



Original / *Pediatría*

Esteatosis Hepática: ¿Preludio de diabetes tipo 2 en población pediátrica?

Carolina Loureiro¹, Alejandro Martínez-Aguayo¹, Carmen Campino², Cristián Carvajal², Carlos Fardella², y Hernán García¹

¹Unidad Endocrinología Pediátrica. División de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile. ²Departamento de Endocrinología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Chile.

Resumen

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una complicación frecuente en pacientes obesos y se correlaciona con insulino resistencia (IR) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Alanino aminotransferasa (ALT) se ha reconocido como un marcador bioquímico de HGNA y es utilizada para tamizaje de esta enfermedad.

Objetivos: Evaluar la asociación entre niveles plasmáticos de aminotransaminasas, con variables antropométricas, marcadores de insulino resistencia e inflamación en población pediátrica.

Sujetos y Métodos: Se estudiaron 348 sujetos (52,7% mujeres), con edades entre los 4,9 y 15,6 años. Se realizó antropometría y determinación sérica de: Aspartato aminotransferasa (AST), ALT, glicemia, insulina, perfil lipídico, PCR us, TNF- α , IL-6 y adiponectina. Se calculó el HOMA-IR, QUICKI y el HOMA- β . Los resultados se expresaron como mediana y rango intercuartil. Las variables fueron transformadas Log₁₀ previo estudio con correlación de Pearson.

Resultados: ALT se correlacionó positivamente con: IMC-puntaje z ($r = 0,335$), razón cintura / talla ($r = 0,358$), insulina ($r = 0,33$), HOMA-IR ($r = 0,33$), HOMA- β ($r = 0,26$), TG/HDL-Col ($r = 0,2$), PCR us ($r = 0,3$) y negativamente con QUICKI ($r = -0,25$) y adiponectina ($r = -0,113$). No fueron significativas las correlaciones de ALT con glicemia, TNF- α e IL-6.

Conclusión: En este estudio demostramos que ALT, se correlacionó significativamente con insulino resistencia y marcadores de inflamación, todos ellos son reconocidos como factores de riesgo para pre-diabetes. ALT debe ser parte de la evaluación de todo niño obeso, especialmente en aquellos con otros riesgos cardiometabólicos, dado que podría predecir desarrollo posterior de DM2. Estudio de imágenes son necesarios para confirmar presencia de HGNA en esta población.

(Nutr Hosp. 2014;29:350-358)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7098

Palabras clave: Hígado graso no alcohólico. Esteatohepatitis no alcohólica. Alanino amino transferasa. Insulino resistencia. Diabetes mellitus 2.

Correspondencia: Hernán García Bruce.
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Escuela de Medicina. División de Pediatría.
Lira, 85 - 5° piso.
8330074 Santiago. Chile.
E-mail: hgarciab@med.puc.cl

Recibido: 24-XI-2013.
Aceptado: 8-XII-2013.

HEPATIC STEATOSIS AS DIABETES TYPE 2 PREDICTOR

Abstract

Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with obesity, insulin resistance (IR) and increased type 2 diabetes (T2D). Alanine aminotransferase (ALT) is recognized as biochemical marker of NAFLD, currently used as screening for this disease.

Objective: To estimate the associations between (ALT) with anthropometric variables, insulin resistance and inflammatory markers in pediatric population.

Patients and Method: we studied 348 subjects (52.7% females), aged between 4.9 and 15.6 years. Blood samples for measuring: AST, ALT, glycaemia, insulin, lipid profile, hsCRP TNF- α , IL-6 and adiponectin. We calculate HOMA-IR, QUICKI y el HOMA- β . The results are expressed as median interquartile range. Variables were log₁₀ transformed before Pearson correlations analyze.

Results: Serum ALT levels were positively associated with BMI-SDS ($r = 0.335$), waist/ height ratio ($r = 0.358$), insulin ($r = 0.33$), HOMA-IR ($r = 0.33$), HOMA- β ($r = 0.26$), TG/HDL-c ($r = 0.2$), hsCRP ($r = 0.3$); and a negative association with QUICKI ($r = -0.25$) and adiponectin ($r = -0.113$). Non-association with ALT, glycaemia, TNF- α and IL-6 was found.

Conclusion: Our study demonstrated that ALT, but not AST, was significantly correlated with of insulin resistance and inflammatory markers, all of them recognized as risk parameters of pre diabetes stage. ALT should be part of the evaluation of all obesity children, mainly those with other cardiometabolic risk factors, since it could predict later development of T2DM. Further imaging studies are necessary to confirm fatty liver disease in this population.

(Nutr Hosp. 2014;29:350-358)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7098

Key words: Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Steatohepatitis. Alanine aminotransferase. Insulin resistance. Type 2 diabetes.

Introducción

El hígado graso no alcohólico (HGNA) se ha convertido en la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica en niños y adultos, asociado con la epidemia mundial de obesidad y síndrome metabólico (SM). En etapas iniciales la esteatosis es una condición reversible, caracterizada por infiltración grasa intrahepática, pero en su progresión se caracteriza por inflamación, alteraciones histológicas y funcionales, moduladas en gran parte por la resistencia a la insulina (RI), concentración de glucocorticoides intrahepáticos e inflamación crónica¹.

El aumento en la prevalencia de obesidad, SM e HGNA en niños y adolescentes ha incrementado el temor por las futuras epidemias de diabetes tipo 2 (DM2), enfermedad cardiovascular^{2,3} y trasplante hepático⁴. El diagnóstico de HGNA es histológico, por este motivo es difícil conocer su real prevalencia. Sin embargo, se ha estimado que aproximadamente 3% de la población pediátrica general tiene esta condición⁵; lo que aumenta hasta un 30-40% en sujetos obesos⁶. Recientemente la academia Americana de Pediatría ha recomendado la medición rutinaria de aminotransferasas (AST, Aspartato aminotransferasa, ALT, Alanina aminotransferase) en todos los niños con sobrepeso, mayores de 10 años y que tengan factores de riesgo cardiovascular o en obesos con o sin factores de riesgo⁷.

La prevalencia de la DM2 ha aumentado significativamente en la población pediátrica debido en gran parte al aumento de la obesidad⁸. La pérdida en el equilibrio entre la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina representa el hito más importante en el desarrollo de la DM2. La resistencia severa a la insulina se asocia con un aumento de acumulación de lípidos en el tejido visceral, muscular y hepático y por disminución progresiva de la secreción de insulina por la célula beta en individuos genéticamente predispuestos⁹.

La gravedad del HGNA está asociado a pre-diabetes independiente del grado de obesidad¹⁰. La acumulación de grasa en el hígado es una complicación frecuente en obesidad pediátrica y se asocia fuertemente con alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos¹¹. No es claro si el hígado graso es causa y/o consecuencia de la insulino-resistencia.

En sujetos obesos, la resistencia a la insulina y altas concentraciones circulantes de citoquinas participan en la patogénesis de la HGNA¹². El tejido adiposo ya no se considera como un órgano inerte que actúe solo como depósito de energía; si no que como un órgano endocrino metabólicamente activo y un regulador clave de vías metabólicas e inflamatorias¹³. Recientemente las adipocitoquinas, péptidos derivados del tejido adiposo, han cobrado un rol fundamental en la patogénesis de la resistencia a la insulina, obesidad y HGNA¹⁴.

La relación entre estos marcadores de RI e inflamación subclínica con hígado graso no ha sido establecida claramente en pacientes pediátricos

El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre niveles plasmáticos de aminotransferasas (ALT y

AST) y su asociación con parámetros bioquímicos de SM, inflamación y factores de riesgo de desarrollo de DM2 en población pediátrica.

Pacientes y Método

Diseño, definición del Universo

Se diseñó un estudio transversal en el que fueron invitados a participar individuos entre 5 y 16 años de edad, reclutados desde la comunidad, entre quienes presentaban al menos un criterio de SM utilizando la definición de COOK previamente utilizada por nuestro grupo¹⁵. Todos los sujetos fueron evaluados por endocrinólogo (A.M & H.G), nefrólogo (M.A) o pediatras con entrenamiento en endocrinología pediátrica, de la Pontificia Universidad Católica de Chile, entre julio del 2009 y marzo 2010.

Criterios de inclusión y de exclusión

Para disminuir las probabilidades de incluir pacientes con causa endocrinológica de obesidad (hipercortisolismo, hipotiroidismo) se excluyeron aquellos niños que presentaron la combinación de talla baja (menor al percentil 3) y obesidad (IMC mayor a percentil 95). Así también se excluyeron pacientes con diagnóstico conocido de diabetes mellitus, daño hepático crónico, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca y aquellos con tratamiento antihipertensivo o hipoglicemiantes (metformina).

Descripción de las condiciones y en la forma en las cuales se examinaron los sujetos

Después de un reposo mínimo de 15 minutos, y en posición sentados, enfermeras y pediatras entrenados determinaron la presión arterial y frecuencia cardíaca, en tres tiempos consecutivos en el brazo derecho en posición sentada, con intervalos de 5 minutos, usando el método oscilométrico (Dinamap CARESCAPE V100) ajustando el manguito según el tamaño del brazo. Se calculó para cada sujeto, el promedio de la PA sistólica y diastólica. Todos los pacientes con PA elevadas fueron confirmados usando el método auscultatorio. Las PA de los niños fueron clasificadas acorde con el cuarto reporte de Task Force¹⁶. Se definió como hipertensión, PA sistólicas o diastólicas con un percentil >95 para edad, sexo y talla. Con el objetivo de comparar la presión arterial de sujetos de diferente género, edad y talla, se determinó el índice de presión arterial sistólica (IPAS) y diastólica (IPAD), como esta descrito por nuestro grupo previamente¹⁷.

Antropometría

La talla fue medida usando estadiómetro de pared Harpenden (Holtain, UK). El peso y el porcentaje de

masa grasa se obtuvo por impedanciometría bioeléctrica (Tanita, Corporation of América, Arlington Heights, IL). Se calculó el índice de masa corporal (IMC) como: peso (kg)/talla (cm)². El IMC fue transformado a puntaje z utilizando el programa computacional de libre acceso EpiNut. Se consideró obesidad IMC mayor a percentil 95 de las curvas NCHS y sobrepeso a aquellos con IMC entre percentil 85 y 95 de las mismas curvas.

Ensayos de laboratorio

Tras una noche de ayuno, se tomaron muestras de sangre entre las 8:00-10:00 am en todos los pacientes. Las muestras de sangre fueron extraídas de un catéter colocado en una vena antecubital para medir: ALT, AST, glucosa, insulina, perfil lipídico, PCRus, TNF- α ; IL-6 y adiponectina.

Los niveles séricos de aminotransferasas, glicemia de ayuno, perfil lipídico fueron realizados en forma automatizada en analizador químico zed Roche Hitachi Modular tm (Tokio, Japón). Los niveles de insulina en suero se midieron con el equipo Immulite 2000 con reactivo DPC (Diagnostics Product Corporation, Los Angeles, CA, USA). Adiponectina sérica se determinó por la técnica de ELISA (R & D Systems, Minneapolis, MN, EE.UU.). PCRus se determinó por nefelometría usando el equipo BN ProSpec[®] System (SIEMENS, Munich, Alemania).

Resistencia a la insulina se determinó con Reciprocal Index of Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR) que se calculó de acuerdo con la fórmula: insulina

(UI/ml) \times glucosa de ayuno en plasma (mmol/L)/22,5. Además se determinó el Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI), que se calculó de acuerdo con la fórmula: $1/(\log [\text{insulina en ayuno } (\mu\text{IU/mL})] + \log [\text{glicemia en ayuno (mg/dl)}])$. El HOMA- β se ha utilizado para determinar indirectamente la función de la célula β y se calculó mediante la fórmula: $20 * \text{insulina de ayuno } (\mu\text{IU/mL}) / \text{glicemia de ayuno (mmol/mL)} - 3,5$. Estos métodos han sido validados previamente para ser usados en niños¹⁸.

Estadística

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, EEUU) y GraphPad Prism 5.0d (Mac OS).

La distribución normal fue estudiada con la “Prueba de Normalidad de D'Agostino & Pearson omnibus” (Prism 5 para Mac OS, versión 5.0d). Las variables sin distribución normal se expresaron como mediana y rango intercuartil. Además, fueron normalizadas en base al Log10. La prueba de Kruskal- Wallis se utilizó para comparar los promedios de tres o más grupos no pareados. En el caso de existir diferencias significativas entre los grupos se realizó la “Prueba de Dunn” para comparación múltiple. Estadísticamente significativo se consideró un valor de $P < 0,05$.

La correlación entre las variables se estudió con la correlación de Pearson. Aquellas variables que mostraban asociación fueron incorporadas en forma “paso a

Tabla I
Características generales de los sujetos, agrupados según estado nutricional

	Normopeso n = 142	Sobrepeso n = 141	Obeso n = 63	Todos n = 348
Edad (años)	11,3 [8,7-13,3]	12,1 [9,9-13,6]	11,2 [9,3-12,6]	11,6 [9,31-3,3]
Talla- puntaje z	-0,05 [-0,55-0,66]	0,46 [-0,14-1,10]	0,98 [0,22-1,59]	0,33 [-0,35-1,5]
IMC- puntaje z***	0,17 [-0,44-0,57] ^{ab}	1,48 [1,29-1,74]	2,19 ^c [2,12-2,44]	1,25 [0,29-1,83]
Cintura (cm) ***	63 ^{ab} [58-70]	79 [72-88]	91 ^c [79-97]	73 [63-85]
Cintura/talla***	0,44 ^{ab} [0,42-0,46]	0,53 [0,49-0,55]	0,60 ^c [0,58-0,62]	0,50 [0,45-0,56]
IPAS***	1,03 ^{ab} [0,99-1,10]	1,09 [1,02-1,15]	1,14 ^c [1,08-1,23]	1,07 [1,01-1,15]
IPAD***	1,08 ^{ab} [0,99-1,16]	1,13 [1,05-1,21]	1,15 ^c [1,08-1,24]	1,11 [1,03-1,20]

Los resultados están expresados en mediana y rango intercuartil. Los valores de P se obtuvieron mediante la Prueba de Kruskal- Wallis; *** < 0,001. Prueba de comparación múltiple de Dunn: ^aNormopeso vs Sobrepeso < 0,05. ^bNormopeso vs Obeso < 0,05. ^cSobrepeso vs Obeso < 0,05. IMC, índice de masa corporal; IPAS, Índice de Presión Arterial Sistólica; IPAD, Índice de Presión Arterial Diastólica.

Tabla II
Parámetros bioquímicos de esteatosis hepática, síndrome metabólico e inflamación, agrupados según estado nutricional

	Normopeso n = 143	Sobrepeso n = 141	Obeso n = 64	Todos n = 348
Marcadores bioquímicos asociados a esteatosis hepática				
AST (U/L)*	24 [21-28]	23 [20-28]	26 ^c [22-29]	24 [21-28]
ALT (U/L)***	14,0 ^{a,b} [12,0-17,0]	16,0 [13,5-22,0]	20,5 ^c [16-27]	16 [13-21]
Parámetros asociados a Síndrome Metabólico				
Glucosa (mg/dL)***	85 [80-89] ^b	86 [83-90]	88 [84-92]	86 [82-90]
Insulina (μIU/mL)***	6,8 [5,7-7,9] ^{a,b}	7,9 [6,1-9,4]	9,1 [7,2-14,9] ^c	7,6 [6,0-9,1]
HOMA-IR***	1,4 [1,2-1,7] ^{a,b}	1,7 [1,3-2,0]	2,0 [1,6-3,2] ^c	1,6 [1,2-2,0]
QUICKI***	0,55 [0,54-0,57] ^{a,b}	0,53 [0,52-0,54]	1,51 [0,50-0,53] ^c	0,54 [0,52-0,56]
HOMA-β***	115 [97-144] ^b	126 [100-158]	146 [113-203] ^c	125 [100-157]
Col-T (mg/dL)	151 [136-172]	157 [135-175]	161 [146-173]	156 [137-174]
Col-HDL (mg/dL)***	52 [46-63] ^{a,b}	49 [41-55]	44 [38-52]	49,5 [42-57,8]
Col-LDL (mg/dL)	86 [72-100]	92 [73-109]	98 [78-106]	90 [73-105]
TG (mg/dL)***	48 [37-65] ^{a,b}	74 [44-100]	91 [46-132]	58 [40-94]
TG/HDL***	0,9 [0,7-1,4] ^{a,b}	1,5 [0,8-2,2]	2,1 [0,9-3,4]	1,2 [0,74-2,01]
Marcadores de Inflamación				
PCR us (mg/dL)***	0,31 [0,2-0,77] ^{a,b}	0,97 [0,29-2,31]	2,82 [1,22-4,35] ^c	0,72 [0,26-1,99]
TNF-α (pg/mL)	17,5 [12,9-24,2]	16,1 [11,2-22,2]	18,2 [13,1-25,6]	17,3 [11,7-22,9]
IL-6 (pg/mL)	12,1 [8,3-15,5]	10,6 [8,0-14,7]	11,7 [8,4-15,6]	11,52 [8,2-15,5]
Adiponectina (mg/dL)***	13,5 [10,7-17,7] ^{a,b}	11,6 [8,4-14,9]	10,8 [6,7-13,9]	12,2 [8,8-15,7]

Los resultados están expresados en mediana y rango intercuartil.

Los valores de *P* se obtuvieron mediante la Prueba de Kruskal- Wallis; * <0,05; *** <0,001.

Prueba de comparación múltiple de Dunn: ^aNormopeso vs Sobrepeso <0,05. ^bNormopeso vs Obeso <0,05. ^cSobrepeso vs Obeso <0,05.

AST, Aspartato aminotransferasa; ALT, Alanina aminotransferase; HOMA-IR, Recíprocal Index of Homeostasis Model Assessment; QUICKI, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; HOMA-β; Col T, Colesterol Total; Tg, Triglicéridos; TG/HDL-Col, razón triglicéridos/HDL colesterol; PCR us, Proteína C ultrasensible; TNF-α, Factor de Necrosis Tumor alpha; IL-6, interleuquina 6.

paso” en regresión múltiple para identificar el modelo que mejor explique la asociación entre enzimas hepáticas (AST y ALT) con variables antropométricas, insulinoresistencia, e inflamación.

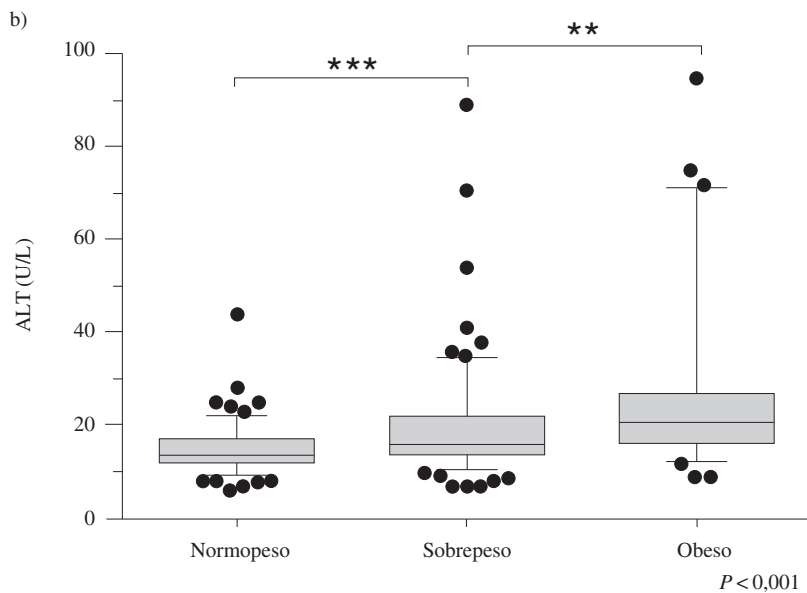
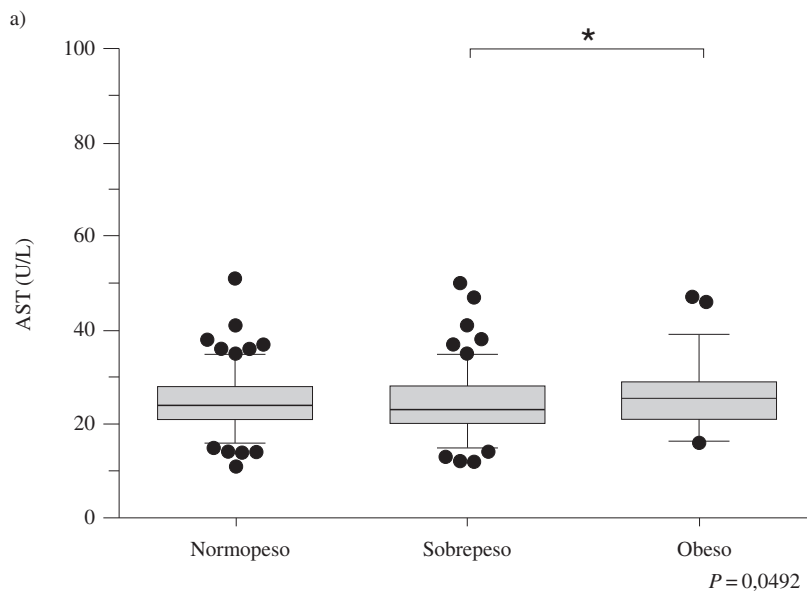
Ética

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. El consentimiento informado para el análisis bioquímico de la muestra se obtuvo para todos los sujetos y el asentimiento a los niños mayo-

res de 7 años de edad, de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki.

Resultados

Un total de 348 sujetos fueron analizados, con edades entre los 4,9 a 15,6 años; 52,7% eran de sexo femenino. Las características epidemiológicas y antropométricas, agrupadas según estado nutricional se muestran en la tabla I. Encontramos un aumento significativo del perímetro de cintura, relación cintura/talla, IPAS e IPAD a medida que aumentaba el zIMC de los sujetos estudiados.



(a) AST, aspartato aminotransferasa; (b) ALT, Alanina aminotransferasa.

La figura muestra un gráfico de "diagrama de caja". Está compuesto por un rectángulo que representa los percentiles 25 a 75, y la línea horizontal la mediana. Los "bigotes" representan los percentiles 5 y 95; los círculos los valores extremos.

El valor de *P* se obtuvo mediante la prueba de Kruskal-Wallis.

La prueba de Dunn's Multiple Comparison se utilizó para determinar diferencias estadísticas entre los grupos, valor de *P* * < 0.05; ** < 0.01; *** < 0.001.

Con el objetivo de utilizar la misma escala en ambos gráficos, se omitió un valor de AST = 181 U/L, este sujeto además tenía una ALT = 89 U/L.

Fig. 1.—Distribución de la AST y ALT según estado nutricional.

La mediana de la concentración de AST y ALT distribuida según estado nutricional se presenta en la tabla II y figura 1. Observamos que ALT se elevaba a medida que aumentaba el z IMC de los sujetos estudiados, siendo los niveles más altos en los sujetos obesos. AST

solo se elevaba de forma significativa en sujetos obesos, no encontrando diferencias en los sujetos con sobrepeso. Los parámetros bioquímicos asociados a Síndrome Metabólico e inflamación se muestran en la tabla II.

Tabla III
Correlaciones de Pearson (R) entre alanino aminotransferasa con parámetros bioquímicos de síndrome metabólico e inflamación

	ALT	
	r	P
Variabes antropométricas		
IMC- puntaje z	0,335	<0,0001
Cintura / talla	0,358	<0,0001
Insulino resistencia		
Glicemia	0,1	0,6
Insulinemia	0,33	<0,0001
HOMA-IR	0,33	<0,0001
QUICKI	-0,25	<0,0001
HOMA-β	0,26	<0,0001
TG/HDL-Col	0,2	<0,0001
Parámetros Inflamación		
PCR us	0,3	<0,0001
TNF-α	0,78	0,146
IL-6	0,012	0,82
Adiponectina	-0,113	0,03

Las variables fueron transformadas Log10 antes de realizar el análisis estadístico.

ALT, Alanino amino transferasa; HOMA-IR, Reciprocal Index of Homeostasis Model Assessment; QUICKI, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; HOMA-β; Col T, Colesterol Total; Tg, Triglicéridos; TG/ HDL-Col, razón triglicéridos/ HDL colesterol; PCR us, Proteína C ultrasensible; TNF-α, Factor de Necrosis Tumor alpha; IL-6, interleuquina 6.

Las correlaciones de Pearson (R) entre ALT con parámetros bioquímicos de Síndrome Metabólico e inflamación se presentan en la tabla III y los gráficos de dispersión entre las variables analizadas están ilustrados en la figura 2. Encontramos asociación positiva entre ALT y variables antropométricas (ZIMC u Cintura/talla), marcadores de insulino resistencia (Insulina, HOMA, QUICKI, HOMAβ y Tg/HDL-col) y con PCRus como marcador de inflamación subclínica. Encontramos una asociación negativa de ALT con adiponectina, como adipocitoquina cardioprotectora, confirmando lo descrito en otras publicaciones. Estas asociaciones no se observaron con AST.

Realizamos un análisis de regresión múltiple con el objeto de evaluar la contribución independiente del IMC-puntaje z, relación cintura /talla, AST, ALT, TNF-α, IL-6, PCRus, adiponectina en la varianza del HOMA-IR. En este modelo estadístico las variables que significativamente explicaron el HOMA-IR fueron la variable cintura/ talla ($\beta = 0.399$, $R^2 = 0.156$; $P < 0.0001$) y ALT ($\beta = 0.16$, $R^2 = 0.175$; $P = 0.006$).

Discusión

En este estudio demostramos, que en un grupo de niños provenientes de la comunidad, la ALT se correla-

cionó significativamente con marcadores bioquímicos de dislipidemia, inflamación e insulino resistencia. Los sujetos con sobrepeso y obesidad tienen mayor insulino resistencia y secreción de insulina por células Beta, un perfil lipídico aterogénico y parámetros bioquímicos sugerente de inflamación que los sujetos normopeso.

La concentración de ALT es más alta en los sujetos con sobrepeso y obesidad que en los sujetos normopeso, sin embargo la concentración de AST fue estadísticamente más alta solo al comparar los sujetos obesos con sobrepeso, lo que hace pensar que es ALT un mejor marcador de riesgo en esta población.

Los niveles séricos de ALT son un fuerte predictor de DM2 en la población adulta, incluso a concentraciones dentro de su rango normal¹⁹. En este contexto, ALT sirve como un marcador de hígado graso, que a su vez se asocia con la obesidad central, resistencia a la insulina hepática y a DM2²⁰. Existe evidencia contradictoria sobre la compleja relación entre la masa grasa visceral, la resistencia a la insulina y el HGNA. La magnitud de la resistencia a la insulina es un factor determinante de la progresión del daño hepático en HGNA y la resistencia a la insulina del tejido adiposo fue recientemente propuesta como la base de la patogénesis del daño hepático²¹.

En consecuencia, la obesidad visceral podría representar un marcador no invasivo de presencia de HGNA. En nuestro estudio encontramos una correlación positiva entre ALT, aumento del IMC e índice de cintura/talla lo que está en relación con lo descrito en la literatura²². La circunferencia de la cintura sigue siendo el marcador más simple y más utilizado para estimar la adiposidad visceral por su fuerte correlación con alteraciones metabólicas y la magnitud del HGNA²³.

La prevalencia de HGNA, incluida la esteatohepatitis no alcohólica más agresiva (EHNA), va en aumento con la creciente epidemia de la diabetes y obesidad. HGNA puede progresar a cirrosis y sus complicaciones relacionadas²⁴. En el hígado, la insulina suprime la producción endógena de glucosa. Estudios previos en individuos sanos han demostrado que ésta supresión endógena de glucosa se relaciona negativamente con contenido de grasa intrahepática²⁵. No está claro si la mayor acumulación de grasa en el hígado es la causa o la consecuencia de la resistencia periférica a la insulina. Se ha visto que ratas con un aumento genéticamente determinado de la acumulación de grasa en el hígado, se caracterizan por disminución de la utilización de glucosa en el músculo liso y aumento periférico de la resistencia a la insulina²⁶. Actualmente se sabe que el aumento de grasa intrahéptica, secundario a la resistencia periférica a la insulina genera aumento de la lipogénesis y la inhibición de la oxidación de lípidos que perpetúa el daño²⁷.

En la última década, ha habido un notable esfuerzo científico para mejorar nuestra comprensión de la patogénesis, diagnóstico y tratamiento de las causas de HGNA²⁸. Datos preocupantes sobre la prevalencia de HGNA en niños y adolescentes, se han mostrado en el

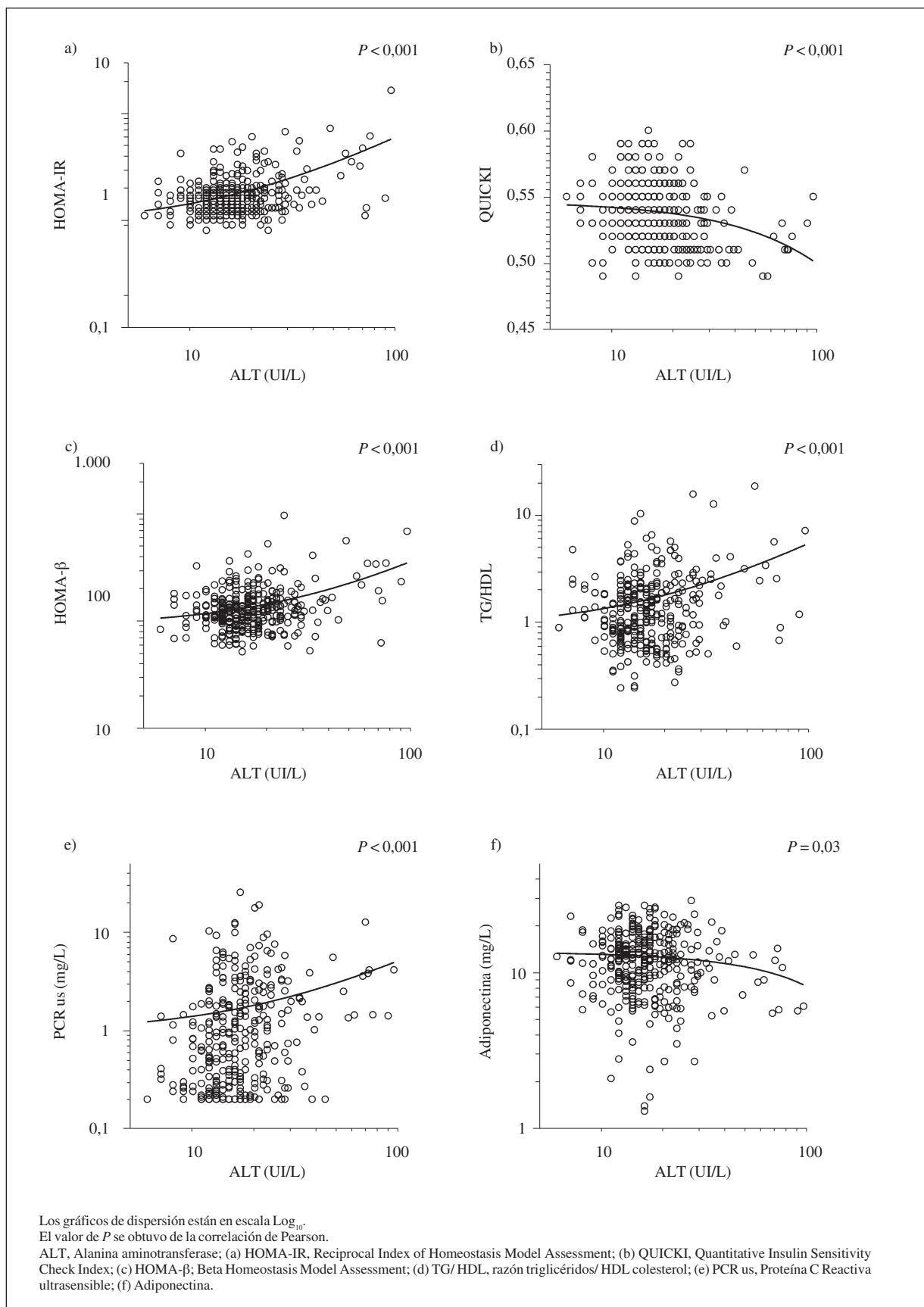


Fig. 2.—Asociación entre alaninaaminotransferasa y algunas variables bioquímicas de Síndrome Metabólico e Inflamación.

último tiempo²⁹. Es importante destacar que en adolescentes estadounidenses en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición realizada entre los años 1999 y 2004, la elevación de ALT se observó en el 6% y el 11% de los sujetos, respectivamente³⁰. Por otra parte, el aumento de ALT sérica se asoció positivamente con la circunferencia de cintura y la resistencia a la insulina, lo que sugiere que HGNA puede ser considerado como el precursor de otras enfermedades epidémicas, como SM y obesidad²⁸. De hecho, en los niños y adolescentes con obesidad el HGNA está presente en alrededor de 20% al 74%, lo que indica que esta enfermedad puede comenzar temprano en la vida, con importantes consecuencias cardiovasculares en la adultez³¹. Estímulos patológicos, como la acumulación de ácidos grasos libres intrahepáticos en pacientes obesos induce a las células hepáticas a producir moléculas inflamatorias³². Hay evidencia creciente de que adipocitoquinas derivadas del tejido adiposo contribuyen a la patogénesis del HGNA en niños³³. Las citoquinas podrían desempeñar un papel activo en el desarrollo y la progresión de la HGNA, a través del aumento de la inflamación hepática, necrosis y apoptosis celular y la inducción de la fibrosis. Sin embargo, son también esenciales para la regeneración hepática después de una lesión^{34,35}. Varios estudios han demostrado que el TNF- α es un factor clave en el desarrollo de HGNA en seres humanos y animales³⁶. Hotamisligil y cols. demostró por vez primera una relación entre la expresión TNF- α y resistencia a la insulina en la HGNA. Los autores afirmaron que el tejido adiposo es una fuente importante de inflamación inducida por obesidad, en particular, por la expresión de TNF- α , que puede inducir la inflamación y la resistencia a la insulina³⁶, en nuestro estudio no encontramos asociación significativa entre ALT y TNF- α , pudiendo ser este un marcador más tardío.

La IL-6 fue considerada inicialmente como un hepatoprotector en la patogenia del HGNA, capaz de reducir el estrés oxidativo y la prevención de la disfunción mitocondrial³⁸. Sin embargo, IL-6 es un elemento clave en la respuesta de fase aguda, mediando la síntesis de varias proteínas como la proteína C reactiva y amiloide A sérico³⁹. Por lo tanto, no podemos excluir la posibilidad de que la IL-6 también podría desempeñar un papel indirecto perjudicial en la patogénesis del HGNA⁴⁰, pese a no encontrar asociación en nuestra población.

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en los niveles de TNF- α e IL-6 a medida que aumentaba el peso de los sujetos incluidos y tampoco correlación con ALT, esto podría deberse a estados iniciales de inflamación en esta población, por lo que sería interesante el seguimiento de los marcadores inflamatorios para comprobar su elevación posterior. Entre las adipocitoquinas, los niveles circulantes de adiponectina se correlacionan inversamente con el contenido de grasa hepática y resistencia a la insulina⁴¹. La hipoadiponectinemia puede jugar un papel predominante en la patogenia del HGNA y la resistencia a la insulina⁴². La adiponectina podría tener un efecto pro-

tektor sobre la progresión de HGNA a través de sus propiedades anti-inflamatorias debido a que inhibe la expresión de TNF-alfa y otras citoquinas pro-inflamatorias en las células estrelladas hepáticas⁴³.

Existen estudios que muestran que un tercio de los pacientes con evidencias histológicas de hígado graso, presentan enzimas hepáticas normales⁶. Sin embargo, éste es el método de tamizaje para HGNA propuesto por la Academia Americana de pediatría¹¹. Este estudio demuestra la asociación entre ALT con marcadores bioquímicos de dislipidemia, inflamación e insulino resistencia en población pediátrica. Nuestro trabajo, también sugiere que el HGNA podría ser el factor central en el desarrollo de las alteraciones metabólicas relacionadas a la obesidad. En consecuencia, sugerimos la medición de ALT como marcador de HGNA debe formar parte de la evaluación de todos los niños con riesgo cardiometabólico.

Serán necesarios estudios que consideren seguimiento e imágenes de estos pacientes, para corroborar en el tiempo la relación de HGNA y factores de riesgo para desarrollo de DM2 en población pediátrica.

Agradecimientos

Los autores agradecen la participación voluntaria y anónima de los sujetos, de la misma forma la asistencia técnica de las enfermeras universitarias Sra. Alejandra Ávila y Srta. Viviana Pérez; técnicos paramédicos Sra. Rosario Muñoz y al Centro Médico Lira 85 de ASO-MEDUC por facilitar sus instalaciones para realizar éste trabajo.

Financiación

Este trabajo fue financiado por: FONDECYT 1130427, FONDEF IDEA CA12i10150, Millennium Institute of Immunology, Immunotherapy IMII P09/016-F (ICM) and CORFO 13CTI-21526-P1.

Referencias

1. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7 (4): 195-203.
2. Nobili V, Alkhoury N, Bartuli A, Manco M, Lopez R, Alisi A y cols. Severity of liver injury and atherogenic lipid profile in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res* 2010; 67 (6): 665-70.
3. l'Allemand-Jander D. Clinical diagnosis of metabolic and cardiovascular risks in overweight children: early development of chronic diseases in the obese child. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34 (Suppl. 2): S32-6.
4. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P y cols. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123 (1): 134-40.
5. Alisi A, Manco M, Vania A, Nobili V. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease in 2009. *J Pediatr* 2009; 155 (4): 469-74.
6. Shannon A, Alkhoury N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R y cols. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53 (2): 190-5.

7. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007; 120 (Suppl. 4): S164-92.
8. Fagot-Campagna A, Pettitt DJ, Engelgau MM, Burrows NR, Geiss LS, Valdez R y cols. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J Pediatr* 2000; 136 (5): 664-72.
9. D'Adamo E, Caprio S. Type 2 diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl. 2): S161-5.
10. Cali AM, De Oliveira AM, Kim H, Chen S, Reyes-Mugica M, Escalera S y cols. Glucose dysregulation and hepatic steatosis in obese adolescents: is there a link? *Hepatology* 2009; 49 (6): 1896-903.
11. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118 (4): 1388-93.
12. Kim JS, Le KA, Mahurkar S, Davis JN, Goran MI. Influence of elevated liver fat on circulating adipocytokines and insulin resistance in obese Hispanic adolescents. *Pediatr Obes* 2012; 7 (2): 158-64.
13. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006; 55 (6): 1537-45.
14. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 314 (1): 1-16.
15. Eyzaguirre F, Silva R, Roman R, Palacio A, Cosentino M, Vega V y cols. Prevalence of metabolic syndrome in children and adolescents who consult with obesity. *Rev Med Chil* 2011; 139 (6): 732-8.
16. Falkner B, Daniels SR. Summary of the Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Hypertension* 2004; 44 (4): 387-8.
17. Martinez-Aguayo A, Aglony M, Campino C, Garcia H, Bancalari R, Bolte L y cols. Aldosterone, plasma Renin activity, and aldosterone/renin ratio in a normotensive healthy pediatric population. *Hypertension* 2010; 56 (3): 391-6.
18. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. *Diabetes Care* 2004; 27 (2): 314-9.
19. Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Davey Smith G, Lawlor DA. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32 (4): 741-50.
20. Stein LL, Dong MH, Loomba R. Insulin sensitizers in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: Current status. *Adv Ther* 2009; 26 (10): 893-907.
21. Cheung O, Kapoor A, Puri P, Sistrun S, Luketic VA, Sargeant CC y cols. The impact of fat distribution on the severity of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hepatology* 2007; 46 (4): 1091-100.
22. Kursawe R, Eszlinger M, Narayan D, Liu T, Bazuine M, Cali AM y cols. Cellularity and adipogenic profile of the abdominal subcutaneous adipose tissue from obese adolescents: association with insulin resistance and hepatic steatosis. *Diabetes* 2010; 59 (9): 2288-96.
23. Bosity-Westphal A, Booke CA, Blocker T, Kossel E, Goele K, Later W y cols. Measurement site for waist circumference affects its accuracy as an index of visceral and abdominal subcutaneous fat in a Caucasian population. *J Nutr* 2010; 140 (5): 954-61.
24. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010; 51 (5): 1820-32.
25. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijarvi A y cols. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (7): 3023-8.
26. Qi NR, Wang J, Zidek V, Landa V, Mlejnek P, Kazdova L y cols. A new transgenic rat model of hepatic steatosis and the metabolic syndrome. *Hypertension* 2005; 45 (5): 1004-11.
27. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004; 114 (2): 147-52.
28. Chen SH, He F, Zhou HL, Wu HR, Xia C, Li YM. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *J Dig Dis* 2011; 12 (2): 125-30.
29. Manco M, Bottazzo G, DeVito R, Marcellini M, Mingrone G, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Am Coll Nutr* 2008; 27 (6): 667-76.
30. Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999-2004. *Gastroenterology* 2007; 133 (6): 1814-20.
31. Sartorio A, Del Col A, Agosti F, Mazzilli G, Bellentani S, Tiri-belli C y cols. Predictors of non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61 (7): 877-83.
32. Brauersreuther V, Viviani GL, Mach F, Montecucco F. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (8): 727-35.
33. Louthan MV, Barve S, McClain CJ, Joshi-Barve S. Decreased serum adiponectin: an early event in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr* 2005; 147 (6): 835-8.
34. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343 (20): 1467-76.
35. Montecucco F, Mach F. Does non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) increase cardiovascular risk? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2008; 8 (4): 301-7.
36. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259 (5091): 87-91.
37. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol* 2010; 22 (5): 347-52.
38. El-Assal O, Hong F, Kim WH, Radaeva S, Gao B. IL-6-deficient mice are susceptible to ethanol-induced hepatic steatosis: IL-6 protects against ethanol-induced oxidative stress and mitochondrial permeability transition in the liver. *Cell Mol Immunol* 2004; 1 (3): 205-11.
39. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148 (2): 209-14.
40. Klover PJ, Clementi AH, Mooney RA. Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity. *Endocrinology* 2005; 146 (8): 3417-27.
41. Lebensztejn DM, Wojtkowska M, Skiba E, Werpachowska I, Tobolczyk J, Kaczmarek M. Serum concentration of adiponectin, leptin and resistin in obese children with non-alcoholic fatty liver disease. *Adv Med Sci* 2009; 54 (2): 177-82.
42. Musso G, Gambino R, Durazzo M, Biroli G, Carello M, Faga E y cols. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. *Hepatology* 2005; 42 (5): 1175-83.
43. Venturi C, Zoppini G, Zamboni C, Muggeo M. Insulin sensitivity and hepatic steatosis in obese subjects with normal glucose tolerance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14 (4): 200-4.