

Rivero et al. 2012. Frecuencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con síndrome metabólico. *MedULA* 21: 18-25.

## FRECUENCIA DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO: ESTUDIO POBLACIONAL EN EL MUNICIPIO LIBERTADOR DEL ESTADO MÉRIDA.

Gricelda Gaviria Rivero<sup>1</sup>, Lilia R. Uzcátegui<sup>2</sup>, Roald E Gómez Pérez<sup>2</sup>, Euderruh Uzcátegui Pinto<sup>3</sup>, Trino Baptista<sup>3</sup>, Dasy Martínez<sup>4</sup>, Valeri Lenin C<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario de los Andes. <sup>2</sup>Postgrado de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Mérida, Venezuela. <sup>3</sup>Postgrado Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. <sup>4</sup>Postgrado de Gastroenterología. <sup>5</sup>Laboratorio de Hormonas del Hospital Universitario de los Andes. Mérida, Venezuela. [uzcateguilr@hotmail.com](mailto:uzcateguilr@hotmail.com)

### Resumen

**Objetivo:** Comparar frecuencia de hígado graso no alcohólico y alteraciones metabólicas en obesos con y sin síndrome metabólico (SM).

**Métodos:** Estudio clínico epidemiológico de corte transversal, que está sustentado en los datos obtenidos del estudio poblacional de SM, que seleccionó de manera aleatoria y estratificada 272 sujetos del municipio Libertador del estado Mérida, Venezuela, entre 18 y 70 años de edad, de los cuales 30 sujetos entraron al estudio, acudieron en ayuno al Laboratorio de Hormonas del Hospital Universitario de los Andes (IAHULA), previo consentimiento informado. Se determinó glicemia, insulina, HDL, LDL, Colesterol total, Triglicéridos, AST, ALT y serología para Hepatitis B y C. Los datos demográficos, antecedentes familiares, personales, fueron recolectados así como la evaluación antropométrica (peso, talla, circunferencia de cintura, cadera, IMC) y presión arterial. Diagnosticando SM aplicando los criterios del ATP III. Se les realizó ultrasonido hepático en el Servicio de Gastroenterología, con grados de acuerdo con la clasificación internacional de hígado graso no alcohólico (HGNA). **Resultados:** La edad promedio de los sujetos fue 42.5 años, el grupo de edad con mayor porcentaje de casos fue 40-49 años, Clínicamente el 80 % con obesidad grado I, el 93.33 % con obesidad abdominal, el 36.66 % eran hipertensos. El 10 % de los pacientes tenían transaminasas elevadas y el 56.66 % hipertrigliceridemia, los sujetos con HGNA el 46.66 % presentaron elevación significativa de las transaminasas (P 0,027). **Conclusiones:** La obesidad abdominal, hipertensión y dislipidemia en conjunto explican más del 60% de los casos de síndrome metabólico. Este estudio se reafirma la asociación del HGNA con obesidad, dislipidemia, glicemia alterada en ayunas ó diabetes e hipertensión arterial, lo cual engloba al SM según criterios del ATP III.

**Palabras claves:** Hígado graso no alcohólico, síndrome metabólico, obesidad, ultrasonido hepático.

### Abstract

**Non alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome: population study in the Libertador municipality, Merida state.**

**Objective:** To compare the frequency of fatty liver non alcoholic and metabolic alterations in obese with and without metabolic syndrome (SM).

**Methods:** There were 272 patients random selected from the Libertador municipality of the state Merida, Venezuela, between 18 and 70 years of age, who made an appointment and went to the to the Hormones Laboratory of the Hospital Universitario de los Andes (IAHULA), with informed consent. In fasting condition the glycaemia, insulin, HDL, LDL, total Cholesterol, Triglycerides, Transaminasas glutamicooxalacética (AST) Transaminasas glutamicopirúvica (ALT) were determined, also B and C Hepatitis serology. Demographic data, family and personal antecedents, were selected. Anthropometric evaluation as weigh, waist circumference and hip circumference were also detected and arterial pressure. SM was diagnosed on the guide lines settled in the III panel of the adult's treatment (ATP III). A hepatic ultrasound was made by the Gastroenterology Service, and evaluated according to the international classification of NAFLD. **Results:** The mean age was 42.5 the age group with more percentage of cases was 40 – 49 years, and 80 % of the studies group had obesity grade I, 36.66 % had hypertension and 93.33% has abdominal obesity. The biochemical profile didn't show statistical significance when comparing sexes, 10 % of the patients showed high transaminases and 56.66% has hipertrigliceridemia.

**Conclusions:** The frequency of obesity and SM is very high in the studied groups, 63.33% of the obese group had SM. This study shows that exist an important relation between obesity, dislipidemia, fasting altered glycaemia or diabetes and arterial hypertension that also includes the metabolic syndrome.

**Key words:** Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, obesity, hepatic ultrasound.

## INTRODUCCION.

El hígado graso no originado por la ingesta de alcohol (HGNA) es una causa de enfermedad hepática crónica, que tiene la posibilidad de progresar a la esteatohepatitis no alcohólica (siglas en inglés N.A.S.H., non alcoholic steatohepatitis) enfermedad del hígado caracterizada por infiltración difusa de grasa e inflamación. Los datos sobre la historia natural de esta enfermedad son limitados aunque se admite que hay distintos estadios que indican progresión de la enfermedad como hígado graso (HGNA), esteatohepatitis (NASH), esteatohepatitis con fibrosis y cirrosis y que son los principales determinantes del pronóstico de la enfermedad. Individuos con infiltrados grasos tienen el mejor pronóstico, siguiendo un curso benigno, mientras que la esteatohepatitis con fibrosis estaría asociada a un peor pronóstico (American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. 2002, Neuschwander-Tetri y Caldwell 2003).

Este conjunto heterogéneo de alteraciones morfológicas del parénquima hepático implican por definición la exclusión del consumo de alcohol, tomando como límite, en hombres menos de 40 ml por día y en mujeres menos de 20 ml día. En la práctica clínica resulta difícil estimar el consumo real de un paciente dado, debido al temor de reconocer el consumo regular de alcohol frente a familiares o al médico. En forma clásica la afección es más evidente en la cuarta o quinta década de la vida, en ambos géneros (Angulo 2002).

Desde el punto de vista clínico y paraclínico la enfermedad de hígado graso no alcohólico (HGNA) generalmente es una condición clínica benigna y asintomática (48 a 100%) y en otras ocasiones con síntomas no específicos, como astenia, sensación de dolor en hipocondrio derecho, en menor frecuencia se presenta el prurito y el edema; se caracteriza por la persistencia de enzimas hepáticas elevadas, sin asociación a consumo excesivo de alcohol, con características ecográficas e histológica específicas, en la cual se aprecia un exceso de grasas dentro del hepatocito (esteatosis), que supera el 5% del peso total del hígado (Teli et al. 1995). El hígado graso consiste en un contenido graso, en gran medida a expensas de triglicéridos. Tiene su origen en la falla del metabolismo graso, tanto por un defecto de la célula hepática como por un aumento de la cantidad de grasa, ácidos grasos o hidratos de carbono transportados hasta el hepatocito que supera su capacidad secretora de lípidos (Teli et al. 1995).

El HGNA ha sido incluido dentro del síndrome metabólico (SM), entidad caracterizada por la

presencia de una constelación de co-morbilidades como: hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa o diabetes, dislipidemia: hipertrigliceridemia o HDL-colesterol baja y obesidad abdominal (Teli et al. 1995).

En estados Unidos se reportan alrededor de 47 millones de personas con diagnóstico de SM, sin embargo se desconoce el porcentaje de los portadores de HGNA. Se implica a la resistencia a la insulina como el factor común en estas enfermedades. El HGNA y la forma más severa de ésta, la esteatohepatitis, son cada día de mayor interés por su asociación con dos problemas de salud pública como son la diabetes tipo 2 y obesidad (Agarwal y Barjesh 2005)

La prevalencia de GHNA aún no está bien establecida, sin embargo, se ha estimado que afecta del 10% al 24 % de la población general, La prevalencia de HGNA se estima en lo más alto 35% en algunas poblaciones, y está claramente vinculado a la creciente epidemia de obesidad (Bellentani et al. 2008, Yu et al. 2002). La prevalencia de HGNA en pacientes obesos es 4.6 veces mayor, pudiendo alcanzar una frecuencia aproximada de 74 % en éste grupo de pacientes (Bellentani et al. 2000). Casi una cuarta parte de la población adulta de Estados Unidos (EU) padece de obesidad. Para el año 2000, 30 millones de norteamericanos, que presentaban obesidad, tenían HGNA (Angulo 2002). En cuanto al sexo, estudios poblacionales de EU demostraron que la prevalencia de HGNA fue siempre mayor en hombres que en mujeres (Clark et al. 2002).

La elevación de las enzimas aminotransferasas en especial la alaninoaminotransferasa (ALT) es frecuentemente el primer indicio de HGNA, observándose un aumento de una a tres veces su valor normal, con una relación de AST / ALT < 1 aunque la misma aumenta a medida que es más severo el daño hepático. Las aminotransferasas no son enzimas específicas de los hepatocitos, ya que también se encuentran en los músculos, corazón y riñones (Clark et al. 2002), sin embargo, los niveles elevados de ALT como AST, son predictores de la presencia de HGNA, siempre y cuando se excluyan otras enfermedades hepáticas como la enfermedad hepática alcohólica, hepatitis B ó C y hemocromatosis. A pesar de la ALT pueden ser elevados o normales en un máximo de 70% de los pacientes, el espectro histopatológico completo se puede observar en pacientes con enzimas hepáticas normales (Bellentani et al. 2008; Yu et al. 2008).

Los pacientes obesos con síndrome metabólico tienen más posibilidad de tener HGNA y alteraciones metabólicas que los pacientes obesos sin

Rivero et al. 2012. Frecuencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con síndrome metabólico. *MedULA* 21: 18-25.

síndrome metabólico.

El ultrasonido es la modalidad diagnóstica más comúnmente utilizada, con hallazgos que incluyen el aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático y márgenes vasculares alteradas, con alta sensibilidad diagnóstico; Diferentes estudios avalan, una especificidad de alrededor del 90 % para diagnosticar HGNA (Marchesini et al. 2001; Angulo 2002; Diamond et al. 2003). Sin embargo no logra distinguir grados de severidad. La biopsia hepática es el estándar de oro para el diagnóstico y evaluación de la gravedad de la esteatosis hepática y la fibrosis puesta en escena (Agarwal y Barjesh 2005, Uzcátegui et al. 2008).

En vista que el HGNA es un componente más del SM y dado al elevado número de pacientes portadores de HGNA que progresan a formas más severas como cirrosis y hasta hepatocarcinoma (Matteoni et al. 1999), resulta importante conocer la frecuencia de HGNA en una población riesgo como son los obesos con o sin síndrome metabólico, y poder iniciar tempranamente medidas que eviten su progresión a etapas de mayor severidad.

El propósito del presente estudio clínico epidemiológico de corte transversal fue determinar la frecuencia de hígado graso no alcohólico y alteraciones metabólicas en pacientes obesos con y sin SM y correlacionar los niveles séricos de lípidos, función hepática, Homa-IR y con los grados hígado graso no alcohólico según los cambios ultrasonográficos.

## METODOLOGÍA.

La muestra fue seleccionada de manera aleatoria y estratificada, 272 pacientes de un estudio poblacional en el municipio Libertador del estado Mérida, con una edad comprendida entre 18 y 70 años. Se identificaron y firmaron el consentimiento informado, se escogieron 70 obesos y de ellos se seleccionaron 30 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Los sujetos seleccionados se trasladaron al servicio de Gastroenterología, para realizarse el ecosonograma hepático por un solo observador, aplicando los criterios de Quinn, para el diagnóstico de esteatosis hepática (Quinn et al. 1985). Los sujetos fueron interrogados acerca de ingesta excesiva de alcohol (hombres más de 40 ml/día y en mujeres más de 20 ml/día) uso de drogas hepatotóxicas, antecedentes de enfermedades virales (hepatitis viral B o C), parasitarias, autoinmunes, por depósito y pacientes politransfundidos (> 1 vez), siendo excluidos los que tenían tales criterios. Todos los pacientes tenían los niveles de tiroxina libre y TSH dentro del rango normal.

La circunferencia de cintura se midió utilizando la cinta métrica, tomando el punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca, pasando la misma a 1 cm por encima de la cicatriz umbilical. La circunferencia de cadera: para esta medida se tomó como punto de referencia la parte más prominente de los glúteos y debajo de la cresta iliaca, en un plano paralelo al suelo. Con éstos datos se obtuvo el cociente de Cintura / Cadera (ICC) dividiendo, la medida de la circunferencia abdominal entre la circunferencia de la cadera. Considerando como obesidad la relación cintura-cadera > 0.90 en hombres o > 0.85 en mujeres.

La presión arterial (de pie, sentado y acostado) se midió usando un esfigmomanómetro de mercurio. Se midieron tres tomas separadas por 5 minutos y se utilizó la media.

Se seleccionaron aquellos pacientes cuyo IMC era mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>.

A todos los sujetos se les realizó después de un ayuno de 12 horas, la toma de muestras sanguíneas por venopunción con extracción de 20 ml de sangre y colocada en dos tubos, uno con anticoagulante EDTA y otro sin coagulante. Las muestras se centrifugaron a 3000 rpm durante 20 minutos para la obtención de suero. Fue dividido en tres alícuotas, dos de suero y una de plasma y almacenado a - 70 °C. Cada alícuota de suero fue utilizada para el análisis de glucosa, insulina, transaminasas y ensayos para detectar infección por el virus C y B de la hepatitis. A todos los pacientes se les realizó perfil enzimático: Transaminasa glutámicooxalacética (AST) Transaminasa glutamicopirúvica (ALT), serología para Hepatitis B y C, determinación de glicemia e insulina en ayunas, HDL, LDL, Colesterol total, Triglicéridos. La determinación cuantitativa de insulina en suero con analizadores automáticos de química clínica Roche/ Hitachi. Modo de medida: Electroquimiluminiscencia. Con Valores normales 0 - 28.4 uIU/ml.

La insulina resistencia se estimó utilizando el índice de HOMA-IR, aplicando la fórmula: glicemia en ayuno (μmol/l) x insulina en ayunas (μUI/ml) / 22.5, descrita por Matthews et al. (1985) La insulinoresistencia fue considerada con valores mayores a 2.5.

Se midieron los valores de colesterol total y fraccionado, así como triglicéridos, estableciendo el diagnóstico de SM fue definido de acuerdo con la presencia de tres o más de los criterios propuestos por el ATP III (NCEP Adult Treatment Panel III 2002)

1. Obesidad abdominal: circunferencia de la cadera >102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.

Rivero et al. 2012. Frecuencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con síndrome metabólico. MedULA 21: 18 25.

2. Hipertrigliceridemia:  $\geq 150$  mg/dl.
3. Colesterol HDL:  $< 40$  mg/dL en hombres y  $< 50$

Sexo	Índice de masa corporal						n	%
	Normo peso		Sobrepeso		Obeso			
	(19.90 - 24.90)		(25.00 - 29.90)		( $\geq 30$ )			
	n	%	N	%	n	%		
Masculino	37	13.60%	35	12.87%	24	8.82%	96	35.29%
Femenino	84	30.88%	46	16.91%	46	16.91%	176	64.71%
Total	121	44.48%	81	29.78%	70	25.74%	272	100%

mg/dl en mujeres.

4. Hipertensión arterial:  $\geq 130/85$  mm Hg.
5. Glucemia de ayuno:  $\geq 110$  mg/dl.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Una vez obtenida la información, se clasificó y realizó un análisis estadístico, mediante la utilización de medidas de tendencia central (promedio, porcentajes) y de variabilidad (rango y desviación típica), presentándose en tablas y gráficos, comparando las variables entre los dos grupos obesos con y sin SM.

Para la interrelación de variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y tablas de contingencia, y la significancia estadística fue considerada con un valor de  $p \leq 0,05$

#### RESULTADOS.

Del total de la población estudiada se seleccionaron 70 pacientes obesos, con un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> que representan 25.74% distribuido en 16.91 % para sexo femenino y 8.82% para masculinos. Se descartaron 40 pacientes al aplicar los criterios de exclusión principalmente ingesta alcohólica y uso de medicamentos hepatotóxicos. El mayor porcentaje de los treinta obesos estudiada fue del sexo femenino (n 22) que representa el 73%, mientras que el sexo masculino (n = 8) el 27%.

El mayor porcentaje de obesos estudiados (n = 20; 67%) cursa con síndrome metabólico, es decir, cumplen con tres o más criterios según el ATP III.

Tabla 1. Distribución de los pacientes del estudio poblacional del distrito Libertador, por índice de masa corporal según sexo.

En la tabla 1 apreciamos la distribución de los pacientes por índice de masa corporal según género de la población seleccionada al azar en el municipio Libertador, Mérida, estado Mérida en el periodo Junio del 2006 - 2007. El 44.48% son normopeso, seguido del 29.78% que presenta sobrepeso y 25.74% tienen obesidad.

Tabla 2. Distribución de la población de obesos por grupos de edad y sexo, en números absolutos y porcentaje.

Grupo de Edad en años	Masculino		Femenino		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
18 - 29	1	3.33	3	10.00	4	13.33
30 - 39	0	0.00	5	16.66	5	16.66
40 - 49	6	20.00	8	26.66	14	46.66
50 y más	1	3.33	6	20.00	7	23.33
Total	8	27.00	22	73.00	30	100

En la tabla 2 se presenta la distribución de los obesos estudiados acorde con la edad y sexo, en donde la edad promedio fue de 42.6 años  $\pm$  de 9.78. El 46.66 % del total estuvo ubicado en el grupo de edad de 40 - 49 años, con predominio del sexo femenino.

En la tabla 3 se presentan los niveles promedios de lípidos, glicemia, insulina y pruebas de funcionalismo hepático así como la presión arterial, de todos los sujetos.

Rivero et al. 2012. Frecuencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con síndrome metabólico. MedULA 21: 18 25.

Tabla 3. Distribución de los niveles de lípidos, glicemia, insulina pruebas de función hepática y presión arterial, en pacientes con EHGNA (n: 30) (Promedio ± desviación estándar).

Triglicéridos	175.30±79.51
Colesterol	176.30±44.10
LDL-c	102.61±31.78
HDL-C	38.37±8.09
Glucemia	91.27±21.00
Insulina	12.43±5.54
PAS	132.93±16.51
PAD	84.00±10.21
AST	22.97±14.63
ALT	23.13±12.78

EHNA: Esteatosis hepática no alcohólica. HDL: Colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. LDL: Colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. PAS: Presión Arterial Sistólica PAD: Presión Arterial Diastólica AST: Aspartato aminotransferasa. ALT: Alanino aminotransferasa.

Los hallazgos ultrasonográficos encontrados al evaluar los obesos con y sin SM, de los 10 pacientes sin SM 1 de ellos y 20 de los sujetos con SM, 14 de ellos tenían esteatosis hepática (EHGNA), lo cual fue estadísticamente significativo ( $p < 0.005$ ) (tabla 4).

Tabla 4. Grados de severidad de NAFL por ultrasonido en pacientes obesos con y sin síndrome metabólico.

	Grados por ultrasonido				
	0	I	II	III	Total
Obesos sin síndrome metabólico	9	1	0	0	10
Obesos con síndrome metabólico	6	10	2	2	20

Tabla 5. Resistencia a la insulina según índice de HOMA-IR en pacientes obesos con y sin síndrome metabólico.

	IR		Total
	0 hasta 2.5	Mayor de 2.6	
Obesos sin síndrome metabólico	8	2	10
Obesos con síndrome metabólico	13	7	20
Total	21	9	30

En la tabla 5, en los resultados del HOMA-IR podemos estimar que de 20 pacientes que cursan con síndrome metabólico solamente 7 de ellas tenían insulinoresistencia, no tuvo significancia estadística ( $P < 0.39$ ).

Tomando como punto de corte para definir la resistencia a la insulina el valor de 2.5.

Al comparar la relación por grupos entre obesidad, género e insulinoresistencia encontramos una relación altamente significativas. Del total de pacientes estudiados, una mujer y un hombre sin síndrome metabólico y cuatro mujeres y tres hombres con síndrome metabólico presentaron IR mayor de 2.5 lo cual, predominó en género femenino en el último grupo (Tabla 6).

Tabla 6. Distribución de la relación entre insulinoresistencia, sexo y obesidad con y sin síndrome metabólico.

		IR		Total
		Menor de 2.5	Mayor de 2.5	
Obesos sin síndrome metabólico	Femenino	8	1	9
	Masculino	0	1	1
	Total	8	2	10
Obesos con síndrome metabólico	Femenino	9	4	13
	Masculino	4	3	7
	Total	13	7*	20

\* P 0,035

Se observó que en 7 (23.3%) pacientes presentaron hipertransaminasemia a expensas de AST (definida como  $AST \geq 34$  UI/ml) y 4 (13.3%) hipertransaminasemia a expensas de ALT (definida como  $ALT \geq 44$  UI/ml), lo cual sugiere la asociación con esteatohepatitis. Se observó que 11 pacientes (36.60%) se encontraban con una relación  $AST/ALT > 1$ . En la tabla 7 se aprecia el número de pacientes con transaminasas normales y alteradas en diferentes grados de NAFLD por ultrasonido, donde el 46.66 % presentaron elevación de la transaminasas lo cual fue estadísticamente significativo debemos eliminar los normales, solo menciona que de los 30 pacientes 15 de ellos tenían las transaminasas normales

Rivero et al. 2012. Frecuencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con síndrome metabólico. *MedULA* 21: 18 25.

Tabla 7. Relación entre transaminasas ALT – AST y grados de EHGNA diagnosticado por ultrasonografía.

ALT- AST	Grados de EHGNA			Total
	1	2	3	
0 - 30	6	1	1	8
≥ 30	5	1	1	7 *
Total	11	2	2	15

\* P 0,027.

## DISCUSIÓN.

La prevalencia de esteatosis en Estados Unidos es de 20 a 30% en los adultos, de los cuales casi dos tercios son pacientes obesos con evidencia de esteatosis hepática. La esteatohepatitis no alcohólica es menos común: 2 a 3% de los adultos norteamericanos y 20 a 25% de los adultos obesos cumplen con los criterios diagnósticos. Los hepatólogos afirman que dentro de las siguientes décadas la esteatohepatitis no alcohólica será la causa más común de enfermedad hepática, desplazando a otras causas como hepatitis C, hepatitis B y alcohol. En los pacientes adultos obesos la esteatosis hepática puede progresar rápidamente hacia el estadio final de la enfermedad hepática, es decir, fibrosis hepática y diferentes grados de cirrosis, que se presenta en 3% de los adultos obesos (Neuschwander-Tetri y Caldwell 2003, McCullough 2002). La prevalencia de EHGNA puede llegar hasta 74% en obesos, siendo 4.6 veces más frecuente en ellos, definidos como personas con IMC mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> (Bellentani et al. 2000). En nuestra investigación encontramos que el 50 % de la población en estudio presentaban algún grado de EHGNA.

Nosotros evaluamos un grupo de 30 pacientes obesos, encontrando una frecuencia de 73 % para el género femenino similar a los hallazgos de Ludwing en 1980 y Powell en 1990, que mostraron mayor prevalencia en mujeres en edad media de la vida y contrario a lo reportado por otros autores (Clark et al. 2002, Angulo 2002, Alba et al. 2003 y Marchesini et al. 2003) así como por la encuesta del NHANES III, que encuentran mayor prevalencia de EHGNA en hombres que en mujeres (NHANES III 2000).

En cuanto a la edad encontramos, que el mayor porcentaje de casos estuvo ubicado en el grupo de 40 a 49 años (26.6%), para ambos géneros, igual distribución por edad, encuentran Lizardi-Cervera et al. (2006), no obstante otros datos encuentran una prevalencia de del SM de 21.8% que variaba entre 6.7% en el grupo de edad entre 20 y 29 años hasta 43.5% en el grupo de edad de 60 a 69 años (Ford y

Giles 2002) y en otras series el mayor porcentaje de casos estuvo ubicado en el grupo de 35 a 44 años, para ambos géneros (Uzcátegui et al. 2008).

El punto de unión entre el SM y EHGNA es la RI, hallazgo bioquímico más consistente, determinado por diferentes métodos estandarizados, como el HOMA-IR (homeostasis model assement insulin resistance) y el QUICKI (quantitative insulin sensitivy check index), demostrando una asociación significativamente importante y una prevalencia elevada de un 80 - 100 % cuando se estudiaron sujetos portadores de EHGNA y que además tenían criterios de SM (Marchesini et al. 1999; Matteoni et al. 1999; Patrick 2001; Marchesini et al. 2001; Comert et al. 2001; Sargin et al. 2003; Chalasani et al. 2003; Uzcátegui et al. 2008).

En nuestra investigación se consideró la definición de SM según el ATP III (2001) el cual requiere de 3 o más, de los 5 criterios establecidos para hacer el diagnóstico (obesidad abdominal, HTA, hipertrigliceridemia, HDL colesterol bajo y glicemia > 110 mg/dl en ayunas) obteniendo una frecuencia de síndrome metabólico en los obesos de 66 %. Similar a un estudio realizado donde encontraron una serie de co-morbilidades como: hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa o diabetes, dislipidemia: hipertrigliceridemia o HDL-colesterol baja y obesidad abdominal. (Teli M. et al. 1995)

Existe una relación directa entre obesidad y la resistencia a insulina, lo cual explica la mayor incidencia de EHGNA en personas obesas (Marchesini 2003) nosotros encontramos una frecuencia de 50 % (n=15) de obesos con EHGNA, que se considera dentro del espectro del SM, y es catalogada como la expresión hepática del mismo (Grundy et al. 2004).

Algunos componentes del SM pueden ser factores independientes para desarrollar EHGNA (Clark et al. 2002), así tenemos que la obesidad, cuando es mórbida > 40 kg/m<sup>2</sup> se asocia a EHGNA entre un 50 – 90% (Clark et al. 2002). Apreciamos que la NAFLD aumenta en relación con el aumento del IMC, nosotros encontramos dos pacientes con esteatosis hepática grado III en pacientes que tenían un IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>.

Cuando los pacientes tienen coexistencia de DM y obesidad, el riesgo de EHGNA aumenta considerablemente. En un estudio realizado el 100% tenía algún grado de esteatosis, el 50% HGNA y el 19% tenía cirrosis histológicamente documentada (Silverman 1989). En nuestra serie un solo paciente con diabetes presento alteraciones de transaminasas y esteatosis grado III.

Existen evidencias de que pacientes con

Rivero et al. 2012. Frecuencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con síndrome metabólico. *MedULA* 21: 18-25.

hipertrigliceridemia o dislipidemia mixtas, tienen un riesgo incrementado en 5 – 6 veces, con respecto a la población normal, de padecer EHGNA. Sin embargo, algunos pacientes con solo hipercolesterolemia pueden tener ultrasonido hepático normal (Assy et al. 2000; Clark y col. 2002). También se eleva el riesgo de EHGNA en pacientes con HDL-colesterol < 35 mg/dl, independiente del género (Clark et al. 2002). Nosotros encontramos que 86.66% de pacientes con HDL < 40 mg/dl y 56.66% con hipertrigliceridemia. El diagnóstico de EHGNA fue basado en la exclusión de otros factores etiológicos conocidos responsables de enfermedad hepática y en un examen por ultrasonido.

Es importante destacar también que el ultrasonido es un método de escrutinio muy útil para esteatosis; sin embargo, debe considerarse que es operador dependiente, y su sensibilidad es alta, siempre y cuando exista una infiltración grasa mayor al 33% del parénquima hepático, su especificidad es menor pues no distingue entre esteatosis y esteatohepatitis y al parecer es su valor predictivo negativo de lo más útil que ofrece. Nosotros no confirmamos por biopsia hepática el diagnóstico de EHGNA. En estudios prospectivos se ha demostrado que al comparar el ultrasonido contra examen histológico, la identificación por ultrasonido de esteatosis tiene una sensibilidad de 94% y especificidad de 84% (Saadeh 2002; Attar et al. 2006; Marchesini et al. 2001; Angulo 2002; Harrison et al. 2003; Diamond et al. 2003). Sin embargo, el ultrasonido hepático, en nuestro estudio, demostró ser una buena herramienta para diagnosticar EHGNA, Siendo el mayor porcentaje (36.66 % de los casos) grado I, mientras que grados de mayor severidad tuvieron menor porcentaje (6.6%). Por otra parte, sabemos que la correlación de los grados de severidad histológicos con los grados de ultrasonido, no es más allá del 60%, en series publicadas (Angel et al. 2003). Lo cual señala que las técnicas imagenológicas no son específicas para distinguir los diversos grados de severidad de EHGNA encontrados en las biopsias (Harrison et al. 2003; Diamond et al. 2003). Por lo tanto es una herramienta para diagnóstico pero subestima el grado de severidad, siendo la biopsia hepática la prueba de oro (Marchesini et al. 2001; Angulo 2002; Diamond et al. 2003)

Estudios que han evaluado la etiología de los niveles elevados de transaminasas en la población general de los Estados Unidos (Clark et al. 2003), han propuesto que los niveles elevados de ALT como AST, son predictores de la presencia de NAFLD, siempre y cuando se excluyan otras enfermedades

hepáticas como la enfermedad hepática alcohólica, hepatitis B ó C y hemocromatosis, no obstante, Yvert et al. (2001), señala que muchos pacientes con EHGNA, pueden tener niveles de transaminasas normales y las denomina como artificialmente bajas, lo cual por si solas pueden llevar a una subestimación de la prevalencia de EHGNA. Otros investigadores (Diamond y Vallipuram 2003) proponen que la relación entre las transaminasas AST / ALT son un parámetro para distinguir NAFLD de enfermedad hepática alcohólica, planteando que cuando la relación es menor de 1 sugiere EHGNA y mayor de 2 indica que puede tratarse de enfermedad hepática alcohólica. El 63.3% (19) de nuestros sujetos presentaron relación AST/ALT menor de 1 y encontramos una relación significativa entre los valores de las transaminasas AST y ALT y el grado de EHGNA por ultrasonido, 8 de los pacientes con algún grado de esteatosis tenían transaminasas dentro de la normalidad y 7 de estos, presentaba elevación de las transaminasa.

Se requieren otros estudios mas extensos poblacionales para dar una data de frecuencia en otros municipios, sin embargo, nuestra muestra es representativa del municipio libertador del estado Mérida donde se evidencia semejanzas con lo publicado en la literatura internacional, si bien es cierto debería corroborarse la severidad de los cambios histológico lo que implicaría la realización de biopsias, este procedimiento es cruento, pero vemos como el perfil bioquímico de transaminasa es un buen predictor de la presencia y severidad del EHGNA siempre y cuando se excluyan otras enfermedades hepáticas, la decisión de la toma de biopsia se debe de individualizar, tomando en cuenta la presencia de factores predictores de progresión de la enfermedad.

#### **CONCLUSIONES.**

La obesidad abdominal, hipertensión y dislipidemia en conjunto explican más del 60% de los casos de síndrome metabólico. La EHGNA, se le relaciona con alteraciones metabólicas tales como la obesidad, dislipidemia, disglucemia e hipertensión arterial, lo cual engloba al síndrome metabólico. Estos son factores altamente predictivos de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. En nuestro estudio los pacientes con alteración de transaminasas, tenían SM y EHGNA con una relación de AST/ALT < de 1.

#### **REFERENCIAS.**

Agarwal N, Barjesh C. 2005. Insulin resistance and clinical aspects on nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Hepatology Research*; 33: 92-96

Rivero et al. 2012. Frecuencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con síndrome metabólico. *MedULA* 21: 18-25.

American Gastroenterological Association medical position statement: 2002. nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*; 123: 1702-1704

Angulo P. 2002. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*; 346: 1221-1231.

Assy N, Kaita K, Mymin D et al. 2000. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci*; 45: 1929-1934.

ATP III (Adult treatment panel III). 2001. Executive summary of the third report of the National cholesterol education program (NECP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol in adults humans. *JAMA*; 285: 2486-2497.

Attar BM, Halliburton C, Chinga-Alayo E. 2006. Correlation of ultrasonography and histology in patients with steatosis. *Gastroenterology*; 130:A-595

Bellentani S, Saccoccio S, Masutti F et al. 2000. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy. *Ann Intern Med* 132:112-117

Clark J, Brancati F, Diehl A. 2002. Non alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*; 122: 1649-1657.

Comert B, Mas R, Erdem H et al. 2001. Insulin resistance in nonalcoholicsteatohepatitis. *Dig Liver Dis*; 33: 353-358.

Diamond J, Vallipuram T, Brian S. 2003. Diagnosis of fatty liver disease: is biopsy necessary?. *Eur J of Gastroenterol Hepatol*; 15: 539-543.

Dile AM, Goodman Z. 1988. Alcoholic liver disease nonalcoholic. *Gastroenterology*; 95:1056-62.

Harrison S, Di Bisceglie A. 2000. Advances in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Drugs* 63: 2379-2394.

Lizardi-Cervera J, Becerra-Laparra I, Chávez-Tapia N et al. 2006. Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática. *Rev Gastroenterol Mex*, 71:453-458.

Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al. 2001. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*; 50: 1844-1845.

Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G et al. 2003. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*; 37: 917-923.

Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G et al. 2004. Non-alcoholic steatohepatitis in patients cared in metabolic units. *Diabetes Res Clin Pract*; 63: 143-151.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. 1985. Homeostasis model assessment: insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419.

Matteoni C, Younossi Z, Gramlich T et al. 1999. Fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*; 116: 1413-1419.

McCullough AJ. 2002. Update on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Gastroenterol*. 34:255-259.

Neuschwander-Tetri B, Caldwell SH. 2003. Nonalcoholic Steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 37:1202-1205.

NHANES III 2000 *Am Heart J*; 139: 371-377

Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. 2003. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*; 37:1202-1219.

Patrick L. 2001. Nonalcoholic fatty liver disease. Relationship to insulin sensitivity and oxidative stress. Treatment approaches using vitamin E, magnesium and betaine. *Am J Gastroenterol*; 96: 2957-2961.

Quinn S, Gosink B. 1985. Characteristic sonographic signs of hepatic fatty infiltration. *Am J Roentgenol*; 145: 753-755.

Sargin M, Uygur-Bayaramicli O, Sargin H et al. 2003. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Is OGTT indicated in nonalcoholic fatty liver disease? *J Clin Gastroenterol*; 37: 399-402.

Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM et al. 2002. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*; 123: 745-50.

Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. 1989. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity: clinical, pathological and biochemical considerations. *Pathol Annu*; 24:275-302

Teli M, James O, Burt A et al. 1995. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology*; 22: 1714-1719.

Uzcátegui L, Ángel JG, Martínez D et al. 2008. Factores de riesgo para síndrome metabólico en pacientes con hígado graso. *Revista MedULA* 17:54-61.

Yu AS, Keffe EB. 2002. Non alcoholic fatty liver disease. *Rev gastroenterol Disord* 2:11-9.

Yu AS, Keffe EB. 2001. NAFLD and NASH: Important Disease before and after liver transplantation *Hepatology* 34:842-843.

Recibido: 26 nov 2011. Aceptado: 25 mar 2012