



Alanina aminotransferasa como marcador en el diagnóstico de síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en niños con obesidad

>>> A nivel mundial, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños preescolares mostró un incremento de 4,2% a 6,7% entre los años 1990 y 2010, y se estima que para el 2020 alcance el 9,1%. La obesidad creciente en la población infantil no deja de ser una alarma a nivel mundial por las consecuencias que esta conlleva. El desarrollo de distintas patologías como SM (Síndrome metabólico), alteraciones cardíacas, entre otras son cada día más comunes en esta población. El uso de parámetros de bajo costo y fácil determinación son una herramienta muy útil para el correcto y rápido diagnóstico. En el siguiente trabajo se estudia la ALT y su correlación con el SM en niños.

>>> AUTORES

Ysel Cabrera^(1,2,a), Melissa Martínez ^(1,2,a), Almendra Cabello ^(2,c), Samuel Pereyra ^(1,2,d), Susan Villafuerte ^(1,2,a), Emilio Cabello ^(1,2,a,b)

1. Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.
 2. Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.
- a Médico endocrinólogo pediatra; b. Magíster en medicina y Magíster en salud pública; c estudiante de Medicina Humana; d residente de Endocrinología pediátrica.

>>> CORRESPONDENCIA

M. Ysel Cabrera Chávez.
E-mail: milagros.cabrera.c@upch.pe

>>> RESUMEN

Objetivo: Evaluar la alanina aminotransferasa (ALT) como marcador en el diagnóstico de síndrome metabólico (SM) y riesgo cardiovascular (RCV) en niños con obesidad exógena.

Materiales y métodos: Estudio transversal. Se incluyeron niños con obesidad exógena de 2 a 14 años, atendidos en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Nacional Cayetano Heredia, entre el 2014 al 2018. Se definió enfermedad hepática no alcohólica (EHNA) considerando dos puntos de corte de ALT; en mujeres: $>22,1\text{U/L}$ y $>44\text{U/L}$, en varones: $>25,8\text{U/L}$ y $>50\text{U/L}$. Se definió SM según la Academia Americana de Pediatría y RCV con $\text{TG/HDL-C} \geq 3,5$. Aplicamos Chi cuadrado, considerándose significativo $p < 0,05$. Estimamos sensibilidad (S), especificidad (E) y likelihood ratios

Los lectores en cuarentena
aumentaron un 80%.
¡ES HOY TU OPORTUNIDAD!

**EN CUARENTENA
AUMENTÁ TUS VENTAS Y
POSICIONÁ TU MARCA**
publicá con nosotros

PARA MÁS INFOMARCIÓN



261 681-6777



ventas@revistabioanálisis.com



www.revistabioanálisis.com



Revista

bioanálisis

(LR).

Resultados: Se incluyeron 347 niños obesos (54,7% varones). La frecuencia de EHNA fue de 23,1%. La sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de SM con ALT >22,1U/L y >25,8U/L fue 79,4% y 37,6% respectivamente y, con ALT >44U/L y >50U/L fue 28,6% y 83,3%. La ALT con punto de corte mayor en conjunto con TG/HDL-C $\geq 3,5$ mostró una especificidad del 96,9% y un likelihood ratio + (LR+) de 6,7.

Conclusión: La ALT con un punto de corte >44U/L en mujeres y >50U/L en varones, es un marcador bioquímico útil en la identificación de SM y riesgo cardiovascular en niños con obesidad exógena desde los primeros años de vida.

Palabras clave: Alanina transaminasa; Síndrome metabólico; Enfermedades cardiovasculares; Enfermedad del hígado graso no alcohólico (Fuente: DeCS).

>>> INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, pese a múltiples esfuerzos y estrategias que vienen implementando muchos países con la finalidad de frenar el incremento de sobrepeso y obesidad, su prevalencia y tendencia continúan en ascenso, afectando especialmente a los niños. A nivel mundial, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños preescolares mostró un incremento de 4,2% a 6,7% entre los años 1990 y 2010, y se estima que para el 2020 alcance el 9,1% (1). Éste dramático incremento también afecta a nuestro país (2).

El sobrepeso y la obesidad que se presenta desde los primeros años de vida tienden a perpetuarse a lo largo de la vida y asociarse a múltiples comorbilidades, siendo las más importantes: el síndrome metabólico (SM), diabetes tipo 2 (DM2), enfermedades cardiovasculares (ECV) y la enfermedad hepática no alcohólica (EHNA). Esta última en los niños y adolescentes, se ha convertido en la causa más frecuente de enfermedad crónica del hígado y guarda relación con el incremento progresivo de la obesidad, en especial la visceral, que ocasiona incremento de insulina, niveles elevados de triglicéridos (TG) y bajos de Colesterol HDL (HDL-C) (3).

El acúmulo de tejido adiposo especialmente a nivel visceral ocasiona resistencia a la insulina (RI) a nivel hepático, la cual constituye la lesión primaria en la patogénesis del SM (4). Este acúmulo de grasa ocasiona mayor liberación de citoquinas proinflamatorias, las cuales promueven acumulación de diacilgliceroles hepáticos que activan a la proteína quinasa (PKC ϵ), inhibiendo la señalización de insulina y generando RI a nivel hepático. Por lo que la RI sería el mecanismo fisiopatológico común entre SM y EHNA (5).

El diagnóstico de SM en niños y adolescentes es controversial, por falta de consenso para su definición y utilidad clínica como predictor de DM2 y ECV (6). Lozano Rojas y col. en un estudio previo realizado en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Cayetano Heredia, encontraron que el índice TG/ HDL-C fue mejor que el HOMA-IR para predecir RCV en niños y adolescentes obesos entre 3 a 14 años de edad con un punto de corte de $\geq 2,32$ (7). En otros estudios, éste índice ha mostrado ser un marcador útil para RI y mortalidad por ECV con un punto de corte >3,5 (8).

La EHNA hace referencia a un amplio espectro de anormalidades del hígado que va desde una simple esteatosis hepática a la esteatohepatitis no alcohólica, que puede asociarse a fibrosis y progresar hasta cirrosis. La EHNA representa el diagnóstico general de un espectro histológico de esteatosis macro vesicular presente en más del 5% de los hepatocitos, refleja una serie de estados de enfermedad en un espectro de gravedad basado en definiciones histológicas (9).

En las dos últimas décadas la prevalencia de EHNA, en niños y adolescentes se ha incrementado de 3,9% a 10,7%, especialmente en niños obesos (10). Su prevalencia varía según la edad y el método de detección empleado, que puede incluir, la determinación de ALT, estudios de imágenes o biopsia hepática. La determinación sérica de ALT constituye el mejor marcador bioquímico para detectar EHNA en niños y adolescentes, ampliamente aceptada como una prueba accesible, aunque su utilidad es controversial especialmente relacionado al punto de corte correcto (11).

El estudio SAFETY que incluyó un grupo de adolescentes (12 a 17 años) sin factores de riesgo, encontró un punto de corte de ALT en el 95 percentil en 25,8 U/L en varones y 22,1U/L en mujeres, con una sensibilidad de 80-92% y especificidad de 79-85% para identificar EHNA (12). La ALT es útil para la identificación precoz de EHNA, sin embargo, su utilidad como factor de RCV y diagnóstico de SM no es conocida. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar la ALT como un marcador bioquímico para el diagnóstico de síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en niños obesos.

>>> MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio transversal, analítico realizado en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH).

Población y muestra

Se incluyó 347 niños y adolescentes entre 2 y 14 años, divididos en tres grupos etarios (2 a 5 años, 6 a 9 años y 10 a 14 años) con diagnóstico de obesidad exógena atendidos en la Unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Cayetano Heredia (HCH) entre el 2014 al 2018. No se realizó un cálculo de tamaño muestral, por lo que los pacientes fueron incluidos por conveniencia.

Se excluyeron niños con datos incompletos, con diagnóstico de sobrepeso, trastorno neuropsiquiátrico, enfermedades crónicas de compromiso sistémico, endocrinopatías, pacientes con corticoterapia prolongada, uso de anticonvulsivantes, síndromes dismorfogenéticos, antecedente de hepatitis, errores innatos del metabolismo y consumo de alcohol.

Variables de estudio

Las mediciones antropométricas se realizaron siguiendo los estándares de la Organización Mundial de la Salud y estuvo a cargo de personal previamente capacitado. El peso corporal fue determinado con una balanza marca SECA con precisión de 50 gramos, con ropa ligera y sin

zapatos. La talla fue medida en posición de pie, con un tallímetro de madera con precisión de 1mm sin prendas en la cabeza y sin zapatos. El IMC fue calculado como peso/talla² y expresado en kg/m². La circunferencia de cintura (CC) fue medida en un punto equidistante entre la cresta iliaca y el borde inferior de la última costilla con una cinta métrica según las recomendaciones de NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) que incluyó población mexicana americana (13). La presión arterial fue medida siguiendo las recomendaciones de la American Academy of Pediatrics (14).

El análisis bioquímico se realizó con un periodo de ayuno de 12 horas con los métodos empleados en el laboratorio del Hospital Cayetano Heredia; el método colorimétrico para la medición de TG, HDL-C y glucosa sérica, con un coeficiente de variación intraensayo de 1,1%; 1,4% y 1,5% respectivamente. El límite de detección para TG fue de 3,8 mg/dl, el intervalo de medición de HDL-C fue de 5 – 110 mg/dl y de glucosa sérica 20 - 625 mg/dl. Para la determinación de la ALT se utilizó el método de química seca.

Se diagnosticó obesidad según el patrón de crecimiento del Centro de Control de Enfermedades (CDC, según sus siglas en inglés) con IMC \geq p95 para edad y sexo, y obesidad severa con IMC \geq 120% del p95 o IMC \geq 35 kg/m², considerándose exógena cuando existía un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético del paciente, excluyendo etiología genética, endocrinológica o secundaria a medicación [15]. Se definió SM según los criterios de la AAP, con la presencia de 3 o más criterios: circunferencia de cintura (CC) \geq p90, glucosa \geq 100 mg/dL, triglicéridos \geq 75 mg/dL si $<$ 10 años y \geq 90mg/dL si \geq 10 años, HDL-C $<$ 45 mg/dL, presión arterial \geq p90 (16) . Se consideró riesgo cardiovascular con un punto de corte del índice TG/HDL-C \geq 3,5 (8). Dada la inexistencia de un valor establecido de ALT para la identificación de EHNA, se utilizó dos puntos de corte: en mujeres ALT $>$ 22,1U/L y en varones $>$ 25,8 U/L considerando el límite superior normal (p95) de una población pediátrica no obesa (12) ; y un segundo punto de corte considerando el doble del límite superior normal $>$ 44U/L en mujeres y en varones $>$ 50U/L que

identificó EHNA en población pediátrica con sobrepeso y obesidad (17).

Análisis estadístico

El análisis estadístico incluyó la descripción de las características de la población con media y desviación estándar; y se calculó las frecuencias relativas de EHNA por grupo etario. Se aplicó Chi cuadrado, considerando significativo $p < 0,05$. Se estimó la sensibilidad, especificidad y likelihood ratios, empleando el paquete estadístico Stata Statistical Software: Release 15 (StataCorp. 2017®).

Aspectos éticos

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Los pacientes fueron incluidos al estudio previo consentimiento informado firmado por los padres o apoderados de los participantes. Adicionalmente, se preservó la confidencialidad de los datos personales de las personas incluidas, asignándoles un código y evitando solicitar información que pudiera identificarlos durante el proceso de recolección de datos. La base de datos utilizada fue anónima y solo de manejo de los investigadores del estudio.

>>> RESULTADOS

Se incluyeron 347 niños obesos; de los cuales, 54,7% fueron varones. La frecuencia general de EHNA según punto de corte de ALT $>22,1$ U/L en mujeres y $>25,8$ U/L en varones, fue de 71,5% (varones 68,4% y mujeres 75,2%). Adicionalmente, de acuerdo a los grupos etarios conformados se encontró una frecuencia de EHNA de 70,2% en niños de 2-5 años; 64,4% en niños de 6-9 años; y 78,6% en el grupo etario de 10-14 años, respectivamente. Por otro lado, cuando se eligió el punto de corte de ALT >44 U/L en mujeres y >50 U/L en varones, la frecuencia general fue de 23,1% (varones 27,4%; mujeres 17,8%). De forma similar, se encontraron porcentajes de 14,9% 21,4%, y 28,2% de acuerdo a los grupos etarios antes mencionados. La frecuencia de SM fue 47,8% en niños de 2-5 años; 54,0% en edades entre 6-9 años y 55,2% en quienes

tenían entre 10-14 años. Así mismo, se encontró proporciones de índice TG/HDL-C $\geq 3,5$ de 17,9%, 43,7% y 47,6% según grupos etarios de 2-5, 6-9 y 10-14 años, respectivamente (Tabla 1).

>> **Tabla 1.** Frecuencia de EHNA, síndrome metabólico e índice TG/HDL-C $\geq 3,5$ según grupos etarios.

Variable de estudio	2-5 años (n=67)	6-9 años (n=135)	10-14 años (n=145)	Total (n=347)	
EHNA (%)	ALT $>22,1$ U/L y $>25,8$ U/L	70,2	64,4	78,6	71,5
	ALT >44 U/L y >50 U/L	14,9	21,4	28,2	23,1
Síndrome metabólico (%)		47,8	54,1	55,2	53,3
Riesgo cardiovascular (%) TG/HDL-C $\geq 3,5$		17,9	43,7	47,6	40,3

EHNA: Enfermedad hepática no alcohólica; ALT: alanina aminotransferasa; TG: triglicéridos; HDL-C: colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad.

Los niños con obesidad severa (circunferencia de cintura $\geq p90$, índice TG/HDL-C $\geq 3,5$ y SM) tuvieron una mayor frecuencia de EHNA, encontrándose diferencias significativas considerando ambos puntos de corte de ALT en comparación con la población sin estos factores de riesgo (Tabla 2).

>> **Tabla 2.** Frecuencia de EHNA según la presencia de obesidad severa, CC $\geq p90$, SM e Índice TG/HDL-C $\geq 3,5$ y puntos de corte de ALT.

Medición de ALT (U/l)	Obesidad severa (%)			Circunferencia de cintura $\geq p90$ (%)			Síndrome metabólico (%)			Índice TG/HDL-C $\geq 3,5$ (%)		
	+	-	Valor p	+	-	Valor p	+	-	Valor p	+	-	Valor p
$>22,1$ y $>25,8$	42,7	25,3	0,002	85,1	75,8	0,039	59,3	38,4	0,000	44,8	29,3	0,008
>44 y >50	53,8	33	0,001	91,3	79,8	0,018	66,3	49,4	0,008	52,5	36,7	0,012

CC: circunferencia de la cintura; ALT: alanina aminotransferasa; TG: triglicéridos; HDL-C: colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad.

La sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de SM con ALT $>22,1$ U/L y $>25,8$ U/L fue 79,4% y 37,6%, respectivamente. Mientras que al asumir puntos de corte de ALT >44 U/L y >50 U/L, la sensibilidad fue de 28,6% y la especificidad de 83,3%. Por otro lado, asumiendo el índice TG/HDL-C $\geq 3,5$, se encontró una sensibilidad de 61,0% y una especificidad de 84,3%. Con el punto de corte más alto de ALT, en conjunto con TG/HDL $\geq 3,5$, se obtuvo una sensibilidad del 20,0%, una especificidad en 96,9% y LR+ en 6,7 (Tabla 3).

>>> Tabla 3. Sensibilidad, especificidad y likelihood ratio para el diagnóstico de síndrome metabólico.

Valor diagnóstico	ALT > 22,1 U/L y > 25,8 U/L ^(A)	ALT > 44 U/L y > 50 U/L ^(B)	TG/HDL-C \geq 3,5 ^(C)	(B) + (C)
Sensibilidad (%)	79,4	28,6	61,0	20,0
Especificidad (%)	37,6	83,3	84,3	96,9
Likelihood ratio (+)	1,3	1,8	3,8	6,7
Likelihood ratio (-)	0,5	0,9	0,5	0,8

ALT: alanina aminotransferasa; TG: triglicéridos; HDL-C: colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad.

La sensibilidad y especificidad para la detección de riesgo cardiovascular (TG/HDL \geq 3,5) con ALT > 22,1 U/L y > 25,8 U/L fue de 79,3% y 33,8% respectivamente. Mientras que cuando se asume el uso de ALT > 44 U/L en mujeres y > 50 U/L en varones, la sensibilidad fue de 30,0% y la especificidad en 81,6%, respectivamente (Tabla 4).

>>> Tabla 4. Sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de riesgo cardiovascular (Índice TG/HDL-C \geq 3,5).

Valor diagnóstico	ALT > 22,1 U/L y > 25,8 U/L	ALT > 44 U/L y > 50 U/L
Sensibilidad (%)	79,3	30,0
Especificidad (%)	33,8	81,6

ALT: alanina aminotransferasa; TG: triglicéridos; HDL-C: colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad

>>> DISCUSIÓN

El concepto de síndrome metabólico en niños es controversial; sin embargo, en nuestro estudio se observó que éste incluso puede estar presente desde edades más tempranas. Si bien la ALT no está incluida como parámetro para su diagnóstico, en el presente estudio se encontró que la ALT podría representar un marcador útil para el diagnóstico de SM, incrementando su precisión cuando se asocia al índice TG/HDL-C \geq 3,5, incluso en niños menores de 5 años.

Se encontró una alta frecuencia de EHNA (23,1%) desde las primeras edades con tendencia creciente a mayor edad, con predominio en varones y obesos severos. Otros estudios en niños obesos han demostrado menor frecuencia de

EHNA. Wiegand y col. reportan una frecuencia de 11,5% con predominio en niños mayores, sexo masculino y mayor grado de obesidad. Sin embargo, este estudio incluyó niños mayores con un promedio de edad de 12,4 años y se definió EHNA con ALT y/o AST \geq 50 U/l a diferencia de nuestro estudio que incluyó niños de menores edades y diferentes puntos de corte de ALT [18]. Engelmann et al. incluyendo niños de 1 a 12 años con sobrepeso y obesidad, y ALT mayor a 2DS respecto del valor límite superior normal según edad, reportaron una frecuencia de ALT elevado en 29% [19]. Aunque este estudio incluyó niños pequeños, se consideró el estado de sobrepeso y diferentes puntos de cortes de ALT a nuestro estudio.

Elizondo-Montemayor et al. realizaron un estudio en México que incluyó 236 niños de 6 a 12 años, en el que se encontró que el 81,3% tuvieron sobrepeso/obesidad; de éstos, 17,7% presentaron elevación de ALT (>40 U/L) y 28,6% síndrome metabólico, definido por la presencia de tres o más de los siguientes criterios: circunferencia de cintura \geq p90, triglicéridos \geq 110 mg/dL, HDL-C \leq 40 mg/dL, glicemia en ayunas \geq 110 mg/dL y presión arterial sistólica/diastólica \geq p90 [20]. Así mismo, se evidenció que los niños con SM tuvieron mayor prevalencia de ALT elevado respecto de los que no tuvieron SM (30,9% vs 9,4%), hallazgo similar al de este estudio (66,3% vs 49,4%; p = 0,008).

Schwimmer y col. encontraron EHNA en 55,0% (193/347) de niños con sobrepeso y obesidad con un promedio de edad de 13,5 años. En estos casos se encontró valores de ALT significativamente más altos (98 ± 95 U/L) en comparación con los niños que no tenían EHNA (86 ± 74 U/L). El uso de valores de ALT \geq 50 U/L en varones y \geq 44 U/L en mujeres tuvo una sensibilidad de 88,0% y una especificidad de 26,0% para la identificación de EHNA; lo que difiere de lo mostrado por esta investigación, en donde se encontró una especificidad más alta (83,3%) [17]. Esto probablemente esté relacionado a que el patrón de oro empleado fue histológico y se abordó un rango de edades mayor al de nuestra investigación. En este estudio solo se incluyeron niños mayores de 10 años, porque ninguna guía práctica clínica hasta ese

momento consideraba la posibilidad de hígado graso en niños más pequeños. Adicionalmente, en esta investigación se observó una frecuencia similar de EHNA desde etapas tempranas de la vida, por lo se debería plantear la recomendación de incluir estos exámenes como parte del screening del niño con sobrepeso y obesidad.

Yuki Abe et al. identificaron en niños japoneses varones, con edad promedio de 12,1 años (9,6-15,4 años), que un valor de ALT de 40 U/L es apropiado para diagnosticar SM con una sensibilidad de 58,0% y especificidad de 81,0%, similar a este estudio. Sin embargo, ellos consideraron solo niños de sexo masculino y se basaron en diferentes criterios para definir SM (circunferencia de cintura ≥ 80 cm para niños en secundaria o ≥ 75 cm para niños en primaria y al menos dos de los siguientes: triglicéridos ≥ 120 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL, glicemia en ayunas ≥ 100 mg/dL, presión arterial sistólica ≥ 125 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 70 mmHg)(21). En este estudio se encontró que el punto de corte de ALT > 44 U/L en mujeres y > 50 U/L en varones tiene buena especificidad (84,3%) para la identificación de SM al igual que la presencia de índice TG/DHL-C $\geq 3,5$ (84,3%); aunque la especificidad mejora si están presentes ambos (96,9%) incrementándose hasta en 6,7 veces la probabilidad de presentar SM, lo cual hace que en conjunto sean una buena prueba diagnóstica.

Di Bonito et al. en un estudio realizado en 884 niños entre 6 y 16 años, describe una asociación positiva entre niveles elevados de ALT (> 30 U/L en varones y > 19 U/L en mujeres) e índice TG/HDL-C ≥ 2 (OR: 1,83 [IC 95% 1,32-2,54], $p=0,001$), y menciona que la ALT es considerada un factor de riesgo cardiovascular no tradicional [22]. Esta investigación encontró que con el punto de corte > 40 U/L en mujeres y > 50 U/L en varones, se tiene una buena especificidad (81,6%) para identificación de riesgo cardiovascular, a diferencia del punto de corte de ALT $> 22,1$ U/L y $> 25,8$ U/L, donde ésta es baja (33,8%).

Dentro de las limitaciones de este estudio se pueden mencionar la falta de cálculo de tamaño muestral y la evaluación única de ALT que no permitió evaluar la variabilidad intraindividual.

Estas limitaciones hacen que los resultados no puedan ser extrapolables a la población, sin embargo, la evidencia aquí mostrada debe motivar a futuros estudios que puedan corroborar la información aquí generada.

En conclusión, en niños con obesidad exógena, la ALT representaría un marcador bioquímico útil en la identificación de SM y riesgo cardiovascular en la práctica clínica y estudios epidemiológicos, con un punto de corte de > 44 U/L en mujeres y > 50 U/L en varones en conjunto a la presencia del índice TG/HDL-C $\geq 3,5$.

Contribuciones de autoría: YC, MM, SV y EC estuvieron involucrados en el diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de resultados, elaboración del artículo, revisión crítica, aprobación de la versión final. SP y AC colaboraron en la recolección de datos, y la aprobación de la versión final.

Fuentes de financiamiento: Autofinanciado

Conflictos de Interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1257-64.
2. Pajuelo-Ramírez J. La obesidad en el Perú. *An Fac Med.* 2017;78(2):179-85.
3. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319-34.
4. Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH. Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome. *Pediatrics.* 2012;129(3):557-70.
5. Asrih M, Jornayvaz FR. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? *Mol Cell Endocrinol.* 2015;418 Pt 1:55-65.
6. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC, Committee on Nutrition, section on Endocrinology, section on obesity. The Metabolic Syndrome in Children and

- Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *Pediatrics*. 2017;140(2).
7. Lozano G, Cabello E, Polar V. Insulin Resistance Index (HOMA-IR) and Triglyceride/ HDL-Cholesterol Ratio as Cardiovascular Risk Markers in Obese Prepubertal and Pubertal Children. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(suppl2):1-45.
 8. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol*. 2005;96(3):399-404.
 9. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(5):700-13.
 10. Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J Pediatr*. 2013;162(3):496-500.e1.
 11. Kohli R, Sunduram S, Mouzaki M, Ali S, Sathya P, Abrams S, et al. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Report from the Expert Committee on Nonalcoholic Fatty Liver Disease (ECON). *J Pediatr*. 2016;172:9-13.
 12. 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, 1364. e1-2.
 13. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004;145(4):439-44.
 14. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3):e2017190. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/140/3/e20171904>
 15. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709-57.
 16. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128 Suppl 5:S213-256.
 17. Schwimmer JB, Newton KP, Awai HI, Choi LJ, Garcia MA, Ellis LL, et al. Paediatric gastroenterology evaluation of overweight and obese children referred from primary care for suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(10):1267-77.
 18. Wiegand S, Keller K-M, Röbl M, L'Allemand D, Reinehr T, Widhalm K, et al. Obese boys at increased risk for nonalcoholic liver disease: evaluation of 16,390 overweight or obese children and adolescents. *Int J Obes*. 2005 2010;34(10):1468-74.
 19. Engelmann G, Hoffmann GF, Grulich-Henn J, Teufel U. Alanine aminotransferase elevation in obese infants and children: a marker of early onset non alcoholic Fatty liver disease. *Hepat Mon*. 2014;14(4):e14112.
 20. Elizondo-Montemayor L, Ugalde-Casas PA, Lam-Franco L, Bustamante-Careaga H, Serrano-González M, Gutiérrez NG, et al. Association of ALT and the metabolic syndrome among Mexican children. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8(1):e79-87.
 21. Abe Y, Kikuchi T, Nagasaki K, Hiura M, Tanaka Y, Ogawa Y, et al. Usefulness of GPT for Diagnosis of Metabolic Syndrome in Obese Japanese Children. *J Atheroscler Thromb*. 2010;16(6):902-9.
 22. Di Bonito P, Moio N, Scilla C, Cavuto L, Sibilio G, Sanguigno E, et al. Usefulness of the high triglyceride-to-HDL cholesterol ratio to identify cardiometabolic risk factors and preclinical signs of organ damage in outpatient children. *Diabetes Care*. 2012;35(1):158-62.