Monograph

Relación de la Aptitud Cardiorrespiratoria con el Incremento en las Enzimas Hepáticas y la Grasa Hepática en Pacientes Japoneses con Intolerancia a la Glucosa y Diabetes Mellitus Tipo 2

Mayumi Nagano¹, Haruka Sasaki² y Shuzo Kumagai^{2,3}

¹Department of Clinical Psychology, Kyoto Bunkyo University, Kyoto, Japan.

²Institute of Health Science, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

³Graduate School of Human-Environment Studies, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

RESUMEN

Hasta ahora ningún estudio ha determinado si un nivel favorable de aptitud cardiorrespiratoria (CF) contribuye a un riesgo menor de tener enzimas hepáticas elevadas y un alto grado de grasa hepática en pacientes que tienen varios riesgos metabólicos. El presente estudio investigó la asociación entre el consumo de oxígeno máximo (VO_2 máx) y la prevalencia de enzimas hepáticas elevadas y grasa hepática elevada, a la hora de considerar dichos factores como obesidad abdominal, hiperinsulinemia y los demás riesgos metabólicos. El estudio inscribió pacientes japoneses recientemente diagnosticados ($n = 84$; 52 hombres y 32 mujeres; 25-69 años de edad) con intolerancia a la glucosa (IGT) y diabetes mellitus tipo 2 (DM Tipo II) que no recibieron ningún tipo de intervención ni terapia farmacológica. A los sujetos se los dividió en 3 grupos, según la distribución del VO_2 máx para cada sexo. Los índices de probabilidades (ORs) para la prevalencia de aspartato y alanina aminotransferasa (AST y ALT) elevados y un alto grado de grasa hepática ajustados para la edad, el sexo, el tipo de enfermedad, el consumo diario de etanol y el consumo habitual de tabaco fueron significativamente más bajos en los grupos de CF moderada y alta en comparación con el grupo de CF baja. Además, se mantuvo un OR para el AST en el grupo de CF moderada y alta después de ajustarse para la obesidad abdominal y/o hiperinsulinemia. Los ORs significativos para la prevalencia de ALT elevada y un alto grado de grasa hepática disminuyeron después de ajustarse para la obesidad abdominal y/o hiperinsulinemia. No se reconoció ningún OR significativo para la prevalencia de gamma-glutamil transferasa (GGT) elevada en ninguno de los modelos logísticos. Estos resultados indicaron que la CF se asociaba de manera negativa e independiente a la prevalencia de AST elevado incluso en pacientes diabéticos japoneses que tenían varios riesgos metabólicos. Se concluye que el nivel de AST podría ser de utilidad como un indicador simple que refleja la inactividad física en dichos sujetos.

Palabras Clave: aptitud física cardiorrespiratoria, enzima hepática, hígado graso no alcohólico, resistencia a la insulina, obesidad abdominal

INTRODUCCION

Las enzimas hepáticas son los principales indicadores para el diagnóstico de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (HGNA), que se advierte como uno de los fenotipos del síndrome metabólico (André et al., 2007). Además, las enzimas hepáticas elevadas se han destacado como un indicador del síndrome metabólico, la diabetes mellitus tipo 2 (DM Tipo II) y la enfermedad cardiovascular (André et al., 2006; Cho et al., 2007; Doi et al., 2007; Monami et al., 2008; Nakanishi et al., 2004; Rector et al., 2008; Sattar et al., 2004). Por lo tanto, las enzimas hepáticas podrían ser un indicador general que refleja la patología de estas enfermedades.

Por otro lado, la aptitud cardiorrespiratoria (CF), que es un indicador directo de la actividad física, cumple la función de evitar el inicio de la DM Tipo II, el síndrome metabólico, las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad (LaMonte et al., 2005; Lakka et al., 2002; Sawada et al., 2003; Sui et al., 2007; Lyerly et al., 2009). Además, estudios recientes de diseño transversal reportaron una asociación inversa entre la CF y la HGNA (Church et al., 2006; Lawlor et al., 2005; Nguyen-Duy et al., 2003; Perseghin et al., 2007). Por tanto, es natural esperar que un nivel favorable de CF pueda relacionarse no sólo con una prevalencia baja de HGNA, sino también con los niveles elevados de las enzimas hepáticas.

Un estudio reciente (Messier et al., 2010) ha demostrado que las mujeres metabólicamente sanas, aunque obesas, que se encontraban en el cuartil superior de los valores de sensibilidad a la insulina tuvieron concentraciones de ALT, AST y GGT significativamente más bajas, como también un índice menor de hígado graso en comparación con los individuos de los 3 cuartiles inferiores. No obstante, este estudio no ha evaluado ni la actividad física ni la CF. Una encuesta llevada a cabo en adultos de 17 años de edad o mayores en los Estados Unidos (n = 15676) (Clark et al., 2003) reportó una inexplicable elevación de aminotransferasas, que estaba asociada de manera significativa a mayores índice de masa corporal, circunferencia de cintura, niveles de triglicéridos, insulina en ayunas, y HDL más bajo. Se sabe que estos indicadores están fuertemente influenciados por la actividad física; sin embargo, en ese informe no se realizó ninguna descripción con respecto al estilo de vida. Además, la mayoría de esos estudios se realizan con poblaciones normales, y ningún estudio ha investigado aún el impacto del consumo de oxígeno máximo sobre la grasa hepática y las enzimas hepáticas, mientras que tienen en cuenta otros riesgos metabólicos en sujetos específicos que tienen varias anomalías metabólicas.

Por lo tanto, el presente estudio ha investigado si la prevalencia del alto grado de grasa hepática y enzimas hepáticas elevadas podría asociarse con el nivel de CF baja en pacientes recientemente diagnosticados con intolerancia a la glucosa (IGT) y DM Tipo II con varios riesgos metabólicos, pero que no consumen cantidades excesivas de alcohol.

MÉTODOS

Participantes

En el presente estudio participaron ciento cincuenta y siete pacientes externos (114 hombres y 43 mujeres, de 25 a 81 años de edad) recientemente diagnosticados con IGT y DM tipo II, según una prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 gr. (75g OGTT). El estado patológico se clasificó según el criterio de diagnóstico del Comité de la Sociedad Diabética Japonesa (Kuzuya et al., 2002). Aunque pasaron de 2-24 meses desde el momento en que se advirtió que los pacientes tenían un nivel de glucosa en sangre elevado en un control médico grupal, ninguno de los participantes recibió una terapia farmacológica ni intervención hasta el diagnóstico.

Los pacientes respondieron un cuestionario para evaluar los hábitos actuales de consumo de alcohol y tabaco. Se evaluó el tipo, la cantidad y la frecuencia del consumo de alcohol, a partir de lo cual se calculó el consumo total de alcohol y se convirtió en el consumo diario de etanol. Se excluyeron del análisis a sesenta y cinco sujetos, cuyo consumo diario de etanol era mayor a 20gr. en los hombres y 10gr. en las mujeres (Hashimoto, 2004). Además, también se excluyeron todos los casos a los que les faltaran datos necesarios para un análisis (n = 8). Por último, para el análisis del presente estudio se utilizaron los datos de 84 pacientes (52 hombres y 32 mujeres, de 25 a 69 años de edad). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado y el Comité de Ética del Instituto de Ciencias de la Salud de la universidad de Kyushu aprobó el estudio.

Medición Antropométrica y Protocolo para la Tomografía Computada

El IMC se calculó como el peso (kilogramos) dividido por la altura (metros) al cuadrado. La circunferencia de la cintura se midió al nivel del ombligo. Las áreas grasas viscerales (VFA) y subcutáneas (SFA) se evaluaron mediante una tomografía computada (TC; VIGOR LAU DATOR, Toshiba, Japón). A los sujetos se los evaluó después de una noche de ayuno y en

posición supina. El escaneo se llevó a cabo utilizando los marcos de evaluación clínica habituales, i.e., 120 kV y 200 mA, un marco de visión de 400mm, un grosor de 5mm y un tiempo de escaneo de 2 seg. Los especialistas clínicos determinaron las regiones de interés mediante el registro de un perfil del tejido adiposo en la imagen de TC al nivel del ombligo. Todas las áreas grasas abdominales y viscerales se computarizaron de manera automática según los píxeles para el rango de atenuación de rayos X de estas áreas (Tokunaga et al., 1983). Los valores de SFA derivaron de la resta de las VFA del total del área grasa abdominal. Además, la deposición de la grasa hepática se evaluó utilizando una imagen de TC incluyendo el hígado y el bazo provenientes del nivel de la duodécima vértebra torácica hasta el nivel de la segunda vértebra lumbar. Especialistas clínicos en diagnóstico por imágenes llevaron a cabo el análisis de los valores promedio de atenuación de la TC derivados para el hígado y el bazo. El índice del valor de atenuación del hígado/bazo (índice L/S) se definió como el índice de grasa hepática (Church et al., 2006).

Medición de los Datos Clínicos

Después de una noche de ayuno, de al menos 9 horas, se tomaron muestras de sangre de la vena antecubital para el análisis debajo, se utilizaron tubos de muestreo EDTA 2K-NaF y simples. A las muestras de sangre obtenidas de los sujetos se les realizó un OGGT de 75g. a 30, 60, 120, y 180 minutos. Las concentraciones de insulina en ayunas y glucosa en sangre en ayunas se midieron utilizando un radioinmunoensayo y un método enzimático, respectivamente. Los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y *gamma-glutamil transferasa (GGT)* se determinaron como indicadores de la función hepática, utilizando un método recomendado por la Sociedad Japonesa de Química Clínica para determinar las cantidades catalíticas de enzimas. En los sujetos cuyos AST y/o ALT fueron superiores a 100 IU/L se realizaron pruebas para el virus de hepatitis B o C y otras enfermedades hepáticas. Los niveles de triglicéridos en ayunas, el colesterol total y las lipoproteínas de alta densidad se analizaron utilizando el método enzimático. Las presiones sanguíneas sistólica (SBP) y diastólica (DBP) en el descanso se determinaron 3 veces después de un período de descanso de 30 minutos utilizando un *esfigmomanómetro*, con los valores más bajos utilizados como la presión sanguínea en el descanso. A los sujetos recientemente diagnosticados con IGT o DM tipo II se les ordenó que se sometieran a una evaluación antropométrica y a un test de aptitud física dentro de las 2 a 3 semanas posteriores a los tests de diagnóstico.

Criterio para las Anormalidades de los Parámetros

La definición de enzimas hepáticas elevadas se basó en una declaración del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar Social de Japón, 2007. Los criterios anormales para cada enzima fueron los siguientes; AST elevado: $AST > 30U/L$, ALT elevada: $ALT > 30U/L$, y GGT elevada: $GGT > 50U/L$. Además, se consideró que un paciente con un índice L/S menor a 0.9, que es un valor límite habitualmente adoptado en las instituciones médicas domésticas (Hashimoto, 2006), tenía grasa hepática elevada.

A los pacientes cuyos niveles de VFA eran mayores a 100 cm^2 se los definía como que tenían grasa visceral en exceso (Comité Examinador de los Criterios para la "Enfermedad de la Obesidad" en Japón, 2002). El equivalente de insulina en ayunas se determinó en $7\mu U/mL$, un valor de percentilo 75 de insulina en ayunas en hombres trabajadores japoneses (Tamakoshi et al., 2003), como criterio básico para la hiperinsulinemia en este estudio.

Evaluación de la Aptitud Cardiorrespiratoria

Un examinador capacitado llevó a cabo las pruebas de ejercicios graduados utilizando un cicloergómetro (Monark, Stockholm, Suecia) para evaluar la CF. Durante la prueba se monitoreó y se registró la frecuencia cardíaca, el electrocardiograma y la presión sanguínea. La intensidad del ejercicio se incrementó 3 o 4 veces cada 4 minutos hasta que la frecuencia cardíaca alcanzó el 70% del máximo o más. El consumo de oxígeno máximo ($VO_{2\text{máx}}$), que se consideró como un indicador de la CF, se determinó según el nomograma de Astrand & Rhyming (1954), una modalidad que en general se utiliza para predecir el $VO_{2\text{máx}}$.

Las distribuciones de $VO_{2\text{máx}}$ se dividieron en terciles en cada sexo. Los detalles con respecto al rango de cada grupo fueron los siguientes; el tercil más bajo (grupo de CF baja): $VO_{2\text{máx}} \leq 31.8\text{ml/kg/min}$ en los hombres y $VO_{2\text{máx}} \leq 26.2$ en las mujeres; el tercil intermedio (grupo de CF moderada): $31.8 < VO_{2\text{máx}} \leq 35.6$ en los hombres y $26.2 < VO_{2\text{máx}} \leq 30.2$ en las mujeres; y el tercil más alto (grupo de CF alta): $VO_{2\text{máx}} > 35.6$ en los hombres y $VO_{2\text{máx}} > 30.2$ en las mujeres.

Análisis Estadísticos

Se llevó a cabo un análisis de varianza (ANOVA) para comparar las variables continuas de los sujetos clasificados por nivel de CF. Los TG, la glucosa e insulina en ayunas, el AST, la ALT y la GGT tuvieron una distribución antisimétrica y, por lo tanto, se analizaron después de la transformación de los registros. Se analizó una comparación de las variables categóricas utilizando el análisis de ji cuadrado. Los índices de probabilidades (ORs) y el intervalo de 95% de confianza (95% CI) para la prevalencia de cualquier anomalía en cada grupo se calcularon utilizando 4 modelos de regresión logística. Primero,

se calcularon los ORs ajustados para la edad, el sexo, el tipo de enfermedad, el consumo diario de etanol, y el consumo de tabaco como los factores básicos de confusión para la prevalencia de estas anormalidades (Modelo 1). Después del análisis utilizando el Modelo 1, los ORs se ajustaron para la obesidad abdominal o la hiperinsulinemia (Modelos 2 y 3), por último, se agregaron los ajustes para ambos, obesidad abdominal e hiperinsulinemia (Modelo 4). Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando el programa SPSS versión 14.0 (SPSS Japón Inc.). La significancia estadística se estableció en un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Características de los Sujetos Dividas por el Nivel de CF

En la Tabla 1 se indican las características de todos los sujetos y aquellos clasificados por los niveles de CF. Se observó que la distribución del VO_2 máx de los sujetos varió ligeramente a un nivel inferior y todo el rango fue más estrecho que el de la población japonesa en buen estado de salud.

El valor promedio de las VFA de todos los sujetos ($160.4 \pm 63.2\text{cm}^2$) fue sustancialmente más elevado que el criterio japonés para la obesidad abdominal ($\geq 100\text{cm}^2$). El valor promedio del nivel de insulina en ayunas ($7.4 \pm 4.7\mu\text{U/ml}$) fue tan elevado como el valor promedio del cuartil más elevado en hombres trabajadores japoneses (Tamakoshi et al., 2003). La prevalencia del AST, la ALT y la GGT elevados en todos los sujetos fue del 23, 49 y 31%, respectivamente. Los sujetos que tienen AST elevado representaron el 48, 14 y 7% en los grupos de CF alta, moderada y baja, respectivamente. La ALT elevada en cada grupo representó el 74, 41 y 32%; asimismo, la GGT representó el 37, 35 y 21%, respectivamente. Además, la prevalencia de grasa hepática elevada en todos los sujetos fue del 21%, y el 41, el 14 y el 11% en cada nivel de aptitud física, respectivamente. Los niveles de grosor abdominal y hepático, de insulina en ayunas, de AST y de ALT mostraron una disminución gradual de acuerdo al incremento del nivel de CF.

Análisis de la Prevalencia de Anormalidades en los Grupos Clasificados por el Nivel de CF

Como se indicó en la Tabla 2, los ORs para la prevalencia de AST elevado en los grupos de CF moderada y alta fueron significativamente bajos en todos los modelos en comparación con el grupo de CF baja; los ORs variaron de 0.06 a 0.14. Los ORs para una ALT elevada en los grupos de CF moderada y alta también fueron significativamente bajos en el modelo 1, que varió de 0.15 a 0.25. El Modelo 2 mostró un OR significativo para una ALT elevada en el grupo de CF alta. Sin embargo, los ORs significativos se atenuaron después de ajustarlos sólo para la hiperinsulinemia (modelo 3), y después de ajustarlos para ambos, obesidad abdominal e hiperinsulinemia (modelo 4). Los ORs para una GGT elevada no mostraron significancia en ningún grupo. Los ORs para una grasa hepática alta en el grupo de CF alta fueron significativamente bajos, en comparación con el grupo de CF baja (OR: 0.21) en el modelo 1; no obstante, los ORs en los otros modelos ajustados para obesidad abdominal y/o hiperinsulinemia no mostraron significancia en ninguno de los grupos.

DISCUSION

El principal hallazgo en el presente estudio fue que un nivel de CF favorable contribuyó a la atenuación del AST elevado, independientemente de la patología habitualmente observada en los sujetos diabéticos.

Variables Continuas	Nivel de aptitud física								
	Todos los sujetos (M=52, F=32)		Bajo (M=18, F=9)		Moderado (M=17, F=12)		Alto (M=17, F=11)		p
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	50.9	10.7	47.4	11.5	53.6	10.4	51.4	9.6	N.S.
IMC (kg/m ²)	25.1	4.1	27.7	4.4	24.8	3.2	22.9	3.2	< 0.001
Contorno de cintura (cm)	88.4	10.1	94.3	10.8	88.0	7.5	83.0	8.8	< 0.001
Consumo diario de etanol (g)	3.0	5.2	1.7	3.6	3.9	5.5	3.4	6.1	N.S.
DM tipo II (%)	60.0 (71.4)		20.0 (74.1)		21.0 (72.4)		19.0 (67.9)		
Consumo habitual de tabaco (%)	26.0 (31.0)		10.0 (37.0)		6.0 (20.1)		10.0 (35.7)		N.S.
Área grasa visceral (cm ²)	160.4	63.2	197.6	70.4	155.2	44.9	129.8	55.2	< 0.001
Área grasa subcutánea (cm ²)	172.1	86.0	202.1	104.1	165.7	78.6	149.8	66.7	N.S.
Índice L/S†	1.03	0.26	0.90	0.28	1.09	0.17	1.08	0.26	< 0.005
AST (U/L)	26.3	12.5	33.9	14.3	22.6	8.9	22.8	10.6	< 0.001
ALT (U/L)	38.8	31.0	57.6	39.3	29.3	17.3	30.5	25.3	< 0.001
GGT (U/L)	43.7	26.8	53.0	31.9	42.2	25.7	36.3	19.7	N.S.
VO ₂ máx (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	32.1	5.7	27.5	3.8	31.1	3.0	37.5	4.9	< 0.001
Colesterol total (mg/dL)	217.6	35.9	211.0	39.1	226.6	31.2	214.7	36.8	N.S.
Triglicéridos (mg/dL)	134.4	78.3	140.1	77.8	127.9	67.2	135.5	90.8	N.S.
HDL-C (mg/dL)	51.4	12.5	47.1	11.0	55.3	14.9	51.6	10.1	N.S.
Glucosa en ayunas (mg/dL)	136.1	33.5	136.3	41.8	140.9	32.8	131.0	24.3	N.S.
Insulina en ayunas (uU/mL)	7.4	4.7	10.3	5.8	6.3	3.3	5.6	3.3	< 0.001
Presión sanguínea sistólica (mmHg)	127	17	133	16	124	18	124	17	N.S.
Presión sanguínea diastólica (mmHg)	80	11	84	11	79	11	76	9	<0 .05

Tabla 1. Comparación de las características de los sujetos clasificados por nivel de aptitud. En el texto se indican las abreviaturas. Los datos están expresados como medias ± DE o cantidad de pacientes. El porcentaje en cada grupo figura entre paréntesis. Para el análisis estadístico se realizan tests de ANOVA de una vía o Ji Cuadrado. NS: no significativo.

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3			Modelo 4		
	OR	CI 95%	p									
AST elevado												
CF moderada	0.11	0.02-0.55	0.007	0.12	0.02-0.58	0.009	0.13	0.02-0.78	0.025	0.14	0.02-0.85	0.033
CF alta	0.06	0.01-0.36	0.002	0.06	0.01-0.42	0.004	0.07	0.01-0.49	0.008	0.07	0.01-0.58	0.013
AST elevada												
CF moderada	0.25	0.06-0.94	0.041	0.28	0.07-1.07	0.063	0.48	0.11-2.02	0.314	0.52	0.12-2.29	0.390
CF alta	0.15	0.04-0.58	0.006	0.20	0.05-0.83	0.027	0.29	0.07-1.25	0.096	0.39	0.09-1.79	0.226
GGT elevada												
CF moderada	0.99	0.28-3.47	0.981	1.08	0.31-3.81	0.906	1.15	0.29-4.65	0.842	1.30	0.32-5.25	0.714
CF alta	0.52	0.14-1.90	0.320	0.66	0.17-2.53	0.545	0.60	0.14-2.52	0.488	0.78	0.18-3.37	0.740
Grasa hepática alta												
CF moderada	0.35	0.08-1.49	0.155	0.37	0.09-1.63	0.191	1.04	0.18-5.86	0.963	1.06	0.19-5.92	0.950
CF alta	0.21	0.05-0.99	0.048	0.28	0.06-1.33	0.109	0.62	0.10-3.63	0.592	0.77	0.12-4.77	0.778

Tabla 2. Índices de probabilidades para las enzimas hepáticas elevadas y NAFL en los grupos clasificados por nivel de aptitud física (n = 84). Estos índices de probabilidades se refieren a los del grupo de CF baja. En el texto se indican las abreviaturas. ^aajustados para la edad, el sexo, el tipo de enfermedad, el consumo diario de etanol, y el consumo de tabaco habitual. ^bAgregados ajustando la obesidad abdominal al Modelo 1. ^cAgregados ajustando la hiperinsulinemia al Modelo 1. ^dAgregados ajustando la obesidad abdominal y la hiperinsulinemia al Modelo 1. CI: intervalo de confianza.

La prevalencia del AST elevado estuvo por debajo de un cuarto de la totalidad de los sujetos, mientras que la mitad estuvo incluida en el grupo de CF baja. Por otro lado, la asociación de ALT elevada o la grasa hepática alta con la CF dependió de la presencia de obesidad abdominal y/o hiperinsulinemia en sujetos diabéticos. No se halló ninguna asociación entre el nivel de CF y la GGT elevada.

Es muy importante identificar la diferencia en la fuerza de asociación con la CF entre estas enzimas. Esto continúa siendo un tema de especulación, aunque puede deberse a una diferencia en la ubicación de estas enzimas. Mientras que la ALT y la GGT existen principalmente en las células hepáticas, el AST existe no sólo en las células hepáticas, sino también en las células cardíacas y musculares. En el presente estudio, la prevalencia de AST elevado entre los sujetos con un alto grado de grasa hepática fue del 50%, que fue obviamente más bajo que el de los sujetos que demostraron tener grasa hepática alta y ALT o GGT elevada (88.9 y 72.2%, respectivamente). Se especula que, por lo tanto, el AST podría reflejar una lesión o inflamación celular junto al tejido hepático en aquellos sujetos que tienen varias anormalidades metabólicas. En este punto, la sólida relación inversa entre la CF y el AST elevado puede atribuirse a los hallazgos de estudios recientes que reportan una asociación inversa de la CF medida directamente y los indicadores de inflamación como la proteína reactiva C, el fibrinógeno y la citoquina, etc (Kullo et al., 2007; Jae et al., 2008). Además, un estudio clínico reciente mostró una correlación significativa entre el *espesor íntima-media carotídeo* y las *enzimas hepáticas, incluyendo el AST* (Abdou et al., 2009). No obstante, estas explicaciones continúan siendo meras especulaciones. Por lo tanto, en el futuro es necesario recopilar más evidencia a fin de aclarar la asociación entre la CF y los niveles de AST.

Por otro lado, la ALT que principalmente existe en las células hepáticas podría estar directamente afectada por los niveles elevados de grasa hepática, lo cual está relacionado tanto con la grasa abdominal como con la resistencia a la insulina (Messier et al., 2010). Los resultados de experimentos recientes con animales, que analizaron desde el efecto del ejercicio aeróbico diario (Rector et al., 2008), el cese del ejercicio (Rector et al., 2008) y una capacidad aeróbica genéticamente baja (Thyfault et al., 2009) hasta la capacidad oxidativa hepática, concuerdan con la hipótesis de que el ejercicio aeróbico regular o una CF favorable mejoran la capacidad oxidativa hepática. Por lo tanto, dicha evidencia podría ayudar a explicar ambas, la baja prevalencia de la grasa hepática alta y los niveles elevados de ALT observados en el grupo de CF alta. No obstante, la prevalencia de ambas anormalidades dependió de la obesidad abdominal y/o la hiperinsulinemia, en lugar del nivel de CF en los sujetos diabéticos; el resultado del presente estudio concuerda con el del estudio mencionado anteriormente (Messier et al., 2010).

No se halló ninguna asociación entre la CF y la GGT elevada en el modelo logístico ajustado para los factores básicos de confusión, incluyendo el tipo de enfermedad. Una cantidad considerable de estudios prospectivos reportaron que una GGT elevada fue un fuerte indicador de la DM tipo II (André et al., 2005, André et al., 2006, André et al., 2007, Doi et al., 2007, Lee et al., 2003, Nakanishi et al., 2004). El nivel de GGT mostró una fuerte correlación con el nivel de insulina en el presente estudio ($r = 0.452$, $p < 0.0001$, datos que no se mostraron). Teniendo en cuenta estas pruebas, se especuló que el nivel de GGT en los sujetos diabéticos se vio afectado por la resistencia a la insulina, en lugar de la capacidad aeróbica que refleja con firmeza una capacidad oxidativa del músculo y la función cardíaca.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. El estudio fue de diseño transversal y por lo tanto no se pudo identificar la causalidad entre la CF y las enzimas hepáticas elevadas o la grasa hepática alta. Además, los resultados del presente estudio derivaron de pacientes diabéticos; no deberían considerarse como un fenómeno de la población sana. Los datos del VO_2 máx se calcularon utilizando la frecuencia cardíaca durante el ejercicio, por lo tanto, podrían producirse pocos errores en los valores de VO_2 máx, aunque las mediciones de VO_2 máx las llevó a cabo un examinador capacitado. El consumo diario de etanol se realizó a través de un auto-informe, y por lo tanto puede ser distorsionado o inadecuado. Las pruebas para el virus de hepatitis B o C sólo se llevaron a cabo en los pacientes de los cuales se sospechaba que tuvieran estos virus. Se llevó a cabo un régimen de al menos 3 años de tratamiento por parte del médico principal de los sujetos y un seguimiento de modificación del estilo de vida de al menos 1 año para casi todos los individuos después de la evaluación del presente estudio; no obstante, no se reconoció ninguna aparición de hepatitis B o C.

CONCLUSION

Por tanto, se considera que el presente estudio demuestra, por primera vez, que un nivel favorable de aptitud cardiorrespiratoria podría contribuir a una disminución del riesgo de aminotransferasa elevada y grasa hepática alta en pacientes japoneses recientemente diagnosticados con IGT o DM tipo II. Se observó una asociación independiente e inversa entre el nivel de CF y la prevalencia de un nivel de AST elevado, por lo tanto debería evaluarse la posibilidad de que el AST pueda ser potencialmente útil como indicador simple relacionado con la inactividad física. A fin de abordar el efecto de la actividad física sobre los niveles de la enzima hepática y los niveles de grasa hepática, es necesario que en el futuro se realicen estudios prospectivos de cohorte en la población general, una intervención de ejercicios para

poblaciones de alto riesgo y un método biomecánico.

AGRADECIMIENTOS

El presente estudio fue financiado por la Subvención para la Investigación Científica (C, No. 20500598), y el Instituto de Ciencias de la Salud, la universidad de Kyushu y el hospital de Chikushi, Universidad de Fukuoka. Se agradece a todos los individuos que contribuyeron con este estudio.

Puntos Clave

- La prevalencia del AST elevado estuvo asociada de manera negativa y firme con el nivel de CF, independientemente de la obesidad abdominal, la hiperinsulinemia y los demás factores de confusión en los sujetos con intolerancia a la glucosa.
- La asociación entre el nivel de CF y ya sea un nivel de ALT elevada como un alto grado de grasa hepática, como define el índice L/S de las imágenes de TC, dependió de la grasa abdominal y/o de la hiperinsulinemia en los sujetos con intolerancia a la glucosa.
- No se reconoció ninguna asociación entre la CF y la GGT elevada en los sujetos con intolerancia a la glucosa.
- Tener un nivel de CF favorable podría llevar a una disminución en el riesgo de sufrir anomalías relacionadas con el hígado, incluso en pacientes diabéticos que tienen otros riesgos metabólicos.

REFERENCIAS

1. Abdou, A.S., Magour, G.M. and Mahmoud, M.M (2009). Evaluation of some markers of subclinical atherosclerosis in Egyptian young adult males with abdominal obesity. *British Journal of Biomedical Science* 66, 143-147
2. Cho, N.H., Jang, H.C., Choi, S.H., Kim, H.R., Lee, H.K., Chan, J.C. and Lim, S (2007). Abnormal liver function test predicts type 2 diabetes: a community-based prospective study. *Diabetes Care* 30, 2566-2568
3. Church, T.S., Kuk, J.L., Ross, R., Priest, E.L., Biloft, E. and Blair, S.N (2006). Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to NAFLD. *Gastroenterology* 30, 2023-2030
4. Clark, J.M., Brancati, F.L. and Diehl, A.M (2003). The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *American Journal of Gastroenterology* 98, 960-967
5. Crandall, D.L., Feirer, R.P., Griffith, D.R. and Beitz, D.C (1981). Relative role of caloric restriction and exercise training upon susceptibility to isoproterenol-induced myocardial infarction in male rats. *American Journal of Clinical Nutrition* 334, 841-847
6. Doi, Y., Kubo, M., Yonemoto, K., Ninomiya, T., Iwase, M., Tanizaki, Y., Shikata, K., Iida, M. and Kiyohara, Y (2007). Liver enzymes as a predictor for incident diabetes in a Japanese population: the Hisayama study. *Obesity* 15, 1841-1850
7. Hashimoto, E (2004). NASH: Clinical course and prognosis. *Acta Hepatologica Japonica* 45, 66-76
8. Hashimoto, E (2006). Diagnostic criteria for non-alcoholic steatohepatitis. *Nippon Rinsho* 64, 1025-1032. (In Japanese)
9. Jae, S.Y., Heffernan, K.S., Lee, M.K., Fernhall, B. and Park, W.H (2008). Relation of cardiorespiratory fitness to inflammatory markers, fibrinolytic factors, and lipoprotein(a) in patients with type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology* 102, 700-703
10. Kullo, I.J., Khaleghi, M. and Hensrud, D.D (2007). Markers of inflammation are inversely associated with VO2 max in asymptomatic men. *Journal of Applied Physiology* 102, 1374-1379
11. Kuzuya, T., Nakagawa, S., Satoh, J., Kanazawa, Y., Iwamoto, Y., Kobayashi, M., Nanjo, K., Sasaki, A., Seino, Y., Ito, C., Shima, K., Nonaka, K. and Kadowaki, T (2002). Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 55, 65-85
12. Lakka H.M., Laakssonen D.E., Lakka T.A., Niskanen, L.K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J. and Salonen, J.T (2002). The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 288, 2709-2716
13. LaMonte, M.J., Barlow, C.E., Jurca, R., Kampert, J.B., Church, T.S. and Blair, S.N (2005). Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation* 112, 505-512
14. Lawlor, D.A., Sattar, N., Smith, G.D. and Ebrahim, S (2005). The Associations of physical activity and adiposity with alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase. *American Journal of Epidemiology* 161, 1081-1088
15. Lee, D.H., Jacobs, D.R. Jr, Gross, M., Kiefe, C.I., Roseman, J., Lewis, C.E. and Steffes, M (2003). Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clinical Chemistry* 49, 1358-1366
16. Ling, P.R., Smith, R.J. and Bistran, B.R (2007). Acute effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on hepatic oxidative stress and the systemic inflammatory response in rats. *Critical Care Medicine* 35, 555-560
17. Lysterly, G.W., Sui, X., Lavie, C.J., Church, T.S., Hand, G.A. and Blair, S.N (2009). The association between cardiorespiratory fitness

and risk of all-cause mortality among women with impaired fasting glucose or undiagnosed diabetes mellitus. *Mayo Clinic Proceedings* 884,780-786

18. Messier, V., Karelis, A.D., Robillard, M.E., Bellefeuille, P., Brochu, M., Lavoie, J.M. and Rabasa-Lhoret, R (2010). Metabolically healthy but obese individuals: relationship with hepatic enzymes. *Metabolism* 559, 20-24
19. Monami, M., Bardini, G., Lamanna, C., Pala, L., Cresci, B., Francesconi, P., Buiatti, E., Rotella, C.M. and Mannucci, E (2008). Liver enzymes and risk of diabetes and cardiovascular disease: results of the Firenze Bagno a Ripoli (FIBAR) study. *Metabolism* 57, 387-392
20. Nakanishi, N., Suzuki, K. and Tatara, K (2004). Serum gamma-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 27, 1427-1432
21. Nguyen-Duy, T.B., Nichaman, M.Z., Church, T.S., Blair, S.N. and Ross, R (2003). Visceral fat and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 84, E1065-1071
22. Perseghin, G., Lattuada, G., De Cobelli, F., Ragogna, F., Ntali, G., Esposito, A., Belloni, E., Canu, T., Terruzzi, I., Scifo, P., Del Maschio, A. and Luzzi, L (2007). Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans. *Diabetes Care* 30, 683-688
23. Rector, R.S., Thyfault, J.P., Wei, Y. and Ibdah, J.A (2008). Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: An update. *World Journal of Gastroenterology* 14, 185-192
24. Rector, R.S., Thyfault, J.P., Morris, R.T., Laye, M.J., Borengasser, S.J., Booth, F.W. and Ibdah, J.A (2008). Daily exercise increases hepatic fatty acid oxidation and prevents steatosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 2294, G619-626
25. Rector, R.S., Thyfault, J.P., Laye, M.J., Morris, R.T., Borengasser, S.J., Uptergrove, G.M., Chakravarthy, M.V., Booth, F.W. and Ibdah, J.A (2008). Cessation of daily exercise dramatically alters precursors of hepatic steatosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats. *Journal of Physiology* 5586, 4241-4249
26. Sattar, N., Scherbakova, O., Ford, I., O'Reilly, D.S., Stanley, A., Forrest, E., Macfarlane, P.W., Packard, C.J., Cobbe, S.M. and Shepherd, J (2004). Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the west of Scotland coronary prevention study. *Diabetes* 53, 2855-2860
27. Sawada, S., Lee, I.M., Muto, T., Matsuzaki, K. and Blair, S.N (2003). Cardiorespiratory fitness and the incidence of type 2 diabetes: prospective study of Japanese men. *Diabetes Care* 26, 2918-2922
28. Sui, X., LaMonte, M.J. and Blair, S.N (2007). Cardiorespiratory fitness as a predictor of nonfatal cardiovascular events in asymptomatic women and men. *American Journal of Epidemiology* 1165, 1413-1423
29. Tamakoshi, K., Yatsuya, H., Kondo, T., Hori, Y., Ishikawa, M., Zhang, H., Murata, C., Otsuka, R., Zhu, S. and Toyoshima, H (2003). The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 27, 443-449
30. Thyfault, J.P., Rector, R.S., Uptergrove, G.M., Borengasser, S.J., Morris, E.M., Wei, Y., Laye, M.J., Burant, C.F., Qi, N.R., Ridenhour, S.E., Koch, L.G., Britton, S.L. and Ibdah, J.A (2009). Rats selectively bred for low aerobic capacity have reduced hepatic mitochondrial oxidative capacity and susceptibility to hepatic steatosis and injury. *Journal of Physiology* 587, 1805-1816
31. Tokunaga, K., Matsuzawa, Y., Ishikawa, K. and Tarui, S (1983). A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *International Journal of Obesity* 7, 437-445