



UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA ACADÉMICO DE MEDICINA

Asociación entre transaminasemia y resistencia a la insulina en una población urbana de
Lima, Perú entre los años 2014 y 2016

TESIS

Para optar el título profesional de Médico Cirujano

AUTORES

Yamamoto Kagami, Jin Marcos (0000-0001-6014-9470)

Prado Núñez, Jesús Sebastián (0000-0002-7350-5275)

ASESOR

Benítez Zapata, Vicente (0000-0002-9158-1108)

Lima, 29 de Octubre de 2019

*A nuestros padres por habernos apoyado en este largo proceso de
formación profesional*

Agradecimientos

Al maestro Vicente Benites Zapata por haber asesorado nuestro proyecto de tesis,

Resumen

Objetivo: Evaluar la asociación entre los niveles elevados de transaminasemia y resistencia a la insulina en una población de individuos sin alteraciones laboratoriales previas de glicemia, insulinemia, ni tiroideos.

Métodos: Realizamos un modelo lineal generalizado crudo y ajustado de la familia Poisson con una varianza robusta, para evaluar la asociación entre los niveles elevados de transaminasemia y resistencia a la insulina. Las asociaciones se presentaron como razón de prevalencia (RP) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Resultados: Se incluyeron 261 participantes. La mediana de edad fue de 39 años (31-45) y el 23,7% de los participantes eran hombres. La prevalencia de transaminasas séricas elevadas para TGO y TGP fue de 13.8% y 26.1%, respectivamente. La prevalencia de resistencia a la insulina fue del 34,1%. En el análisis en bruto encontramos significancia estadística entre TGP y TGO elevados y resistencia a la insulina (RP = 3,18; IC del 95%: 2,33-4,34 y RP = 2,44; IC del 95%: 1,88 a 3,30; respectivamente). Sin embargo, en el análisis multivariado ajustado, la asociación entre el nivel elevado de transaminasas séricas y la resistencia a la insulina permaneció estadísticamente significativa con TGP, pero se perdió con TGO; un PR = 1.90; CI95%: 1.31-2.77 y un PR = 1.23; CI95%: 0,93-1,61; respectivamente.

Conclusión: niveles séricos elevados de TGP se asociaron con resistencia a la insulina. TGP podría usarse en la práctica clínica como una herramienta adicional para evaluar la resistencia a la insulina en personas sin alteraciones laboratoriales previas de glicemia, insulinemia, ni tiroideos.

Palabras clave: transaminasas ; alanina aminotransferasa ; aspartato aminotransferasa ; resistencia a la insulina.

Abstract

Aim: To evaluate the association between elevated serum transaminase levels and insulin resistance in a population of individuals without alterations in their laboratorial values of glycemia, insulinemia and thyroid panel.

Methods: We performed a crude and adjusted generalized linear model of the Poisson family with robust variance, in order to evaluate the association between elevated serum transaminase levels and insulin resistance. The associations were presented as prevalence ratio (PR) with their respective 95% confidence intervals (95% CI).

Results: We included 261 participants in the study. The median age was 39 years (31-45) and 23,7% of the participants were men. The prevalence of elevated serum transaminase for TGO and TGP were, 13.8% and 26.1%, respectively. The prevalence of insulin resistance was 34,1%. In the crude analysis we found statistical significance between elevated TGP and TGO and insulin resistance (PR=3,18; 95% CI: 2,33-4,34 and PR=2.44; 95% CI: 1.88-3.30; respectively). However, in the multivariate analysis adjusted for age, sex, body mass index and thyroid hormones, the association between the elevated serum transaminase level and insulin resistance remained statistically significance with TGP, but lost its significance with TGO; a PR = 1.90; CI95%: 1.31-2.77 and a PR = 1.23; CI95%: 0.93-1.61; respectively.

Conclusion: Elevated serum levels of TGP were associated with insulin resistance. TGP could be used in clinical practice as an additional tool to assess insulin resistance in people without laboratorial alterations in glycemia, insulinemia and thyroid panel.

Keywords: Transaminases; Alanine Aminotransferase; Aspartate Aminotransferase; Insulin resistance.

Tabla de contenidos

INTRODUCCIÓN	8
OBJETIVOS	10
OBJETIVO GENERAL	10
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
MATERIALES Y MÉTODOS	11
DISEÑO DEL ESTUDIO	11
POBLACION ESTUDIADA Y MUESTRA	11
CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	11
VARIABLES PRINCIPALES.....	11
PROCEDIMIENTOS DE LA RECOLECCION DE DATOS	12
ANALISIS DE DATOS	13
ASPECTOS ETICOS	13
RESULTADOS	14
CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PARTICIPANTES	14
ANALISIS BIVARIADO SEGUN NIVELES ELEVADOS DE TRANSAMINASAS SÉRICAS	16
ANALISIS BIVARIADO SEGUN RESISTENCIA A LA INSULINA	18
ANALISIS MULTIVARIADO - MODELO LINEAL GENERALIZADO	20
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFÍA	25

Indice de tablas

Características generales de los participantes.....	15
Análisis bivariado según niveles elevados de transaminasas séricas	17
Análisis bivariado según resistencia a la insulina	19
Análisis multivariado - modelo lineal generalizado.....	20

INTRODUCCIÓN

La resistencia a la insulina (RI) se define como la disminución de la sensibilidad de los tejidos hacia la insulina, cuya función principal es la facilitación de la absorción de glucosa. Según su fisiopatología, la RI produce un aumento de la glucosa en sangre, así como un estado de hiperinsulinismo y finalmente el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) [1]. En 2015, 84,1 millones de ciudadanos estadounidenses adultos tenían prediabetes [2]. Se demostró que el 45% de los hombres y el 42% de las mujeres en una población heterogénea del Perú sufren de RI [3]. Estas cifras son alarmantes, ya que indican que aproximadamente la mitad de la población tiene un mayor riesgo de desarrollar enfermedades como DM2 y síndrome metabólico.

Por otro lado, se sabe que la RI desempeña un papel importante en la patogénesis de diversas enfermedades como las neoplasias [4] [5], hiperuricemia, trastornos cardiovasculares y metabólicos [6] [7] [8]. La RI también juega un papel importante en diferentes enfermedades del hígado, entre ellas la fibrosis hepática, la cirrosis, la colelitiasis, la colecistitis y la esteatosis hepática no alcohólica (NASH) [9]. Además, varios estudios muestran que los pacientes con obesidad, síndrome metabólico y resistencia a la insulina tienen una mayor prevalencia de NASH como comorbilidad [10] [11] [12]. Esto refleja la relación entre el hígado y estas enfermedades metabólicas.

Se han publicado varios estudios que informan la relación directa de DM2 y el síndrome metabólico con transaminasas hepáticas elevadas: aspartato aminotransaminasa (TGO), alanina transaminasa (TGP) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT) [13]. Un estudio realizado en Irán mostró una elevación de TGO y TGP en pacientes diabéticos, independientemente de la presencia o ausencia de cualquier enfermedad hepática en el momento del estudio [14]. Además, un estudio de casos y controles realizado en China comparó los niveles de estas enzimas en pacientes sanos y en pacientes con síndrome metabólico. Se encontró que los pacientes con síndrome metabólico tenían niveles más altos de transaminasas, especialmente GGT [15]. Otro estudio en el que participaron 451 pacientes no diabéticos concluyó que la TGP elevada es un factor de riesgo para la diabetes tipo 2 [16].

Estos estudios refuerzan la idea de que existe una asociación entre la elevación de las enzimas hepáticas y la DM2, la RI y el síndrome metabólico (EM). Sin embargo, hay evidencia científica limitada disponible con respecto a la asociación de transaminasas elevadas con resistencia a la insulina en personas eutiroides y sin diabetes. El objetivo de nuestro estudio es evaluar la asociación entre los niveles elevados de transaminasas séricas y la resistencia a la insulina en pacientes no diabéticos y eutiroides que han sido tratados en una clínica privada en Lima, Perú, entre enero de 2014 y diciembre de 2016.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar la asociación entre el nivel elevado de transaminasas séricas y la resistencia a la insulina en pacientes no diabéticos y eutiroideos que hayan sido atendidos en una clínica privada de Lima, Perú entre enero del 2014 a diciembre del 2016.

Objetivos específicos:

- Determinar la prevalencia de transaminasas séricas elevadas en pacientes no diabéticos y eutiroideos.
- Determinar la prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes no diabéticos y eutiroideos.
- Valorar asociación entre medidas antropométricas como el índice de masa corporal (IMC), relación cadera cintura (RCC) y bioimpedancia eléctrica con la resistencia a la insulina en pacientes no diabéticos y eutiroideos.
- Valorar asociación entre medidas antropométricas como índice de masa corporal (IMC), relación cadera cintura (RCC) y bioimpedancia eléctrica con transaminasas en pacientes no diabéticos y eutiroideos.
- Evaluar si existe asociación entre transaminasas séricas elevadas y resistencia a la insulina ajustada por las otras variables.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional, retrospectivo con diseño transversal.

Población estudiada y muestra

La población estudiada eran adultos de ambos sexos sin alteraciones en sus niveles laboratoriales de glicemia, insulinemia, ni perfil tiroideo y que fueron atendidos en consulta externa en una clínica privada de Lima-Perú, localizada en el distrito de San Isidro. A esta clínica, acude principalmente población del grupo socioeconómico A y B. La muestra fueron todos los pacientes que fueron atendidos en la clínica privada entre el 2014 al 2016 y que cumplieran con los criterios de elegibilidad del estudio.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron adultos entre ≥ 18 años y ≤ 60 años sin diabetes mellitus, trastornos de la tiroides ni gestante. Se excluyeron los participantes que tenían valores de glucosa en ayunas ≥ 126 mg / dl, hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$, glucemia > 200 mg / dl a las 2 horas de sobrecarga de glucosa oral, hormonas tiroideas fuera del rango: T3 libre: 2.3-4.2 pg / ml, T4 libre: 0.89-1.76 ng / dl y TSH: 0.35-5.5 μ U / ml, aquellos con un uso crónico de corticosteroides y aquellos con valores de laboratorio incompletos. La muestra incluyó a todos los pacientes que asistieron a clínicas privadas en el período de estudio y cumplieron con nuestros criterios de elegibilidad.

VARIABLES PRINCIPALES

La principal variable de resultado en nuestra investigación es la resistencia a la insulina. Calculamos RI siguiendo la "Evaluación del modelo de homeostasis para la

resistencia a la insulina" (HOMA-RI) [18]. El punto de corte para definir la presencia de RI fue un HOMA-RI igual o mayor a 3.8. La fórmula utilizada para calcular este valor es: glucosa en sangre en ayunas (mg / dl) x insulina en ayunas (mg / dl) / 405. En la publicación « Resistencia a la insulina » del autor peruano Jesús Rocca Nación, se describe que la población peruana presenta una mediana de HOMA-IR de 1,38 (1,05-2,28) en aquellos con un peso normal, 2,79 (1,68-3,54) en aquellos con sobrepeso y 3,8 (2,32-6,679 en aquellos con obesidad [19].

Las principales variables independientes son los niveles elevados de transaminasas séricas para TGP y TGO. Los puntos de corte para niveles elevados de TGO y TGP fueron elegidos en concordancia con el estudio de Esteghamati et al [14]. Para TGO, se consideraron valores > 30 U / L en mujeres y valores > 36 U / L en hombres. Para TGP, se consideraron valores > 30U / L en mujeres y valores > 40U / L en hombres.

Procedimientos de la recolección de datos

Revisamos los registros médicos de los pacientes tratados dentro del periodo del estudio. Los valores de insulina y de glucosa en ayunas solo se aceptaban si realizaban como máximo 30 días después de que fueron atendidos en el servicio ambulatorio. Se consideró solamente el primer resultado de laboratorio de estos análisis para la inclusión en la base de datos. Todos los pacientes tuvieron un periodo mínimo de ocho horas de ayuno para las pruebas de laboratorio. También recolectamos los datos de edad, sexo, IMC, T3 libre (Triiodotironina), T4 libre (Tiroxina), TSH (Tirotropina).

Análisis de datos

Se revisó la base de datos y se depuró a aquellos quienes no cumplían con los criterios de selección y a aquellos que no contaban con datos completos. Se buscó incluir solo a los participantes sin alteraciones metabólicas.

Las variables numéricas se presentaron como media con desviación estándar, si cumplían una distribución simétrica o como medianas con rango intercuartil, si no cumplían una distribución normal. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes. Las asociaciones bivariadas se evaluaron con la prueba paramétrica T-Student para variables distribuidas normalmente y con la prueba Chi² para variables categóricas. Las variables numéricas con distribuciones de asimetría se compararon mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Las correlaciones entre las variables numéricas se evaluaron con el coeficiente de correlación de Pearson.

Para medir la fuerza de asociación entre los niveles séricos elevados de transaminasas y la resistencia a la insulina, aplicamos un modelo lineal generalizado crudo y ajustado de la familia Poisson con errores estándar robustos. La razón de prevalencia (RP) se estableció como la medida de asociación con su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Las variables de edad, sexo, índice de masa corporal y T3L se incluyeron en el modelo ajustado siguiendo criterios epidemiológicos. El análisis de datos se realizó con el software STATA versión 14

Aspectos éticos

La información analizada fue recolectada por un investigador independiente para estudio de vigilancia epidemiológica. Para este estudio, los datos fueron trabajados en Excel sin ningún identificador de los pacientes, logrando así mantener el anonimato y la confidencialidad de la información de los pacientes del estudio.

RESULTADOS

Características generales de los participantes

En total, revisamos 1133 registros médicos durante el período de estudio, 872 pacientes fueron excluidos de la base de datos debido a alteraciones en los niveles de hormona tiroidea, valores anormales de glucemia o porque no tenían los datos completos necesarios para el estudio. Las exclusiones se llevaron a cabo para obtener una población sin antecedentes de diabetes mellitus ni enfermedades tiroideas. Finalmente, incluimos y analizamos 261 participantes para el estudio.

La mediana de edad de los participantes fue de 39 años (31-45), el 76,3% eran mujeres y el IMC medio fue de 28,3 kg / m² (25,4 - 32). La mediana de HOMA-RI en la población de estudio fue de 2,84 (1,79 - 4,58). La mediana de triiodotironina libre y tiroxina libre fueron 3.18 (2.92 - 3.28) y 1.19 (1.1-1.31) respectivamente. La mediana del valor sérico de TGO fue de 21 U / L (17 - 26) y la mediana del valor sérico de TGP fue de 21 U / L (16 - 35). El 34,1% de los participantes presentaron resistencia a la insulina, según el índice HOMA. La Tabla 1 muestra las características generales de la población de estudio.

Tabla 1

Características de la población estudiada (n=261)

Variables	Mediana (Rango intercuartílico)
Edad (años)	39 (31-45)
Hombres (%)	62 (23,7%)*
IMC (kg/m ²)	28,3 (25,4-32)
Glucosa en ayunas (mg/dL)	89 (82-96)
Glucosa a las 2 horas (mg/dL)	94 (79-111)
Insulina en ayunas (mcU/ml)	12,18 (8,43-20,02)
Hemoglobina Glicosilada (%)	5,43 (0,32)**
Índice HOMA-RI	2,84 (1,79-4,58)
Resistencia a la insulina (%)	89 (34,1%)*
TSH (mIU/L)	2,27 (1,67-3,1)
T3L (nmol/L)	3,18 (2,92-3,55)
T4L (mcg/dL)	1,19 (1,1-1,31)
TGO alterado (%)	36 (13,79%)
TGP alterado (%)	68 (26,05%)

*Frecuencia absoluta (Porcentaje); **Promedio (Desviación estandar); IMC: Índice de masa corporal; TSH: Tirotropina; T3L: Triiodotironina; T4L: Tiroxina; TGO: Aspartato aminotransferasa; TGP: Alanino aminotransferasa

Análisis bivariado según niveles elevados de transaminasas séricas

No hubo diferencias significativas entre la edad de los participantes con altos niveles de TGO y TGP en comparación con los participantes con niveles normales. Los hombres tenían una mayor prevalencia de TGP elevada ($p < 0.01$) pero no TGO elevada ($p = 0.30$). Los participantes con niveles elevados de TGP y TGO tuvieron una mediana más alta de IMC, glucosa en ayunas, insulina en ayunas y niveles de prueba de tolerancia a la glucosa a las 2 horas en comparación con pacientes con niveles normales ($p < 0.05$). Los valores medios de la hemoglobina glucosilada también fueron más altos en el grupo de participantes con niveles elevados de transaminasas. El índice HOMA-RI tuvo una mediana más alta en los participantes con TGP elevada [5.31 (3.31-8.22)] ($p < 0.01$) y en los participantes con niveles elevados de TGO [5,65 (4,55-7,80)] ($p < 0,01$). Los participantes con niveles elevados de transaminasas presentaron niveles más altos de T3L en comparación con los participantes con niveles normales ($p < 0.01$). La Tabla 2 muestra las características de la población de estudio de acuerdo con los niveles elevados de transaminasas séricas

Tabla 2

Características de la población de estudio según niveles elevados de transaminasas séricas.

Variable	TGO elevado (n=36)	TGO normal (n=225)	Valor p	TGP elevado (n=68)	TGP normal (n=193)	Valor p
Edad (años)	41 (33-47)	39 (31-45)	0.41	40 (30.5-45.5)	38 (31-45)	0.79
Sexo*			0.30			< 0.01
Hombre	11 (17.74)	51 (82.26)		24 (38.71)	38 (61.29)	
Mujer	25 (12.56)	174 (87.44)		44 (22.11)	155 (77.89)	
IMC (kg/m ²)	31.8 (27.15-34.75)	27.9 (25.3-31.6)	< 0.01	31.8 (27.95-34.85)	27.3 (25.1-30.7)	< 0.01
Glucosa serica (mg/dL)	93 (86.5-100)	89 (82-95)	0.02	94 (87-100)	88 (82-95)	< 0.01
2 horas GTT (mg/dL)	112.5 (92-121.5)	93 (79-108)	< 0.01	106.5 (92.5-126)	90 (78-106)	< 0.01
Insulina serica (mcU/ml)	25.14 (15.35 – 34.17)	11.73 (8.17- 17.52)	< 0.01	24.20 (14.85-33.78)	11.03 (7.64-15.76)	< 0.01
Hemoglobina glicosilada (%) **	5.55 (0.40)	5.41 (0.30)	0.02	5.54 (0.35)	5.39 (0.30)	< 0.01
HOMA-RI	5.55 (3.31 – 8.13)	2.60 (1.76-4.08)	< 0.01	5.31 (3.31-8.22)	2.40 (1.56-3.33)	< 0.01
TSH (mIU/L)	2.18 (1.44-2.88)	2.28 (1.69-3.11)	0.34	2.12 (1.66-2.88)	2.35 (1.69-3.12)	0.23
FT3 (nmol/L)	3.41 (3.19-3.73)	3.12 (2.9-3.5)	< 0.01	3.37 (3.11-3.73)	3.1 (2.89-3.45)	< 0.01
FT4 (mcg/dL)	1.16 (1.07-1.26)	1.2 (1.11-1.35)	0.03	1.16 (1.09-1.3)	1.21 (1.12-1.32)	0.09

* Frecuencia absoluta (porcentaje); ** Media (desviación estándar); IMC: índice de masa corporal; TSH: hormona estimulante de la tiroides; FT3: triyodotironina libre; FT4: tiroxina libre; TGO: Asparte aminotransferasa; TGP: alanina aminotransferasa

Análisis bivariado según resistencia a la insulina

Hubo una correlación positiva entre el logaritmo de las transaminasas y el logaritmo de HOMA-RI, $r = 0.33$; $p < 0.01$ y $r = 0.56$; $p < 0.01$; respectivamente. Se encontró que el 69,44% de los pacientes con alteraciones de los valores de TGO también eran resistentes a la insulina. Del mismo modo, el 69.12% de los pacientes con alteraciones en los valores de TGP eran resistentes a la insulina.

El análisis bivariado no muestra diferencias entre la mediana de edad de los participantes resistentes a la insulina y los pacientes no resistentes a la insulina. La mediana del IMC fue mayor en el grupo RI ($p < 0.01$), así como los valores de glucosa en ayunas ($p < 0.01$) glucosa a las 2 horas de GTT ($p < 0.01$) e insulina en ayunas ($p < 0.01$). El grupo de participantes sin RI tenía una hemoglobina glicosilada promedio de 5.38 (DS = 0.30, $p < 0.01$) versus 5.53 (DS = 0.33, $p < 0.01$) en el grupo con RI. La tabla 3 muestra las características de la población de estudio según la resistencia a la insulina.

Tabla 3

Características de la población según resistencia a la insulina

Variable	RI (n=89)	No RI (n=172)	Valor p
Edad (años)	39 (28-45)	39 (32-45.5)	0.20
Sexo*			0.02
Hombre	29 (46.77)	33 (53.23)	
Mujer	60 (30.15)	139 (69.85)	
IMC (kg/m ²)	31.9 (29-36)	26.95 (24.5-30.2)	< 0.01
Glucosa sérica (mg/dL)	94 (88-99)	87 (81-94)	< 0.01
2 horas GTT (mg/dL)	106 (95-121)	87.5 (76.5-102.5)	< 0.01
Insulina serica (mcU/ml)	25.42 (20.02 – 32.14)	9.95 (7.12 -12.14)	< 0.01
Hemoglobina glicosilada (%) **	5.53 (0.33)	5.38 (0.30)	< 0.01
HOMA-RI	5.65 (4.55 – 7.80)	2.20 (1.48 – 2.80)	< 0.01
TSH (mIU/L)	2.05 (1.53-2.98)	2.44 (1.75-3.12)	0.08
FT3 (nmol/L)	3.39 (3.06-3.71)	3.09 (2.88-3.42)	< 0.01
FT4 (mcg/dL)	1.17 (1.06-1.27)	1.21 (1.13-1.35)	0.01
TGO elevado (%)	25 (69.44%)	11 (30.56%)	< 0.01
TGP elevado (%)	47 (69.12%)	21 (30.88%)	< 0.01

* Frecuencia absoluta (porcentaje); ** Media (desviación estándar); IMC: índice de masa corporal; TSH: hormona estimulante de la tiroides; FT3: triyodotironina libre; FT4: tiroxina libre; TGO: Asparte aminotransferasa; TGP: alanina aminotransferasa

Análisis multivariado - modelo lineal generalizado de la familia Poisson

En el análisis crudo entre TGO e RI, encontramos asociación entre las dos variables (RP = 2.44, IC 95%: 1.81-3.30). Lo mismo ocurre entre TGP e RI (PR = 3.18, IC 95%: 2.33-4.34). Se realizó un análisis multivariado ajustado por edad, sexo, IMC y T3L. En el análisis ajustado, la asociación entre TGO e RI perdió significancia estadística (RP = 1.23, IC 95%: 0.93-1.63). Asimismo, la magnitud de la asociación TGP e RI disminuye, pero sigue siendo estadísticamente significativa (RP = 1.90, IC 95%: 1.31-2.77). La Tabla 4 muestra el modelo lineal generalizado bruto y ajustado de la familia Poisson con errores estándar robustos

Tabla 4

Modelo lineal generalizado de la familia Poisson para evaluar la asociación entre las transaminasas sérica y la resistencia a la insulina.

Variables	PR crudo (IC 95%)	Valor p	PR ajustado (IC 95%)	Valor p
TGO elevado	2.44 (1.81-3.30)	< 0.01	1.23 (0.93-1.63)	0.15
TGP elevado	3.18 (2.33-4.34)	< 0.01	1.90 (1.31-2.77)	< 0.01
Edad (años)	0.99 (0.97-1.00)	0.10	0.99 (0.97-0.99)	0.03
Hombres	1.55 (1.10-2.18)	0.01	1.03 (0.75-1.41)	0.86
IMC (kg/m ²)	1.11 (1.08-1.14)	< 0.01	1.09 (1.07-1.12)	< 0.01
FT3 (nmol/L)	2.34 (1.60-3.44)	< 0.01	1.33 (0.90-1.96)	0.15

IMC: índice de masa corporal; TSH: hormona estimulante de la tiroides; FT3: triyodotironina libre; FT4: tiroxina libre; TGO: Asparto aminotransferasa; TGP: alanina aminotransferasa. PR: relación de prevalencia

DISCUSIÓN

El objetivo de nuestro estudio fue medir la asociación entre las alteraciones en los valores séricos de TGO y TGP con la presencia de RI, que se calculó utilizando el HOMA-RI. Después de ajustar las variables de confusión, encontramos una asociación entre TGP y RI pero no entre TGO y RI. Existe literatura disponible que respalda la relación entre la elevación de las transaminasas séricas y diferentes enfermedades como la diabetes mellitus y el síndrome metabólico [13-15]. Sin embargo, no encontramos estudios en América Latina que informaran niveles elevados de transaminasas séricas con RI en población eutiroides y sin diabetes. En un estudio prospectivo realizado con indios Pima, se encontró que los pacientes con valores elevados de TGP presentaban un mayor riesgo de RI y la elevación de TGP podría usarse como un predictor para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 [16]. Estos hallazgos son similares a los resultados de nuestro estudio, en el que encontramos que una elevación anormal de TGP en la sangre se asocia con una mayor prevalencia de RI. Existen varios mecanismos que explican la razón por la cual las transaminasas están elevadas en pacientes con RI. Se sabe que los niveles elevados de transaminasas séricas están asociados con la obesidad y la inactividad física [20]. Los pacientes con esas características presentan una acumulación de lípidos en los hepatocitos y otros en los tejidos. Se sabe que TGP es el mejor indicador de acumulación de grasa en el hígado [21]. La elevación de TGP puede interpretarse como un marcador de inflamación sistémica subclínica. Existe una correlación entre la TGP y las moléculas proinflamatorias como las citocinas, la proteína C reactiva y el factor de necrosis tumoral alfa [22]. Estas moléculas intervienen directamente en la patogénesis de RI, alterando sus vías de señalización [23]. El aumento de TGP en suero también refleja cierto grado de daño o inflamación en el hígado. Esta lesión se produciría en pacientes que aún no han desarrollado ninguna enfermedad metabólica. Existe evidencia de que la enfermedad del hígado graso no alcohólico, una condición en la cual los niveles de TGP están elevados, puede preceder al diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 [24]. Creemos que el hallazgo de nuestro estudio podría ser beneficioso en la práctica clínica. La medida sérica de TGP podría usarse como parte de las pruebas de diagnóstico realizadas para identificar a los pacientes con riesgo de presentar alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, siendo el RI uno de los primeros cambios que ocurren en este conjunto de

trastornos. Sin embargo, aún se necesitan más estudios prospectivos en poblaciones latinoamericanas para aclarar la asociación entre transaminasas y RI, e incluso como un marcador biológico del desarrollo de diabetes o síndrome metabólico.

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones. Una limitación del estudio es el uso del modelo matemático HOMA-RI para determinar RI en lugar del "Método de pinzamiento hiperinsulinémico-euglucémico", que es el estándar de oro para el diagnóstico de este trastorno [25]. Otra limitación es el diseño utilizado en el estudio, ya que no se puede probar una relación de causalidad con un diseño transversal. Nuestro estudio se realizó en una población de pacientes específica dentro de un estrato socioeconómico alto en un solo centro clínico privado. Debido a que incluimos una población homogénea en nuestro estudio, los resultados pueden no extrapolarse completamente en diferentes entornos. Finalmente, se sabe que las enfermedades hepáticas previas pueden alterar la respuesta normal del cuerpo a la insulina. Creemos que si el equipo necesario hubiera estado disponible, habría sido oportuno excluir a posibles pacientes con trastornos hepáticos previos (por ejemplo, con técnicas de ultrasonido). Sin embargo, creemos que debido a su condición de pacientes eutiroides y no diabéticos, es poco probable que haya habido daño hepático previo en los participantes.

CONCLUSIONES

En conclusión, en nuestro estudio se encontró una asociación positiva entre la elevación de TGP en sangre y la resistencia a la insulina. Estos resultados pueden presentar una utilidad clínica. La valoración de los niveles de TGP, pueden ser usados en la práctica clínica, como parte de las evaluaciones realizadas para identificar a pacientes que presenten resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 o síndrome metabólico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor R. Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2012; 61(8)
2. American Diabetes Associatio. Statistics About Diabetes ; <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/?loc=superfooter>; 2017 [accessed 20 September 2017]
3. Seclén S, Villena A, Larrad MT, Gamarra D, Herrera B, Pérez CF, Sánchez JL, Ríos MS. Prevalence of the metabolic syndrome in the mestizo population of Peru. *Metab Syndr Relat Disord*. 2006; 4(1):1-6.
4. Hernandez AV, Pasupuleti V, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, Perez-Lopez FR. Insulin resistance and endometrial cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015; 51(18):2747-58.
5. Orgel E, Mittelman SD. The Links Between Insulin Resistance, Diabetes, and Cancer. *Curr Diab Rep* 2013;13(2):213-22
6. Giles JT1, Danielides S, Szklo M, Post WS, Blumenthal RS, Petri M, et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: disease-related indicators and associations with the presence and progression of subclinical atherosclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2015 ;67(3):626-36
7. Benites-Zapata VA, Urrunaga-Pastor D, Torres-Mallma C, Prado-Bravo C, Guarnizo-Poma M, Lázaro-Alcántara H. Is free triiodothyronine important in the development of insulin resistance in healthy people?. *Diabetes Metab Syndr* 2017. S1871-4021(17)30105-4.
8. Takir M. Lowering Uric Acid With Allopurinol Improves Insulin Resistance and Systemic Inflammation in Asymptomatic Hyperuricemia. *JIM* 2015; 63(8): 924-9.
9. Levinthal GN, Tavill AS. Liver disease and Diabetes Mellitus. *Clinical Diabetes* 1999; (17)2

10. Lambis LA, Solana JB, Gastelbondo B, Romero D, Garrido D, Puello W, et al. Factores de riesgo asociados a hígado graso de origen no alcohólico en una población del Caribe Colombiano. *Rev Col Gastroenterol* 2016; 31(2): 89-95
11. Laclé-Murray A, Esquivel-Chaverri M, Madrigal-López M, Alpízar-Chacón C. Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en personas diabéticas tipo 2. *Acta méd. Costarric* 2014; 56(1): 17-22
12. Bhatt HB, Smith RJ. Fatty liver disease in diabetes mellitus. *HepatoBiliary Surg Nutr* 2015;4(2):101-108
13. Music M, Dervisevic A, Pepic E, Leparo O, Fajkic A, Ascic-Buturovic B, Tuna E. Metabolic Syndrome and Serum Liver Enzymes Level at Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Arch* 2015; 69(4): 251–255.
14. Esteghamati A, Jamali A, Khalilzadeh O, Noshad S, Khalili M, Zandieh A, Morteza A, Nakhjavani M. Metabolic syndrome is linked to a mild elevation in liver aminotransferases in diabetic patients with undetectable non-alcoholic fatty liver disease by ultrasound. *Diabetol Metab Syndr* 2010; 2:65.
15. Zhang L, Ma X, Jiang Z, Zhang J, Zhang M, Li Y, Zhao X, Xiong H. Liver enzymes and metabolic syndrome: a large-scale casecontrol study. *Oncotarget* 2015; 6(29): 26782- 88
16. Vozarova B, et all. High Alanine Aminotransferase Is Associated With Decreased Hepatic Insulin Sensitivity and Predicts the Development of Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2002; 51(6) : 1889-95
17. S. Vyakaranam, S. Vanaparthi, S. Nori, S. Palarapu, A.V. Bhongir, Study of insulin resistance in subclinical hypothyroidism. *Int J Health Sci Res* 2014; 4(9): 147-53
18. J.F. Ascaso, J.T. Real, A. Priego, R. Carmena, P. Romero, C. Valdecabres, Cuantificación de insulinorresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin* 117 2001; 4: 530–33

19. Rocca Nación J. Resistencia a la insulina. Lima: PERU OFFSET EDITORES E.I.R.L, 2015
20. Villegas R, Xiang YB, Elasy T, Cai Q, Xu W, Li H, et al. Liver Enzymes, Type 2 Diabetes, and Metabolic Syndrome in Middle-Aged, Urban Chinese Men. *Metab Syndr Relat Disord* 2011; 9(4): 305-11
21. Mohamed J, Nazratun A, Zariyantey A, Budin S. Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2016; 16(2): 132-141
22. Wang CS, Chang TT, Yao WJ, Wang ST, Chou P. Impact of increasing alanine aminotransferase levels within normal range on incident diabetes. *Journal of the Formosan Medical Association* 2012; 11(4): 201-8
23. Chen L, Chen R, Wang H, Liang F. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *International Journal of Endocrinology* 2015; 2015:50840
24. Saligram S, Williams EJ, Masding MG. Raised liver enzymes in newly diagnosed Type 2 diabetes are associated with weight and lipids, but not glycaemic control. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16(6): 1012-14
25. De Souza A, Batista G, Monte S. Assessment of insulin sensitivity by the hyperinsulinemic euglycemic clamp: Comparison with the spectral analysis of photoplethysmography. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2017; 31(1) : 128–133