



Original

Artículo español

Alteración de los parámetros hepáticos en la esteatosis hepática no alcohólica de pacientes con síndrome metabólico

Alteration of liver parameters in non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome

Alicia Sahuquillo Martínez¹, Juan Solera Albero², José Antonio Rodríguez Montes³, Ángel Celada Rodríguez^{2,4}, M^a Loreto Tárraga Marcos⁵, Pilar Torres Moreno⁶, Pedro J. Tárraga López^{2,7}

¹ Médico de Atención Primaria de Cuenca (España)

² Médico Atención Primaria de Albacete (España)

³ Catedrático de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid (España)

⁴ Profesor de Ciencias Médicas Universidad de Castilla la Mancha (España)

⁵ Grado Enfermería Residencia Geriátrica de Albacete (España)

⁶ Médico familia de Cuenca (España)

⁷ Profesor de Ciencias Médicas Universidad de Castilla la Mancha (España)

Resumen

Varias circunstancias motivan el creciente interés por esta enfermedad: elevada prevalencia de la enfermedad en el mundo occidental, y su capacidad de progresión a formas histológicas más agresivas y su asociación con enfermedades que incrementan el riesgo cardiovascular.

Objetivo: Analizar la alteración de los parámetros hepáticos en la Esteatosis hepática no alcohólica de pacientes con síndrome metabólico.

Método: Se realiza un estudio descriptivo transversal con una muestra de 100 pacientes, con 2 ó más factores de riesgo cardiovascular, con nula o baja ingesta de alcohol, que acudían a consulta de Atención Primaria. A los seleccionados se les solicitaba analítica completa, y se les citaba en consulta para ecografía de abdomen completo. Se evaluaba si tenían esteatosis hepática Y, en caso afirmativo, se estratificaba en 3 grados. Se recogen las siguientes variables tanto cualitativas (sexo, antecedentes personales y familiares de Diabetes, Hipertensión Arterial, dislipemia, etc.) como cuantitativas (edad, peso, talla, índice de masa corporal, tratamiento farmacológico, cifras de distintos parámetros analíticos, cifras de tensión arterial y perímetro abdominal).

Resultados: Han participado 100 pacientes, 56% mujeres, con una edad media de 61,84 DE +/- 9,5 años. Del total de sujetos del estudio, el 23 % no tenían Esteatosis Hepática No Alcohólica, 29% tenían esteatosis hepática leve, 29 % esteatosis hepática moderada y 19% esteatosis hepática severa. En los hombres, el 82 % presentaba esteatosis hepática. De las mujeres, el 28,57% no presentaban hígado graso. Un 22% tenían sobrepeso y eran obesos un 38%. Sólo un 22% y un 18% tenían alteradas las cifras tensionales sistólica y diastólica respectivamente. El 60% tienen una glucemia basal alterada. En cuanto a los parámetros lipídicos 36% tienen hipertrigliceremia, 41% hipercolesterolemia con un 65% de Colesterol LDL alto y 16% Colesterol HDL bajo. El 83% de los pacientes tienen dos o más criterios de síndrome metabólico. Las media de transaminasas ALT: 24,98 u/i AST: 32,19 u/i GGT: 55,65 u/i. Cociente ALT/AST: 0.77. Lactato deshidrogenasa 255,30 u/L. Fosfatasa alcalina 82.80 u/L y Bilirrubina 0,78 mg/dL

Conclusiones: En nuestro estudio no existe correlación entre el grado esteatosis hepática y la alteración de los parámetros hepáticos.

Palabras clave

Esteatosis Hepática; Riesgo cardiovascular; Alteración transaminasas; Esteatosis Hepática no Alcohólica

Abstract

The interest of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is growing due to several reasons: high prevalence of the disease in the Western World, its capability to progress towards more aggressive histological forms and its association with diseases that increase cardiovascular risk.

Objective: To analyze the alteration of liver parameters in NAFLD in patients with metabolic syndrome.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pitarraga@sescam.jccm.es (Pedro J. Tárraga López).

Recibido el 20 de mayo de 2016; aceptado el 23 de mayo de 2016.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Methods: A transverse, descriptive study of 100 patients with two or more cardiovascular risk factors was conducted. All patients signed informed consent. Patients selected were among those attending our Medical Office of Primary Attention and who had very little or no alcoholic consumption. A complete battery of analysis was performed including total abdominal ultrasound. Steatosis was evaluated and, if determined positive, patients were stratified in three degrees. The following determinations were collected: sex, personal and familial history of diabetes, arterial hypertension, dyslipidemia, age, weight, BMI, present pharmacological treatment, analytical parameters, blood pressure and abdominal perimeter.

Results: 100 patients were included in the study, 56 (56%) women and 44 (44%) men, with an average age of 61,84 + 9,5 years. 23% of all patients did not have NAFLD; 29% had mild NAFLD, 29% had moderate NAFLD and 19% had severe NAFLD. 82% of men presented NAFLD. 29% of women did not have NAFLD. 22% were overweight and 38% were obese. Blood pressure was altered in 22% of men and 18% of women. 60% had altered fasting blood glucose. 36% had hypertriglyceridemia, 41% hypercholesterolemia with 65% high LDL cholesterol and 16% of low HDL cholesterol. 83% of patients had two or more criteria of metabolic syndrome. Average transaminases were: ALT 24.98 u/i; AST 32.19 u/i; GGT 55,65 u/i; ALT/AST ratio: 0.77. Lactate dehydrogenase 255.30 u/L. Alkaline phosphatase 82.80 u/L and bilirubin 0.78 mg/dL.

Conclusions: We did not find correlation between liver steatosis and alteration of liver parameters in our study.

Keywords

Liver steatosis; Cardiovascular risk; Altered transaminases; Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

ABREVIATURAS:

ATPIII: Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP-III)

INTRODUCCIÓN:

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) es la acumulación de vacuolas de grasa en el citoplasma de los hepatocitos y se caracteriza por presentar unas lesiones hepáticas similares a las producidas por el alcohol en sujetos que no consumen cantidades tóxicas de éste. Dicha terminología fue introducida por Ludwig en 1980¹, y engloba un amplio espectro de lesiones hepáticas que van desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis con cambios necroinflamatorios y/o un grado variable de fibrosis y finalmente, a una cirrosis hepática e, incluso, al hepatocarcinoma⁽¹⁻⁴⁾.

La prevalencia de la EHNA no es bien conocida y probablemente está infravalorada debido a que una gran parte de los pacientes permanecen asintomáticos o presentan alteraciones biológicas discretas, a la ausencia de marcadores serológicos precisos y a la necesidad de realizar una biopsia hepática para el diagnóstico definitivo. Según los diferentes estudios epidemiológicos poblacionales realizados hasta la fecha (estudios analíticos, ecográficos o histológicos), la prevalencia en occidente se sitúa entre el 20 y el 30% de la población²⁻⁶, y según datos basados en autopsias de la población general, se estima que entre el 2 y el 3% cumplen criterios de esteatohepatitis⁷.

La EHNA se asocia con un síndrome de resistencia a la insulina (RI) y las afecciones relacionadas con ésta. Se ha sugerido que se trata de la manifestación hepática del síndrome metabólico por la presencia de RI, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial⁸⁻¹⁰.

La historia clínica y las determinaciones analíticas sirven para descartar una enfermedad hepática de otra etiología y para apoyar el diagnóstico de la EHNA. Debe descartarse de manera cuidadosa el consumo excesivo de alcohol. Para ello, es necesario el interrogatorio del paciente y de sus familiares, así como valorar algunas pruebas analíticas como el volumen corpuscular medio de los hematíes o el cociente aspartatoaminotransferasa/alanina-aminotransferasa (AST/ALT)¹¹⁻¹³.

En relación con las determinaciones analíticas, los pacientes presentan una moderada elevación de las transaminasas, siendo el cociente ALT/AST superior a 1. Ésta puede ser la única alteración biológica, aunque también suelen presentar una moderada elevación de la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y de la fosfatasa alcalina. El resto de las pruebas de función hepática son normales, excepto cuando la enfermedad está en fase de cirrosis. Aproximadamente la mitad de los pacientes con EHNA presentan una ferritina sérica elevada con una saturación de la transferrina normal⁸. Otras alteraciones biológicas de los pacientes con EHNA están relacionadas con el factor etiológico. Así, es frecuente encontrar una elevación de los lípidos séricos, en especial de los triglicéridos, así como hiperglucemia y un aumento de la resistencia a la insulina¹⁴.

La EHNA es posiblemente la causa más común de elevación de las transaminasas en el adulto¹⁵ y se considera que es el componente hepático del denominado síndrome metabólico, caracterizado por obesidad, diabetes tipo 2, dislipemia e hipertensión⁹. La importancia de la EHNA radica en detectar los pacientes que la presentan, incidir en los factores asociados y evitar su evolución hacia formas más graves.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realiza un estudio descriptivo transversal. Durante 12 meses se seleccionaron 100 pacientes, con 2 ó más factores de riesgo cardiovascular, con nula o baja ingesta de alcohol, que acudían a consulta de Atención Primaria, en el consultorio de Casas de Haro (Cuenca).

Se calcula un tamaño muestral sobre un 24% de prevalencia de síndrome metabólico en población general y un 30% de prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en estos y se selecciona por muestreo aleatorio sistemático de uno cada dos pacientes.

La población seleccionada cumple los siguientes criterios de inclusión:

*Abstinencia o consumo escaso de alcohol constatado (< 20 g/día en mujeres y <30g/ día en hombres).

*Alteración o no de pruebas de función hepática, no debidas a hepatitis víricas o a otras enfermedades hepatobiliares o sistémicas, ni tampoco por causas medicamentosas (glucocorticoides, estrógenos sintéticos, amiodarona, aspirina...)

A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión se les informaba del estudio y firmaban consentimiento informado.

Una vez seleccionados se analizan las siguientes variables demográficas y bioquímicas: edad, género, ingesta de alcohol, historia de diabetes, hipertensión arterial sistémica; peso, talla, índice de masa corporal (IMC) (definido como peso/talla²), medición de presión arterial (definida como $\geq 130/85$), niveles de glucosa basal (definida como ≥ 110 mg/dL), Hemoglobina glicada, colesterol total (definiendo como hipercolesterolemia ≥ 200 mg/dL), colesterol HDL (definido como < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres), colesterol LDL, triglicéridos (definido como hipertrigliceridemia ≥ 200 mg/dL, para criterio de SM por ATP III ≥ 150 mg/dL), AST, ALT, bilirrubina y fosfatasa alcalina. La glucosa de ayuno, colesterol, triglicéridos, transaminasas, bilirrubinas y fosfatasa alcalina fueron medidos con técnicas de laboratorio de rutina mediante colorimetría y enzimática.

También se recogen antecedentes personales y familiares de Diabetes, HTA, dislipemia, tratamiento farmacológico, cifras de otros parámetros analíticos y perímetro abdominal.

El síndrome metabólico fue definido de acuerdo con la presencia de tres o más de los criterios propuestos por el ATP III:

1. Obesidad abdominal: circunferencia de la cadera >102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.
2. Hipertrigliceridemia: ≥ 150 mg/dL.
3. Colesterol HDL: < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres.
4. Hipertensión arterial: $\geq 130/85$ mm Hg.
5. Glucemia de ayuno: ≥ 110 mg/dL.

Para los estudios sonográficos se utilizó un aparato ecográfico ESAOTE mylab20plus La ecografía abdominal es una técnica inocua, barata y de gran valor diagnóstico en la patología abdominal. Por estos motivos se ha convertido en la primera exploración a realizar en los pacientes con hepatopatía crónica, tanto en su valoración inicial como en el seguimiento.

En función de estas características distinguimos tres grados:

- Esteatosis grado 1 o Leve: discreto aumento difuso de la ecogenicidad, con normal valoración de diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos.
- Esteatosis grado 2 o moderada: moderado aumento difuso de la ecogenicidad, con dificultad para la valoración de diafragma y vasos intrahepáticos.
- Esteatosis grado 3 o severa: marcado aumento de la ecogenicidad, con escasa o nula visualización de las paredes de los vasos intrahepáticos, del diafragma y de la porción posterior del LD hepático, debido a la pobre penetración de los ultrasonidos .

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y analítico, de sección transversal. Las variables anotadas en el cuaderno de recogida se incluyeron y ordenaron en la base de datos EXCEL. Las variables cualitativas se exponen como valor exacto y en porcentaje, las cuantitativas como media y desviación estándar (DE). La comparación entre medias se realizó a través de la prueba t de Student para grupos independientes o la U de Mann-Whitney si las condiciones de normalidad (aplicación del test de Kolmogorov-Smirnoff o de Shapiro Wilks) no se cumplían. En las variables cualitativas, la prueba de Ji al cuadrado.

RESULTADOS:

Han participado 100 pacientes, 56% mujeres.

En los hombres, el 82 % presentaba esteatosis hepática: 28% de ellos grado 1, 38,7% grado 2 y 16% grado 3.

En las mujeres, el 28,57% no presentaban hígado graso. Dentro de las esteatosis: el 30,35% era de grado 1, 21,43% grado 2 y 19,64% grado 3. (Tabla I). Sin diferencias estadísticas entre sexo.

Grado Esteatosis	0	I	II	III
HOMBRE	18	28	38,7	16
MUJER	28,57	30,35	21,43	19,54

La edad media es de $61,84 \pm 9.5$ años con un rango mínimo de 33 y máximo de 87 años. La mayor incidencia de EHNA y síndrome metabólico se observó en los pacientes de menos de treinta años(54%) Entre 31 y 65 años de edad fue 40%.

El sobrepeso (definido como IMC ≥ 26 a 30 kg/m²) se encontró presente en 24 (24%) pacientes y la obesidad (definida como IMC ≥ 30 kg/m²) en 70 (70%) pacientes, siendo un total de peso medio de 86.59 kg ± 16.13 y un IMC promedio de $33,33 \pm 4.31$ kg/m².

De los pacientes diagnosticados como EHNA, 38 (38%) presentaron historia de diabetes mellitus y 41 (41%) historia de hipertensión arterial. La cifra de glucosa sérica de ayuno promedio es $115,31 \pm 33,38$ mg/dL y la de HgbA1C de $6,26^*/-5,1$.

Las cifras medias de tensión arterial eran: la sistólica $135,68 \pm 14,87$ y la diastólica $78,29 \pm 10,92$ mmHG.

Un 83% de los pacientes tenían dos ó más criterios de Sd. Metabólico (tabla II).

Nº de Criterios de síndrome Metabólico	Frecuencia	Porcentaje
0	4	4%
1	13	13%
2	27	27%
3	33	33%
4	16	16%
5	7	7%

En cuanto a los parámetros lipídicos 34% tienen hipertrigliceremia y 48% hipercolesterolemia, con un 24% de Colesterol LDL alto y 24% Colesterol HDL alto.(Tabla III)

	Media	Máxima	Mínima	Incidencia de hiperlipemia o diabetes
Colesterol	199,5	305	124	48%
HDLcolesterol	54,78	137	25	24%
LDLColesterol	116,8	200	52	28%
Trigliceridos	155,6	727	42	34%
Glucosa	115,3	202	62	38%

Al observar los parámetros hepáticos: Transaminasas, Fosfatasa alcalina, LDH y Bilirrubina la media de estos se encuentran en rango normal. (Tabla IV) , siendo el cociente ALT/AST menor de 1: 0,77.

	AST	ALT	GGT	LDH	Falc	BT
N Validos	100	100	100	100	100	99
N Perdidos	0	0	0	0	0	1
Media	25	32,19	55,65	255,3	82,8	0,783
Mediana	21	25	34	258	80	0,7
Moda	19	17	16	150a	58	0,9
Desv. típ.	12,7	19,393	58,89	81,269	32,547	0,6299
Rango	77	85	307	320	156	5,8
Mínimo	12	9	7	120	28	0,2
Máximo	89	94	314	440	184	6

Al relacionar los parámetros de grado de esteatosis hepática y parámetros hepáticos encontramos lo indicado en la tabla V:

Parametros	Valor p
AST	0.116
ALT	0.029*
GGT	0.043*
Fosfatasa alcalina	0.43
LDH	0.360

*Las transaminasas ALT y GGT aumentan cuanto mayor es el grado de esteatosis.

En cuanto al número de factores de riesgo cardiovascular y los parámetros hepáticos tenemos (tabla VI):

Tabla VI. Relación entre el número de factores de riesgo cardiovascular y los parámetros hepáticos.	
Parametros	Valor p
AST	0,315
ALT	0,623
GGT	0.047*
Fosfatasa alcalina	0,45
LDH	0,36

* Solo la transaminasa GGT aumenta cuanto mayor es el número de factores de riesgo cardiovascular.

Discusión:

La enfermedad del hígado graso no alcohólico es una enfermedad hepática inflamatoria de carácter crónico, de gran relevancia en la actualidad por su fuerte asociación con enfermedades de prevalencia creciente como la obesidad y la diabetes tipo 2. Podemos ver que nuestros resultados confirman esto con una fuerte relación entre la aparición de EHNA y el padecimiento de estas patologías (p=0,02).¹⁻⁵

El síndrome metabólico es una asociación de factores de riesgo con una alta prevalencia, especialmente en los pacientes con alguna afección cardiovascular. La mayoría de las series coincide en que la prevalencia se encuentra en torno al 24% en la población general y cerca del 50% en los pacientes con cardiopatía isquémica o alguna otra afección vascular. La prevalencia aumenta paralelamente con la edad y el sobrepeso. La prevalencia en España está menos analizada y los primeros estudios reflejan prevalencias de síndrome metabólico similares a las de los estudios internacionales.⁶⁻¹¹

En nuestro estudio el 46 % de los sujetos cumplen criterios de síndrome metabólico. La prevalencia de esteatosis en nuestro estudio es del 72 %, siendo el 34 % obesos. Vemos una estrecha relación entre la aparición de EHNA y el nº de criterios de síndrome metabólico (p=0,000).

La historia clínica y las determinaciones analíticas sirven para descartar una enfermedad hepática de otra etiología y para apoyar el diagnóstico de la EHNA. Debe descartarse de manera cuidadosa el consumo excesivo de alcohol. Para ello, es necesario el interrogatorio del paciente y de sus familiares, así como valorar algunas pruebas analíticas como el volumen corpuscular medio de los hematíes o el cociente aspartatoaminotransferasa/alanina-aminotransferasa (AST/ALT). Aunque el límite de consumo de alcohol no está bien establecido, se podría considerar como no responsable de la enfermedad un consumo de hasta 20 g/día en las mujeres y de 30 g/día en los varones¹⁴.

En relación con las determinaciones analíticas, los pacientes presentan una moderada elevación de las transaminasas, siendo el cociente ALT/AST superior a 1. Ésta puede ser la única alteración biológica, aunque también suelen presentar una moderada elevación de la gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) y de la fosfatasa alcalina. El resto de las pruebas de función hepática son normales, excepto cuando la enfermedad está en fase de cirrosis. Aproximadamente la mitad de los pacientes con EHNA presentan una ferritina sérica elevada con una saturación de la transferrina normal.⁸⁻¹¹

En nuestro estudio a pesar de tratarse de una enfermedad hepática inflamatoria de carácter crónico no hemos apreciado elevación de los parámetros hepáticos, sobre todo las transaminasas AST, ALT y GGT que deberían estar aumentadas en proporción a la inflamación o gravedad de la enfermedad hepática. Habría que correlacionar estos datos con un diagnóstico del grado de fibrosis hepática más concreto con la elastografía hepática.

Referencias

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Ott BGJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc.* 1980;55:434-8.
2. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: The Dionysos Nutrition and Liver Study. *Hepatology.* 2005;42:44-52.
3. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratti M, De Martin C, et al and the Dionysos Study Group. Prevalence of chronic liver disease in the general population of Northern Italy: The Dionysos Study. *Hepatology.* 1994;20:1442-9.
4. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med.* 2000;132:112-7.
5. Parés A, Tresserras R, Núñez I, Cerralbo M, Plana P, Pujol FJ, et al. Prevalencia y factores asociados a la presencia de esteatosis hepática en varones adultos aparentemente sanos. *Med Clin (Barc).* 2000;114:561-5.
6. Martín-Domínguez V, González-Casas R, Mendoza-Jiménez -Ridruejo J, et al. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Revista española de enfermedades digestivas.* 2013;105(7):409-420.
7. Milié S, Lulié D, Stimac D. Non alcoholic fatty liver disease and obesity: biomechanical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol* 2014;20(28): 9330-9337.

8. Alves de Carvalho, M^a do S. et al. Risk factors associated with hepatic steatosis: a study in patients in the Northeast Brazil. *Nutr Hosp* 2012;27(4):1344-1350.
9. Loureiro, Carolina et al. Esteatosis Hepática: ¿preludio de diabetes tipo 2 en población pediátrica? *Nutr Hosp*. 2014;29(2):350-358.
10. X. Buqué, P. Aspichueta y B. Ochoa. Fundamento molecular de la esteatosis hepática asociada a la obesidad. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100(9):565-68.
11. Powell EE, Cooksley WGE, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
12. Lee JY, Kim KM, Lee SG, Yu E, Lim YS, Lee HC, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: A review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. *J Hepatol*. 2007;47:239-44.
13. Reid AR. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2001;121:710-23.
14. Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:S34-8.
15. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:960-7.