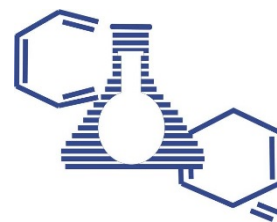




UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIAPAS
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CAMPUS IV



TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN BIOQUÍMICA CLÍNICA

Relación de resistencia a la insulina con niveles séricos de Aspartato Aminotransferasa (TGO) y Alanina Aminotransferasa (TGP) en niños con obesidad de Tapachula, Chiapas.

PRESENTA:

TANIA SUÁREZ ARREOLA I080064

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. CONSUELO CHANG RUEDA

Tapachula, Chiapas. Agosto 2022





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIAPAS
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS, C. IV
DIRECCION



OFICIO No. DFCQ/246/2022
TAPACHULA, CHIS., A 29
DE JUNIO DEL 2022

C. QFB. TANIA SUAREZ ARREOLA
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: "RELACION DE RESISTENCIA A LA INSULINA CON NIVELES SERICOS DE ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (TGO) Y ALANINA TRANSFERASA (TGP) EN NIÑOS CON OBESIDAD 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	PRESIDENTE
DRA. MARISOL ESPINOZA RUIZ	SECRETARIO
DRA. KARINA DEL C. TRUJILLO MURILLO	VOCAL
DR. SERGIO DOMINGUEZ ARREVILLAGA	SUPLENTE
DRA. ILIANA C. QUEZADA CRUZ	SUPLENTE

ATENTAMENTE
"POR LA CONCIENCIA DE LA NECESIDAD DE


DR. LUIS MIGUEL CANSECO AVILA
DIRECTOR



AUTONOMA
CAMPUS IV
Facultad de Ciencias Químicas
DIRECCIÓN
Tapachula de Cordova y
Ordóñez, Chiapas.

c.c.p. Exp. alumno
lmca/ibf





Código: FO-113-05-05

Revisión: 0

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

El (la) suscrito (a) Tania Suárez Ameola
Autor (a) de la tesis bajo el título de "Relación de resistencia a la insulina con niveles séricos de Aspartato aminotransferasa (TGO) y Alanino aminotransferasa (TGP) en niños con obesidad de Tapachula, Chiapas" presentada y aprobada en el año 20 22 como requisito para obtener el título o grado de Maestría 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 sí 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 01 días del mes de Agosto del año 20 22.

Tania Suárez Ameola
Nombre y firma del Tesista o Tesistas

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Ciencias Químicas Campus IX por mi formación profesional a nivel maestría, siendo mi alma máter, que me instruyó en nuevos conocimientos que se requieren para enfrentar los nuevos retos laborales y profesionales.

A la Dra. Consuelo Chang Rueda por sus conocimientos, su tiempo y dedicación durante la elaboración de este trabajo. Es usted uno de los pilares de nuestra Facultad.

A mi hija, Erandi Victoria, por ser mi motor e impulsarme a ser mejor madre y profesionista. Espero servir de inspiración para superar tus metas y consolidar tus sueños. A mi esposo, Vladimir, por ser mi compañero de vida, porque tu apoyo fue indispensable para alcanzar esta meta. A mi madre Madelis, mis hermanos Jorge y Ale, mis sobrinos Alex, Sofía, César y a mi segunda mamá Edilia, por el apoyo incondicional, el amor y la fortaleza que me inspiran: ¡Gracias!



INDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN.....	1
MARCO TEÓRICO.....	2
Definición y prevalencia del hígado graso no alcohólico.....	2
Funcionamiento normal del hígado.....	2
Diagnóstico.....	4
Métodos invasivos.....	5
Métodos no invasivos.....	5
Etiología.....	6
Factores de riesgo.....	7
Síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2.....	7
Resistencia a la insulina.....	7
Obesidad.....	8
ANTECEDENTES.....	9
JUSTIFICACIÓN.....	10
OBJETIVOS.....	10
HIPÓTESIS.....	11
METODOLOGÍA.....	11
Área, tipo y población de estudio.....	11
Tamaño de muestra y tipo de muestreo.....	11
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	11
Procedimientos.....	12
Técnicas de laboratorio.....	13
Definición de variables.....	14
Análisis Estadístico.....	15
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES.....	20
REFERENCIAS.....	21



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características generales de la población de estudio.....15

Tabla 2. Comparación del IMC, glucosa, insulina y HOMA-IR entre los terciles de TGO y TGP en la muestra total de estudio.....16

Tabla 3. Comparación del IMC, glucosa, insulina y HOMA-IR entre los terciles de TGO y TGP en niñas.....17

Tabla 4. Comparación del IMC, glucosa, insulina y HOMA-IR entre los terciles de TGO y TGP en niños.....17

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Comparación de los niveles de TGO, TGP y el cociente TGO/TGP entre los niños con y sin resistencia a la insulina en la muestra total de estudio.....18

Figura 2. Comparación de los niveles de TGO, TGP y el cociente TGO/TGP entre los niños con y sin resistencia a la insulina en niñas y niños por separado.....19



INTRODUCCIÓN

La obesidad está definida como la acumulación anormal o excesiva de grasa corporal más allá de lo esperado según el sexo, talla y edad. Es considerada como un estado prediabético que va en paralelo con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y continúa aumentando alrededor del mundo. La carga de morbilidad de la diabetes está aumentando en todo el mundo, y en particular en los países en desarrollo.

Tanto la obesidad como la DM2 son dos ejemplos clásicos de enfermedades crónicas degenerativas de etiología multifactorial caracterizadas por la interacción de múltiples factores como son genéticos y ambientales, que se acompaña de alteraciones del metabolismo que predisponen al deterioro progresivo de la salud y al desarrollo de otras patologías crónico degenerativas. Un ejemplo de ello, es el hígado graso no alcohólico. Las cuatro décadas pasadas, el hígado graso no alcohólico se ha vuelto el desorden hepático crónico más común con una prevalencia cerca del 25% a nivel mundial en adultos. En niños, también se ha convertido en un problema de salud mayor. Estudios sugieren, un modelo multifactorial patogenético para explicar el daño progresivo que ocurre entre los niños con NAFLD. Además de la acumulación excesiva de grasa en el hígado, resistencia a la insulina, y el estrés oxidativo han demostrado ser críticos en la progresión de la enfermedad, con progresión a estados de inflamación más severa y de fibrosis.

MARCO TEÓRICO

Definición y prevalencia del hígado graso no alcohólico

El hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) es generalmente una manifestación hepática del síndrome metabólico, siendo la más común la enfermedad hepática crónica y con rápido incremento en la prevalencia a nivel mundial. La esteatosis hepática no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés) se ha descrito como la forma más severa de NAFLD, y puede progresar a cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. Aunque se han mejorado técnicas no invasivas y diagnóstico basado en imagen, la evaluación histopatológica de biopsias continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de NAFLD/NASH (1). Etiológicamente, NAFLD está asociada con la resistencia sistémica y hepática de insulina(2). Sin embargo, la patología exacta aún no ha sido explicada y no existe un tratamiento efectivo hasta ahora (3). Por otro lado, NAFLD está caracterizada por esteatosis en el hígado, involucrando un poco más del 5% del parénquima, sin evidencia de daño hepático. NASH está definida en términos histológicos, como un proceso necroinflamatorio por lo cual los hepatocitos se lesionan en un fondo de esteatosis (4)

NAFLD es la enfermedad hepática más frecuente en el mundo y la causa más común de alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en Estados Unidos. A nivel mundial la NAFLD afecta tanto a niños como a adultos y su prevalencia en la población general se estima entre 2.8 y 24% (5). Estudios poblacionales en México han estimado una prevalencia de alrededor de 17.05% en población asintomática. Otros estudios muestran que en Estados Unidos, la prevalencia de NAFLD es mayor en la población hispana y Mexicoamericana(6).

Funcionamiento normal del hígado

El hígado participa en múltiples funciones relacionadas con la digestión, la desintoxicación, el equilibrio de líquidos y electrolitos y la hemostasia. Estas actividades se pueden dividir a grandes rasgos en función sintética, secreción de bilis y desintoxicación(7). La naturaleza esencial de estas funciones se hace evidente en pacientes con cirrosis hepática (cicatrización) o insuficiencia hepática, en quienes un drenaje biliar inadecuado, una desintoxicación defectuosa o defectos en la síntesis de proteínas plasmáticas dan como resultado los estigmas clínicos de

la enfermedad hepática. Estas funciones del hígado se llevan a cabo en dos tipos de células epiteliales parenquimatosas: los hepatocitos y las células epiteliales biliares (BEC, también conocidas como colangiocitos)(8).

Hepatocitos

Los hepatocitos constituyen aproximadamente el 60% del hígado en número de células y aproximadamente el 80% en masa. Estas células están equipadas con abundantes mitocondrias y retículo endoplásmico para producir grandes cantidades de albúmina, factores de coagulación y otras proteínas séricas(9). Entre los productos de los hepatocitos se encuentran los ácidos biliares, los productos anfipáticos del metabolismo del colesterol. Además de estas actividades sintéticas, los hepatocitos juegan un papel importante en la desintoxicación. Las moléculas absorbidas del intestino son transportadas por los vasos sanguíneos que alimentan la vena porta, un patrón de circulación que hace que casi todos los compuestos potencialmente tóxicos pasen a través del hígado (el llamado metabolismo de primer paso). Los hepatocitos contienen un vasto arsenal de enzimas desintoxicantes (denominadas colectivamente enzimas P450) que reconocen y modifican una amplia variedad de sustancias químicas, lo que permite su eliminación en la bilis o la orina. Además de procesar toxinas y fármacos, los hepatocitos tienen otras funciones metabólicas, como la síntesis de glutamina, la formación de urea y la gluconeogénesis(10).

Células epiteliales biliares

Las otras células principales involucradas en las funciones hepáticas son los colangiocitos. Estas pequeñas células cuboideas recubren los conductos biliares (conductos para el paso de la bilis desde el hepatocito al intestino). Los conductos biliares pequeños incrustados profundamente dentro del hígado se denominan conductos biliares intrahepáticos, mientras que los conductos biliares más grandes que salen del hígado y se fusionan con el intestino se denominan conductos biliares extrahepáticos. Las células epiteliales biliares son menos activas metabólicamente que los hepatocitos, pero tienen algunas funciones metabólicas, incluida la síntesis de bicarbonato (9).

Células no parenquimatosas

Como todos los tejidos epiteliales, el hígado contiene varios tipos de células no

epiteliales que realizan otras funciones. Estas otras células se denominan colectivamente células no parenquimatosas (NPC) del hígado para distinguirlas de las poblaciones de células parenquimatosas, es decir, hepatocitos y BEC. El más importante de los NPC son los fibroblastos, cuya matriz extracelular mantiene la arquitectura hepática normal. Hay dos tipos de células productoras de matriz en el hígado: células estrelladas y fibroblastos portales. Ambos tipos de células contribuyen a la fibrosis hepática y la cirrosis después de una lesión crónica(8) (11).

Toda la actividad funcional del hígado ocurre dentro de unidades funcionales microscópicas denominadas lóbulos. Es importante destacar que la disposición lobulillar, con el funcionamiento adecuado de hepatocitos, células epiteliales biliares y no parenquimatosas, incluidas las células endoteliales capilares, permite que el hígado lleve a cabo sus diversas actividades sintéticas, metabólicas y desintoxicantes (12).

Lóbulos

El hígado es único entre los órganos de los mamíferos, porque se alimenta de forma independiente mediante dos suministros de sangre. La vena porta y sus ramas son la principal fuente circulatoria y suministran aproximadamente dos tercios del suministro de sangre del hígado. El tercio restante proviene de ramas de la arteria hepática, que a su vez es una rama de la arteria celíaca. La sangre venosa y la sangre arterial de estas dos fuentes se mezclan a medida que se filtran a través de una serie de capilares hepáticos conocidos como sinusoides, hasta que entran en contacto con ramas de la vena central, el sistema de salida vascular del hígado(7).

Paralelamente, los hepatocitos sintetizan y transportan ácidos biliares al espacio canalicular, un canal diminuto formado por membranas apicales dentadas en dos hepatocitos adyacentes, donde se combinan con colesterol y bilirrubina para formar bilis. La bilis pasa de los canaliculos a los conductos biliares antes de drenar al intestino delgado, donde ayuda a emulsionar las grasas de la dieta. Los ácidos biliares son reabsorbidos por el intestino delgado distal y devuelto al hígado, circuito que constituye el sistema de reciclaje enterohepático (7).

Diagnóstico

NAFLD es diagnosticada a través de un fenotipo histológico de esteatosis con la

exclusión de otras enfermedades hepáticas crónicas en más del 5% de los casos (13). En la práctica clínica, los métodos no invasivos incluidos los paneles de biomarcadores e imagenología, son más frecuentemente empleados en lugar del diagnóstico por biopsia (14).

Métodos invasivos

Biopsia

La biopsia de hígado es invasiva y potencialmente dañina. Además, las lesiones histológicas de NASH se distribuyen de manera desigual en todo el parénquima hepático y el error de muestreo de la biopsia hepática puede resultar en un diagnóstico erróneo sustancial con inexactitudes de estadificación (15). Dado que la biopsia tiene tales inconvenientes, se han implementado estudios de imagen y nuevos ensayos basados en suero para predecir la presencia de NAFLD / NASH, fibrosis y / o inflamación.

Métodos no invasivos

Marcadores séricos

Índice de hígado graso (FLI): el FLI es un panel de biomarcadores prevalentes que consiste en: índice de masa corporal (BMI), circunferencia de cintura, triglicéridos, y la determinación de gamma glutamiltransferasa (GGT), con un puntaje total que varía de 0 a 100 (14). El FLI distingue pobremente entre esteatosis moderada-severa de esteatosis leve.

Índice de esteatosis hepática (HSI): el HSI es un panel de biomarcadores que consiste en MIC, diabetes y el radio AST/ALT. El HSI distingue pobremente entre esteatosis moderada-severa de esteatosis leve (16).

Enzimas hepáticas

Por lo general, al revisar las pruebas de función hepática, incluye alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP), gamma-glutamyl transferasa (GGT), bilirrubina sérica, tiempo de protrombina (PT) y albúmina.

Estas pruebas pueden ser útiles para determinar el área de la lesión hepática y el patrón de elevación puede ayudar a organizar un diagnóstico diferencial.

El término "pruebas de función hepática" es un nombre inapropiado, ya que muchas

de las pruebas no comentan sobre la función del hígado, sino que más bien señalan la fuente del daño. Las elevaciones de ALT y AST desproporcionadas con respecto a ALP y bilirrubina denotan una enfermedad hepatocelular. Considerando que, una elevación de ALP y bilirrubina en desproporción a ALT y AST denotaría un patrón colestásico. La función real del hígado puede clasificarse según su capacidad para producir albúmina y factores de coagulación dependientes de la vitamina K (17) (18).

Imagenología

Ultrasonido: el ultrasonido es la prueba de primera línea usada en la práctica clínica en individuos sospechosos a NAFLD (19), con una apariencia típica de un hígado hiperecogénico. Un meta-análisis reciente demostró que, en comparación con la histología, el ultrasonido tenía una sensibilidad del 85% y especificidad del 94% para la esteatosis moderada a grave (20). Por el contrario, el ultrasonido fue incapaz de detectar esteatosis de menos del 20% o esteatosis en individuos con obesidad mórbida. Además, la precisión de la ecografía hepática para detectar esteatosis se ve afectada por la presencia de fibrosis severa y la intra e inter variabilidad del observador (21).

Tomografía computarizada: La tomografía computarizada sin contraste se ha utilizado en clínicas para evaluar la gravedad del hígado graso desde 1970, basado en el hecho de que la atenuación hepática está asociada inversamente con el contenido de grasa hepática. El hígado normal tiene una atenuación con valor de 50-65 Unidades Hounsfield (HU) y 8-10 HU más alto que el del bazo. Sin embargo, el valor de atenuación del hígado puede disminuir a menos de 40 HU cuando la infiltración grasa ocurre. La TC sin contraste supera a la ecografía en la evaluación de la gravedad del hígado graso, logrando una especificidad del 100% y una sensibilidad del 82% para diagnosticar más alto (> 30%) grados de esteatosis hepática (22). Las imágenes de TC con contraste son otro modelo de TC que puede reducir la exposición a la radiación de la TC sin contraste (23).

Etiología

El hígado graso es una condición en la cual la grasa excesiva se acumula en el hígado de un paciente sin antecedentes de abuso de alcohol. NAFLD está clasificada en dos categorías: esteatosis simple, en la cual sólo se observa esteatosis hepatocelular y esteatohepatitis no alcohólica (NASH) donde ambas tienen reacción

necroinflamatoria y esteatosis hepatocelular. Aunque la esteatosis simple tiene un comienzo clínico benigno, NASH, puede estar presente en un tercio de los casos de NAFLD. Ésta es una enfermedad progresiva que puede conllevar a cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (HCC) (24).

El exceso de ácidos grasos, cuya producción es inducida por la lipogénesis y la síntesis de ácidos grasos, así como los ácidos grasos oxidados que circulan en tejidos periféricos, incluidos el hígado y el tejido adiposo, donde se acumulan y producen insulinoresistencia (25). El tejido adiposo es un mediador de almacenamiento de lípidos sistémicos, así como un órgano endocrino que secreta hormonas y el grupo de citocinas conocidas como adipocinas, tales como la adiponectina y leptina (26). La adiponectina es una adipocina secretora específica que regula la oxidación de ácidos grasos e inhibe la acumulación de lípidos, tanto en el tejido adiposo como en el hígado (27). También mantiene la homeostasis de la glucosa en el cuerpo, incluida la sensibilidad hepática a la insulina (28). Estudios recientes han demostrado que el suero los niveles de adiponectina son más bajos en pacientes con NAFLD que sin ella (29).

La hipoadiponectinemia en el desarrollo de NAFLD o diabetes tipo 2 altera el metabolismo de los ácidos grasos y promueve un estado inflamatorio en el hígado (30). Por tanto, el mantenimiento de los niveles de adiponectina puede prevenir a los pacientes con NAFLD que desarrollen inflamación y fibrosis.

Factores de riesgo

Síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2

El síndrome metabólico es un conglomerado de factores de riesgo cardiovasculares que predisponen a una persona a desarrollar diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular (4). Los criterios de diagnóstico actuales requieren tener 3 de 5 de los siguientes factores: Triglicéridos en 150 mg/dL o más, HDL en menos de 40 mg/dL en hombres y en menos de 50 mg/dL en mujeres, glucosa (en ayunas, de 100 mg/dL o más), una circunferencia de cintura incrementada (definida por datos específicos de la población en estudio) e hipertensión (presión sistólica de 130 mmHg o mayor y una presión diastólica de 85 o mayor mmHg) (4).

Resistencia a la insulina

Se ha propuesto la hipótesis de los dos resultados para explicar la patogenia de

NASH(31) . La primera es la resistencia a la insulina y el exceso de ácidos grasos en la circulación, que conducen a una simple esteatosis hepática. La insulina promueve la progresión desde el hígado graso simple hasta NASH (32). La segunda involucra estrés oxidativo, peroxidación de lípidos y disfunción mitocondrial.

Con la identificación de mecanismos más avanzados, NASH se ha demostrado que se desarrolla a través de un proceso multifactorial que incluye resistencia a la insulina, estrés oxidativo, determinantes genéticos, nutrición y estilo de vida, estrés del retículo endoplásmico, inflamación y cambios en la microbiota intestinal (33).

Obesidad

Entre el 70% y el 80% de los pacientes obesos y diabéticos desarrollan NAFLD (34). La obesidad conduce al desarrollo de NAFLD a través de la disfunción hepática causada por la esteatosis. En pacientes obesos con diabetes tipo 2 concomitante y NAFLD, hiperinsulinemia y dislipidemia son más graves que en pacientes sin NAFLD (35).

ANTECEDENTES

Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, et al., en 2005, mencionan que NAFLD es la causa más común de enfermedad crónica hepática en niños. Siendo la obesidad y la resistencia a la insulina los factores de riesgo más característicos. Estudios de NAFLD y NASH en otras poblaciones pediátricas, han descrito patrones de inflamación y cirrosis diferentes a aquellos reportados en adultos con NAFLD (36).

Flores-Calderón, et al., en 2005, estudiaron una población de 87 niños con sobrepeso y obesidad en edad escolar en un hospital de la Ciudad de México, encontrando que el 42% de esa población tenía aumento de la concentración sérica de TGP (37).

Lomonaco R, Bril F, Portillo-Sánchez P et al., en 2016, estudiaron a 154 pacientes divididos en 4 grupos: Control (no DM2 o NAFLD), DM2 sin NAFLD, DM2 con esteatosis simple y DM2 con NASH. Concluyendo que en los pacientes obesos con DM2, la presencia de NAFLD está asociada con hiperinsulinemia severa, dislipidemia, resistencia a la insulina hepática y tejido adiposo, en comparación con pacientes sin NAFLD (35).

En adultos de Durango, México, Simental-Mendía y colaboradores (2017), reportaron que los niveles de TGO y TGP son significativamente más altos en los individuos con resistencia a la insulina en comparación con aquellos sin resistencia. Cuando analizaron los datos en hombres y mujeres por separado, solamente los niveles de TGP fueron significativamente más altos en hombres y mujeres con resistencia a la insulina. La concentración de TGO fue similar en hombres y mujeres con y sin resistencia a la insulina(38).

En 2019, Villanueva-Ortega y colaboradores (39) analizaron una población de niños y adolescentes de la clínica de obesidad del Hospital Infantil de México y reportaron que el aumento de la concentración de TGO y TGP se asocia positivamente con el diagnóstico de NAFLD. Adicionalmente y exclusivamente en niñas, el aumento de HOMA-IR también se correlacionó positivamente con el diagnóstico de NAFLD.

En 2021 Denova-Gutiérrez y colaboradores analizaron en los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de México 2016 (40), la asociación de alteración de TGO y TGP con factores de riesgo cardiovascular. Ellos definieron como TGO

elevada cuando como TGO ≥ 37 U/L en hombres y ≥ 31 U/L en mujeres. Los niveles de TGP se consideraron elevados cuando se observó TGP ≥ 30 U/L en hombres y TGP ≥ 19 U/L en mujeres. Reportaron a nivel nacional que la población adulta con resistencia a la insulina, muestra 2.42 y 2.12 veces mayor riesgo de presentar niveles de TGO y TGP alterados, respectivamente.

JUSTIFICACIÓN

En estudios previos se ha descrito que, durante el curso de la obesidad, los niveles de insulina aumentan a causa de la resistencia que presentan a su acción las células del tejido adiposo, muscular y hepático. La NAFLD es una enfermedad con crecimiento exponencial a nivel mundial, y de alta importancia, ya que sus principales factores de riesgo son el síndrome metabólico, la obesidad y la resistencia a la insulina. México ocupa uno de los primeros lugares en prevalencia de obesidad en niños y adultos. En este sentido, resulta de importancia analizar la relación de los niveles séricos de TGO y TGP con la resistencia a la insulina, para así ofrecer evidencia que pueda coadyuvar a la predicción de riesgo de NAFLD en población pediátrica de Chiapas.

OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar la relación de resistencia a la insulina con el nivel sérico de TGO y TGP en niños con obesidad en Tapachula, Chiapas.

Objetivos específicos

- Determinar la concentración de glucosa, insulina, TGO y TGP y calcular los valores de IMC y HOMA-IR en la muestra total de estudio.
- Determinar la frecuencia de resistencia a la insulina en la población de estudio y el cociente TGO/TGP en la muestra total de estudio.
- Comparar los valores de IMC, HOMA-IR y la concentración sérica de glucosa e insulina entre los terciles de TGO y TGP en la muestra total de estudio, y en niñas

y niños por separado.

- Comparar la concentración sérica de TGO y TGP y el cociente TGO/TGO entre los niños con y sin resistencia a la insulina de la muestra total de estudio, y en niñas y niños por separado.

HIPÓTESIS

La concentración sérica de TGO y TGP se relacionará positivamente con el diagnóstico de resistencia a la insulina en la población de estudio.

METODOLOGÍA

Área, tipo y población de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo con datos recabados en niños con sobrepeso y obesidad de entre 6 y 13 años de Tapachula, Chiapas de enero a diciembre de 2019.

Tamaño de muestra y tipo de muestreo

Cuando se registraron los datos antropométricos y variables clínicas de la población de estudio, se empleó un muestreo no probabilístico por conveniencia (41) realizado en Tapachula, Chiapas. La muestra total de estudio incluyó un total de 105 niños.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión

Solo se incluyeron al estudio los datos de niños que:

- Cumplieron con el rango de edad estimado.
- Presentaron el consentimiento informado de los padres o tutores.
-

Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio los datos de niños que:

- Presentaron un tratamiento o control de peso, con o sin fármacos.
- Presentaban enfermedad o síndrome en donde el sobrepeso u obesidad sea endógena (hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hipopituitarismo, etc.)
- No presentaron firmado el consentimiento informado

Criterios de eliminación

Desde el inicio del muestreo, se eliminaron los datos de los niños que:

- Presentaron muestra insuficiente o hemolizada.

Procedimientos

Mediciones antropométricas

El peso se evaluó en una báscula digital y se expresó en kilogramos. La medición de la talla se realizó con cinta métrica y se expresó en metros. El cálculo del índice de masa corporal (IMC) se realizó de la siguiente manera:

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso (Kg)}}{\text{talla}^2 (\text{m}^2)}$$

Después de calcularse el IMC en los niños y adolescentes, el IMC se registró en las tablas de crecimiento del CDC para el IMC por edad (para niños o niñas) para obtener la categoría de peso corporal. Las tablas de crecimiento del CDC muestran las categorías de peso que se usan con niños y adolescentes (bajo peso, peso saludable, sobrepeso y obeso).

Las categorías del nivel de peso del IMC por edad y sus percentiles correspondientes se muestran en la siguiente tabla:

Categoría de nivel de peso	Rango del percentil
Bajo peso	Menos del percentil 5
Peso saludable	Percentil 5 hasta por debajo del percentil 85
Sobrepeso	Percentil 85 hasta por debajo del percentil 95
Obesidad	Igual o mayor al percentil 95

Tomado de (CDC, 2015) (42).

Determinación de parámetros bioquímicos

Cuando se tomaron las muestras de sangre para determinar las variables bioquímicas en el estudio, a cada participante, se le solicitó tener ayuno de al menos 8 horas, antes de la toma de muestra. Se le extrajeron 6 ml de sangre venosa con Vacutainer y tubos secos. Cuando las muestras estaban coaguladas, se procedió a centrifugarlas a 3000 RPM por 5 minutos.

La determinación de TGO, TGP y glucosa se realizó en el equipo Cobas C111 de Roche por método enzimático colorimétrico. La determinación de insulina se realizó a través del equipo Maglumi 2000, por quimioluminiscencia. La resistencia a la insulina se determinó con base al HOMA-IR que se calcula de la siguiente forma:

$$HOMA-IR = \frac{\text{glucosa en ayuno (mg/dL)} \times \text{insulina en ayuno (\mu U/ml)}}{405}$$

El punto de corte para el diagnóstico de resistencia a la insulina en niños fue de 3.43(43).

Técnicas de laboratorio

La determinación de glucosa sérica se realizó utilizando el método enzimático de referencia con Hexoquinasa, por radiación ultravioleta.

La hexoquinasa cataliza la fosforilación de la glucosa a glucosa-6-fosfato por ATP. La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa oxida la glucosa-6-fosfato en presencia de NADP a gluconato -6-fosfato. No se oxidan otros hidratos de carbono. La velocidad de formación de NADPH durante la reacción es directamente proporcional a la concentración de glucosa y se determina fotométricamente(44).

Las determinaciones de las transaminasas TGO y TGP, se realizaron con el método de formación de piruvato. La TGP cataliza la reacción entre la L-alanina y el 2-oxoglutarato. El piruvato formado es reducido por NADH en una reacción catalizada por lactato deshidrogenasa (LDH) para formar L-lactato y NAD+.

El fosfato de piridoxal sirve como coenzima en la transaminación, garantizando

la activación enzimática completa. La velocidad de oxidación de NADH es directamente proporcional a la actividad catalítica de la TGP. Se determina midiendo la reducción de la absorbancia. La TGO cataliza la transferencia de un grupo amino entre L-aspartato y 2-oxoglutarato para obtener oxaloacetato y L-glutamato. En presencia de la malato deshidrogenasa, el oxaloacetato reacciona con NADH para formar NAD⁺. La velocidad de oxidación de NADH es directamente proporcional a la actividad catalítica de la TGO. Se determina midiendo la reducción de la absorbancia(44).

La determinación de insulina sérica se realizó por la metodología de quimioluminiscencia (CLIA). La prueba es un inmunoensayo inmunoluminométrico de sándwich. En donde se usa un anticuerpo monoclonal anti-insulina para marcar ABEI y otro anticuerpo monoclonal para marcar FITC. Las muestras, calibradores o controles con el marcador ABEI, marcador FITC y las microperlas nanomagnéticas cubiertas con anticuerpos bovinos anti-FITC, se mezclan e incuban a 37°C, formando un sándwich; después de sedimentar la mezcla en un campo magnético, se decanta el sobrenadante y luego pasa a un ciclo de lavado. Subsecuente, se agregan los reactivos iniciadores y se inicia la reacción quimioluminiscente. La intensidad de la luz se mide con un fotomultiplicador RLU durante 3 segundos, esto es proporcional a la concentración de insulina presente en la muestra.

Tratamiento, manejo y desecho de material biológico

Los materiales utilizados durante el proceso, se desecharon conforme a la NOM-087-ECOL-1995: agujas en el recipiente hermético para punzocortante; los tubos con sangre, en bolsa roja de polipropileno. Ambos se trasladaron con su respectivo rótulo al almacén temporal de desechos para su disposición por la empresa correspondiente.

Definición de variables

Variables dependientes: Insulina, HOMA-IR y resistencia a la insulina.

Variables independientes: TGO y TGP

Variables de confusión: Edad y sexo

Análisis Estadístico

Las pruebas Chi cuadrada y T de Student se usaron para comparar proporciones y medias, respectivamente. El análisis de asociación entre resistencia a la insulina, TGO y TGO se realizó mediante un análisis de comparación de medias por ANOVA y t de Student. El análisis se realizó con el software SPSS 22.0. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron como significativos.

RESULTADOS

Descripción de las características generales de la muestra de estudio

Las características generales de las 45 niñas y 70 niños incluidos al estudio se describen en la Tabla 1. La única variable que presentó diferencia significativa entre los grupos fue la frecuencia de sobrepeso y obesidad ($p=0.012$). La edad, el IMC, HOMA-IR, cociente TGO/TGP, y los niveles séricos de glucosa, insulina, TGO, TGP fueron similares entre niñas y niños. La frecuencia de resistencia a la insulina tampoco presentó diferencia entre niñas y niños

Tabla 1. Características generales de la población de estudio

Características	Niñas n= 45	Niños n= 70	p-valor
Edad (años)	10.428 ± 2.212	9.866 ± 3.152	0.300
IMC, kg/m ²	23.367 ± 2.805	23.226 ± 3.318	0.814
Glucosa (mg/dL)	91.227 ± 8.100	90.353 ± 6.485	0.552
Insulina (μU/ml)	13.217 ± 7.964	10.547 ± 6.886	0.138
HOMA-IR	3.012 ± 1.929	2.363 ± 1.676	0.155
TGO (U/L)	27.550 ± 15.897	24.488 ± 7.730	0.256
TGP (U/L)	27.192 ± 30.202	22.227 ± 11.144	0.317
TGO/TGP	1.224 ± 0.435	1.203 ± 0.329	0.798
Sobrepeso, n (%)	40 (88.9)	48 (68.6)	0.012
Obesidad, n (%)	5 (11.1)	22 (31.4)	
Resistencia a la insulina, n (%)	7 (26.9)	6 (15.4)	0.255

Los datos están expresados como media, ± desviación estándar y n (%). Abreviaciones: IMC, índice de masa corporal; HOMA- IR: modelo homeostático para la resistencia a la insulina; TGO, aspartato aminotransferasa; TGP, alanina aminotransferasa; TGO/TGP, cociente aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa. Las diferencias en las medias y frecuencias (%) se analizaron usando la prueba t-Student y Chi cuadrada, respectivamente. Valores de p-significativos ($p<0.05$) en negritas.

Comparación de IMC, glucosa, insulina y HOMA-IR en los terciles de los niveles séricos de TGO y TGP

La comparación del IMC, glucosa, insulina y HOMA-IR en los terciles de los niveles séricos de TGO y TGP en la muestra total de estudio y en niñas y en niños por separado, se describe en las Tablas 2, 3 y 4, respectivamente.

En la muestra total de estudio, los valores de IMC, HOMA-IR y niveles séricos de glucosa e insulina fueron similares entre los terciles de baja, media y alta concentración de TGO y TGP ($p \geq 0.086$, Tabla 2).

En el grupo de niñas, mientras los valores de HOMA-IR y niveles séricos de glucosa e insulina fueron similares entre los terciles de baja, media y alta concentración de TGO ($p \geq 0.295$, Tabla 2), el IMC fue significativamente más alto en el tercil de alta concentración de ($p= 0.021$, Tabla 3). Para el caso de la comparación a través de los terciles de concentración de TGP, ninguna variable presentó diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.170$, Tabla 3).

En la muestra niños, los valores de IMC, HOMA-IR y niveles séricos de glucosa e insulina fueron similares entre los terciles de baja, media y alta concentración de TGO y TGP ($p \geq 0.144$, Tabla 4).

Tabla 2. Comparación del IMC, glucosa, insulina y HOMA-IR entre los terciles de

Variable	Terciles de TGO			Valor p
	Bajo N= 39	Medio N=42	Alto N=34	
IMC, kg/m ²	22.573 ± 2.442	23.249 ± 3.320	24.327 ± 3.322	0.054
Glucosa (mg/dL)	90.516 ± 7.859	91.483 ± 7.607	90.136 ± 5.832	0.754
Insulina (µU/ml)	10.106 ± 16.370	15.269 ± 19.628	22.468 ± 16.237	0.059
HOMA-IR	5.388 ± 4.279	10.106 ± 16.370	15.269 ± 17.850	0.086
Variable	Terciles de TGP			Valor p
	Bajo N= 38	Medio N=39	Alto N=28	
IMC, kg/m ²	23.020 ± 3.037	23.154 ± 3.144	23.937 ± 3.095	0.428
Glucosa (mg/dL)	90.029 ± 5.811	91.532 ± 9.304	90.780 ± 6.113	0.718
Insulina (µU/ml)	8.423 ± 16.740	17.639 ± 19.947	18.963 ± 15.530	0.103
HOMA-IR	1.924 ± 4.255	3.965 ± 5.535	4.753 ± 3.868	0.288

TGO y TGP en la muestra total de estudio

Los datos están expresados como media, ± desviación estándar. Abreviaciones: IMC, índice de masa corporal; HOMA- IR: modelo homeostático para la resistencia a la insulina; TGO, Aspartato aminotransferasa; TGP, Alanina aminotransferasa. Análisis por ANOVA de una vía. Valores de p-significativos ($p < 0.05$) en negritas.

Tabla 3. Comparación del IMC, glucosa, insulina y HOMA-IR entre los terciles de TGO y TGP en niñas

Variable	Terciles de TGO			Valor p
	Bajo N= 14	Medio N= 16	Alto N= 15	
IMC, kg/m ²	22.515 ± 2.575	22.723 ± 1.932	25.0007 ± 2.884	0.021
Glucosa (mg/dL)	91.707 ± 9.817	93.793 ± 7.204	88.389 ± 4.862	0.295
Insulina (µU/ml)	15.152 ± 10.441	21.608 ± 37.504	16.418 ± 9.535	0.858
HOMA-IR	3.530 ± 2.850	5.219 ± 9.275	3.519 ± 1.887	0.813
Variable	Terciles de TGP			Valor p
	Bajo N= 13	Medio N=16	Alto N=16	
IMC, kg/m ²	23.379 ± 2.861	23.436 ± 3.244	23.792 ± 2.386	0.918
Glucosa (mg/dL)	88.823 ± 6.698	91.615 ± 6.879	94.875 ± 9.715	0.170
Insulina (µU/ml)	11.428 ± 13.447	16.282 ± 22.559	24.427 ± 14.152	0.262
HOMA-IR	2.879 ± 2.870	4.187 ± 6.212	5.827 ± 3.612	0.358

Los datos están expresados como media, ± desviación estándar. Abreviaciones: IMC, índice de masa corporal; HOMA- IR: modelo homeostático para la resistencia a la insulina; TGO, Aspartato aminotransferasa; TGP, Alanina aminotransferasa. Análisis por ANOVA de una vía. Valores de p-significativos (p<0.05) en negritas.

Tabla 4. Comparación del IMC, glucosa, insulina y HOMA-IR entre los terciles de TGO y TGP en niños

Variable	Terciles de TGO			Valor p
	Bajo N= 21	Medio N= 26	Alto N= 23	
IMC, kg/m ²	22.613 ± 2.408	23.513 ± 3.852	23.723 ± 3.641	0.526
Glucosa (mg/dL)	89.465 ± 5.729	89.943 ± 7.644	91.119 ± 6.242	0.766
Insulina (µU/ml)	9.396 ± 4.793	10.747 ± 9.357	19.930 ± 25.433	0.144
HOMA-IR	2.093 ± 1.209	2.612 ± 2.690	4.741 ± 6.738	0.225
Variable	Terciles de TGP			Valor p
	Bajo N= 23	Medio N=25	Alto N=22	
IMC, kg/m ²	22.479 ± 3.374	22.980 ± 3.149	24.348 ± 3.270	0.191
Glucosa (mg/dL)	88.883 ± 4.782	89.421 ± 8.627	92.276 ± 5.348	0.268
Insulina (µU/ml)	8.860 ± 5.232	11.588 ± 8.745	17.250 ± 22.750	0.303
HOMA-IR	1.958 ± 1.243	2.892 ± 2.334	4.045 ± 6.161	0.434

Los datos están expresados como media, ± desviación estándar. Abreviaciones: IMC, índice de masa corporal; HOMA- IR: modelo homeostático para la resistencia a la insulina; TGO, Aspartato aminotransferasa; TGP, Alanina aminotransferasa. Análisis por ANOVA de una vía. Valores de p-significativos (p<0.05) en negritas.

Comparación de los niveles de TGO, TGP y el cociente TGO/TGP entre niños con y sin resistencia a la insulina

La Figura 1 muestra el análisis de comparación de los niveles séricos de TGO y TGP, y el cociente TGO/TGP entre niños y niñas con y sin resistencia a la insulina en la muestra total de estudio. Mientras el nivel sérico de TGO fue significativamente más alto en el grupo de niños con resistencia a la insulina ($p= 0.041$), el cociente TGO/TGP fue significativamente menor ($p= 0.019$). El nivel sérico de TGP no presentó diferencia significativa entre los grupos de niños con y sin resistencia a la insulina ($p= 0.902$).

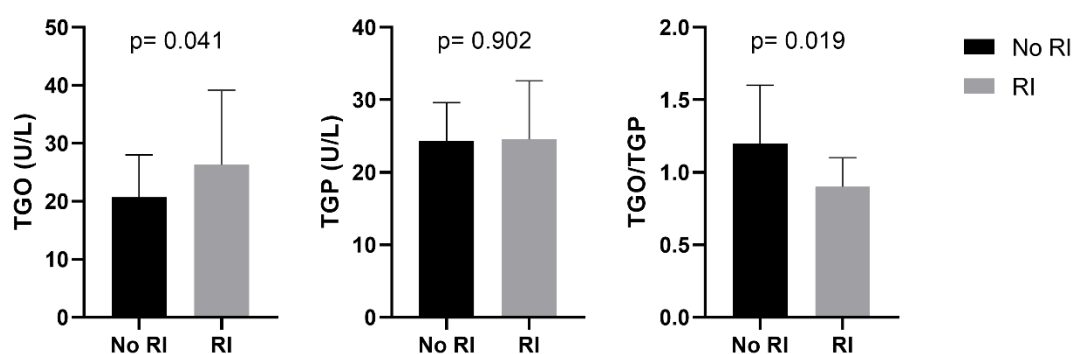


Figura 1. Comparación de los niveles de TGO, TGP y el cociente TGO/TGP entre los niños con y sin resistencia a la insulina en la muestra total de estudio. Abreviaturas: No RI, no resistencia a la insulina; RI, resistencia a la insulina. Tamaño de muestra: No RI= 102, RI= 13.

La Figura 2 muestra la comparación de los niveles séricos de TGO y TGP, y el cociente TGO/TGP entre el diagnóstico de resistencia a la insulina y sin resistencia a la insulina en niños y niñas por separado. En las niñas, los niveles séricos de TGO y TGP, y el cociente TGO/TGP fue similar entre los grupos con y sin resistencia a la insulina ($p \geq 0.125$). En los niños, el cociente TGO/TGP fue significativamente menor en el grupo de niños con resistencia a la insulina ($p= 0.010$). Los niveles séricos de TGO y TGP fueron similares entre los grupos con y sin resistencia a la insulina ($p \geq 0.132$).

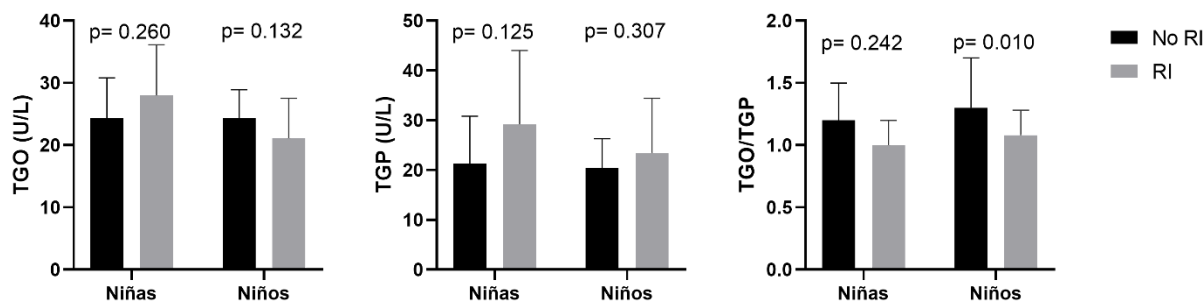


Figura 2. Comparación de los niveles de TGO, TGP y el cociente TGO/TGP entre los niños con y sin resistencia a la insulina en niñas y niños por separado. Abreviaturas: NO RI, no resistencia a la insulina; RI, resistencia a la insulina. Tamaño de muestra: Niñas: NO RI= 38, RI= 7; Niños: NO RI= 64, RI= 6.

DISCUSIÓN

En el presente estudio comparamos los valores de IMC, HOMA-IR y la concentración sérica de glucosa e insulina entre los terciles de TGO y TGP en la muestra total de estudio, y en niñas y niños por separado. En el grupo de niñas encontramos que el IMC fue mayor en el tercil más alto de concentración de TGO.

Un estudio realizado en niños mexicanos (6 a 12 años) en 2014, reportó que el incremento de la concentración sérica de TGP aumentaba directamente con el incremento del IMC(45). Más tarde en 2019, un estudio realizado en niños con una edad promedio de 10.64 ± 2.54 años de la Ciudad de México reportó una asociación significativa entre el diagnóstico de NAFLD con el incremento del IMC exclusivamente en el grupo de niñas(39).

Aunque la obesidad y/o el aumento del IMC representan un importante factor de riesgo para el desarrollo de NASH y NAFLD, un estudio publicado recientemente (2020) analizó una cohorte relativamente grande ($n > 1,600$) de niños y adolescentes (10 a 12 años) de Korea(46) y reporta que, aunado a que el IMC incrementa particularmente el riesgo de NASH ($OR = 3.3, p < 0.001$), en el estudio, el ser niñas representó el mayor riesgo asociado a desarrollar NASH ($OR = 8.0, p < 0.001$)(46). Aunque el estudio no correlaciona el IMC o asocia directamente el sexo a la concentración de TGO y TGP en suero, es bien sabido la elevación de estas enzimas hepáticas se relacionan proporcionalmente con el daño hepático causado por la NASH y NAFLD.

Por lo que resulta de interés remarcar la estratificación por sexo cuando se realice investigación clínica relacionada con la enfermedad hepática.

También analizamos la comparación de los niveles séricos de TGO y TGP y el cociente TGO/TGP entre los niños con y sin resistencia a la insulina de la muestra total de estudio, y en niñas y niños por separado. Encontramos que, mientras el nivel sérico de TGO fue significativamente mayor en el grupo con resistencia a la insulina, el cociente TGO/TGP fue significativamente menor. En el análisis estratificado por sexo, los niños presentaron valores más bajos del cociente TGO/TGP en el grupo de niños con resistencia a la insulina. En este sentido, el estudio reportado en niños mexicanos en el 2014 reportó que la prevalencia del cociente TGO/TGP < 1 presentaba alta asociación con el incremento del IMC y el diagnóstico de síndrome metabólico(45).

El patrón bioquímico habitual observado en la esteatosis hepática debida a NAFLD es el aumento de los niveles de transaminasas, con niveles de TGP superiores a los de TGO. Este patrón clásico es particularmente útil para diferenciar entre esteatosis hepática por NAFLD y daño hepático alcohólico, ya que en éste último, el cociente TGO/TGP es generalmente alto(47).

Con base en lo anterior y pensando que nuestros resultados sugieren un mayor riesgo de NAFLD para los niños con resistencia a la insulina.

CONCLUSIONES

- En el grupo de niñas se observó que el IMC fue mayor en el tercil más alto de TGO
- Mientras el nivel sérico de TGO fue significativamente menor en el grupo de diagnóstico de resistencia a la insulina en la muestra total de estudio, el cociente TGO/TGP fue significativamente menor en la muestra total y en niños por separado.

REFERENCIAS

1. Karanjia RN, Crossey MM, Cox IJ, Fye HK, Njie R, Goldin RD, et al. Hepatic steatosis and fibrosis: Non-invasive assessment. *World J Gastroenterol.* 2016;22(45):9880-97.
2. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42):15539-48.
3. Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol.* 2017;9(16):715-32.
4. Kanwar P, Kowdley KV. The Metabolic Syndrome and Its Influence on Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2016;20(2):225-43.
5. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(1):11-20.
6. Méndez-Sánchez N, Gutiérrez-Groba Y, Chávez-Tapia N, Kobashi-Margaina R, Uribe M. Hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica: conceptos actuales. 2010;75(S2):143-8.
7. Si-Tayeb K, Lemaigre FP, Duncan SA. Organogenesis and development of the liver. *Dev Cell.* 2010;18(2):175-89.
8. Mederacke I, Hsu CC, Troeger JS, Huebener P, Mu X, Dapito DH, et al. Fate tracing reveals hepatic stellate cells as dominant contributors to liver fibrosis independent of its aetiology. *Nat Commun.* 2013;4:2823.
9. Stanger BZ. Cellular homeostasis and repair in the mammalian liver. *Annu Rev Physiol.* 2015;77:179-200.
10. Scholten D, Osterreicher CH, Scholten A, Iwaisako K, Gu G, Brenner DA, et al. Genetic labeling does not detect epithelial-to-mesenchymal transition of cholangiocytes in liver fibrosis in mice. *Gastroenterology.* 2010;139(3):987-98.
11. Kanta J. Elastin in the Liver. *Front Physiol.* 2016;7:491.
12. Chu AS, Diaz R, Hui JJ, Yanger K, Zong Y, Alpini G, et al. Lineage tracing demonstrates no evidence of cholangiocyte epithelial-to-mesenchymal transition in murine models of hepatic fibrosis. *Hepatology.* 2011;53(5):1685-95.
13. Zhou JH, Cai JJ, She ZG, Li HL. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol.* 2019;25(11):1307-26.
14. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:33.
15. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2005;128(7):1898-906.
16. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology.* 2009;137(3):865-72.
17. Ribeiro AJS, Yang X, Patel V, Madabushi R, Strauss DG. Liver Microphysiological Systems for Predicting and Evaluating Drug Effects. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(1):139-47.
18. Lala V, Goyal A, Bansal P, Minter DA. Liver Function Tests. *StatPearls. Treasure Island (FL)2020.*
19. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia.* 2016;59(6):1121-40.

20. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082-90.
21. Zhang B, Ding F, Chen T, Xia LH, Qian J, Lv GY. Ultrasound hepatic/renal ratio and hepatic attenuation rate for quantifying liver fat content. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):17985-92.
22. Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology*. 2006;239(1):105-12.
23. Kodama Y, Ng CS, Wu TT, Ayers GD, Curley SA, Abdalla EK, et al. Comparison of CT methods for determining the fat content of the liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(5):1307-12.
24. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S99-S112.
25. Mendez-Sanchez N, Arrese M, Zamora-Valdes D, Uribe M. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2007;27(4):423-33.
26. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr*. 1987;45(1 Suppl):277-82.
27. Angulo P. NAFLD, obesity, and bariatric surgery. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1848-52.
28. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. 2001;7(8):947-53.
29. Masarone M, Federico A, Abenavoli L, Loguercio C, Persico M. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. *Rev Recent Clin Trials*. 2014;9(3):126-33.
30. Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, et al. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(1):113-8.
31. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology*. 1998;114(4):842-5.
32. Ota T, Takamura T, Kurita S, Matsuzawa N, Kita Y, Uno M, et al. Insulin resistance accelerates a dietary rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2007;132(1):282-93.
33. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836-46.
34. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology*. 2012;56(3):943-51.
35. Lomonaco R, Brill F, Portillo-Sanchez P, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Biernacki D, et al. Metabolic Impact of Nonalcoholic Steatohepatitis in Obese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(4):632-8.
36. Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;42(3):641-9.
37. 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.
38. Simental-Mendia LE, Rodriguez-Moran M, Gomez-Diaz R, Wachter NH, Rodriguez-Hernandez H, Guerrero-Romero F. Insulin resistance is associated with elevated transaminases and low aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio in young adults with normal weight. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(4):435-40.
39. Villanueva-Ortega E, Garces-Hernandez MJ, Herrera-Rosas A, Lopez-Alvarenga

- JC, Laresgoiti-Servitje E, Escobedo G, et al. Gender-specific differences in clinical and metabolic variables associated with NAFLD in a Mexican pediatric population. *Ann Hepatol.* 2019;18(5):693-700.
40. Denova-Gutierrez E, Lara-Castor L, Hernandez-Alcaraz C, Hernandez-Avila M, Aguilar-Salinas C, Kershenobich D, et al. Prevalence and predictors of elevated liver enzyme levels in Mexico: The Mexican National Health and Nutrition Survey, 2016. *Ann Hepatol.* 2021;26:100562.
41. Hedt BL, Pagano M. Health indicators: eliminating bias from convenience sampling estimators. *Stat Med.* 2011;30(5):560-8.
42. CDC. Acerca del índice de masa corporal para niños y adolescentes: Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades; 2015 [Available from: https://www.cdc.gov/healthyweight/spanish/assessing/bmi/childrens_bmi/acerca_indice_masa_corporal_ninos_adolescentes.html].
43. Garcia Cuartero B, Garcia Lacalle C, Jimenez Lobo C, Gonzalez Vergaz A, Calvo Rey C, Alcazar Villar MJ, et al. [The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children]. *An Pediatr (Barc).* 2007;66(5):481-90.
44. Tietz NW, Wu AHB. *Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests* Elsevier. 2006;4th Edition.
45. 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.
46. Kim MJ, Lee KJ. Analysis of the dietary factors associated with suspected pediatric nonalcoholic fatty liver disease and potential liver fibrosis: Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2014-2017. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):121.
47. Sattar N, Forrest E, Preiss D. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ.* 2014;349:g4596.