

Hepatosteatoz Tanısı ile Çocuk Gastroenteroloji Kliniğinde Değerlendirilen Obez Hastalarda Gastrointestinal ve Hepatolojik Sorunların Değerlendirilmesi

Evaluation of Gastrointestinal and Hepatological Problems in Obese Patients Evaluated in the Pediatric Gastroenterology Clinic with the Diagnosis of Hepatosteatoz

İD Suna Selbuz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Obezitenin doğrudan neden olduğu alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) veya reflü özofajiti ve safra kesesi taşları gibi önemli bir risk faktörü olduğu birçok gastrointestinal (GI) ve hepatolojik hastalık vardır. Bu çalışmada; çocuk gastroenteroloji kliniğine başvuran, obezite ve hepatosteatozu olan çocuk hastalarda GI hastalıkların sıklığının araştırılması ve hepatosteatoz ve/veya transaminaz yüksekliği olan hastalarda kronik karaciğer hastalığı etiyojisine yönelik yapılan tanılarda tetkiklerin verimliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma; Ocak - Aralık 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'nde, obezite [vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 95] ve hepatosteatoz tanılı hastalarla değerlendirilen 201 çocuk hastaya ait tıbbi verilerin geriye yönelik olarak taranmasıyla gerçekleştirilen bir çalışmadır.

Bulgular: Yaş ortalaması $12,9 \pm 3,4$ yıl olan 201 [%55,2'si (n=111) erkek] hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların VKİ ortalaması 29,8, VKİ standart sapma skoru 2,69'du. Hastaların 23'ünün (%11,4) gastro özofajial reflü hastalığı, 23'ünün (%11,4) kabızlık, 13'ünün (%6,5) fonksiyonel karın ağrısı ve/veya huzursuz bağırsak sendromu ve 13'ünün (%6,5) ise gastrit ile uyumlu yakınmaları vardı. Hepatosteatozu ve transaminaz yüksekliği olan hastalardan birine otoimmün hepatit bir diğerine de alfa-1 antitripsin eksikliği tanısı koyuldu.

Sonuç: Sonuç olarak dünyada ve ülkemizde giderek artan sıklıkta görülen obezite ve obeziteye bağlı morbiditeler çocukluk yaş grubundan itibaren önemli bir sağlık sorunudur. Obez hastalarda GI hastalıklar oldukça sık görülmektedir. Obez hastaların takiplerinde tedavi edilebilir diğer karaciğer hastalıkları nedenleri de değerlendirilmelidir. Bu hastalarda multidisipliner obezite yönetimi açısından çocuk gastroenteroloji takibi mutlaka gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Yağlı Karaciğer Hastalığı, Çocukluk Dönemi

Abstract

Objectives: There are many gastrointestinal (GI) and hepatic diseases for which obesity is the direct cause (eg, nonalcoholic fatty liver disease) or is a significant risk factor, such as reflux esophagitis and gallstones. In our study; we aimed to investigate the incidence of GI diseases in pediatric patients with obesity and hepatosteatoz and to evaluate the efficacy of diagnostic investigations for etiology in patients with hepatosteatoz and/or elevated transaminases.

Materials and Methods: This study was retrospectively conducted in 201 pediatric patients who were diagnosed with obesity [body mass index (BMI) $\geq 95\%$] and hepatosteatoz between January and December 2018.

Results: A total of 201 [55.2% (n=111) male] patients with a mean age of 12.9 ± 3.4 years were included in the study. The mean BMI of the patients was 29.8 and the BMI standard deviation score was 2.69. Twenty-three (11.4%) of the patients had gastro esophageal reflux disease, 23 (11.4%) had constipation and 13 (6.5%) had functional abdominal pain and/or irritable bowel syndrome and 13 (6.5%) had symptoms compatible with gastritis. One of the patients with hepatosteatoz and elevated transaminases was diagnosed with autoimmune hepatitis and the other was diagnosed with alpha-1 antitrypsin deficiency.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Suna Selbuz,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 507 007 37 04 E-posta: kaymaksuna@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3609-6177

Geliş Tarihi/Received: 23.02.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 13.04.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Conclusion: Consequently, obesity and obesity-related morbidities, which are increasing in the world and in our country, are an important health problem since childhood. GI diseases are quite common in obese patients. Other treatable causes of liver diseases should be evaluated in the follow-up of obese patients. In these patients, pediatric gastroenterology follow-up is absolutely necessary for multidisciplinary obesity management.

Key Words: Obesity, Fatty Liver Disease, Childhood

Giriş

Obezite, vücutta sağlık için risk oluşturacak düzeyde anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (1). Çocuklarda klinik olarak obezite yaşa ve cinsiyete göre vücut kitle indeksi (VKİ) persentilinin %95 ve/veya üstünde olması olarak tanımlanır (2). Günümüzde obezitenin çocukluk yaş grubunda görülme sıklığı geçmiş yıllara göre artmıştır (3-6). Obezite, hipertansiyon, dislipidemi, insülin rezistansı ve ağır psikolojik strese yol açması nedeni ile önemli bir önlenebilir morbidite nedenidir (1). Obezite, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), reflü özofajiti ve safra kesesi taşları gibi birçok gastrointestinal (Gi) ve hepatolojik hastalık için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır (7).

Bu çalışmada; çocuk gastroenteroloji kliniğine başvuran, obezite ve hepatosteatozu olan çocuk hastalarda Gi hastalıkların sıklığını araştırmak ve hepatosteatoz ve/veya transaminaz yüksekliği olan hastalarda kronik karaciğer hastalığı etiyolojisine yönelik yapılan tanısal tetkiklerin verimliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Ocak - Aralık 2018 tarihleri arasında obezite ve hepatosteatoz tanılarıyla Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'nde değerlendirilen 201 çocuk hastanın tıbbi verilerinin geriye yönelik tarandığı bir çalışmadır. Veriler, çocuk hastanemizin elektronik tıbbi kayıt sisteminin (Ak-sağlık) veri tabanından toplandı. Hastaları tanımlamak için K76.0 (Yağlı karaciğer, başka yerde sınıflanmamış) ve E66.9 (Obezite) ICD-10 kodları kullanıldı. Hepatosteatoz tanısı ultrasonografi ile konmuştu. Yaşa göre 3-18 yaş arası, VKİ persentili \geq 95 olan çocuklar çalışmaya alındı. Elektronik kayıt sisteminde tıbbi kayıtları eksik olan, alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği yapabilecek alkol kullanma öyküsü, toplam bilirubin \geq 1,2 mg/dL veya direkt bilirubin \geq 0,3 mg/dL olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların: yakınması, yaş, cinsiyet, boy (cm), ağırlık (kg), VKİ (kg/m²), VKİ yaşa göre yüzdesi, standart sapma skoru, fizik muayene bulguları, laboratuvar testleri, üst Gi endoskopisi ve biyopsi sonuçları, karaciğer biyopsisi patoloji sonuçları kaydedildi. Laboratuvar testlerinden, tam kan sayımı, biyokimyasal panel

(kan şekeri seviyesi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipit profili ve elektrolitler), tiroit fonksiyonları, ferritin, çölyak tarama testleri, serum immünoglobülin G (IgG) düzeyi, antinükleer antikor (ANA), anti-karaciğer böbrek mikrozomal antikor (LKM-1), anti-düz kas antikor, alfa-1 antitripsin düzeyi, alfa-1 antitripsin fenotipi, seruloplazmin, serum bakır seviyesi, lizozomal asit lipaz (LAL) düzeyi, hepatit A antikor, hepatit B yüzey antijeni veya anti-hepatit C antikor sonuçları değerlendirildi. ALT >40 U/L yüksek kabul edildi. Açlık serum trigliserid düzeyinin 0-9 yaş arası çocuklar için \geq 100 mg/dL, 10 ila 18 yaş arası çocuklar için \geq 130 mg/dL olması hipertrigliseridemi; total kolesterol düzeyinin \geq 200 mg/dL olması total kolesterol yüksekliği ve LDL kolesterolünün \geq 130 mg/dL olması LDL kolesterol yüksekliği olarak tanımlandı (8). Çölyak hastalığı serum immünoglobülinA (IgA) ve doku transglutaminaz IgA (IgA-tTG) testleri ile tarandı. Pubertal değerlendirme Tanner evrelemesine göre yapıldı (9,10).

Çalışmamızda gastroözofajial reflü hastalığı (GÖRH) tanısı reflü semptomlarına (günlük hayatı etkileyen sık sık kusma, karın ağrısı, disfaji gibi) dayanarak, kabızlık ve fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların tanısı Roma IV kriterlerine göre kondu (11,12). Wilson hastalığını taramak için 24 saatlik idrara bakır düzeyi ve seruloplazmin düzeyine, serum alfa-1 antitripsin eksikliği taramak için, serum alfa-1 antitripsin düzeyine ve serum alfa-1 antitripsin düzeyi düşük olan hastalarda alfa-1 antitripsin fenotip tayini yapıldı.

Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvurularak etik kurul onayı alındı (etik kurul tarihi: 31.01.2020 ve no: 929-E.323). Çalışma protokolü, Helsinki Bildirgesine uygun olarak gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS Statistics for Windows yazılım sürümü 18,0 (SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) ile yapıldı. Çalışma verileri tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, gruplar arası istatistik karşılaştırmada Kruskal-Wallis, Pearson ki-kare, Mann-Whitney U testleri kullanıldı. P değerleri 0,05'in altında, anlamlı olarak değerlendirildi.

Bulgular

Yaş ortalaması 12,9 \pm 3,4 yıl (en küçüğü 3,8 en büyüğü 18 yaşında) olan 201 [111'i (%55,2) erkek] hasta çalışmaya dahil

edildi. Hastaların %25,9'unda (n=52) insülin direnci, %5'inde (n=10) hipotiroidi, %5'inde (n=10) hipertansiyon, %6,5'inde (n=13) polikistik over sendromu, %1'inde (n=2) otizm tanısı vardı (Tablo 1). Hastaların 41'inin (%20,4) ailesinde karaciğer hastalığı öyküsü ve 32'sinin (%15,9) ailesinde karaciğerde yağlanması mevcuttu.

Hastaların VKİ ortalaması $29,8 \pm 5,7$, VKİ standart sapma skoru $2,69 \pm 0,74$ idi. Hastaların %25,9'u (n=52) pre-pubertal, %27,4'ü (n=55) pubertal, %46,8'i (n=94) post-pubertaldi. Fizik muayenede %39,3'ünde (n=79) akantozis nigricans, %36,8'inde (n=74) stria, %23,4'ünde (n=47) hepatomegali, %1'inde (n=2) splenomegali saptandı.

Hastaların 23'ünün (%11,4) GÖRH, 23'ünün (%11,4) kabızlık, 13'ünün (%6,5) fonksiyonel karın ağrısı ve/veya huzursuz bağırsak sendromu ve 11'inin (%5,5) gastrit ile uyumlu yakınmaları vardı (Tablo 2). Reflü yakınmaları olan hastaların 12'sine endoskopi yapıldı ve sekiz hastada özofajit izlendi. Gastrit yakınmaları olan beş hastanın midesinde ve/veya bulbusunda ülser ya da erozyonlar izlendi. Bu hastaların üçünün mide mukozası Helikobakter pilori gastriti, birinin alkalen reflü gastriti, birinin de gastritle uyumlu saptandı. Dispeptik yakınmaları olan üç hastanın mide mukozası eritemli ve ödemliydi ve midesinde bol miktarda safra izlendi ve bu hastaların biyopsi sonuçları da patolojik olarak da alkalen reflü gastriti ile uyumlu bulundu. Alkalen reflü gastriti (n=4) olan hastaların birinin özofagusunun alt ucunda ve birinin de midesinde erozyonlar izlendi. Toplam beş hastada *H. pilori* gastriti saptandı. Toplam on beş hastaya endoskopi yapıldı.

Tüm hastaların böbrek fonksiyon testleri normaldi ve hastaların hiçbirinde elektrolit bozukluğu saptanmadı. Hastaların %17,9'unda (35/195) total kolesterol, %14,9'unda (29/195) LDL, %31,3'ünde (61/195) trigliserid yüksekliği saptandı.

Hastaların %38,8'inde (n=78) ALT yüksekliği saptandı, diyet ve egzersiz ile bu hastaların 50'sinde (%64,1) ALT değeri normale geldiği görüldü. Değişik derecelerde hepatosteatozu olan hastaların hiçbirinde safra taşı saptanmadı (Tablo 1).

Hepatosteatoz ve/veya ALT yüksekliği etiolojisine yönelik yapılan tetkiklerden ferritin (n=103), hepatit B (n=174), hepatit C (n=174), Epstein-Barr virüsü ve Sitomegalovirüs serolojisi (n=22), kreatinin fosfokinaz (n=88), çölyak serolojisinde (n=35) tanıya götürecek anormal sonuca rastlanmadı. Dislipidemi, ALT yüksekliği ve hepatosteatozu olan 13 hastadan LAL düzeyi gönderildi, hiçbirinde eksiklik saptanmadı. Otoimmün hepatit açısından bakılan IgG ve/veya otoantikörlerinde (n=104), 2 hastanın yaşına göre IgG değeri yüksek, 1 hastanında ANA düzeyi zayıf pozitif (1/20) saptandı, Ig G değeri yüksek olan hastaların her ikisinin de otoantikörleri negatifti. Transaminaz ve Ig G yüksekliği olan hastalardan birinin kontrolde bakılan IgG ve transaminaz değerleri normale dönerken, diğer hastaya

karaciğer biyopsisi yapıldı ve karaciğer histopatolojisi de otoimmün hepatit ile uyumlu bulundu (Tablo 2).

Seruloplazmin (n=115), 24 saatlik idrar bakır ve göz danişımı (n=22) yapılan hastalardan birinde seruloplazmin düzeyi düşük ve 24 saatlik idrar bakır düzeyi yüksek (118 mg/dL) saptandı, ancak hasta takipten çıktığı için kesin tanı konamadı. İki hastanın seruloplazmin değeri normal ancak 24 saatlik idrar bakır düzeyi 40-100 mg/dL aralığında saptandı ancak kontrolde 24 saatlik idrar bakır değerleri ve göz bulguları normal saptanan bu hastalarda Wilson Hastalığı tanısından uzaklaşıldı.

Alfa-1 antitripsin (n=99) düzeyine bakılan hastalardan üçünün (3/99) serum alfa-1 antitripsin düzeyi düşük bulundu, alfa-1 antitripsin düzeyi düşük saptanan hastalarda fenotipik inceleme yapıldı. Fenotipik inceleme yapılan hastaların birinde PiZZ fenotipi saptandı ve hastaya alfa-1 antitripsin eksikliği tanısı kondu. Diğer iki hastanın fenotipi normaldi (PiMM fenotipi).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri (n=201)

Karakteristik	Sayı (n)	%
Cinsiyet		
Erkek	111	55,2
Kız	90	44,8
Ergenlik durumu		
Pre-pubertal	52	25,9
Pubertal	55	27,4
Post-pubertal	94	46,7
İnsülin direnci	52	25,9
Hipertansiyon	10	5
Hipotiroidi	10	5
Diğer (Polikistik over sendromu, otizm gibi)	15	7,5
Hepatosteatoz derecesi		
1 derece	128	63,7
2. derece	68	33,8
3. derece	5	2,5

n: Sayı

Tablo 2: Obez çocuklarda saptanan gastrointestinal/hepatolojik sorunlar

Sorun	n	%
Gastroözofajial reflü hastalığı	23	11,4
Kabızlık	23	11,4
Fonksiyonel karın ağrısı ve/veya huzursuz bağırsak sendromu	13	6,5
Gastrit	11	5,5
Otoimmün hepatit	1	0,5
Alfa-1 antripsin eksikliği	1	0,5
Non alkolik steatohepatit	1	0,5

n: Sayı

Altı aydan uzun süredir ALT değeri 80 mg/dL değerinin üzerinde seyreden ve karaciğer biyopsisi yapılan bir hastanın karaciğer biyopsisinde inkomplet siroz, evre 5 fibrozis ve non alkolik steatohepatit saptandı.

Tartışma

Çalışmamızda hepatosteatozu olan obez çocuklarda Gi sorunların görülme sıklığının belirlenmesi amaçlandı. Hastaların yaklaşık yarısında en az bir tane Gi hastalığı vardı. En sık görülen Gi hastalığı GÖRH (%11,4) idi. Çocuklarda GÖRH sık görülmektedir, prevelansı yaşa ve ülkeye göre değişmektedir (13). Obezite, GÖRH için önemli bir risk faktördür. Obezitenin, alt özofagus sfinkterinde artan geçici gevşemeler ve daha yüksek intragastrik basınç ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14,15). Obez çocuklarda GÖRH prevelansının normal kilolu çocuklara göre daha fazla olduğu ve bu hastalarda GÖRH prevelansının %2-13,2 arasında olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (16-19). Pashankar ve ark. (19) GÖRH sıklığını obez çocuklarda %13,2, obez olmayan çocuklarda %2 saptadılar. Bizim çalışmamızda da benzer olarak hastaların %11,4'ünde GÖRH vardı.

Obezitenin fonksiyonel Gi bozukluklarla ilişkili olduğunu gösteren yeni veriler bulunmaktadır (20,21). Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar her yaşta çocuklarda sık görülen, yapısal ve biyokimyasal anormalliklerle açıklanamayan bir dizi kronik veya tekrarlayan Gi semptomları içerir (22). Birkaç yıl önce yayınlanan ve 450 çocukta yapılan bir çalışmada obez ve fazla kilolu çocukların normal kilolu çocuklara göre daha yüksek fonksiyonel gastrointestinal bozukluk prevelansına sahip olduğu gösterilmiştir (23). Tambucci ve ark. (24) yaptığı çalışmada obez veya fazla kilolu çocuklarda fonksiyonel kabızlık prevelansı %19, fonksiyonel karın ağrısı ve huzursuz bağırsak sendromu prevelansı da %13 olarak saptadılar. Fishman ve ark. (25) obez çocuklarda yaptıkları bir anket çalışmasında hastaların %23'ünün kabızlık ve %15'inin de enkoprezis saptadılar. Bizim çalışmamızda da hastaların yaklaşık %12'sinde fonksiyonel kabızlık, %6,5 fonksiyonel karın ağrısı ve %4,5'inde huzursuz barsak sendromu vardı.

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, karaciğerde aşırı yağ birikiminden kaynaklanan kronik bir karaciğer hastalığıdır ve obezite ile yakından ilişkilidir (26). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada NAYKH prevelansının 1980'lerin sonlarından günümüze 2,7 kat arttığı gösterilmiştir (27). Artan obezite prevelansına bağlı olarak NAYKH Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuklarda en yaygın karaciğer hastalığı haline gelmiştir (26). NAYKH ilerleyici fibroze ve son dönem karaciğer hastalığına yol açabilir hatta son on yıl içinde, yetişkinlerde karaciğer nakli için önde gelen endikasyonlardan biri haline gelmiştir (28). Diğer kronik karaciğer hastalıklarına benzer şekilde, NAYKH da genellikle asemptomatiktir, bu nedenle

obez bireylerde NAYKH için tarama önerilmektedir böylece geri dönüşümsüz, son aşama karaciğer hastalığına ilerlemeden tespit edilebilir (26). Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının etkili tedavisi yöntemleri mevcuttur (yaşam tarzı değişikliği yoluyla kilo yönetimi). Uygulaması zor olsa da yaşam tarzı müdahalesi, özellikle fibrozisin gelişmesinden önce erken başlatılırsa, NAYKH ve hatta non-alkolik steatohepatiti tersine çevirmede etkili olabilir (26). En yeni Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Çalışma Grubu (NASPGHAN) kılavuzları NAYKH taramasında serum ALT düzeyini en iyi tarama aracı olarak önermekte, steatozun saptanmasındaki düşük duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle taramada karaciğer ultrasonografisini önermemektedir (26). Üç ay ya da daha uzun süre yüksek ALT seviyeleri olan – cinsiyete özgü normalin üst sınırının iki katından fazla (kızlar için 22 U/L ve erkekler için 26 U/L) – hastaların NAYKH veya diğer kronik karaciğer nedenleri için değerlendirilmesi önerilmektedir (26). Ancak, diğer kronik karaciğer hastalığı nedenlerini değerlendirmek için kullanılan kapsamlı testlerin verimi bilinmemektedir (29). Çalışmamızda hepatosteatoz etiyojisine yönelik yapılan tetkiklerde sadece iki hastaya NAYKH dışında bir hastalık tanısı kondu. Hiçbir hastaya karın ultrasonografisi ile hepatosteatoz dışında bir hastalık tanısı konmadı. Rudolph ve ark. (29) 120 obez ve ALT yüksekliği olan hastaların etiyojik tetkiklerini değerlendirdikleri bir çalışmada da sadece bir hastaya NAYKH dışında bir tanı, muskülerdistrofi tanısı, koymuşlardı.

Sonuç

Dünyada ve ülkemizde giderek artan sıklıkta görülen obezite ve obeziteye bağlı morbiditeler çocukluk yaş grubundan itibaren önemli bir sağlık sorunudur. Obez hastalarda Gi hastalıklar oldukça sık görülmektedir. Obez hastaların takiplerinde tedavi edilebilir diğer gastrointestinal ve karaciğer hastalıkları da değerlendirilmelidir. Bu hastalarda multidisipliner obezite yönetimi açısından çocuk Gi takibi mutlaka gereklidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvurularak etik kurul onayı alındı (tarihi: 31.01.2020 ve no: 929-E.323).

Hasta Onayı: Retrospektif bir çalışma olduğu için gerek görülmedi.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/en/ (Erişim tarihi: 05/12/2019).

2. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:709-757.
3. Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, et al. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief.* 2015;219:1-8.
4. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA.* 2004;291:2847-2850.
5. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012. *JAMA.* 2014;311:806-814.
6. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, et al. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999–2000. *JAMA.* 2002;288:1728-1732.
7. Nam SY. Obesity-Related Digestive Diseases and Their Pathophysiology. *Gut Liver.* 2017;11:323-434.
8. Zachariah JP, Johnson PK. Pediatric lipid management: an earlier approach. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43:981-992.
9. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13-23.
10. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44:291-303.
11. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66:516-554.
12. Jeffrey S, Hyams, Carlo Di Lorenzo, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child / Adolescent. *Gastroenterology* 2016;150:1456-1468.
13. Okimoto E, Ishimura N, Morito Y, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in children, adults, and elderly in the same community. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30:1140-1146.
14. Anand G, Katz PO. Gastroesophageal reflux disease and obesity. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39:39-46.
15. Leung AK, Hon KL. Gastroesophageal reflux in children: an updated review. *Drugs Context.* 2019;8:21-25.
16. Martigne L, Delaage PH, Thomas-Delecourt F, et al. Prevalence and management of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: a nation wide cross-sectional observational study. *Eur J Pediatr.* 2012;171:1767-1773.
17. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2000;154:150-154.
18. Koebnick C, Getahun D, Smith N, et al. Extreme childhood obesity is associated with increased risk for gastroesophageal reflux disease in a large population-based study. *Int J Pediatr Obes.* 2011;6:257-263.
19. Pashankar DS, Corbin Z, Shah SK, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in obese children evaluated in an academic medical center. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:410-413.
20. Ho W, Spiegel BM. The relationship between obesity and functional gastrointestinal disorders: causation, association, or neither? *Gastroenterol Hepatol.* 2008;4:572-578.
21. Phatak UP, Pashankar DS. Obesity and gastrointestinal disorders in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60:441-445.
22. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 2006;130:1527-1537.
23. Phatak UP, Pashankar DS. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in obese and overweight children. *Int J Obes.* 2014;38:1324-1327.
24. Tambucci R, Quitadamo P, Ambrosi M, et al. Association Between Obesity/Overweight and Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68:517-520.
25. Fishman L, Lenders C, Fortunato C, et al. Increased prevalence of constipation and fecal soiling in a population of obese children. *J Pediatr.* 2004;145:253-254.
26. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of non alcoholic 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;64:319-334.
27. Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J Pediatr.* 2013;162:496.
28. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Non alcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015;148:547-555.
29. Rudolph B, Rivas Y, Kulak S, et al. Yield of diagnostic tests in obese children with an elevated alanine aminotransferase. *Acta Paediatr.* 2015;104:557-563.