Se analizó la frecuencia de dislipidemia en la población total y se encontró que 48.5% (N= 51) de los menores incluidos al estudio presentaron dislipidemia. También se realizó la descripción de la frecuencia de dislipidemia por sexo (Figura 1). El 53.6% (N= 22) de las niñas y el 45.3% de los niños (N=29) presentaron dislipidemia, sin embargo, la comparación de frecuencia de dislipidemia entre sexos no presentó diferencia significativa ($p= 0.509$).

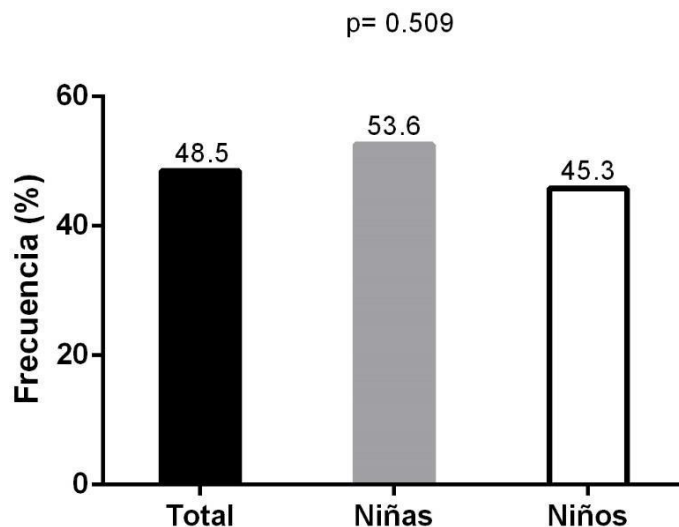


Figura 1. Asociación del diagnóstico de dislipidemia con el sexo. Análisis por Chi cuadrada. N= 105, N_{Niñas}= 41, N_{Niños}= 64. Los valores de p significativos (<0.05) se presentan en negritas.

Asociación de los niveles de TGO y TGP con dislipidemia

También se evaluó la asociación entre los niveles séricos de TGO y TGP con la frecuencia de dislipidemia (Tabla 2). Respecto a la asociación entre TGO y la frecuencia de dislipidemia, ésta no fue significativa en la población total, ni en niñas y niños analizados por separado ($p \geq 0.417$; Tabla 2). Tampoco se observó asociación significativa entre los

niveles séricos de TGP y la frecuencia de dislipidemia en la población total, ni en niñas y niños analizados por separado ($p \geq 0.546$; Tabla 2).

Tabla 2. Asociación de los niveles de TGO y TGP con dislipidemia en población total y en niñas y niños analizados por separado.

Variable	Concentración de TGO (U/L)				Concentración de TGP (U/L)			
	Baja N= 35	Media N= 38	Alta N= 32	-	Baja N= 35	Media N= 35	Alta N= 35	-
Población total	19 (54.2)	15 (39.4)	18 (56.2)	0.451	16 (45.7)	15 (42.8)	19 (54.2)	0.655
Niñas	Baja N= 16	Media N= 15	Alta N= 10	-	Baja N= 14	Media N= 13	Alta N= 14	-
	10 (62.5)	6 (40.0)	7 (70.0)	0.417	7 (50.0)	8 (61.5)	8 (57.1)	0.894
Niños	Baja N= 19	Media N= 24	Alta N= 21	-	Baja N= 22	Media N= 22	Alta N= 20	-
	9 (47.4)	9 (37.5)	10 (47.6)	0.809	10 (45.4)	8 (36.3)	11 (55.0)	0.546

Datos expresados como N (%). Análisis por Chi cuadrada. Los valores de p significativos (<0.05) se presentan en negritas.

Asociación entre los terciles de TGO y lípidos séricos

También se evaluó la asociación entre los niveles de TGO y lípidos séricos en la población total y en niñas y niños por separado (Tabla 3). En la población total y en niñas por separado no se observó asociación significativa entre TGO y lípidos séricos ($P_{\text{Total}} \geq 0.204$; $P_{\text{Niñas}} \geq 0.299$; Tabla 3). Sin embargo, en niños, se observó que la concentración media de CT y C-LDL aumenta conforme aumenta la concentración de TGO ($P_{\text{CT}} = 0.016$; $P_{\text{C-LDL}} = 0.004$; Tabla 3).

Asociación entre los terciles TGP y lípidos séricos

También se analizó la asociación entre los niveles de TGP y lípidos séricos en la población total y en niñas y niños por separado (Tabla 4). No se observó asociación significativa entre TGO y lípidos séricos en la población total y en niñas y niños por separado ($P_{\text{Total}} \geq 0.412$; $P_{\text{Niñas}} \geq 0.263$; $P_{\text{Niños}} \geq 0.327$; Tabla 4).

Tabla 3. Asociación de TGO con lípidos séricos en población total y en niñas y niños por separado.

Muestra / Variable	Concentración de TGO (U/L)			P-valor
	Baja	Media	Alta	
Total	N= 35	N= 38	N= 32	-
TC (mg/dL)	156.6 \pm 27.9	147.8 \pm 26.0	162.5 \pm 25.7	0.095
HDL-C (mg/dL)	39.0 (35.5-45.5)	42.0 (35.0-46.0)	42.0 (32.5-50.0)	0.836
LDL-C (mg/dL)	91.7 \pm 22.9	85.4 \pm 18.5	94.6 \pm 20.5	0.204
TG (mg/dL)	117.0 (80.5-148.0)	92.5 (72.5-126.0)	105.0 (68.0-137.0)	0.369
Niñas	N= 16	N= 15	N= 10	-
TC (mg/dL)	155.6 \pm 31.6	154.8 \pm 22.6	150.5 \pm 24.389.7 \pm 28.9	0.903
HDL-C (mg/dL)	37.5 (35.0-44.5)	43.0 (33.5-47.7)	33.0 (32.0-48.0)	0.592
LDL-C (mg/dL)	89.7 \pm 28.9	90.7 \pm 15.0	78.1 \pm 18.9	0.412
TG (mg/dL)	127.0 (101.0-158.0)	93.1 (84.0-139.0)	114.0 (74.5-146.5)	0.299
Niños	N= 19	N= 24	N= 21	-
TC (mg/dL)	142.9 \pm 27.6	157.4 \pm 25.1	167.5 \pm 25.2	0.016
HDL-C (mg/dL)	42.0 (37.5-47.0)	41.0 (36.0-45.0)	43.0 (34.0-50.0)	0.842
LDL-C (mg/dL)	81.8 \pm 20.1	93.5 \pm 16.2	102.0 \pm 16.8	0.004
TG (mg/dL)	98.5 (69.7-137.2)	82.0 (71.5-116.5)	99.0 (67.5-128.2)	0.877

Los valores están expresados como las medias \pm desviaciones estándar, mediana (rango intercuartílico) y N (%). Abreviaturas adicionales: TC, colesterol total; C-HDL, Lipoproteína de alta densidad; C-LDL, Lipoproteína de baja densidad; TG, Triglicéridos. La comparación de medias y medianas entre los grupos de baja, media y alta concentración de TGO, se realizó con ANOVA y Kruskal Wallis, respectivamente. Los valores de p significativos (<0.05) se presentan en negritas.

Tabla 4. Asociación de TGP con lípidos séricos en población total y en niñas y niños por separado.

Muestra / Variable	Concentración de TGP (U/L)			P-valor
	Baja	Media	Alta	
Total	N= 35	N= 35	N= 35	-
TC (mg/dL)	151.1 ± 30.8	158.2 ± 25.7	155.6 ± 24.2	0.567
HDL-C (mg/dL)	41.0 (36.0-46.0)	42.5 (36.2-47.0)	39.0 (32.0-45.7)	0.412
LDL-C (mg/dL)	88.4 ± 24.2	91.7 ± 20.4	90.3 ± 18.1	0.829
TG (mg/dL)	95.5 (71.2-135.7)	110.0 (75.5-149.5)	102.5 (70.5-126.5)	0.718
Niñas	N= 14	N= 13	N= 14	-
TC (mg/dL)	151.5 ± 33.1	161.0 ± 22.2	151.0 ± 22.2	0.574
HDL-C (mg/dL)	38.0 (35.0-46.0)	39.5 (34.2-46.0)	38.5 (32.0-47.2)	0.858
LDL-C (mg/dL)	88.2 ± 29.1	90.5 ± 21.1	84.5 ± 17.3	0.805
TG (mg/dL)	101.0 (78.0-144.5)	133.0 (111.2-164.5)	113.0 (78.0-145.2)	0.263
Niños	N= 22	N= 22	N= 20	-
TC (mg/dL)	150.9 ± 29.9	156.6 ± 27.9	159.0 ± 25.6	0.663
HDL-C (mg/dL)	41.5 (38.7-46.2)	43.0 (37.5-47.0)	39.0 (33.5-45.5)	0.327
LDL-C (mg/dL)	88.5 ± 20.8	92.4 ± 20.4	91.6 ± 17.9	0.667
TG (mg/dL)	82.0 (71.0-137.0)	97.0 (68.0-130.5)	100.0 (70.0-120.0)	0.982

Los valores están expresados como las medias ± desviaciones estándar, mediana (rango intercuartílico) y N (%). Abreviaturas adicionales: TC, colesterol total; C-HDL, Lipoproteína de alta densidad; C-LDL, Lipoproteína de baja densidad; TG, Triglicéridos. La comparación de medias y medianas entre los grupos de baja, media y alta concentración de TGP, se realizó con ANOVA y Kruskal Wallis, respectivamente. Los valores de p significativos (<0.05) se presentan en negritas.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizó la asociación entre los niveles de TGO y TGP con el diagnóstico de dislipidemia y la concentración sérica de CT, C-HDL, C-LDL y TG en niños y niñas con sobrepeso y obesidad de Tapachula Chiapas. Aunque no se encontró asociación significativa entre los niveles de TGO y TGP con el diagnóstico de dislipidemia en la población total y en niños y niñas analizados por separado, se observó sólo en niños que, la concentración de CT y C-LDL aumenta conforme aumenta el nivel de TGO.

La asociación entre los niveles de TGO y TGP con el diagnóstico de dislipidemia se en niños mexicanos se había reportado en estudios previos (29, 32) (26), sin embargo, en el presente estudio no se observó este resultado. Es posible que la falta de asociación entre las variables mencionadas se deba al reducido número de muestras que se incluyeron al estudio. Por esta razón, se esperaría que, al aumentar dicho tamaño de muestra, se pueda replicar la asociación entre los niveles de TGO y TGP con el diagnóstico de dislipidemia.

En lo que respecta a la asociación entre TGO, CT y C-LDL específicamente en niños, se ha reportado que la alta concentración de éstos lípidos representa alto riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares como enfermedad coronaria desde edades tempranas. Sin embargo, la asociación entre estas variables y TGO que aquí reportamos, confirma los hallazgos reportados previamente respecto a que el alto nivel de lípidos séricos no sólo aumenta el riesgo de desarrollar aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, sino que también señala que es posible desarrollar complicaciones hepáticas como la enfermedad de hígado graso no alcohólico desde edades tempranas(1).

El presente estudio presenta varias fortalezas. Por ejemplo, es uno de los primeros estudios que evalúa la asociación entre enzimas hepáticas con lípidos séricos en población

infantil de Chiapas. Además, el procesamiento técnico de las pruebas clínicas y el análisis de datos, resalta la importancia de nuestro estudio. Sin embargo, también se reconoce que el estudio presenta ciertas debilidades. Una de ellas es el reducido tamaño de muestra que se discutió previamente. Además, es necesario resaltar que en este estudio no se incluyen datos de imagen que podrían fortalecer las asociaciones reportadas respecto al riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas. Por esta razón, se espera que en el futuro se realicen proyectos con muestras de estudio mucho más grandes y se les pueda incluir más estudios como el ultrasonido y de seguimiento para evaluar cómo evoluciona o no la enfermedad hepática.

CONCLUSIONES

En la muestra de estudio, los niveles de TGO y TGP no se asocian con el diagnóstico de dislipidemia en la población total y en niños y niñas analizados por separado. Sin embargo, específicamente en niños, la concentración de CT y C-LDL aumenta conforme aumenta el nivel de TGO.

REFERENCIAS

1. Aguilera-Mendez A. Nonalcoholic hepatic steatosis: a silent disease. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019;56(6):544-9.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84.
3. Bambha K, Belt P, Abraham M, Wilson LA, Pabst M, Ferrell L, et al. Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012;55(3):769-80.
4. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkar N, et al. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology.* 2010;138(4):1357-64, 64 e1-2.
5. Wedemeyer H, Hofmann WP, Lueth S, Malinski P, Thimme R, Tacke F, et al. [ALT screening for chronic liver diseases: scrutinizing the evidence]. *Z Gastroenterol.* 2010;48(1):46-55.
6. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ.* 2005;172(3):367-79.
7. Richard J, Lingvay I. Hepatic steatosis and Type 2 diabetes: current and future treatment considerations. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(3):321-8.
8. Saokaew S, Kanchanasuwan S, Apisarnthanarak P, Charoensak A, Charatcharoenwitthaya P, Phisalprapa P, et al. Clinical risk scoring for predicting non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome patients (NAFLD-MS score). *Liver Int.* 2017;37(10):1535-43.
9. Obika M, Noguchi H. Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:145754.
10. Mann JP, Valenti L, Scorletti E, Byrne CD, Nobili V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Semin Liver Dis.* 2018;38(1):1-13.
11. Pacifico L, Nobili V, Anania C, Verdecchia P, Chiesa C. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *World J Gastroenterol.* 2011;17(26):3082-91.
12. Alves-Bezerra M, Cohen DE. Triglyceride Metabolism in the Liver. *Compr Physiol.* 2017;8(1):1-8.
13. Cohen DE, Fisher EA. Lipoprotein metabolism, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2013;33(4):380-8.
14. Tall AR, Yvan-Charvet L, Terasaka N, Pagler T, Wang N. HDL, ABC transporters, and cholesterol efflux: implications for the treatment of atherosclerosis. *Cell Metab.* 2008;7(5):365-75.
15. Abdel-Misih SR, Bloomston M. Liver anatomy. *Surg Clin North Am.* 2010;90(4):643-53.
16. Bogdanos DP, Gao B, Gershwin ME. Liver immunology. *Compr Physiol.* 2013;3(2):567-98.
17. Osakunor DN, Obirikorang C, Fianu V, Asare I, Dakorah M. Hepatic Enzyme Alterations in HIV Patients on Antiretroviral Therapy: A Case-Control Study in a Hospital Setting in Ghana. *PLoS One.* 2015;10(8):e0134449.
18. Alpert L, Hart J. The Pathology of Alcoholic Liver Disease. *Clin Liver Dis.* 2016;20(3):473-89.
19. Van Deussen MA, Abdalla EK, Vauthey JN, Roh MS. Staging classifications for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Mol Diagn.* 2005;5(3):377-83.
20. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr.* 2000;136(6):727-33.
21. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2010;16(42):5286-96.
22. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42):15539-48.

23. Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol*. 2016;22(36):8078-93.
24. Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: a stepwise approach. *World J Gastroenterol*. 2013;19(18):2740-51.
25. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003;37(6):1286-92.
26. Elmaogullari S, Tepe D, Ucakturk SA, Karaca Kara F, Demirel F. Prevalence of Dyslipidemia and Associated Factors in Obese Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(3):228-34.
27. Kavey REW. Combined Dyslipidemia in Children and Adolescents. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA)2000.
28. Flores-Calderon J, Gomez-Diaz RA, Rodriguez-Gomez G, Moran-Villota S. Frequency of increased aminotransferases levels and associated metabolic abnormalities in obese and overweight children of an elementary school in Mexico City. *Ann Hepatol*. 2005;4(4):279-83.
29. Bibiloni Mdel M, Salas R, Nunez GM, Villarreal JZ, Sureda A, Tur JA. Relation between Liver Transaminases and Dyslipidaemia among 2-10 y.o. Northern Mexican Children. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155994.
30. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002(246):1-190.
31. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K, et al. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation*. 2003;107(11):1562-6.
32. Elizondo-Montemayor L, Ugalde-Casas PA, Lam-Franco L, Bustamante-Careaga H, Serrano-Gonzalez M, Gutierrez NG, et al. Association of ALT and the metabolic syndrome among Mexican children. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8(1):e79-87.