



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

“SALVADOR ZUBIRÁN”

**“ASOCIACIÓN ENTRE MARCADORES BIOQUÍMICOS
DE FUNCIÓN HEPÁTICA Y NIVELES DE ADIPONECTINA
TOTAL Y DE ALTO PESO MOLECULAR”**

**T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN
*ENDOCRINOLOGÍA***

PRESENTA

DR. GUILLERMO ENRIQUE ORTEGA GUTIÉRREZ

ASESOR: DRA. PALOMA ALMEDA VALDÉS



MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. LUIS F. USCANGA DOMÍNGUEZ

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

DR. JUAN RULL RODRIGO

DIRECTOR MÉDICO Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

DR. FRANCISCO J. GÓMEZ PÉREZ

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

DRA. PALOMA ALMEDA VALDÉS

MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”

ÍNDICE

	Página
Resumen	4
Antecedentes	6
Justificación	11
Planteamiento del problema	12
Hipótesis	13
Objetivo General	14
Pacientes y Métodos	15
Diseño	15
Población de estudio	15
Cálculo del Tamaño de muestra	16
Variables de interés	17
Análisis estadístico	18
Resultados	20
Discusión	27
Conclusiones	29
Bibliografía	30

Resumen

Antecedentes. La esteatosis hepática es la primera causa de enfermedad crónica hepática y de alteración de las pruebas de función hepática en muchos países, con el potencial de progresión a cirrosis hepática y a carcinoma hepatocelular. Niveles bajos de adiponectina se han reportado en sujetos con esteatosis hepática o hígado graso no alcohólico al compararlos con sujetos controles después de ajustar por el índice de masa corporal. Consideramos relevante estudiar la asociación que existe entre los parámetros bioquímicos de función hepática con los niveles de adiponectina total (AT) y de alto peso molecular (AAPM), así como su asociación con marcadores bioquímicos y antropométricos de síndrome metabólico (SM).

Objetivo. Comparar los niveles de adiponectina total y de alto peso molecular en individuos con y sin alteración de los marcadores bioquímicos de función hepática.

Material y métodos. Estudio transversal de población abierta. Se evaluó la presencia de obesidad, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia, resistencia a la insulina (definida como HOMA ≥ 2.5) y SM definido por los criterios del ATP-III (Adult Treatment Panel III) y de la IDF (International Diabetes Federation). Se midió la concentración de AT y AAPM mediante ELISA. La determinación de alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gama glutamiltranspeptidasa (GGT), se realizó con un método cinético enzimático. Se realizó comparación de promedios con estadística no-paramétrica (U-Mann Whitney). Se calcularon coeficientes de correlación de Pearson entre adiponectina total y adiponectina de alto peso molecular, ALT, AST y GGT.

Resultados. Participaron 269 individuos, 101 hombres (36.8%) y 168 mujeres (63.2%). La prevalencia SM fue 26.6% y 37.9% usando los criterios ATP-III e IDF respectivamente. La concentración de adiponectina y adiponectina de alto peso molecular fue significativamente menor en individuos con ALT elevada (6.03 [4.02] vs. 8.6 [4.46] $\mu\text{g/mL}$, $P= 0.003$ y 3.10 [3.00] vs. 4.8 [4.10] $\mu\text{g/mL}$, $P= 0.008$). Se encontró una correlación inversa entre los niveles de ALT y la concentración de adiponectina total ($r= -0.298$) y con adiponectina de alto peso molecular ($r= -0.270$). En individuos con SM de acuerdo a los criterios de ATP-III, las concentraciones de ALT (36.14 ± 29.02 vs. 28.39 ± 20.79 UI/L, $P= 0.035$), AST (29.67 ± 14.53 vs. 25.90 ± 12.76 UI/L, $P= 0.049$) y GGT (35.61 ± 25.55 vs. 28.77 ± 22.34 UI/L, $P= 0.030$) fueron mayores. Utilizando los criterios de la IDF,

encontramos que los valores de ALT (37.17 ± 29.02 vs 26.60 ± 18.66 UI/L, $P= 0.001$), AST (30.47 ± 14.83 vs. 24.85 ± 11.96 UI/L, $P= 0.001$) y GGT (37.20 ± 26.76 vs. 26.78 ± 20.29 UI/L, $P= 0.001$) fueron mayores en sujetos con SM. En sujetos con obesidad (índice de masa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m²) solo se encontró una elevación estadísticamente significativa de los niveles de ALT (36.23 ± 29.02 vs 28.41 ± 21.10 UI/L, $P= 0.021$). Los valores de transaminasas fueron mayores en presencia de resistencia a la insulina: ALT (38.41 ± 30.64 vs 26.22 ± 17.00 UI/L, $P < 0.001$), AST (30.29 ± 14.66 vs. 25.19 ± 12.27 UI/L, $P= 0.004$) y GGT (37.00 ± 28.00 vs. 27.23 ± 19.66 UI/L, $P= 0.003$).

Conclusiones. Los niveles de adiponectina y adiponectina en pacientes con SM se asocian con elevación en las pruebas de función hepática ALT, AST y GGT. En estados de resistencia a la insulina (definido como HOMA ≥ 2.5) y obesidad se encuentran elevados los valores de ALT, AST y GGT.

Antecedentes

La esteatosis hepática no alcohólica es la manifestación hepática del síndrome metabólico y se considera actualmente como el problema hepático más común en el mundo occidental [1].

Se han usado una variedad de términos para describir esta entidad, incluyendo hepatitis grasa, enfermedad no alcohólica de Laënnec, enfermedad hepática similar a la alcohólica y esteatohepatitis no alcohólica. El término preferido ha sido esteatosis hepática no alcohólica y se refiere a un amplio espectro de daño hepático que abarca desde simple esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis avanzada y cirrosis [2].

La esteatosis hepática no alcohólica afecta a un 10 a 24% de la población general en varios países. La prevalencia aumenta en pacientes obesos y es de entre 57.5% y 74%. Actualmente la esteatosis se considera como la causa más común de alteración en las pruebas de función hepática entre los adultos en Estados Unidos [2].

La obesidad, diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemia son condiciones coexistentes que frecuentemente se asocian con esteatosis hepática no alcohólica. La prevalencia de obesidad reportada en diversas series de pacientes con esteatosis hepática no alcohólica es de entre 30 y 100%, la prevalencia de diabetes tipo 2 varía entre 10 y 75% y finalmente la prevalencia de hiperlipidemia reportada es entre 20 y 92% [3].

La esteatosis hepatocelular es la principal característica de esteatosis hepática no alcohólica. Esta es más comúnmente macrovesicular, con una gota de grasa que desplaza el núcleo o bien con pequeñas gotas intracitoplasmáticas bien definidas.

No existe un consenso acerca de qué constituye una cantidad anormal de esteatosis o las características requeridas para el diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica.

Es común encontrar, como en otras enfermedades hepáticas, una distribución irregular de las lesiones, lo cual puede llevar a un error de muestreo, produciendo errores en la clasificación [4]. Además, debido a que existe un gran número de individuos en los que se sospecha esteatosis hepática no alcohólica y a lo invasivo de la biopsia hepática, es imposible realizarla en forma indiscriminada.

Los métodos de imagen actualmente disponibles son incapaces de diferenciar pacientes con esteatosis de aquéllos con fibrosis. Sin embargo, existen varios estudios que han identificado características clínicas y parámetros de laboratorio que predicen la presencia

de fibrosis avanzada en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica. Los mejores predictores de enfermedad avanzada son:

- Edad mayor a 45 años
- Obesidad (índice de masa corporal $>30 \text{ kg/m}^2$)
- Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2
- Relación aspartato aminotransferasa (AST) / alanino aminotransferasa (ALT) >1 [5].

El hígado graso no alcohólico manifestado como una elevación en los niveles de alanino aminotransferasa, predice el desarrollo de diabetes. Así mismo, la presencia de diabetes ha sido identificada como un factor de riesgo para esteatosis hepática no alcohólica. En una serie de autopsias se reportó un incremento de 2.6 veces en el riesgo de esteatohepatitis en aquellos individuos que presentaron hiperglucemia.

La comprensión de la patogénesis de la esteatosis hepática no alcohólica ha incrementado dramáticamente en los últimos 5 años. El principal factor para el desarrollo de inflamación es un aumento en el aporte de ácidos grasos libres al hígado, debido principalmente a obesidad, asociado con resistencia a la insulina en el tejido adiposo [6]. Esta resistencia extrahepática a la insulina produce inflamación, debido a que los macrófagos del tejido adiposo liberan citocinas que son capaces de alterar la señalización de insulina (factor de necrosis tumoral α (FNT α), interleucina 6 e interleucina 1β).

Una vez en el hígado, los ácidos grasos se almacenan como triglicéridos. Los ácidos grasos libres activan la transcripción del factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), el cual funciona como un regulador maestro de las citocinas pro-inflamatorias y en la transcripción genética de moléculas de adhesión. La liberación de citocinas por los hepatocitos, en particular el FNT α , activa las células inflamatorias de Kupffer, lo cual produce más citocinas capaces de iniciar lesión en el hepatocito por necrosis/apoptosis, en conjunto con un aumento del estrés oxidativo como resultado del incremento de la oxidación de ácidos grasos. Estas citocinas producen resistencia a la insulina a nivel hepático, contribuyendo a un aumento en la oxidación hepática de ácidos grasos libres y posiblemente a un aumento en la resistencia a la insulina extrahepática en músculo y tejido adiposo [7].

La adiponectina es exclusivamente secretada por los adipocitos y es considerada como una adipocina anti inflamatoria. Disminuye la grasa corporal, mejora la sensibilidad a la insulina periférica y hepática. Además, se asocia de manera inversa con el índice de masa corporal y la resistencia a la insulina.

Los monómeros de adiponectina tienen un dominio amino-terminal, un dominio similar al colágeno y un dominio carboxi-terminal que genera trímeros, hexámeros y multímeros de alto peso molecular (adiponectina de alto peso molecular). Las tres formas multiméricas se encuentran en la circulación. Actualmente se considera que la forma de adiponectina de alto peso molecular tiene mayor efecto biológico [8].

En el hígado la adiponectina previene la acumulación de lípidos por un aumento en la β oxidación de los ácidos grasos libres y por una disminución en la síntesis *de novo* dentro de los hepatocitos. En parte esto se logra a través de la disminución de SREBP-1 el cual es un paso fundamental en la síntesis de ácidos grasos [9].

En experimentos en roedores se ha demostrado que la administración de adiponectina incrementa la fosforilación de tirosina del receptor de insulina (inducida por insulina) en el músculo esquelético, lo cual se asocia con un incremento generalizado en la sensibilidad a la insulina. Estos resultados han sido validados en humanos.

La estimulación de la utilización de glucosa y la oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético y en el hígado por la adiponectina ocurre a través de la activación de la cinasa 5' de AMP cíclico, la cual juega un papel importante en la regulación del gasto de energía, metabolismo de glucosa y lípidos.

Aunque la adiponectina es secretada sólo por el tejido adiposo, paradójicamente sus niveles son inferiores en sujetos obesos en comparación de sujetos delgados. Matsubara demostró que los niveles de adiponectina plasmática no sólo están relacionados de manera inversa con los niveles de triglicéridos, índice aterogénico (colesterol total / colesterol HDL), apoproteínas B y E, sino que también correlacionan de manera positiva con los niveles de colesterol HDL y de APO AI en pacientes mujeres no diabéticas [10].

Los niveles altos de adiponectina se consideran protectores en cuanto al desarrollo de esteatosis hepática. La disminución de adiponectina, se ha implicado en el desarrollo de resistencia a la insulina, hiperlipidemia y varias enfermedades que se asocian con un

incremento en la resistencia a la insulina. El desarrollo de resistencia a la insulina e hiperlipidemia causan acumulación de grasa en el hígado.

Existen reportes de que la adiponectina suprime el flujo de ácido grasos al hígado, aumentando la acción de la insulina en el hígado, estimulando a los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas alfa (PPAR α) e incrementando la oxidación de ácidos grasos. Por estos mecanismos, la hipoadiponectinemia puede incrementar el flujo de ácidos grasos dentro del hígado, reduciendo su metabolismo y produciendo progresión a hígado graso [11]. La adiponectina mejora la fibrosis hepática, esteatosis hepática alcohólica y no alcohólica [12].

Existen reportes de que los niveles de ALT presentan una disminución progresiva conforme los niveles de adiponectina de alto peso molecular incrementan. Se ha establecido que en ausencia de otras causas, el sobrepeso y la obesidad incrementan el riesgo de esteatosis hepática no alcohólica, la cual es la primera causa de elevación de ALT sérica. Específicamente la adiponectina de alto peso molecular se ha correlacionado de manera inversa e independiente con ALT y se ha sugerido que la deficiencia de ésta isoforma se asocia con lesión hepática [13].

El hígado graso no alcohólico se asocia con resistencia a la insulina tanto hepática como periférica, existiendo una menor capacidad de la insulina para suprimir la producción de glucosa endógena. Además, sujetos con hígado graso no alcohólico exhiben un defecto en la supresión de la liberación de ácidos grasos libres mediado por la insulina. Al comparar sujetos controles con sujetos con hígado graso no alcohólico, se demostró una inhibición en la oxidación de ácidos grasos, lo cual refleja una disminución en la captura y uso de glucosa como una fuente de combustible. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de que la resistencia a la insulina puede ser un defecto intrínseco en el hígado graso no alcohólico. Así, una disminución en la respuesta a la insulina a nivel del adipocito puede contribuir a la esteatosis hepática por un exceso en el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado.

Usando técnicas con radioisótopos marcados se ha demostrado que sujetos con hígado graso no alcohólico bajo una dieta con un contenido de 30% de calorías proveniente de grasas, cerca del 60% del triaglicérol hepático fue derivado de los ácidos grasos libres circulantes, 26% de lipogénesis *de novo* y 15% de la dieta. Esto sugiere que en ausencia

de una dieta alta en grasas, la sobreproducción de ácidos grasos del tejido adiposo es la fuente más común de exceso de triglicéridos acumulados en el hígado.

El incremento en la lipogénesis *de novo* puede ser resultado de resistencia a la insulina, lo cual resulta en hiperinsulinemia en sujetos con hígado graso no alcohólico. La insulina a su vez estimula las enzimas lipogénicas, vía proteínas que se unen a los elementos regulatorios de esteroides (SREBP-1c). La sobreexpresión de SREBP-1c en ratones transgénicos lleva al incremento lipogénesis y al desarrollo de esteatosis hepática [6].

Justificación

La esteatosis hepática es una condición clínica que ha generado un gran interés en los últimos años debido al aumento de su prevalencia y a que actualmente es la primera causa de enfermedad crónica hepática en muchos países, con el potencial de progresión a cirrosis hepática y a carcinoma hepatocelular [14].

En México, existen pocos datos acerca de la frecuencia de esteatosis hepática, reportándose de 10.3 casos por 100 000 habitantes en la población general y de 18.5 casos por 100 000 habitantes en la población diabética [15].

Muchos estudios han demostrado que individuos con este padecimiento tienen un aumento de 9 a 10 veces en la mortalidad global, cuando se comparan con controles de la misma edad y sexo [16].

La obesidad es uno de los factores que con mayor frecuencia se asocian al desarrollo de esteatosis hepática. La adiponectina es una de las adipocinas que se ha asociado positivamente con la sensibilidad a la insulina y de manera negativa con la grasa intraabdominal. La adiponectina estimula el uso de glucosa y la oxidación de ácidos grasos por el hígado. Por lo tanto, niveles bajos de adiponectina pueden jugar un papel determinante en la patogénesis del hígado graso no alcohólico al disminuir la oxidación de ácidos grasos en el hígado. Niveles bajos de adiponectina se han reportado en sujetos con esteatosis hepática o hígado graso no alcohólico al compararlo con sujetos controles después de ajustar el índice de masa corporal [6].

Consideramos relevante estudiar la asociación que existe entre los parámetros bioquímicos de función hepática con los niveles de adiponectina total y de alto peso molecular, así como su asociación con marcadores bioquímicos y antropométricos de síndrome metabólico.

Planteamiento del problema

Hay evidencia de que existe una asociación inversa entre la adiponectina total y de alto peso molecular con los niveles de transaminasas. Esta asociación ha sido más clara con los niveles de alanino aminotransferasa (ALT) y probablemente en relación a la presencia de esteatosis hepática [17]. Así mismo, se ha descrito que la forma de alto peso molecular de la adiponectina tiene una mejor asociación con estos parámetros.

Se pretende evaluar la asociación de marcadores bioquímicos de funcionamiento hepático en una población mexicana abierta, sin patologías conocidas, sin consumo de alcohol, con los niveles de adiponectina total y de alto peso molecular.

La información obtenida con este estudio pudiera indicar que los niveles de adiponectina son un marcador de disfunción hepática en individuos sin evidencia clínica de patología hepática.

Hipótesis

Los individuos con alteración de los marcadores bioquímicos de función hepática tendrán niveles menores de adiponectina total y de alto peso molecular en comparación con los individuos sin alteración de los marcadores bioquímicos de función hepática.

Objetivo general

Comparar los niveles de adiponectina total y de alto peso molecular en individuos con y sin alteración de los marcadores bioquímicos de función hepática.

Objetivos secundarios

1. Investigar la asociación entre la concentración de adiponectina total y de alto peso molecular con los marcadores bioquímicos de función hepática.
2. Comparar los niveles de los marcadores bioquímicos de función hepática en individuos con y sin síndrome metabólico.
3. Comparar los niveles de los marcadores bioquímicos de función hepática en individuos con y sin obesidad.
4. Comparar los niveles de los marcadores bioquímicos de función hepática en individuos con y sin resistencia a la insulina.

Pacientes y Métodos

Diseño

Estudio transversal, observacional y comparativo.

Población de estudio

La población para este estudio consistió de adultos mexicanos. Los individuos participantes formaron parte del estudio de cohorte para el estudio del síndrome metabólico, el cual es un proyecto en desarrollo del Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Se invitó a participar en este estudio al personal de diversas dependencias: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Secretaría de Salud Pública, Fondo Nacional de de Habitaciones Populares (Fonhapo), DICONSA y Leviton. Las personas que cumplieron con los criterios de inclusión y no tuvieron presencia de criterios de exclusión participaron en este estudio.

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres entre 20 y 69 años
- Mestizos mexicanos (padres y abuelos nacidos en México)

Criterios de exclusión

- Fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$)
- Antecedente de haber permanecido en cama durante más de 48 horas en las dos semanas previas
- Embarazo
- Cardiopatía isquémica o equivalentes (enfermedad carotídea, enfermedad arterial periférica, aneurisma de la aorta o la presencia de ondas Q en electrocardiograma)
- Historia de diabetes mellitus
- Historia de hipertensión arterial
- Historia de dislipidemia
- Uso de fármacos que alteren el perfil metabólico
- Enfermedad hepática activa

- Enfermedad renal
- Historia de neoplasia
- Abuso o dependencia de bebidas alcohólicas u otras drogas
- Depresión o psicosis
- Atletas de alto rendimiento

No se excluyeron los individuos que fueron diagnosticados con diabetes mellitus, dislipidemia o hipertensión arterial como resultado de las mediciones realizadas en el estudio.

Cálculo del tamaño de muestra

Se calculó el tamaño de la muestra tomando en consideración la fórmula para realizar la comparación de dos promedios de una variable continua, en este caso de adiponectina de alto peso molecular:

$$n = \frac{2s^2(Z\alpha + Z\beta)^2}{\Delta^2}$$

Se consideró una hipótesis a dos colas y una diferencia de 25% en las concentraciones de adiponectina de alto peso molecular entre pacientes con y sin alteraciones de los marcadores bioquímicos de función hepática. Los datos sobre la media y desviación estándar de la adiponectina de alto peso molecular fueron tomados de un estudio previo en el cual se realizó medición de adiponectina de alto peso molecular por ELISA en mujeres y hombres sanos.

Mujeres

Tamaño del efecto: $6.4 \mu\text{g/mL} \times 0.25 = 1.6$

Desviación estándar (S): $3 \mu\text{g/ml}$

$Z\alpha = 1.96$ ($\alpha = 0.05$)

$Z\beta = 0.84$ ($\beta = 1 - 0.80 = 0.20$)

Tamaño de la muestra 55 mujeres en cada grupo = 110 mujeres en total

Hombres

Tamaño del efecto: $4.5 \mu\text{g/mL} \times 0.25 = 1.1$

Desviación estándar (S): 2.7 µg/ml

Z_{α} (dos colas) = 1.96 (para $\alpha = 0.05$)

$Z_{\beta} = 0.84$ ($\beta = 1 - 0.80 = 0.20$)

Tamaño de la muestra 103 por grupo, 207 hombres en total

Se calculó que con un total de 317 pacientes se detectaría una diferencia de 25% en los niveles de adiponectina de alto peso molecular entre población con y sin alteraciones bioquímicas de función hepática, con un error alfa de 5% y un error beta de 20% (poder de 80%).

Variables de interés

- Niveles de alanino aminotransferasa (ALT): se consideró un nivel elevado cuando se encontró por arriba del valor de referencia normal de 69 UI/L
- Niveles de aspartato aminotransferasa (AST): se consideró un nivel elevado cuando se encontró por arriba del valor de referencia normal de 56 UI/L
- Niveles de gamaglutamil transpeptidasa (GGT): se consideró un nivel elevado cuando se encontró por arriba del valor de referencia normal de 64 UI/L
- Obesidad: índice de masa corporal (peso/talla²) ≥ 30 kg/m²
- Resistencia a la insulina: HOMA (homeostasis model assessment) ≥ 2.5 , calculado con la fórmula insulina en ayuno (μ U/mL) x glucosa en ayuno (mg/dL) / 405
- Síndrome metabólico de acuerdo a los criterios del ATP-III (Adult Treatment Panel III) como tres o más de las siguientes alteraciones:
 - o Circunferencia de cintura ≥ 88 cm en mujeres ó ≥ 102 cm en hombres
 - o Nivel de triglicéridos ≥ 150 mg/dL
 - o Nivel de HDL < 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres
 - o Glucosa en ayuno ≥ 100 mg/dL
 - o Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg
- Síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la IDF (International Diabetes Federation) definido como obesidad central (circunferencia de cintura ≥ 80 cm en mujeres ó ≥ 90 cm en hombres más dos o más de los siguientes:
 - o Triglicéridos ≥ 150 mg/dL
 - o HDL ≤ 50 mg/dL en mujeres ó ≤ 40 mg/dL en hombres

- Glucosa en ayuno ≥ 100 mg/dL
- Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg

La medición de las variables bioquímicas fue realizada en el laboratorio del Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. El laboratorio está certificado para la estandarización de las pruebas de acuerdo al programa de evaluación de laboratorios del College of American Pathologists. Todas las muestras se tomaron después de un ayuno de 8 a 12 horas, con aplicación de torniquete con duración menor a 1 minuto y fueron mantenidas a temperatura de -80°C hasta su análisis. La medición de adiponectina de alto peso molecular se realizó con ELISA (EZHMWA-64K Millipore®), el cual tiene sensibilidad de 1.5 mg/mL, intervalo de medición de 1.5-100 ng/mL, coeficiente de variación inter-ensayo de 2.4-8.4% e intra-ensayo de 1-7.4%. La medición de adiponectina total se realizó con ELISA (EZHADP- 61K Millipore®), el cual tiene sensibilidad de 0.5 ng/mL, intervalo de medición de 1.56-200 ng/ml, coeficiente de variación inter-ensayo de 1.8 a 6.1% e intra-ensayo de 3 a 8.8%. La determinación de triglicéridos se realizó con método enzimático (Boehringer Mannheim®), el cual tiene coeficiente de variación intra-ensayo de 5%. El colesterol-HDL fue medido después de la precipitación de VLDL y LDL con el método fosfotungstato (Boehringer Mannheim®), el cual tiene coeficiente de variación intra-ensayo 5%. El colesterol-LDL fue estimado con la fórmula de Friedewald. La glucosa fue determinada con método glucosa-oxidasa (Boehringer Mannheim®). La medición de insulina se realizó con inmunoensayo enzimático (MEIA) (Abbott®), que tiene sensibilidad de 1 $\mu\text{U/mL}$. La determinación de ALT, AST y GGT se realizó con un método cinético enzimático en equipo Synchron CXS Delta de Beckman Coulter®.

Análisis estadístico

Para la descripción de las variables se utilizó promedio y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartilar según fuera apropiado. Para realizar el análisis estadístico, se realizó comparación de promedios con prueba T de Student o U-Mann Whitney, según fuera apropiado. Para la comparación de promedios más de dos grupos se realizó análisis de varianza (ANOVA) de una vía. Se calcularon coeficientes de correlación de Pearson entre adiponectina total y adiponectina de alto peso molecular, ALT, AST y GGT. Se

consideró un valor de $P < 0.05$ como estadísticamente significativo. El análisis se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS versión 15.

Resultados

Se incluyeron 269 individuos, 101 hombres (36.8%) y 168 mujeres (63.2%). Las características de la población participante en el estudio se muestran en la tabla 1.

Características de la Población	
Edad (años)	40.1 ± 9.5
Hipertensión	55 (20.4)
Obesidad	64 (23.8)
Glucosa (mg/dl)	88.7 ± 18.03
Triglicéridos (mg/dl)	187.0 [110.5]
Colesterol (mg/dl)	208.1 ± 42.18
C-HDL (mg/dl)	44.2 ± 11.48
C-LDL (mg/dl)	129.1 ± 31.84
Insulina (μU/ml)	11.4 ± 7.19
HOMA-IR	2.5 ± 1.89
AST (UI/L)	24.0 [9]
ALT (UI/L)	24.0 [16]
GGT (UI/L)	24.0 [19]
Adiponectina total (μg/ml)	8.4 [4.69]
Adiponectina de alto peso molecular (μg/ml)	4.7 [3.9]

Los datos se muestran como promedio ± desviación estándar, número (porcentaje) o mediana [intervalo intercuartilar], según corresponda.

De acuerdo a criterios de ATP-III la prevalencia de síndrome metabólico fue 28.6% mientras que considerando los criterios de la IDF la prevalencia fue de 37.9%.

La concentración de adiponectina total y de alto peso molecular fue menor en individuos con síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de ATP-III (7.26 [3.57] vs. 8.93 [4.89] μg/mL, P= 0.006 y 4.10 [3.07] vs. 5.10 [4.00] μg/mL, P= 0.007) e IDF (7.29 [3.40] vs 9.11 [4.92] μg/mL P< 0.001 y 4.00 [2.55] vs. 5.40 [4.45] μg/mL, P< 0.001).

No se encontró diferencia en la concentración de adiponectina total y de alto peso molecular en individuos con AST elevada al compararlos con individuos sin elevación de

AST (6.82 [4.20] vs. 8.49 [4.63] 3.56 $\mu\text{g/mL}$, $P= 0.226$ y 4.70 [4.00] vs. 3.20 [2.35] $\mu\text{g/mL}$, $P= 0.151$). En forma similar no hubo diferencias en la concentración de adiponectina total y de alto peso molecular entre individuos con elevación de GGT e individuos con GGT normal (6.65 [3.49] vs. 8.54 [4.55], $P= 0.191$ y 3.45 [4.63] vs. 4.70 [3.90] $\mu\text{g/mL}$, $P= 0.445$). Sin embargo, la concentración de adiponectina y adiponectina de alto peso molecular fue significativamente menor en individuos con ALT elevada (6.03 [4.02] vs. 8.6 [4.46] $\mu\text{g/mL}$, $P= 0.003$ y 3.10 [3.00] vs. 4.8 [4.10] $\mu\text{g/mL}$, $P= 0.008$). Ver figuras 1 y 2.

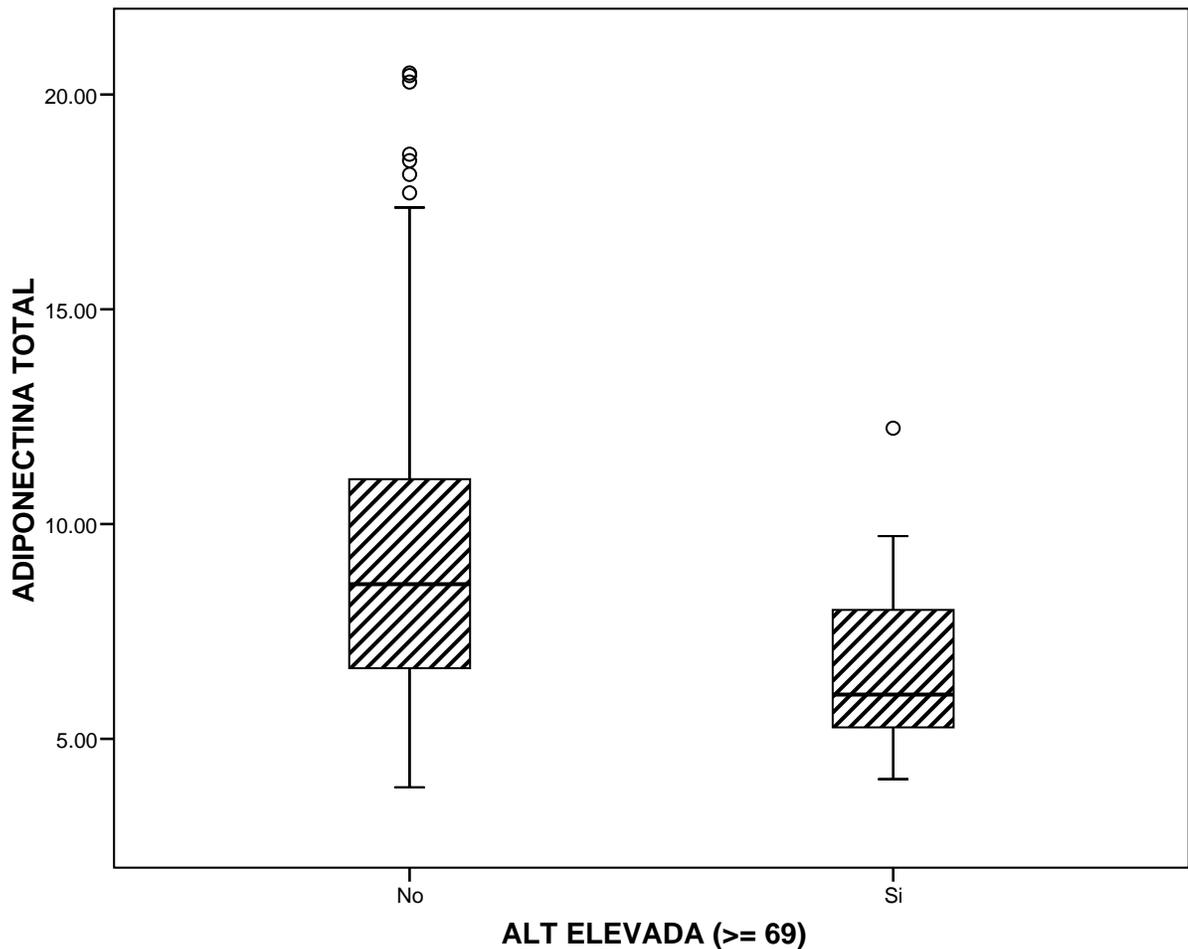


Figura 1. Gráfico de cajas y bigotes que muestra la concentración de adiponectina total en individuos con y sin ALT elevada (6.03 [4.02] vs. 8.6 [4.46] $\mu\text{g/mL}$, $P= 0.003$).

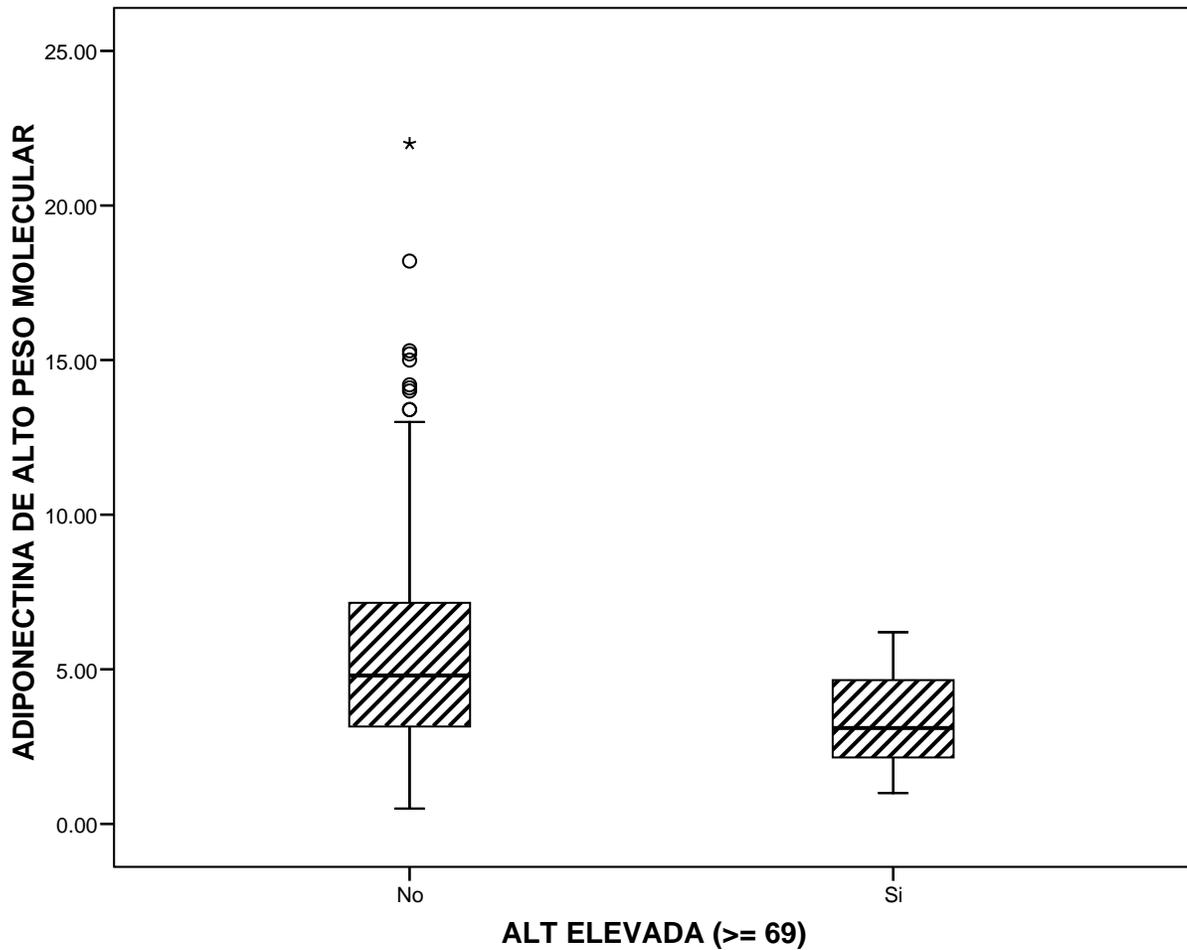


Figura 2. Gráfico de cajas y bigotes que muestra la concentración de adiponectina de alto peso molecular en individuos con y sin ALT elevada (3.10 [3.00] vs. 4.8 [4.10] µg/mL, P= 0.008).

Al dividir en terciles los niveles de adiponectina de alto peso molecular y compararlos con los valores de ALT, se encontró que los valores de ALT eran menores en quienes tenían mayores niveles de adiponectina de alto peso molecular (33.57 ± 22.70 vs. 32.75 ± 28.87 vs 25.47 ± 17.09 UI/L, P= 0.042). Ver figura 3. Esta diferencia no se encontró al comparar los valores de ALT en los diferentes terciles de adiponectina total (33.66 ± 22.68 vs. 31.94 ± 28.60 vs. 26.34 ± 18.19 UI/L, P= 0.09).

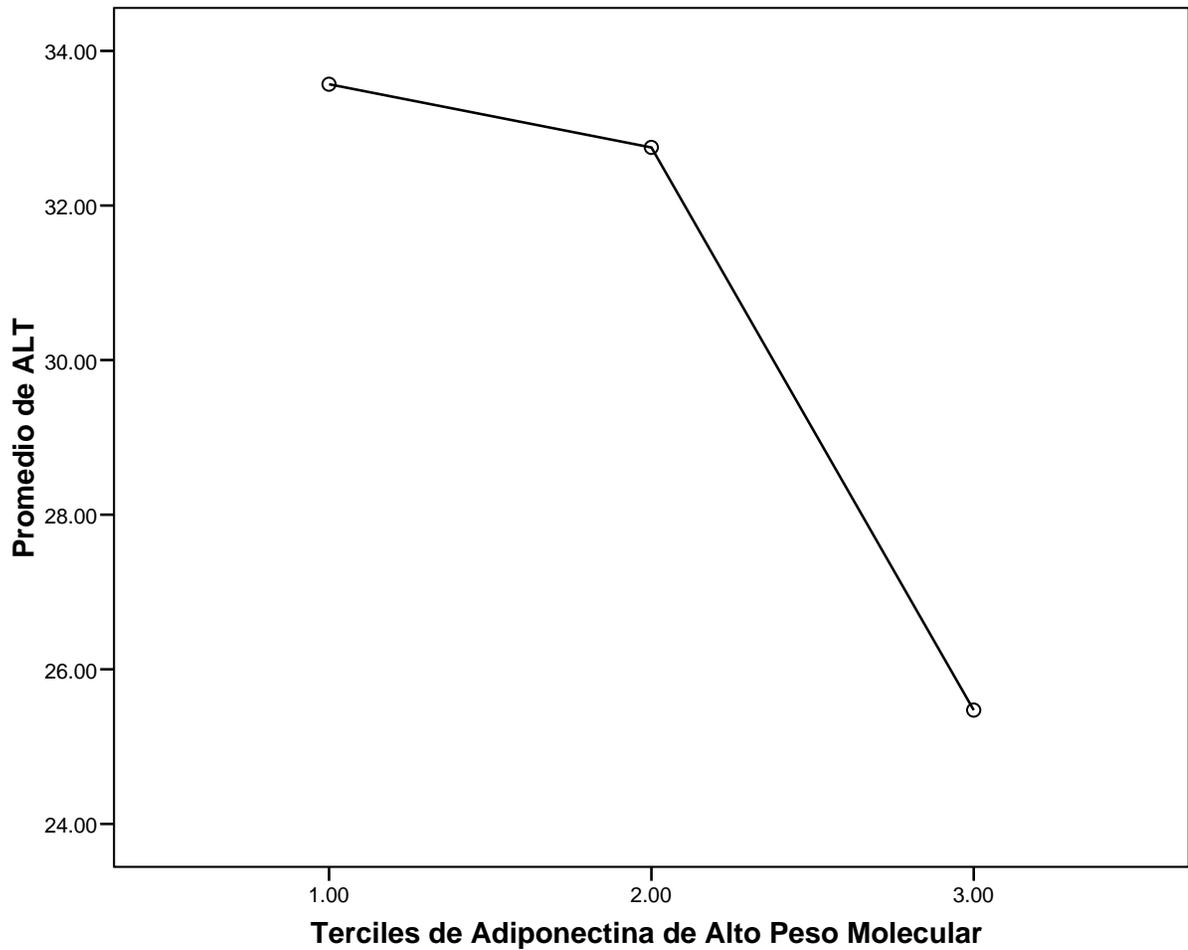


Figura 3. Gráfico de medias que muestra la concentración promedio de ALT por terciles de adiponectina de alto peso molecular (33.57 ± 22.70 vs. 32.75 ± 28.87 vs 25.47 ± 17.09 UI/L, $P= 0.042$).

Se encontró una correlación inversa y similar entre los niveles de ALT y la concentración de adiponectina total ($r= -0.298$) y entre los niveles de ALT y la concentración de adiponectina de alto peso molecular ($r= -0.270$). Ver figuras 4 y 5.

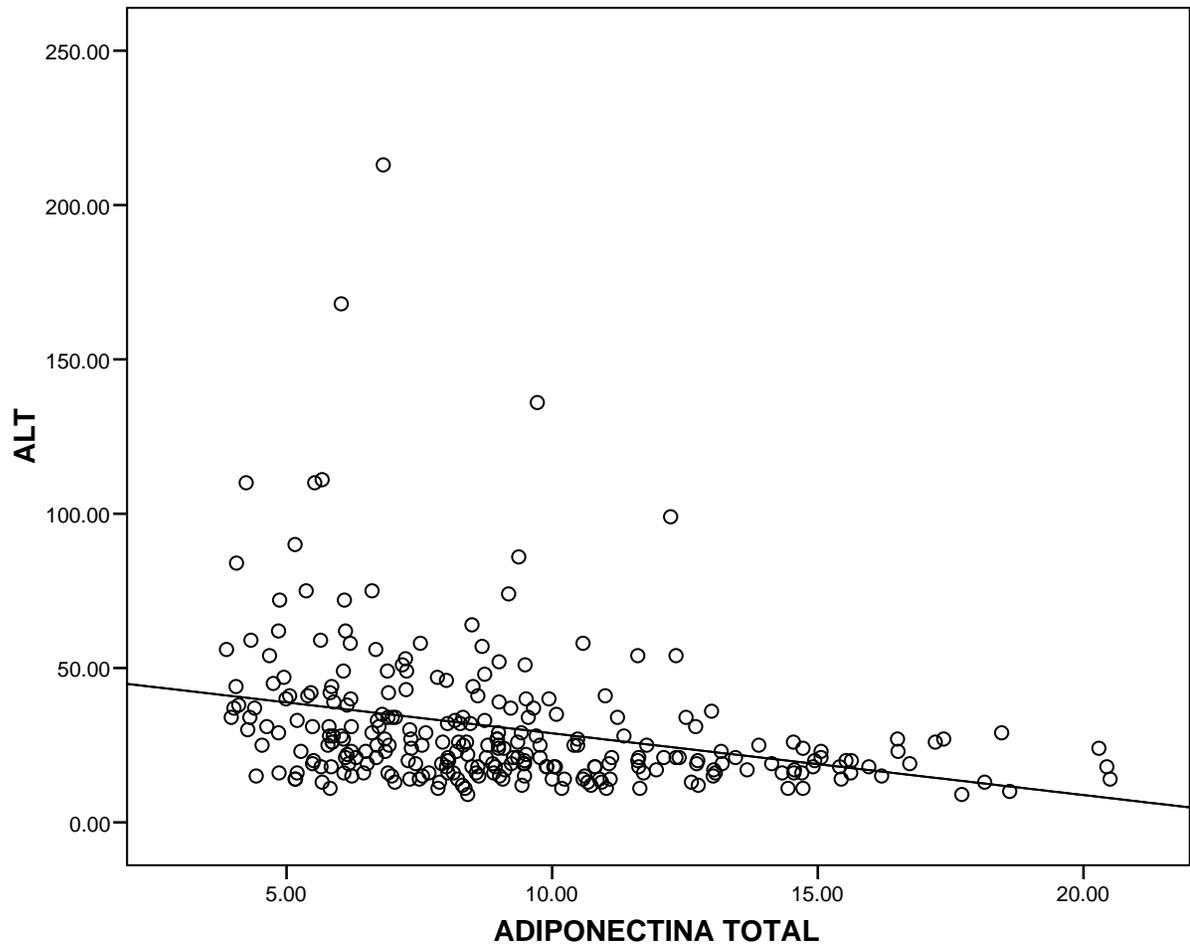


Figura 4. Gráfico de dispersión en donde se muestra la correlación inversa entre los niveles de ALT y de adiponectina total ($r = -0.298$, $P < 0.001$).

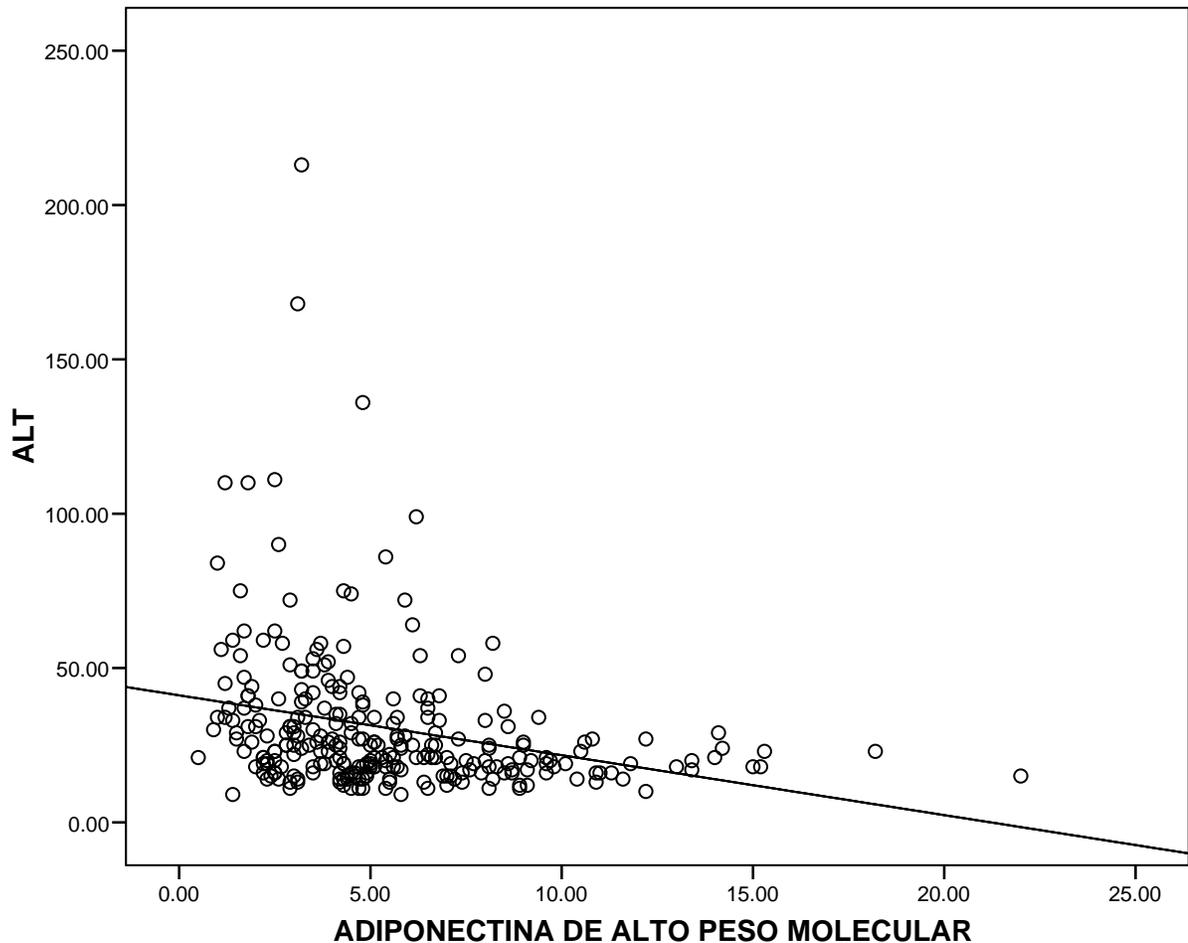


Figura 5. Gráfico de dispersión en donde se muestra la correlación inversa entre los niveles de ALT y de adiponectina de alto peso molecular ($r = -0.270$, $P < 0.001$).

En individuos con síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de ATP-III, las concentraciones de ALT (36.14 ± 29.02 vs. 28.39 ± 20.79 UI/L, $P = 0.035$), AST (29.67 ± 14.53 vs. 25.90 ± 12.76 UI/L, $P = 0.049$) y GGT (35.61 ± 25.55 vs. 28.77 ± 22.34 UI/L, $P = 0.030$) fueron mayores.

Utilizando los criterios de la IDF, encontramos que los valores de ALT (37.17 ± 29.02 vs. 26.60 ± 18.66 UI/L, $P = 0.001$), AST (30.47 ± 14.83 vs. 24.85 ± 11.96 UI/L, $P = 0.001$) y GGT (37.20 ± 26.76 vs. 26.78 ± 20.29 UI/L, $P = 0.001$) fueron mayores en sujetos con síndrome metabólico.

Al dividir a los sujetos de acuerdo a la presencia de obesidad ($IMC \geq 30$ kg/m²) solo se encontró una elevación estadísticamente significativa de los niveles de ALT en individuos

con presencia de obesidad: ALT (36.23 ± 29.02 vs 28.41 ± 21.10 UI/L, $P= 0.021$), AST (29.73 ± 14.28 vs. 25.96 ± 13.18 UI/L, $P= 0.054$) y GGT (33.95 ± 26.81 vs. 29.38 ± 20.52 UI/L, $P= 0.157$) fueron mayores en sujetos con síndrome metabólico.

Al clasificar a los sujetos de acuerdo a la presencia de resistencia a la insulina ($HOMA \geq 2.5$) de igual forma encontramos que los valores de transaminasas fueron mayores en presencia de resistencia a la insulina ALT (38.41 ± 30.64 vs 26.22 ± 17.00 UI/L, $P < 0.001$), AST (30.29 ± 14.66 vs. 25.19 ± 12.27 UI/L, $P= 0.004$) y GGT (37.00 ± 28.00 vs. 27.23 ± 19.66 UI/L, $P= 0.003$) fueron mayores en sujetos con síndrome metabólico.

Discusión

En el presente estudio, encontramos que los niveles plasmáticos de adiponectina y de adiponectina de alto peso molecular se encuentran disminuidos en los individuos con presencia de síndrome metabólico, lo cual se ha reportado en otros estudios. [20, 21]. Esta asociación la encontramos utilizando tanto los criterios de ATP III como los criterios de IDF.

No encontramos diferencia en la concentración de adiponectina total y de alto peso molecular al dividir a los sujetos con elevación de AST y GGT, lo cual es diferente a lo que se ha reportado en otros estudios y probablemente sea debido a que sólo un bajo número de individuos tuvieron alteración de estos valores [22]. Sin embargo, en los sujetos que presentaron elevación de ALT, encontramos niveles menores de adiponectina y adiponectina de alto peso molecular. Este hallazgo también ha sido reportado previamente por otros autores, encontrando que la ALT es la más sensible de las enzimas hepáticas para el diagnóstico bioquímico de esteatosis hepática no alcohólica [3]. Confirmando el hallazgo, al dividir por terciles la concentración de adiponectina de alto peso molecular, los niveles de ALT fueron menores en quienes tenían mayores niveles de adiponectina de alto peso molecular. Confirmando reportes previos los niveles de ALT tuvieron una correlación inversa con los niveles de adiponectina tanto total como de alto peso molecular. Esto sugiere que niveles bajos de adiponectina y específicamente de adiponectina de alto peso molecular están asociados con la presencia de lesión hepática en individuos con síndrome metabólico [13]. De la misma forma se ha planteado que los niveles elevados de adiponectina tienen un efecto protector para el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica y alcohólica en ratones. El mecanismo postulado es la disminución de la síntesis de ácidos grasos a través de la inhibición de la expresión y actividad de la enzima acil-coenzima A carboxilasa (AAC) y la sintasa de ácidos grasos (FAS) [23].

Liangpunsakul, encontró una asociación entre los marcadores de función hepática con variables del síndrome metabólico en muestras representativas de la población general y evidenció que ALT predice el desarrollo de síndrome metabólico [24]. En nuestro estudio encontramos que los individuos que tienen síndrome metabólico tanto por criterios

de ATP III como por los de la IDF, tuvieron significativamente valores más altos de ALT, AST y GGT al compararlos con sujetos que no tenían síndrome metabólico. Este hallazgo es consistente con lo reportado por Hanley, quién demostró que los niveles de ALT se asociaron con el riesgo de desarrollar síndrome metabólico, sin embargo no encontró asociación con los valores de AST y de GGT como en el presente estudio [25].

La elevación de enzimas hepáticas en individuos con síndrome metabólico, es un marcador de cambios en la grasa hepática [26]. Una limitante de nuestro estudio es que no realizamos ultrasonido de hígado y vías biliares en los participantes del mismo, ya que ciertos grados de cambio en la grasa hepática pueden ser visualizados por éste método, sin embargo, éste no es costo efectivo y carece de sensibilidad y especificidad para realizarlo en una población aparentemente sana con pruebas de función hepática dentro de parámetros normales como prueba de escrutinio. Por lo anterior, algunos autores consideran que el análisis cuantitativo de las enzimas hepáticas es la herramienta más útil en estos casos [27].

Se ha demostrado que el sobrepeso y la obesidad incrementan el riesgo de esteatosis hepática no alcohólica, la principal causa de elevación de ALT sérica, así como reportes que asocian elevación de ALT con obesidad [28]. Encontramos que los pacientes con obesidad y síndrome metabólico tienen niveles más altos de ALT. La conjunción de obesidad con niveles altos de ALT favorece la liberación de ácidos grasos libres y la disfunción del adipocito. Esto se explicaría por el hecho de que la expresión de TNF- α , disminuye la regulación de PPAR γ lo cual favorece el efecto de las citocinas inflamatorias sobre el adipocito, lo cual se ve reflejado como una elevación de ALT como un reflejo del proceso inflamatorio sistémico. [29]

En nuestro estudio los pacientes con resistencia a la insulina (HOMA >2.5) tuvieron niveles más altos de AST, GGT y ALT lo cual coincide con estudios previos en los cuales niveles altos de ALT y GGT, se acompañaban de estados con resistencia a la insulina e incluso se han propuesto como predictores de diabetes tipo 2, sin embargo, a diferencia los estudios previos, en nuestra población sí encontramos que los pacientes con resistencia a la insulina tenían niveles más elevados de AST a diferencia de lo reportado por algunos autores [30,31].

Conclusiones

Los niveles disminuidos de adiponectina y adiponectina en pacientes con síndrome metabólico se asocian con elevación en los niveles de ALT, el marcador más sensible de función hepática. Así mismo en pacientes con obesidad se encontró elevación de ALT, probablemente reflejando el depósito de grasa a nivel hepático.

En concordancia con lo anterior y considerando que la resistencia a la insulina se ha propuesto como el mecanismo fisiopatológico principal en el síndrome metabólico, al evaluar la presencia de resistencia a la insulina por HOMA, encontramos elevación de los valores de ALT, AST y GGT.

Bibliografía

1. Handon G MRCP. Non-alcoholic fatty liver disease: current concepts and management strategies. *Clin Med* 2006; 6:19-25.
2. Angulo P MD. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Eng J Med* 2002; 346: 1221-1231.
3. Kotronen A MD. Fatty liver. A novel component of the metabolic syndrome. *Atheroscler Throm Vasc Biol.* 2008; 28:27-38.
4. Paradis V, Bedossa P. Definition and natural history of metabolic steatosis histology and cellular aspects. *Diabetes & Metabolism* 2008; 34:638-642.
5. Rafiq N MD, Younossi Z MD. Nonalcoholic fatty liver disease: A practical approach to evaluation and management. *Clin Liver Dis* 2009; 13:249-266.
6. Utzschneider K, Kahn E. Review: The role of insulin resistance in Nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4753-4761.
7. Jump D PhD. N-3 Polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Curr Opin Lipidol.* 2008; 19:242-247.
8. Guerre-Millo. Adiponectin: An update. *Diabetes & Metabolism* 2008; 34:12-18.
9. Tsochatzis E., Papatheodoridis V., Archimandritis A. Adipokines in Nonalcoholic Steatohepatitis: From Pathogenesis to Implications in Diagnosis and Therapy. *Mediators of Inflammation.* 2009:1-8.
10. Chadran, MD, Phillips S MD, Henry R MD. Adiponectin: More than just Another Fat Cell Hormone? *Diabetes Care* 2003; 26:2442-2450.
11. Méndez-Sánchez N, et. al. Adiponectin as a protective factor in hepatic steatosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (12): 1737-1741.
12. Kadowaki T, Yamakuchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews* 2005; 26:439-451.
13. Liu Y, Retnakaran R, Hanley A. Total and High Molecular Weight But not Trimeric or Hexameric forms of Adiponectin Correlate with Markers of the Metabolic Syndrome and Liver Injury in Thai Subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4313-4318.
14. Ong JP, Pitts A, Upimpsso Z. Increased overall mortality and liver related mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol* 2008; 49:608-612.

15. Rosh-Dietlen F, Pérez-Morales A. Frecuencia y características clínicas, bioquímicas e histológicas del hígado graso no alcohólico en pacientes con enfermedad litiásica vesicular. *Cir Ciruj* 2008; 76:37-42.
16. Ong J MD, Younnosi Z MD. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 2007; 11:1-16.
17. Burget T, Taksal S, Goodman R. ALT levels and fatty liver in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4287-4294.
18. Grundy S, Brewer H, Cleeman J, Smith S, Lenfant C; American Heart Association National, Lung and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2004; 109:433-8
19. International Diabetes Federation. (2006). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
20. Kadokawi T, Toshimashi Y, Kubota N. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116:1784-1792.
21. Fujimatsu D, Kotooka N, Inoue T. Association between High Molecular Weight Adiponectin Levels and Metabolic Parameters. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16: 553-559.
22. Bugianesi E, Pagotto U, Manini R, Vanni E. Plasma Adiponectin in Nonalcoholic Fatty Liver Is Related to Hepatic Insulin Resistance and Hepatic Fat Content, Not to Liver Disease Severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3498-3504.
23. Pagano C, Soardo G, Eposito W. Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *European Journal of Endocrinology* 2005; 152:113-118.
24. Liangpunsakul S, Chalanasi N: Unexplained elevations in alanine aminotransferase in individuals with the metabolic syndrome: results from the third National Health and Nutrition Survey (NHANES III). *Am J Med Sci* 2005; 329:111-116.
25. Hanley A, Williams K, Festa A, Wagenknecht L. Liver Markers and the development of the Metabolic Syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2005; 54: 3140-3147.
26. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Peitilainen KH. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3490-3497.

27. Steinvill A, Shapira I, Cohen M, Vered Y. The association of higher levels of within-normal-limits liver enzymes and the prevalence of metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology* 2010; 9:30.
28. Ioannoun G, Weiss N, Boyko E. Contribution of metabolic factors to alanine aminotransferase activity in persons with other causes of liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128:627-635.
29. Vozarova B, Stefan N, Lindsay R. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:1889-1895.
30. Ping-Hao C, Jong-Dar C, Yu-Cheng L. A better parameter in predicting insulin resistance: Obesity plus elevated alanine aminotransferase. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5598-5603.
31. Goya Wannamethee S, Gerald Sharper A, Lennon L. Hepatic Enzymes, Metabolic Syndrome and the Risk of Type 2 Diabetes in Older Men. *Diabetes Care* 2005; 28: 2913-2918.