

# La proteína transportadora del factor de crecimiento insulínico Tipo 1: ¿un nuevo marcador para la enfermedad hepática grasa no alcohólica?

Mabel Nora Graffigna,<sup>1</sup> Susana H Belli,<sup>1</sup> Gabriela de Larrañaga,<sup>2</sup> Hugo Fainboim,<sup>3</sup> Claudio Estepo,<sup>3</sup> Silvia Peres,<sup>2</sup> Natalia García,<sup>1</sup> Oscar Levalle<sup>1</sup>

<sup>1</sup> División Endocrinología, Hospital Durand. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

<sup>2</sup> Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, Hospital de Enfermedades Infecciosas FJ Muñiz. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

<sup>3</sup> Unida Hepatología, Hospital de Enfermedades Infecciosas FJ Muñiz. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

Acta Gastroenterol Latinoam 2009;39:30-37

## Resumen

**Objetivo:** evaluar la presencia de enfermedad hepática grasa no alcohólica en pacientes con factores de riesgo para esta patología (obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo 2) y determinar el papel de la insulina, índice HOMA, IGFBP-1, SHBG y PAI-1, como marcadores bioquímicos. **Métodos:** se evaluaron 91 pacientes con factores de riesgo para desarrollar enfermedad hepática grasa no alcohólica. Se determinaron en plasma transaminasas, insulina, SHBG, IGFBP-1 y PAI-1. El diagnóstico de enfermedad hepática se efectuó por ecografía y a 31 individuos, los cuales tenían esteatosis por ecografía y alanina aminotransferasa elevada, y a quienes se les practicó biopsia hepática. **Resultados:** la enfermedad hepática estuvo presente en 65 de los 91 pacientes (71,4%). La biopsia hepática efectuada en 31 pacientes diagnosticó la esteatohepatitis no alcohólica en todos y 25 pacientes tuvieron diferentes grados de fibrosis. Aquellos individuos con hígado graso tenían mayor circunferencia de cintura, niveles séricos de triglicéridos, insulina e índice HOMA y niveles más bajos de IGFBP-1, comparada con aquellos sin esteatosis. El grado de esteatosis hepática por ecografía correlacionó positivamente con la circunferencia de cintura, triglicéridos, insulina e índice HOMA ( $p < 0,003$ ;  $p < 0,003$ ;  $p < 0,002$  y  $p < 0,001$ , respectivamente) y negativamente con HDL-colesterol e IGFBP-1 ( $p < 0,025$  y  $p < 0,018$ , respectivamente). **Conclusiones:** se encontró una alta prevalencia de la EHGNA en pacientes

con factores de riesgo metabólico, la mayoría con sobrepeso u obesidad. La SHBG y el PAI-1, aunque están íntimamente relacionados con la insulinoresistencia, no mostraron ser un marcador bioquímico de EHGNA. Si bien la disminución del nivel de IGFBP-1 correlacionó con EHGNA, su determinación no sólo es menos accesible que la insulina, los triglicéridos, el índice HOMA y la circunferencia de cintura, sino además, la IGFBP-1 no es mejor marcador que los anteriormente nombrados.

**Palabras claves:** enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), insulino-resistencia, insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1), Globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG), inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1).

## Insulin-like growth factor-binding protein-1: a new biochemical marker of nonalcoholic fatty liver disease?

### Summary

**Aim:** to assess the presence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with risk factors for this pathology (obesity, dyslipidemia, metabolic syndrome and diabetes type 2) and to determine the role of insulin, HOMA index, insulin-like growth factor-binding protein-1, sex hormone-binding globulin and plasminogen activator inhibitor type 1, as biochemical markers. **Methods:** Ninety-one patients with risk factors for nonalcoholic fatty liver disease were evaluated. Serum transaminases, insulin, sex hormone-binding globulin, insulin-like growth factor-binding protein-1 and plasminogen activator inhibitor type 1 were measured. The

**Correspondencia:** Mabel N Graffigna

División Endocrinología, Hospital Durand, Díaz Vélez 5044 - C1405DCS. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

FAX: 54-11-4958-4377

E-mail: mgrafigna@gmail.com

*diagnosis of fatty liver was performed by ultrasonography and liver biopsies were performed to 31 subjects who had steatosis by ultrasonography and high alanine aminotransferase. Results: Nonalcoholic fatty liver disease was present in 65 out of 91 patients (71,4%). Liver biopsy performed to 31 subjects confirmed non-alcoholic steatohepatitis. Twenty-five patients had different degrees of fibrosis. Those individuals with fatty liver had higher waist circumference, serum levels of triglycerides, insulin and HOMA index, and lower serum insulin-like growth factor-binding protein-1 concentration. The degree of hepatic steatosis by ultrasonography was positively correlated to waist circumference, triglycerides, insulin and HOMA index ( $p < 0,003$ ;  $p < 0,003$ ;  $p < 0,002$  and  $p < 0,001$ , respectively), and was negatively correlated to HDL-cholesterol and insulin-like growth factor-binding protein-1 ( $p < 0,025$  and  $p < 0,018$ , respectively). Conclusions: We found a high prevalence of NAFLD in patients with risk factors, most of them overweight or obese. Although SHBG and PAI-1 have a closely relationship to insulin resistance, they did not show to be markers of NAFLD. Regardless of low IGFBP-1 levels associated with NAFLD, serum IGFBP-1 measure is less accessible than insulin and triglycerides levels, HOMA index and waist circumference. Moreover, it is not a better marker for NAFLD than the above mentioned.*

**Key words:** *Nonalcoholic fatty liver disease, Insulin resistance, Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-1, Sex Hormone-Binding Globulin, Plasminogen Activator Inhibitor Type 1.*

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se reconoce actualmente como la más común de las enfermedades hepáticas en los países occidentales.<sup>1</sup> Es una condición clínica que comprende un amplio espectro de daño hepático, desde una simple esteatosis hasta esteatohepatitis (EHNA), fibrosis avanzada y cirrosis, en pacientes con valores séricos normales o elevados de alanina aminotransferasa.<sup>2</sup> Aunque generalmente es un proceso benigno e indolente, puede progresar a la cirrosis y ser una causa importante de morbilidad y mortalidad.<sup>3,4</sup> En los países occidentales<sup>5,6</sup> la prevalencia de la EHGNA es de alrededor del 20 al 30% y la de EHNA entre el 1,4 y 4,8%.<sup>3</sup> Sin embargo, los obesos tienen una mayor prevalencia de la EHGNA (70% -95%), la EHNA (20-30%) y un 2-3% evolucionan a la cirrosis.<sup>7,8,9,10</sup> También en los diabéticos

tipo 2 alrededor del 75% tiene alguna forma de la EHGNA.<sup>11,12</sup>

La anormalidad metabólica más común en la enfermedad hepática grasa es la insulinoresistencia (IR),<sup>13</sup> por lo que se ha sugerido que la EHGNA y la EHNA son manifestaciones hepáticas del SM.<sup>14,15</sup> Los mecanismos patogénicos exactos no son todavía completamente conocidos. Se ha postulado una teoría patogénica de dos fases conocida como teoría del "doble impacto".<sup>16</sup>

Como consecuencia de la IR periférica se acumulan en el hígado un exceso de ácidos grasos libres (AGL). Esta esteatosis torna el hígado vulnerable a los factores agresivos del segundo impacto, constituido por el estrés oxidativo y las citocinas proinflamatorias (TNF-alfa, TGF-beta, IL-6, IL-8), que provocan la evolución de la esteatosis a esteatohepatitis.

El diagnóstico de la EHNA requiere de la evaluación histopatológica ya que las determinaciones plasmáticas de rutina pueden ser normales aún en pacientes con cirrosis.<sup>17,18</sup>

Nosotros hipotizamos que la proteína transportadora del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGFBP-1), la globulina ligadora de hormonas sexuales (SHBG) y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), que son marcadores de insulinoresistencia, podrían también ser marcadores de la EHGNA.

La IGFBP-1 es un péptido de origen predominantemente hepático y la insulina es su más importante regulador. Niveles bajos de la IGFBP-1 se han asociado con insulinoresistencia, síndrome metabólico, obesidad y con varios factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.<sup>19,20</sup> La función principal de la IGFBP-1 es la de regular la biodisponibilidad del *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) circulante,<sup>21</sup> el cual está involucrado en el crecimiento, diferenciación y apoptosis celular.<sup>23</sup> Se ha sugerido que niveles bajos de la IGFBP-1 pueden ser un marcador de hiperinsulinemia en una subpoblación de mujeres obesas menopáusicas.<sup>23</sup> Por otro lado, en un estudio previo sobre mujeres con síndrome de ovario poliquístico nosotros hallamos que la insulinoresistencia se asociaba con bajos niveles séricos de la IGFBP-1, mientras que la administración de rosiglitazona, una droga insulinosensibilizadora, mejoraba la insulino-sensibilidad e incrementaba significativamente la IGFBP-1 sérica.<sup>24</sup>

La SHBG es una proteína circulante producida por el hígado que liga esteroides sexuales, principal-

mente testosterona y estradiol.<sup>25</sup> Varios autores mostraron una relación negativa entre la SHBG e insulina.<sup>26,27</sup> Se ha sugerido que niveles bajos de la SHBG podrían ser un marcador de hiperinsulinemia e insulino-resistencia.<sup>28</sup>

Finalmente, el PAI-1, principal inhibidor de la fibrinólisis, se asocia con el cuadro de IR y se ha considerado un factor de riesgo para la enfermedad coronaria.<sup>29</sup> Es producido por el tejido adiposo visceral humano y por hepatocitos en cultivo y se incrementa bajo la estimulación insulínica. Estos datos sugieren que el hígado podría estar involucrado en la regulación del PAI-1 circulante. Se ha observado que los niveles plasmáticos del PAI-1 están más fuertemente relacionados con la esteatosis hepática que con el tejido adiposo.<sup>30</sup>

El objetivo de este estudio fue evaluar la presencia de la EHGNA en pacientes con factores de riesgo para esta patología (obesidad, dislipidemia, síndrome metabólico y diabetes tipo 2) y determinar el papel del IGFBP-1, SHBG y PAI-1 como marcadores bioquímicos.

## Pacientes y métodos

### Sección de pacientes

Se seleccionó un total de 91 pacientes consecutivos, 81 mujeres y 10 hombres, con una edad promedio de  $39.8 \pm 13.8$  años (rango 18-65 años), de aquellos que consultaron para descartar enfermedades tiroideas en la División Endocrinología del Hospital Carlos G Durand de Buenos Aires. Se incluyeron aquellos pacientes con una o más de las siguientes condiciones: obesidad, dislipidemia, síndrome metabólico (SM) y/o diabetes tipo 2. El SM fue diagnosticado siguiendo los criterios del *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP: ATP III).<sup>31</sup>

Como criterios de exclusión se consideraron el consumo de alcohol mayor de 20 g por día, el uso de drogas ilícitas, enfermedades tiroideas u otra patología endocrinológica, presencia de otras etiologías de enfermedad hepática (hepatitis viral B, C o D, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, deficiencia de alfa 1-antitripsina), cirrosis descompensada, uso corriente de drogas que pueden afectar la función hepática, uso de contraceptivos orales, embarazo o lactancia, antecedente de enfermedad maligna, creatinina sérica > de 2 mg/dl, trastornos de la coagulación o infección por VIH.

El protocolo fue aprobado por los Comités de Docencia e Investigación y de Ética del hospital y todos los pacientes firmaron un consentimiento antes de ser incluidos en el estudio.

### Métodos

El examen clínico incluyó una entrevista exhaustiva para excluir el consumo de alcohol, el uso de drogas o intervenciones quirúrgicas que pueden inducir hígado graso. La evaluación antropométrica incluyó determinación del peso, talla y circunferencia de cintura. Se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) usando la fórmula: peso (kg) / talla (m<sup>2</sup>). Se definió Sobrepeso con un IMC de 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> y Obesidad con IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. El límite para la circunferencia de cintura fue > 88 cm en mujeres y > 102 cm en hombres. Se tomaron muestras de sangre a las 8:00 hs después del ayuno nocturno. La glucosa sérica, triglicéridos, colesterol, HDL-colesterol, LDL-colesterol, ácido úrico, alanino amino transferasa (ALT) y aspartato amino transferasa (AST) se determinaron por métodos de laboratorios corrientes. La IGFBP-1 se determinó por ensayo inmunoradiométrico, SHBG e insulina por inmunoensayo electroquimioluminiscente, PAI-1 por ELISA (*Diagnostica Stago, France*). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron 5.2% y 6% para la IGFBP-1, 4.5% y 6.6% para la SHBG, 4% y 6.6% para insulina, y 7% y 8,9% para PAI-1, respectivamente. El índice de insulino-resistencia se calculó de acuerdo al índice HOMA (*Homeostasis Model Assessment method*)<sup>17</sup> como sigue: glucosa en ayunas en mmol/L x insulina en ayunas en  $\mu$ UI/ml/22.5. El límite para IR fue > 2.21.<sup>32</sup> El diagnóstico de hígado graso se realizó por ecografía, usando el criterio estándar.<sup>33</sup> La ecografía hepática se efectuó en todos los sujetos por el mismo operador, quien desconocía los datos de laboratorio. La esteatosis hepática se evaluó semicuantitativamente con una escala de 0 a 3: siendo 0, ausente; 1, leve; 2, moderada; y 3, severa. La esteatosis se estableció en grados basado en anormalidad intensa, altos niveles de ecos desde el parénquima hepático, la diferencia de amplitud de ecos entre hígado y riñón, la penetración de eco dentro de la porción profunda del hígado y la claridad de las estructuras de los vasos sanguíneos hepáticos.<sup>34</sup> Las biopsias hepáticas se realizaron en 31 sujetos, quienes tenían esteatosis ecográfica y niveles persistentemente elevados de ALT. El límite para ALT se basó en el límite máximo

normal para nuestro laboratorio (ALT elevada: > 31 U/L). Las biopsias se obtuvieron usando una aguja 1.6 G Hepafix. Una muestra hepática de 15mm con al menos 8 tractos portales fue considerada adecuada para la evaluación. Todas las muestras biopsicas se categorizaron por un patólogo especialista en hígado de acuerdo con el *score* de Brunt según el grado necroinflamatorio y el estadio de fibrosis.<sup>35</sup> La actividad necroinflamatoria (que evalúa el grado de esteatosis, la balonización celular, la inflamación portal y la inflamación acinar) fue dividida en grados en una escala de 3 puntos: grado 1, leve; grado 2, moderada; y grado 3, severa. El patrón de fibrosis se estableció en una escala de 4 puntos: estadio 0, sin fibrosis; estadio 1, fibrosis en zona 3; estadio 2, fibrosis en zona 3 y fibrosis periportal; estadio 3, puentes de fibrosis; y estadio 4, cirrosis. La presencia de fibrosis (grado 1 o más), o grado 2-3 de actividad necroinflamatoria en caso sin fibrosis, representó el mínimo criterio histológico usado para definir la esteatohepatitis no alcohólica.

#### Análisis estadístico

Los datos se presentan como media  $\pm$  desvío estándar ( $X \pm DE$ ). Las comparaciones estadísticas entre grupos se efectuaron utilizando ANOVA y test de t para muestras pareadas y no pareadas con corrección de Bonferroni. Se aplicó la correlación de Pearson para evaluar las relaciones entre variables. Se usó un análisis lineal multivariado para evaluar relaciones entre múltiples variables simultáneamente. Se estableció un nivel de significación estadística de  $p < 0.05$ . Los cálculos estadísticos se realizaron mediante el programa estadístico de computación SPSS 11.1. para *Windows*.

#### Resultados

Las características antropométricas y metabólicas de los 91 individuos estudiados se presentan en la Tabla 1. Los pacientes fueron predominantemente de mediana edad y la mayoría de sexo femenino (81 F / 10 V). Las características del síndrome metabólico fueron similares y salvo en cuatro casos, todos presentaron sobrepeso u obesidad. La EHGNA se presentó en 65 de los 91 pacientes (71,4 %). La concentración sérica de ALT estuvo encima del límite superior normal de nuestro laboratorio en el 60.3% de los pacientes con EHGNA. Treinta y un sujetos con persistente elevación de ALT y esteatosis por ecografía aceptaron efectuar una biopsia hepática

ca y en todos ellos se diagnosticó la EHNA. Veinticinco pacientes tuvieron grados diferentes de fibrosis.

**Tabla 1.** Características demográficas y metabólicas de los 91 individuos estudiados.

	Rango	Media $\pm$ DE
Edad (año)	18 - 65	39.8 $\pm$ 13.8
Sexo	81 Mujeres /10 Varones	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	19.8 - 48.8	34.2 $\pm$ 6.2
Circunferencia cintura (cm)	65 - 144	101.6 $\pm$ 12.7
ALT (U/L)	7 - 286	46.7 $\pm$ 45
Colesterol (mg/dL)	101 - 433	209.4 $\pm$ 53.1
HDL-colesterol (mg/dL)	15 - 81	44.1 $\pm$ 12
LDL-colesterol (mg/dL)	53 - 341	135.4 $\pm$ 45.2
Triglicéridos (mg/dL)	25 - 654	151.7 $\pm$ 105.3
Glucosa (mg/dL)	70 - 154	96.7 $\pm$ 15
Insulina (mU/L)	1.9 - 67.4	17.7 $\pm$ 12.2
HOMA	0.44 - 17	4.3 $\pm$ 3.2
IGFBP-1 (mg/L)	0.6 - 72	18.7 $\pm$ 16.8
SHBG (ng/ml)	10 - 200	29.8 $\pm$ 23.4
PAI-1 (ng/ml)	4.2 - 47	22.1 $\pm$ 10.6

Cuando los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo con la presencia o no de la EHGNA, los individuos que tenían hígado graso tuvieron mayor circunferencia de cintura y mayores niveles plasmáticos de triglicéridos, insulina e índice HOMA, mientras que la concentración de la IGFBP-1 fue menor, comparada con aquellos sin esteatosis (Tabla 2).

El grado de esteatosis hepática correlacionó positivamente con la circunferencia de cintura, triglicéridos, insulina y HOMA ( $p < 0,003$ ;  $p < 0,003$ ;  $p < 0,002$  y  $p < 0,001$ , respectivamente) y negativamente con HDL-colesterol de la IGFBP-1 ( $p < 0,025$  y  $p < 0,018$ , respectivamente). Asimismo, por análisis de regresión logística múltiple las mismas variables mostraron ser factores independientes asociados a la EHGNA (Tabla 3).

De acuerdo a un estudio previo, consideramos como valor normal del IGFBP-1  $> 19 \mu\text{g/L}$ .<sup>36</sup> El 71,4% de los individuos con esteatosis ecográfica

presentó niveles de la IGFBP-1  $<19 \mu\text{g/L}$  vs el 61,5% de aquellos con ecografía normal ( $p$  0,43, NS). Esto representa una sensibilidad del 25% (IC 95%:15-38%) y una especificidad del 65% (IC 95%:44-81%).

**Tabla 2.** Características clínicas y de laboratorio de los pacientes separados según presencia o ausencia de esteatosis por ecografía.

	Hígado normal (por ecografía) (n: 26)	Hígado con esteatosis (por ecografía) (n: 65)	P
IMC	33.1 ± 6.8	34.6 ± 6.1	NS
Circunferencia cintura (cm)	98.0 ± 12.0	104.4 ± 11.2	< 0.05
Colesterol (mg/dL)	204.5 ± 53.6	211.4 ± 53.2	NS
HDL-colesterol (mg/dL)	47.7 ± 12.1	42.6 ± 11.7	NS
LDL-colesterol (mg/dL)	128.5 ± 45.1	137.9 ± 45.3	NS
Triglicéridos (mg/dL)	107.2 ± 57.3	178.5 ± 111.1	< 0.003
Insulina (mU/L)	12.7 ± 6.2	19.8 ± 13.4	< 0.001
Glucosa (mg/dL)	92.3 ± 11.5	98.71 ± 16.0	NS
HOMA	2.89 ± 1.39	4.88 ± 3.59	< 0.008
IGFBP-1 (mg/L)	23.2 ± 21.6	14.7 ± 12.3	< 0.03
SHBG (ng/ml)	33.5 ± 20.0	28.5 ± 24.5	NS
PAI-1 (ng/ml)	19.8 ± 9.5	22.6 ± 11.0	NS

Datos expresados como media ± desvío estándar (X±DE) NS: no significativo

**Tabla 3.** Análisis de regresión logística múltiple de los factores clínicos y de laboratorio asociados a EHGNA.

Factor	F	P
Circunferencia cintura	5.411	< 0.023
IMC	1.662	NS
HDL – colesterol	5.132	< 0.020
Triglicéridos	7.532	< 0.007
Insulina	7.672	< 0.007
HOMA	9.331	< 0.003
IGFBP-1	4.141	< 0.039
SHBG	0.150	NS
PAI-1	0.789	NS

NS: no significativo

Con respecto a la insulina, nuestro valor de corte normal fue  $< 11,8 \text{ mU/L}$ . El 80% de los individuos con esteatosis ecográfica presentó niveles elevados de Insulina vs el 50% de aquellos con ecografía normal ( $p < 0,009$ ) con un OR: 4,000 que confiere una sensibilidad del 50% (IC 95%: 29-70%) y una especificidad del 80% (IC 95%: 68-89%).

El subgrupo de pacientes biopsiados presentó niveles bajos de la IGFBP-1 en el 70,96% de los casos e hiperinsulinemia también en el 70,96%.

## Discusión

La EHGNA es un problema global que ha alcanzado proporciones epidémicas en el mundo occidental. En nuestro estudio encontramos una prevalencia de 71,4% de la EHGNA en individuos con factores de riesgo, la mayoría de los cuales eran mujeres con sobrepeso u obesidad debido a que la población femenina es quien mayormente consulta en servicios de endocrinología. Nuestros resultados coinciden con otros reportes en los que hallaron 70-95% de esteatosis en relación con la obesidad.<sup>7,8</sup>

La esteatosis hepática fue diagnosticada por ecografía, y solo aquellos pacientes con ALT persistentemente elevada fueron sometidos a biopsia hepática. La ecografía hepática ha demostrado tener una sensibilidad diagnóstica del 82-94% y una especificidad mayor del 82% para esteatosis,<sup>37,38</sup> pero no es posible diferenciarla de una esteatohepatitis y la presencia de fibrosis solo puede determinarse por biopsia. En el presente estudio, 31 de 65 pacientes con esteatosis ecográfica fueron evaluados con biopsia hepática y en todos ellos se confirmaron diferentes grados de esteatohepatitis. En nuestro estudio, 60,3% de los individuos con EHGNA tenían ALT por encima del límite superior normal. Bedogni y col, mostraron que un nivel elevado de ALT no diferencia la EHGNA de un hígado normal o de una esteatohepatitis alcohólica, indicando que la ALT no es un predictor independiente de la EHGNA.<sup>1</sup> Por otra parte, Mofrad y col, reportaron que los niveles de ALT pueden ser completamente normales en pacientes con grado avanzado de esteatohepatitis o aún con cirrosis y que la concentración de ALT no se correlacionaba con la extensión de daño hepático.<sup>39</sup> Recientemente publicamos una carta al lector donde planteamos, de acuerdo a lo expuesto, la necesidad de redefinir los valores normales de enzimas hepáticas.<sup>40</sup> Es necesario entonces, contar con marcadores sensibles y específicos para

examinar a aquellos individuos con riesgo elevado antes de someterlos a una biopsia hepática. Nuestra hipótesis fue que sustancias íntimamente relacionadas con la insulinoresistencia como la IGFBP-1, la SHBG y el PAI-1 podrían ser marcadores serológicos de la EHGNA, teniendo en cuenta que la IR es considerada el principal factor en su desarrollo.

La insulina es un regulador importante de la producción de la SHBG en el hígado.<sup>41</sup> Lindstedt y col, reportaron que niveles plasmáticos bajos de la SHBG predicen el desarrollo de diabetes y encontraron una correlación significativa negativa entre la insulina plasmática de ayuno y la SHBG.<sup>25</sup> Nestler sugirió que niveles plasmáticos bajos de la SHBG pueden ser un marcador de insulinoresistencia.<sup>28</sup> El PAI-1 es uno de los principales inhibidores fisiológicos de la fibrinólisis. Y su concentración plasmática está incrementada en condiciones caracterizadas por aumento de grasa visceral, hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia.<sup>42</sup> Sus concentraciones también están elevadas, independientemente de la obesidad, en los hombres con esteatosis hepática.<sup>43</sup> Alessi y col, reportaron que los niveles plasmáticos del PAI-1 están más íntimamente relacionados con la acumulación de grasa y la expresión del PAI-1 en el hígado que en el tejido adiposo.<sup>30</sup> Aunque la SHBG y el PAI-1 tienen una íntima relación con la insulinoresistencia, nuestros resultados indican que ellos no mostraron ser indicadores exactos de EHGNA.

La IGFBP-1 es producida en el hígado y es inhibida por la insulina.<sup>44</sup> Los niveles séricos de la IGFBP-1 están anormalmente bajos en la obesidad y en las condiciones hiperinsulinémicas, y están inversamente relacionados con las concentración de insulina.<sup>22,45</sup> El presente estudio muestra que los pacientes con EHGNA diagnosticada por ecografía tenían niveles plasmáticos significativamente más altos de insulina y triglicéridos, índice HOMA y circunferencia de cintura más elevada que el grupo sin EHGNA, mientras que los niveles séricos del IGFBP-1 estaban significativamente más bajos. Similarmente, en análisis de regresión logística múltiple, el nivel disminuido del IGFBP-1 independientemente predijo EHGNA luego del ajuste por circunferencia de cintura, IMC, insulina e índice HOMA. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que observa la relación entre el IGFBP-1 y la EHGNA.

Se ha descrito que niveles elevados de mRNA del IGFBP-1 se expresan en la zona perivenosa menos aeróbica del hígado y la influencia de la hipoxia en

la biosíntesis del IGFBP-1 fue estudiada en cultivos primarios de hepatocitos de rata. La respuesta a la hipoxia parece comprometer especies reactivas de oxígeno, porque el tratamiento con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> resulta en una disminución dosis-dependiente de mRNA del IGFBP-1 bajo pO<sub>2</sub> venosa, mientras que la expresión de mRNA del IGFBP-1 bajo pO<sub>2</sub> arterial no fue afectada.<sup>46</sup> El estrés oxidativo juega un papel importante en la patogénesis de la EHGNA y las especies reactivas del oxígeno están sobrecargadas en el hígado con esteatosis. Además, el estrés oxidativo exagera la sensibilidad a la insulina en los hepatocitos. Por lo tanto, la retroalimentación del estrés oxidativo, insulina y esteatosis jugaría un significativo papel en el desarrollo de esta patología.<sup>47</sup> Entonces, es posible hipotetizar que en el hígado grasa no alcohólico el incremento de estrés oxidativo y las especies reactivas del oxígeno inducirían cambios en la expresión de genes del IGFBP-1.

En conclusión, encontramos una alta prevalencia de la EHGNA en pacientes con factores de riesgo metabólico, la mayoría con sobrepeso u obesidad. La SHBG y el PAI-1, aunque están íntimamente relacionados con la insulinoresistencia, no mostraron ser un marcador bioquímico de EHGNA.

Aunque hallamos correlación negativa entre los niveles del IGFBP-1 y la EHGNA, teniendo en cuenta su baja sensibilidad y especificidad, consideramos que la concentración de insulina y triglicéridos, el índice HOMA y la circunferencia de cintura son aún los marcadores más accesibles y no-invasivos de EHGNA.

## Referencias

1. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence and risks factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos Nutrition and Liver Study. *Hepatology* 2005;42:44-52.
2. Angelico F, Del Ben M, Conti S, Francioso S, Feole K, Fiorello S, Cavallo MG, Zalunardo B, Lirussi F, Alessandrini F. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1578-1582.
3. Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, Schenker S. Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millennium. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2714-2724.
4. Bloomgarden ZT. Second world congress on the insulin resistance syndrome. Insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2005;28:1518-1523.
5. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003;37:1202-1219.

6. Bedogni G, Bellentani S. Fatty liver: how frequent is it and why? *Ann Hepatol* 2004;3:63-65.
7. Wanless IR, Lentz J. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;12:1106-1110.
8. Falck-Ytter Y, Younossi Z, Marchesini G, McCullough A. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21:17-26.
9. Dixon JB, Bhathal P, O'Brien P. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
10. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117-1123.
11. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M & George J. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-379.
12. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo W, Contos M, Sterling R, Luketic V, Shiffman M, Clore J I. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183-1192.
13. Chodhury J, Sanyal AJ. Insulin resistance in NASH. *Front Biosci* 2005;10:1520-1533.
14. Rector RS, Thyfault JP, Wei Y, Ibdah JA. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol* 2008;14:185-192.
15. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G & Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-1850.
16. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114:842-845.
17. Clinical Practice Committee AGA. AGA medical position statement: evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2003;123:1364-1366.
18. Gaidos JK, Hillner BE, Sanyal AJ. A decision analysis study of the value of a liver biopsy in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2008;28:650-658.
19. Gibson JM, Westwood M, Young RJ, White A. Reduced insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) levels correlate with increased cardiovascular risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:860-863.
20. Harrela M, Koistinen R, Tuomilehto J, Nissinen A, Seppala M. Low serum insulin-like growth factor-binding protein-1 is associated with an unfavourable cardiovascular risk profile in elderly men. *Ann Intern Med* 2000;32:424-428.
21. Underwood LE, Thissen JP, Lemozy S, Ketelslegers JM, Clemmons DR. Hormonal and nutritional regulation of IGF-I and its binding proteins. *Horm Res* 1994;42:145-151.
22. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1472-1489.
23. Mogul H, Marshal M, Frey M, Burke H, Wynn P, Wilker S, Southern AL, Gambert SR. Insulin like growth factor-binding protein-1 as a marker for hyperinsulinemia in obese menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4492-4495.
24. Belli SH, Graffigna MN, Oneto A, Otero P, Schurman L, Levalle O. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, growth factors, and reproductive disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:624-629.
25. Lindstedt G, Lundberg PA, L Lapidus L, Lundgren H, Bengtsson C, Bjorntorp P. Low sex-hormone-binding globulin concentration as independent risk factor for development of NIDDM. 12-yr follow-up of population study of women in Gothenburg, Sweden. *Diabetes* 1991;40:123-128.
26. Preziosi P, Barrett-Connor E, Papoz L, Roger M, Saint-Paul M, Nahoul K, Simon D. Interrelation between plasma sex hormone-binding globulin and plasma insulin in healthy adult women: the Telecom study. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76: 283-287.
27. Simon D, Charles M, Nahoul K, Orssaud G, Kremsk, J, Hully V, Joubert E, Papoz L, Eschwege E. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:682-685.
28. Nestler JE. Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:273-274.
29. Alessi MC, Juhan-Vague I. Contribution of PAI-1 in cardiovascular pathology. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004;97:673-678.
30. Alessi MC, Bastelica D, Mavri A, Morange P, Berthet B, Grino M, Juhan-Vague I. Plasma PAI-1 Levels Are More Strongly Related to Liver Steatosis Than to Adipose Tissue Accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1262-1268.
31. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;285:2486-2497.
32. Graffigna MN, Litwak L, Abdala M, Akel ME, Aranda C, Gutt S, Levalle O, Marcial Toro J, Migliano M, Pérez de la Puente M, Pombo F, Rodríguez M, Scaliter H, Tarruella M, Yuma M, Cavallero E. Determinación del índice HOMA en sujetos presuntamente sanos. Estudio epidemiológico multicéntrico (resultados preliminares). *Rev Arg Endocrinol Metab* 2005;42:12-19.
33. Sanyal A. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-1725.
34. Osawa H, Mori Y. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. *J Clin Ultrasound* 1996;24:25-29.
35. Brunt E, Janney C, Di Bisceglie A, Neuschwander-Tetri B, Bacon B. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2467-2474.

36. Belli SH, Graffigna MN, Oneto A. IGFBP-1: marcador precoz de insulinorresistencia en mujeres obesas Postmenopáusicas. *RAEM* 2001;191-197.
37. Yajima Y, Ohta K, Narui T, Abe R, Suzuki H, Ohtsuki M. Ultrasonographical diagnosis of fatty liver: significance of the liver-kidney contrast. *Tohoku J Exp Med* 1983;139: 43-50.
38. Mathiesen UL, Franzen LE, Aselius H, Resjo M, Jacobsson L, Foberg U, Fryden A, Bodemar G. Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of fibrosis in asymptomatic patients with mild/moderate abnormalities of liver transaminases. *Dig Liver Dis* 2002;34: 516-522.
39. Mofrad P, Contos M, Haque M, Sargeant C, Fisher R, Luketic V, Sterling RK, Shiffman ML, Stravitz RT, Sanyal AJ. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37:1286-1292.
40. Perés Wingeyer SD, de Larrañaga G, Belli S, Graffigna MN, Fainboim H. The range of normal values of liver enzymes in the era of metabolic syndrome: the need for a redefinition. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:589-591.
41. Haffner S, Katz M, Dunn J. Increased upper body and overall adiposity is associated with decreased sex hormone binding globulin in postmenopausal women. *Int J Obes* 1991; 15:471-478.
42. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Increased plasma plasminógeno activator inhibitor 1 levels: a possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetología* 1991;34:457-462.
43. Cigolini M, Targher G, Agostino G, Tonolo M, Muggeo M, De Sandre G. Liver steatosis and its relation to plasma haemostatic factors in apparently healthy men: role of the metabolic syndrome. *Thromb Haemost* 1996;76:69-73.
44. Suikkari AM, Koivisto VA, Rutanen EM, Yki-Jarvinen H, Karonen SL, Seppala M. Insulin regulates the serum levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:266-272.
45. Lee PD, Giudice LC, Conover CA, Powell DR. Insulin-like growth factor binding protein-1: recent findings and new directions. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Exp Biol Med* 1997; 216:319-357.
46. Scharf JG, Unterman TG, Kietzmann T. Oxygen-dependent modulation of insulin-like growth factor binding protein biosynthesis in primary cultures of rats hepatocytes. *Endocrinology* 2005;146:5433-5443.
47. Mitsuyoshi H, Ytoh Y, Okanoue R. Rol of oxidative stress in non-alcoholic steatohepatitis. *Nippon Rinsho* 2006; 64:1077-1082.