Marcadores de síndrome metabólico como predictores de elevación de alanino aminotransferasa en niños

GABRIEL ARANCIBIA¹, HERNÁN GARCÍA², FRANCISCA JAIME³,
RODRIGO BANCALARI², PAUL R. HARRIS¹

Association of metabolic syndrome markers with abnormal alanine aminotransferase levels in healthy children

¹Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

²Unidad de Endocrinología Pediátrica.

³División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Estudio con financiamiento parcial del Proyecto Med 4 2006 FAI, Universidad de los Andes.

Recibido el 18 de julio de 2011, aceptado el 5 de marzo de 2012.

Correspondencia a:
Dr. Gabriel Arancibia
Lira 85, 5º piso,
División de Pediatría,
Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad
Católica de Chile.
Teléfono: 354-3402
Fax: 638-4307
E-mail: sarancib@med.puc.cl

Background: There is a high prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) among pediatric patients. The identification of clinical predictors of these conditions would allow a timely treatment.

Aim: To evaluate the relationship between serum alanine aminotransferase levels and parameters of metabolic syndrome in asymptomatic school students without hepatic illness. **Subjects and Methods:** A randomized sample of 175 children aged between 9 and 14 years (54% females) was selected, from a database of 3010 students living in Santiago, Chile. Weight, height, abdominal circumference, systolic and diastolic blood pressure were measured. A fasting blood sample was obtained to measure glucose, total cholesterol, HDL, LDL-cholesterol, triglycerides, alanine aminotransferase (ALT) and insulin levels. **Results:** Forty percent of participants were obese, 17% had metabolic syndrome and 13.1% had abnormal ALT levels. Compared with children with normal ALT levels, the latter had significantly higher waist obesity, body mass index, systolic and diastolic blood pressure and triglycerides. However on multivariate analysis, only waist obesity was independently associated with abnormal ALT levels (adjusted odds ratio 3.93, 95% confidence intervals 1.44-10.78, $p = 0.008$). **Conclusions:** Only waist obesity was independently associated with abnormal ALT levels in this sample of children.

(Rev Med Chile 2012; 140: 896-901).

Key words: Alanine transaminase; Child; Fatty liver; Metabolic syndrome X.

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es la forma más común de enfermedad hepática crónica en pediatría y se estima que su prevalencia continuará en ascenso con el aumento progresivo de la prevalencia de obesidad y síndrome metabólico en la infancia¹.

En Chile no hay estudios de prevalencia de HGNA en la edad pediátrica. En un estudio retrospectivo de 742 autopsias consecutivas realizadas en niños de entre 2 y 19 años se encontró hígado graso en 13% (definido como $\geq 5\%$ de los hepatocitos conteniendo grasa macrovesicular).

La prevalencia aumentó con la edad y varió con la etnicidad (1,5% en negros, 8,6% en blancos, 10,2% en asiáticos y 11,8% en hispanicos). En el grupo obesos fue de 38%². La prevalencia de HGNA en niños y adolescentes obesos puede llegar a ser tan alta como 60% y está asociada al sexo masculino, etnia hispanica y con la severidad de la obesidad^{3,4}.

En adultos chilenos, un estudio de 127 pacientes sometidos a cirugía de *bypass* gástrico reveló la presencia de HGNA en 80 (63%) y de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en 33 (26%)⁵. Otro estudio histológico hepático de 68 pacientes some-

tidos a cirugía terapéutica de obesidad reveló que sólo 6 pacientes presentaban un examen normal (8,8%). Hubo esteatosis en 62 pacientes (91,2%), siendo ésta leve en 28 (41,2%), moderada en 10 (14,7%) y severa en 24 (35,3%)⁶.

A mayor infiltración grasa del hígado, mayor riesgo de EHNA. Una de sus principales implicancias pronósticas es que el HGNA puede progresar en forma precoz a cirrosis hepática⁷. Pero no todos los niños con HGNA desarrollarán EHNA, de modo que se han buscado marcadores serológicos predictores. Dentro de ellos la ALT es uno de los principales test serológicos utilizados para determinar disfunción hepática¹ ya que se relacionaría al porcentaje de grasa hepática³. La medición de ALT es un test de tamizaje útil en la detección de EHNA en niños obesos. Al analizar 310 niños obesos de entre 6 y 12 años la elevación de la ALT mostró una sensibilidad de 92% en detectar patrón fibrótico documentado con estudio ecográfico hepático⁸.

La ALT es un útil detector de EHNA en niños. El objetivo de nuestro trabajo fue identificar qué marcadores clínicos de síndrome metabólico se relacionan positivamente con elevación de ALT en escolares asintomáticos, sin antecedentes de enfermedad hepática.

Materiales y Métodos

Pacientes

De un universo de 15.000 estudiantes se seleccionó mediante muestreo aleatorio, multietápico y por conglomerados a 3.010, de los cuales se eligió una muestra aleatoria, estratificada por sexo y edad de 175 niños y niñas de entre 9 y 14 años pertenecientes a 10 comunas de Santiago de estrato socioeconómico medio-bajo y bajo, la que se seleccionó en forma aleatoria simple. El tamaño muestral se determinó por estimación de prevalencias. El único criterio de inclusión fue contar con el consentimiento informado y el asentimiento firmados. Quedaron excluidos los niños que no fueran autorizados por sus padres o tutores y los que, teniéndola, manifestaron su negativa a participar. Además quedaron fuera del estudio los niños que no asistieron a clases el día en que se entregaron los formularios de consentimiento informado y el día que se realizaron las mediciones, no estableciéndose un sistema de reemplazos de éstos.

Parámetros clínicos

Para estas mediciones se contó con 8 pediatras y 16 internos de medicina capacitados que trabajaron en módulos de examen simultáneos. Se determinó la talla en posición erecta empleando un estadiómetro de pared fijo marca SECA®, se codificó en centímetros más un decimal, realizándose tres mediciones. El resultado final se consignó como el promedio de las tres mediciones. Se pesó a los niños descalzos, con ropa interior. Se realizaron tres mediciones con pesa marca SECA® modelo 700, previamente calibrada mediante la utilización de pesos fijos conocidos, determinándose el peso en kilos con un decimal. El resultado final se consignó como el promedio de las tres mediciones. El sobrepeso y la obesidad se definieron mediante el IMC (peso/talla²). Los valores obtenidos de IMC se compararon con tablas estándares según la edad y el sexo del alumno⁹. Se consideró bajo peso un IMC bajo el percentil 10, sobrepeso un IMC entre el percentil 85 y 95, y obesidad un IMC por encima del percentil 95. El perímetro de cintura se midió con el niño estando de pie, sin zapatos, con los pies juntos, con los brazos colgando hacia abajo. Se utilizó una cinta de medir de un material no distensible que se ubicó en una línea horizontal, en medio del margen costal inferior y las crestas ilíacas, luego de que el paciente exhalara normalmente. Una vez en la posición adecuada, la cinta de medir se tensó para representar la circunferencia de cintura. Se realizaron dos mediciones en centímetros, de las cuales se obtuvo un promedio que fue utilizado para el análisis. Las presiones arteriales sistólica y diastólica consignadas fueron el promedio de 3 mediciones tomadas en reposo y posición sentada¹⁰. Se definió síndrome metabólico al presentar 3 o más de los siguientes factores: circunferencia de cintura > p90, presión arterial sistólica y/o diastólica > p90, colesterol HDL < 40 mg/dl, triglicéridos > 110 mg/dl y glicemia > 100 mg/dl¹¹.

Parámetros de laboratorio

Tres enfermeras obtuvieron de todos los estudiantes en estudio una muestra de sangre en ayunas. Se determinó glicemia, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y ALT utilizando la técnica Roche y el equipo modular Roche/Hitachi. Para esta técnica se define ALT normal como < 41 U/L en hombres y < 33 U/L en mujeres. Para la determinación de insulina se uti-

lizaron los reactivos Diagnostic Products Co, con un equipo Immulite 2000 y utilizando la técnica de inmunoanálisis quimioluminiscente en fase sólida.

Análisis estadístico

Tanto el análisis univariado como la regresión logística binaria se realizaron utilizando el programa estadístico SPSS 17.0, reportándose los datos como OR y OR ajustados con un intervalo de confianza de 95%. Se utilizó la prueba de T de Student cuando fue apropiado y la prueba de Mann-Whitney para comprobar la heterogeneidad de las muestras. Se consideró significancia un valor $p < 0,05$.

Para la determinación del tamaño muestral nos basamos en determinación de prevalencias. El nivel de seguridad del estudio de determinó en 95% ($Z_{1-\alpha} = 1,96$ (0,95)). Estudios previos chilenos realizados en población escolar mostraron una prevalencia de sobrepeso y obesidad de 39%. La prevalencia de hígado graso en niños entre 2 y 19 años ha sido estimada en 13% aumentando a 38% en el grupo obesos. Así, de nuestra población de 15.000 alumnos seleccionamos 3.010 escolares como muestra y 175 como submuestra para estudiar relación entre síndrome metabólico y elevación de ALT. Para el cálculo de tamaño muestral para estudios de prevalencia se utilizó: $n = z^2 pq/d^2$, donde n = tamaño de muestra, z = puntuación de acuerdo al nivel de confianza y que en este caso es de 1,96 correspondiente al 95%, p = proporción poblacional de individuos con sobrepeso y obesidad, q = proporción poblacional de individuos sin sobrepeso y obesidad y d = error de estimación de 0,03.

Resultados

Características demográficas y metabólicas del grupo estudiado

Un total de 175 niños fueron reclutados, 54% mujeres, con una edad promedio de 10,2 años. De ellos, 40% estaba obeso (Tabla 1). Los marcadores metabólicos se detallan en la Tabla 2. En el grupo total, 30 niños presentaban síndrome metabólico (17%) y 7 niños en el grupo con ALT alterada (30%).

Impacto de la ALT en marcadores nutricionales y bioquímicos

Los niños fueron separados en 2 grupos de acuerdo al valor de ALT. ALT normal (< 41 U/L

en hombres y < 33 U/L en mujeres) o elevada. Los niños con ALT elevada presentaron una diferencia estadísticamente significativa con mayor perímetro de cintura ($p = 0,0002$) y mayor porcentaje de obesidad de cintura ($p = 0,001$), mayor índice de masa corporal tanto en su media ($p = 0,003$) como en su valor z ($p = 0,011$) y en la razón cintura/estatura ($p < 0,001$) (Tabla 3).

Los niños con ALT elevada presentaron además diferencia estadísticamente significativa con mayor presión arterial sistólica ($p = 0,015$), hipertensión arterial sistólica y diastólica asociadas ($p = 0,037$), valor de triglicéridos ($p = 0,039$) y porcentaje de

Tabla 1. Características demográficas del grupo estudiado

Característica	n = 175
Género mujeres, n° (%)	95 (54,3)
Edad en años, media $\pm$ 1DS	10,2 $\pm$ 1,92
Parámetros nutricionales:	
- Talla edad zScore, media $\pm$ 1DS	0,157 $\pm$ 0,905
- IMC zScore, media $\pm$ 1DS	1,224 $\pm$ 0,880
Razón cintura/estatura, media $\pm$ 1DS	0,53 $\pm$ 0,06
Obesidad cintura, n (%)	75 (42,9)
Estado nutricional:	
- Bajo peso, n (%)	2 (1,1)
- Normal, n (%)	49 (28)
- Sobrepeso, n (%)	54 (30,9)
- Obeso, n (%)	70 (40)

DS: desviación standard; kg: kilos; cm: centímetros; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 2. Características metabólicas del grupo estudiado

Examen	Media $\pm$ 1DS
Glicemia, mg/dl	89 $\pm$ 6
Colesterol total, mg/dl	163 $\pm$ 30
Colesterol HDL, mg/dl	48 $\pm$ 12
Colesterol VLDL, mg/dl	21 $\pm$ 16
Triglicéridos, mg/dl	97 $\pm$ 62
ALT, U/ml	30 $\pm$ 18

mg/dl: miligramos por decilitro; U/ml: unidades internacionales por mililitro.

Tabla 3. Parámetros nutricionales según elevación de la ALT

	ALT normal n = 152 (86,9%)	ALT elevada n = 23 (13,1%)	Valor p
Género, mujeres (%)	84 (64,1)	11 (25)	0,51
Edad en años, media $\pm$ 1DS	10,2 $\pm$ 2,0	9,9 $\pm$ 1,7	0,42*
Z Score Talla/Edad, media $\pm$ 1DS	143,8 $\pm$ 11,7	143,1 $\pm$ 10,6	0,35*
Z Score IMC	1,16 (0,89)	1,66 (0,71)	0,006*
Estado nutricional:			
- Bajo peso, n (%)	2 (1,3)	0 (0)	
- Normal, n (%)	46 (30,3)	3 (13,1)	
- Sobrepeso, n (%)	49 (32,2)	5 (21,7)	
- Obeso, n (%)	55 (36,2)	15 (65,2)	
Obesidad cintura, n (%)	58 (38,2)	17 (73,91)	0,001
Razón cintura/estatura, media $\pm$ 1DS	0,52 $\pm$ 0,06	0,59 $\pm$ 0,06	< 0,001*

DS: desviación standard; IMC: índice de masa corporal. *U de Mann-Whitney.

triglicéridos sobre el límite normal ($p = 0,037$) (Tabla 4).

Análisis predictivo de elevación de ALT

Al analizar los factores de riesgo de elevación de la ALT mediante análisis de regresión múltiple, sólo la razón cintura/estatura se asoció independientemente con la alteración de ALT ($p = 0,024$, OR 6,58 $\times 10^6$, IC 95% 8,198-5,29 $\times 10^{12}$). La hipertensión arterial, la elevación de los triglicéridos y el Z Score de IMC se comportaron como variables confundentes, que al estar probablemente asociadas a la razón cintura/estatura, se relacionaron por este motivo también a la elevación de la ALT (Tabla 5).

Tabla 4. Presión arterial y parámetros metabólicos según elevación de la ALT

	ALT normal n = 152 (86,9%)	ALT elevada n = 23 (13,1%)	Valor p
HTA sistólica, n (%)	14 (9,2)	3 (13,0)	0,56
- PA sistólica en mmHg, media $\pm$ 1DS	104,9 $\pm$ 11,4	111,5 $\pm$ 11,5	0,015*
HTA diastólica, n (%)	9 (5,9)	4 (17,4)	0,51
HTA sistólica o diastólica, n (%)	18 (11,8)	4 (17,4)	0,45
HTA sistólica y diastólica, n (%)	5 (3,3)	3 (13,0)	0,037
Glicemia en mg/dl, media $\pm$ 1DS	89,2 $\pm$ 6,2	90,0 $\pm$ 5,3	0,273*
- Glicemia alterada, n (%)	6 (3,9)	0 (0)	
Colesterol total en mg/dl, media $\pm$ 1DS	161,5 $\pm$ 29,7	171,4 $\pm$ 31,8	0,124*
HDL en mg/dl, media $\pm$ 1DS	48,1 $\pm$ 11,4	44,3 $\pm$ 13,0	0,14
- HDL alterado, n (%)	43 (28,5)	8 (34,8)	0,09*
LDL en mg/dl, media $\pm$ 1DS	94,3 $\pm$ 24,3	101,7 $\pm$ 28,1	0,39*
VLDL en mg/dl, media $\pm$ 1DS	19,9 $\pm$ 15,5	24,5 $\pm$ 17,4	0,058*
Triglicéridos en mg/dl, media $\pm$ 1DS	92,5 $\pm$ 56,8	127,4 $\pm$ 86,9	0,012*
- Triglicéridos alterados, n (%)	46 (30,3)	12 (52,2)	0,039
HOMA	4,5 (2,1)	5,3 (2,1)	0,076*
- HOMA alterado, n (%)	76 (71,7)	14 (87,5)	0,18

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; mmHg: milímetros de mercurio; DS: desviación standard;; IMC: índice de masa corporal; mg/dl: miligramos por decilitro; HOMA: Homeostasis Model Assessment. *U Mann-Whitney.

Tabla 5. Asociación entre elevación de ALT y factores clínicos de riesgo

Factor de riesgo	OR aj	IC 95%		valor p
HTA sistólica y diastólica	1,63	0,26	14,41	0,518
Obesidad cintura	1,36	0,29	6,30	0,697
Razón cintura/estatura	6,59 x 10 ⁶	8,12	5,29 x 10 ¹²	0,024
Triglicéridos	1,63	0,59	4,50	0,343
Z score IMC	0,61	0,24	1,58	0,307
PAS	1,01	0,97	1,07	0,590

HTA: hipertensión arterial; OR aj: Odds Ratio ajustados en regresión multivariada; IC: intervalo de confianza; PAS: Presión arterial sistólica.

Discusión

Este estudio demuestra que parámetros clínicos, como obesidad de cintura e hipertensión arterial, y de laboratorio como elevación de triglicéridos son buenos predictores de elevación de ALT y por tanto, de EHNA en niños asintomáticos, sin antecedente de enfermedad hepática.

El aumento sostenido de la obesidad infantil ha llevado al aumento asociado de HGNA. Sin embargo, a pesar del aumento exponencial en la prevalencia del HGNA, éste sigue siendo subdiagnosticado y subtratado, lo que impide tomar medidas tempranas que impidan su progresión y complicaciones¹². El HGNA en niños puede progresar a enfermedad hepática terminal¹³ y se ha observado cirrosis hepática en niños tan jóvenes como 10 años¹⁴. De allí la importancia de contar con marcadores clínicos y de laboratorio que permitan seleccionar en el grupo de niños obesos a aquellos que requieran estudio de imágenes hepáticas e intervenciones terapéuticas oportunas (especialmente cambio en los hábitos alimentarios y de actividad física).

En nuestro estudio la obesidad de cintura expresada como razón cintura/estatura fue el único factor de riesgo independiente de elevación de la ALT. Otros autores han descrito la elevación de los triglicéridos junto con la elevación de la circunferencia abdominal¹⁵. Encontramos mejor relación con la obesidad cintura que con el IMC, lo cual coincide con lo descrito por González-Gil¹⁶. Adicionalmente, nuestro estudio demostró relación entre elevación de ALT y presiones arteriales sistólicas y diastólicas asociadas, a diferencia de lo reportado por Di Bonito quien sólo reporta relación con la presión arterial sistólica¹⁵.

En la literatura se ha demostrado que la ALT y los triglicéridos están significativamente elevados en niños con HGNA en comparación con aquellos con hígado normal¹⁷ y por tanto, se ha propuesto la medición de ambos como un tamizaje apropiado de HGNA en niños con IMC > 85%¹⁸.

En un análisis multivariado de 197 niños y adolescentes con HGNA, el aumento de la circunferencia de cintura fue el único componente del síndrome metabólico que se asoció a fibrosis hepática. Así, la presencia de obesidad abdominal podría ser un criterio útil de selección para decidir la necesidad de realizar una biopsia hepática¹⁶.

En conclusión, todo niño con uno o más de los siguientes parámetros: obesidad de cintura, IMC > p 95, hipertensión arterial y elevación de los triglicéridos tiene un riesgo aumentado de EHNA. Nosotros proponemos por tanto, estudiar sistemáticamente el compromiso hepático en este grupo, particularmente aquellos con razón cintura/estatura elevada.

Referencias

1. Nobili V, Reale A, Alisi A, Morino G, Trenta I, Pisani M, et al. Elevated serum ALT in children presenting to the emergency unit: Relationship with NAFLD. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 749-52.
2. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118: 1388-93.
3. Fishbein MH, Miner M, Mogren C, Chalekson J. The spectrum of fatty liver in obese children and the relationship of serum aminotransferases to severity of steatosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 54-61.
4. Sagi R, Reif S, Neuman G, Webb M, Phillip M, Shalitin S. Nonalcoholic fatty liver disease in overweight children

- and adolescents. *Acta Paediatr* 2007; 96: 1209-13.
5. Boza C, Riquelme A, Ibáñez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg* 2005; 15: 1148-53.
 6. Poniachik J, Mancilla C, Contreras J, Csendes A, Smok G, Cavada G, et al. [Obesity: risk factor for steatohepatitis and hepatic fibrosis]. *Rev Med Chile* 2002; 130: 985-92.
 7. Wieckowska A, Feldstein AE. Nonalcoholic fatty liver disease in the pediatric population: a review. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 636-41.
 8. Fishbein MH, Mogren C, Gleason T, Stevens WR. Relationship of hepatic steatosis to adipose tissue distribution in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 83-8.
 9. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data* 2000; (314): 1-27.
 10. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-76.
 11. Cook S, Weitzman M, Avinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a Metabolic Syndrome Phenotype in Adolescents; Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatric Adolesc Med* 2003; 157: 82-7.
 12. Manco M, Bottazzo G, DeVito R, Marcellini M, Mingrone G, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Am Col Nutr* 2008; 27: 667-76.
 13. Feldstein AE, Charatchoenwithaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009; 58: 1538-44.
 14. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 413-27.
 15. Di Bonito P, Sanguigno E, Di Fraia T, Forziato C, Boccia G, Saitta F, et al. Association of elevated serum alanine aminotransferase with metabolic factors in obese children: sex-related analysis. *Metabolism* 2009; 58: 368-72.
 16. González-Gil EM, Bueno-Lozano G, Bueno-Lozano O, Moreno LA, Cuadrón-Andrés L, Huerta-Blas P, et al. Serum transaminases concentrations in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem* 2009; 65: 51-9.
 17. Arslan N, Büyükgebiz B, Öztürk Y, Cakmakçi H. Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia. *Turk J Pediatr* 2005; 47: 23-7.
 18. Oliveira AM, Oliveira N, Reis JC, Santos MV, Silva AM, Adan L. Triglycerides and alanine aminotransferase as screening markers for suspected fatty liver disease in obese children and adolescents. *Horm Res* 2009; 71: 83-8.
 19. Manco M, Bedogni G, Marcellini M, Devito R, Ciampalini P, Sartorelli MR, et al. Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2008; 57: 1283-7.