



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTEATOSIS HEPÁTICA Y SU ASOCIACIÓN CON LOS
COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO EN
POBLACIÓN MEXICANA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA:

VIRIDIANA RAMIREZ PABLO



MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: María del Socorro Cecilia Reyna Rodríguez

VOCAL: Profesor: Martha Patricia Neri Paez

SECRETARIO: Profesor: Rosalinda Posadas Sánchez

1er. SUPLENTE: Profesor: Vanessa Rebeca Maya Ampudia

2° SUPLENTE: Profesor: Laura Carmona Salazar

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA

“IGNACIO CHÁVEZ”

ASESOR DEL TEMA:

M EN C ROSALINDA POSADAS SÁNCHEZ

SUSTENTANTE

VIRIDIANA RAMIREZ PABLO

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ GRACIAS AL FINANCIAMIENTO ECONÓMICO OTORGADO POR EL CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA PROYECTO SALUD-2010-02 150537.

AGRADECIMIENTOS

A *Dios* por permitirme alcanzar este logro, iluminar mi camino en cada momento, por regalarme la maravillosa familia que tengo y rodearme de todas las grandiosas personas que forman parte de mi vida.

A *mi mamá*: porque siempre has estado allí, por el amor y la unión que te has encargado de inculcar en nosotros, por cada una de tus palabras de aliento, por los regaños que siempre fueron hechos para que creciera como persona, por la paciencia que has tenido para ver culminado este logro. Te amo

A *mi papá*, porque sobre todo siempre nos has dado el ejemplo y las armas para que podamos ser personas independientes y responsables, por todo el apoyo y confianza que desde siempre me has brindado. Te amo

A *Chucho †* porque has sido el ángel que ha venido a formar en nuestra familia un fuerte lazo de fraternidad y sé que desde donde estas siempre nos cuidas y proteges.

A *Ene y Julio*, por todas las salidas, reuniones y momentos de alegría que nos han regalado, porque tengo muy presente que están allí y por brindarme su apoyo de todas las formas posibles.

A *Lalo y Aide*, porque han creído en mí, siempre mostrándome que cuento con ustedes, por el ejemplo de perseverancia, constancia, generosidad y unión familiar que nos transmiten.

A *Miguel*, porque a pesar de la distancia, siempre estás pendiente de nosotros, alzando la mano para que sepamos que contamos contigo, por todo tu apoyo mil gracias! A *Mcky, Uriel y Anahí* pues forman parte de tu vida, te quieren y procuran por lo que siempre les agradeceré.

Ponchoool, eres un magnífico ser humano que siempre nos alientas para conseguir nuestros sueños y nos incitas a no quedarnos estancados. Gracias por todos los *control sapes*, la mayoría certeros, cuando me los merecía jajaja, porque día a día me has demostrado todo tu apoyo y sobre todo porque siempre has buscado que tomemos conciencia de que nuestra formación no se limita a la vida académica sino que formamos parte de una sociedad que exige de nosotros para crecer.

A *Angel*, porque a pesar de ser tan diferentes y de que siempre me molestas y... te molesto, ambos sabemos que contamos uno con el otro, aunque creo que tú lo has mostrado más, pero ya me tocará a mí... algún día jejeje, gracias por todo tu apoyo.

A *mi pequeña Ari*, por cada uno de los grandiosos momentos de ternura y felicidad que nos regalas, porque eres quien siempre está dispuesta a escucharme y regañarme en el momento preciso, por recordarme que al final de toda etapa concluida, la vida sigue y que hay que disfrutarla.

A *Oswaldo, Diego y Yaretzi*, por todos los días de juegos y risas que llenan nuestras vidas de alegría y hacen que queramos luchar para dejarles un mundo mejor.

A *Natha* por todos los años compartidos, llenos de muchas risas, emociones y vivencias, porque nunca te alejaste de mí y siempre me demostraste tu cariño y comprensión. Te quiero muchisisimisísimo!!!

A *Ale*, porque desde que iniciamos este proyecto en nuestras vidas, me has demostrado que puedo contar contigo, por TODO el tiempo compartido en el que hemos reído, llorado, reído, gritado, reído, saltado, reído, planeado, reído, soñado y Reído (jaja, imposible no hacerlo contigo), porque cada momento a tu lado me ha dejado una enseñanza, por todas tus palabras de aliento, hacer más feliz mi vida y sobre todo formar parte de ella!

A *Ivan*, porque a pesar de los años y la distancia nunca has permitido que nos alejemos, siempre me has demostrado que estas para mí, a solo un click de distancia jeje. Todas tus palabras han llenado mi vida de alegría y reflexión. . También te quiero muchisisimisísimo!!!

A *Sandra, Kika, Eli, Lupe y Maribel*, mis amigas de la infancia o no tan infancia, porque nunca han permitido que nos olvidemos y siempre podemos recordar y volver a reír juntas.

A *Tiza, Diana, Gloria, Karent, Womis, Lulu y Lupe*, por esos tres años maravillosos en el CCH en el que disfrute de su valiosísima amistad, por estar juntas en cada una de aquellas locuras. Las quiero!

A todos mis amigos de la facultad: *Lalo, Dianita, Ale, Alan, Julio, Nayelli, Lupis, Angie, Laura, Viri, Leo, Fanny (1 y 2), Kari (1 y 2), Itzia, Betty, Mario, Caro, Juan, Toño, Javi, Diego, Verito, Marisol* y a todos mis amigos llamados *Iván*, que son hartos jeje. Gracias por compartir conmigo días de estrés, nervios, hambre y alegría. (Si falta alguien, disculpe pero se me acaba la hoja jajaja)

A todas las personas que me brindaron su amistad y compartieron conmigo su conocimiento en Pediatría: *Cecy, José, Vis, Ileana, Carlos, Pili!*

A todo el departamento de Endocrinología:

Dr. Posadas: Por cada palabra, cada enseñanza, cada pregunta y cada opinión que nos guía en la búsqueda de la mejora personal y académica.

Rosy: Por la confianza depositada en mí, por la paciencia y los regaños enfocados en mi aprendizaje, por no solo querer dejarme un conocimiento intelectual, sino por también querer ser parte del motor para mi crecimiento personal.

Mi querida Wendy, gracias por todo el enorme apoyo que nos brindaste a Ale y a mí, por explicarnos pacientemente (hay aja!) todo, todo, todo. Por todas las salidas al cine, por todas las carcajadas que nos provocamos, por todas tus experiencias compartidas, por alimentarnos en esas mañanas frías de hambre jejeje, por siempre ayudarnos a encontrar una solución a nuestros problemas o a los tuyos jajaja. Muchas gracias por todo!

A Esteban, porque desde el inicio hasta el final, estuviste siempre dispuesto a resolver todas mis dudas existenciales, a comprarnos galletas cada semana y paletas de hielo cada tres meses jajaja. Porque siempre atendiste a todas mis llamadas de auxilio cada que un gel no me quedaba o lo desteñía demás jejeje. Eres una gran persona!

A Feby, por todas las tardes-noches que te quedaste esperándonos, mientras hacíamos la tesis, por todas veces que nos acompañamos en nuestro camino a casa, por esas largas pláticas en un intento por entender la vida, por todo lo que aportaste en mi vida.

Al Dr. Rojas: Porque tú también estuviste dispuesto a resolver mis dudas y siempre me ofreciste tu ayuda, por la buena música en aquellas mañanas de arduo trabajo y todos los detalles que tuviste conmigo.

A Aida, por tu enorme paciencia para solucionar nuestros problemas con el Hitachi, por resolver cada duda que me surgía, por la amabilidad con la que siempre nos trataste a Ale y a mí.

Al la Dra. Martínez, por cada uno de los comentarios en mi presentación del artículo, por estar dispuesta a escuchar siempre y a compartir un pedacito de su vida con nosotros.

Al Dr. Cardoso, por las explicaciones tan claras que nos brindó, por estar dispuesto siempre a compartir su conocimiento con nosotras.

Al Dr. Nacu por todos los momentos reflexión, alegría y diversión en las horas de comida, y *al Dr. Mendoza,* por todas las valiosas observaciones realizadas a este trabajo.

A mis queridos nutriólogos, parte fundamental para que este proyecto siga caminando, *Carmen, María, Rocío, Queta, Miguel Ángel, Caro, Abad,* por cada momento de alegría compartido.

A *Blanquita,* por estar dispuesta a ayudarnos, por tu amabilidad y por siempre preguntar cómo estábamos.

A todas las personas que han formado parte de mi crecimiento personal y espiritual (*Martha, Adriana, Javi, Alma, Tomás*) y que me han regalado grandes momentos de diversión (*Mine y Pedro*).

A quienes formaron parte jurado, por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo y las observaciones realizadas para su mejora.

Y por último, pero no menos importante, a nuestra maravillosa casa de estudios, la UNAM, por mantener abiertas las puertas para que podamos alcanzar el crecimiento intelectual y personal que necesitamos para emprender nuestro propio camino.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	5
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.....	7
I. RESUMEN.....	9
II. MARCO TEÓRICO	
1. El hígado	
1.1 Estructura y localización.....	11
1.2 Funciones.....	12
1.3 Perfil hepático.....	13
2. Esteatosis Hepática	
2.1 Definición.....	18
2.2 Prevalencia.....	18
2.3 Causas	
2.3.1 Distribución de grasa corporal.....	19
2.3.2 Dieta.....	21
2.3.3 Ejercicio y función mitocondrial.....	21
2.3.4 Predisposición genética.....	22
2.4 Consecuencias metabólicas	
2.4.1 Dislipidemia.....	23
2.4.2 Inflamación.....	23
2.4.3 Resistencia a la insulina.....	24
2.5 Diagnóstico.....	25
3. Esteatosis hepática y síndrome metabólico.....	26
III. JUSTIFICACIÓN.....	28
IV. OBJETIVOS.....	28
V. METODOLOGÍA.....	29
VI. RESULTADOS.....	32
VII. DISCUSIÓN.....	40
VIII. CONCLUSIONES.....	44
IX. ANEXO I.....	45
X. BIBLIOGRAFÍA.....	50

ABREVIATURAS

EH	Esteatosis hepática
SM	Síndrome metabólico
ECV	Enfermedad cardiovascular
EAC	Enfermedad arterial coronaria
EHNA	Esteatosis hepática no alcohólica
DM2	Diabetes mellitus tipo II
NHANES	Encuesta nacional de salud y nutrición de Estados Unidos
ENSANUT	Encuesta nacional de salud y nutrición de México
GEA	Genética de la enfermedad aterosclerosa
NCEP	Programa nacional de educación del colesterol
ATPIII	Detección, evaluación y tratamiento de C-HDL en adultos (Tercer panel de tratamiento para el adulto)
IAH:B	Índice de atenuación hígado:bazo
C-HDL	Colesterol de la lipoproteína de alta densidad
C-LDL	Colesterol de la lipoproteína de baja densidad
PCR-hs	Proteína C reactiva de alta sensibilidad
IMC	Índice de masa corporal
CC	Circunferencia de cintura
TAS	Tensión arterial sistólica
TAD	Tensión arterial diastólica
TAG	Triacilgliceroles
ALT(TGP)	Alanino aminotransferasa (Transaminasa glutámico pirúvica)
AST(TGO)	Aspartato aminotransferasa(Transaminasa glutámico oxalacético)
GGT	Glutamil transpeptidasa
ALP	Fosfatasa alcanina

LAP	Aminopeptidasa de leucina
5'NT	5' nucleotidasa
LD	Deshidrogenasa láctica
GAV	Grasa abdominal visceral
LPS	Lipasa sensible a hormona
AGNE	Ácidos grasos no esterificados
QM	Quilomicrón
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
RI	Resistencia a la insulina
NFκβ	Factor nuclear κβ
ChREBP	Proteína de unión a elementos regulatorios de carbohidratos
SREBP-1c	Proteína de unión a elementos regulatorios de esteroles 1c
ApoB100	Apolipoproteína B100
TNFα	Factor de necrosis tumoral α
GLUT4	Transportador de glucosa dependiente de insulina 4
IRS-1	Sustrato del receptor de insulina 1
1H-MR	Espectroscopia de resonancia magnética
TAC	Tomografía axial computada
HU	Unidades Hounsfield
HOMA-RI	Modelo homeostático de evaluación de resistencia a la insulina
HTG	Hipertrigliceridemia
HA	Hipoalfalipoproteinemia
HTA	Hipertensión

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURA	PAG
1	El hígado..... 11
2	Fuentes de TAG en el hígado..... 20
3	Vías metabólicas de síntesis de TAG en el hígado..... 22
4	Fuentes de ácidos grasos secretados en las lipoproteínas..... 23 en pacientes con EH
5	Mecanismo que afectan la sensibilidad a la insulina en el hígado..... 24
6	Prevalencia de EH en los participantes con SM..... 34
7	Prevalencia de EH en función del número de componentes del SM..... 35
8	Prevalencia de los componentes del SM en función de la presencia..... 36 o ausencia de EH en la población total y estratificado por género
9	Coefficientes de correlación de Spearman entre el IAH:B y los..... 37 componentes del SM en mujeres
10	Coefficientes de correlación de Spearman entre el IAH:B y los..... 38 componentes del SM en hombres
11	Razón de momios para la asociación de los componentes del SM..... 38 con la presencia de EH en mujeres
12	Razón de momios para la asociación de los componentes del SM..... 39 con la presencia de EH en hombres

TABLAS**PAG**

1	Valores de referencia de enzimas hepáticas a 37°C.....	17
2	Prevalencia de EH en función de la década de edad.....	32
3	Características antropométricas y lipídicas en función de la..... presencia o ausencia de EH	33
4	Características bioquímicas en función de la presencia o ausencia..... de EH	34

I. RESUMEN

Antecedentes: El exceso de peso es un factor de riesgo cardiovascular establecido y su prevalencia en nuestro país es una de las más altas en el mundo, afectando a dos de cada tres personas adultas. Algunos estudios han mostrado que la esteatosis hepática (EH) asociada al exceso de peso favorece alteraciones en el metabolismo de glucosa, lípidos e insulina, así como la presencia de inflamación y aterosclerosis. La fuerte asociación de EH con los componentes del síndrome metabólico (SM) sugiere que esta patología puede considerarse como el componente hepático del SM. **Objetivos:** Determinar la prevalencia de esteatosis hepática y síndrome metabólico en población mexicana e investigar la asociación entre la presencia de esteatosis hepática y los componentes del síndrome metabólico. **Material y métodos:** Se estudiaron 925 individuos de ambos géneros, de 20-75 años de edad, sin historia familiar ni personal de enfermedad cardiovascular aterosclerosa prematura. A todos los participantes se les aplicaron cuestionarios estandarizados para obtener información demográfica, nivel de escolaridad, ingreso económico, historia familiar y personal de enfermedad cardiovascular (ECV), hábitos dietarios, actividad física, consumo de alcohol y uso de medicamentos y suplementos vitamínicos. Mediante tomografía axial computada se identificó la presencia de la EH, definida como el índice de atenuación hígado/bazo inferior a 1.0 (IAH:B<1). La determinación de lípidos, lipoproteínas y glucosa en plasma, enzimas hepáticas, ácido úrico, creatinina y apolipoproteínas en suero se realizó en un autoanalizador utilizando estuches comerciales. El colesterol de la lipoproteína de alta densidad (C-HDL) se determinó por un método enzimático homogéneo. El colesterol de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL), se calculó. Las concentraciones de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs), se determinaron por inmunonefelometría. Las concentraciones de insulina se determinaron por I¹²⁵ radioinmunoanálisis de fase sólida. El SM se definió con el criterio diagnóstico propuesto por el tercer

reporte del programa nacional de educación del colesterol (NCEP), excepto para el punto de corte de cintura.

Resultados: La prevalencia de la EH fue de 34,3%, siendo más común en hombres (37.9%) que en mujeres (30.0%), incrementó de manera paralela con la edad. Se encontró una prevalencia elevada del SM entre los individuos con EH (47.9% en hombres y 49.1% en mujeres). La prevalencia de los componentes del SM fue mayor en los sujetos con EH en comparación con aquellos sin EH. En las mujeres, el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de cintura (CC), los valores de tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD), triacilglicéridos (TAG) y glucosa correlacionaron inversamente con el IAH:B, por el contrario el C-HDL correlacionó de manera positiva ($p < 0.05$ en todos los casos). Un patrón similar se observó en los varones, sin embargo las correlaciones entre el IAH:B y las cifras de TAS y TAD no alcanzaron significado estadístico. En las mujeres los componentes del SM que se asociaron de manera significativa con un mayor riesgo de EH fueron la CC incrementada (OR=2.86, 95% IC:1.35-6.05), la glucemia de ayuno alterada (OR=3.08, 95% IC: 1.89-5.02) y la hipertrigliceridemia (OR=1.62, 95% IC: 1.04-2.5). La CC incrementada (OR=4.84, 95% IC: 2.51-9.36) y la glucemia de ayuno alterada (OR=2.83, 95% IC: 1.8-4.46) fueron las variables asociadas con mayor riesgo de EH en los hombres.

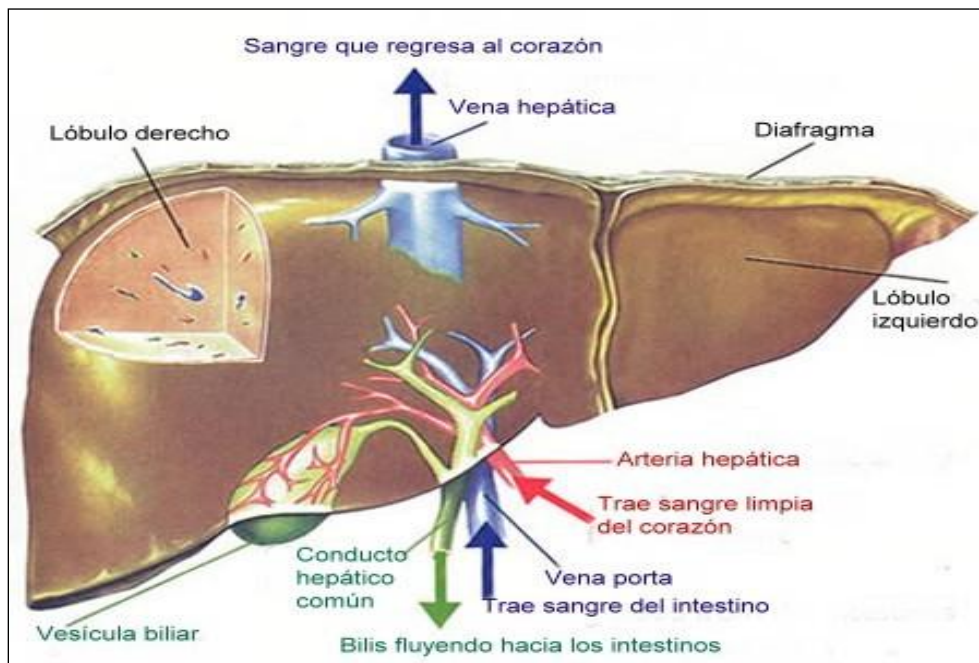
Conclusiones: Los resultados de este estudio muestran una elevada prevalencia de EH y componentes del SM en población mexicana. La CC incrementada, la glucosa de ayuno alterada, en mujeres y hombres, así como la hipertrigliceridemia en mujeres, se asociaron con un mayor riesgo de EH, independiente de la edad. Estos hallazgos apoyan el concepto de que la EH es un componente más del SM. Los resultados de este trabajo señalan la necesidad del diseño de estrategias para reducir el exceso de peso y las comorbilidades asociadas, con el objetivo de disminuir el futuro riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 así como de la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular en nuestra población.

II. MARCO TEÓRICO

1. EL HÍGADO

1.1 Estructura y localización.

El hígado es el segundo órgano más grande del cuerpo humano, pesa de 1,200-1,600 g. Se divide en lóbulos (derecho e izquierdo), cada uno de los cuales contiene 5,000-10,000 lobulillos. Se localiza bajo el diafragma y las costillas, se extiende a través del lado izquierdo del cuerpo, por encima del borde superior del estómago (Figura 1). Recibe un suministro de 1,500 mL de sangre por minuto. A través de la arteria hepática recibe flujo sanguíneo rico en oxígeno, mientras que la vena porta es la encargada de transportar nutrientes, toxinas y otras sustancias absorbidas en el intestino.¹ Además de células hepáticas, hay células endoteliales y de Kupffer, éstas últimas se encargan de fagocitar bacterias y sustancias extrañas.



Fuente: <http://www.cepvi.com/medicina/fisiologia/gastrointestinal6.shtml>

Figura 1. El hígado. Se divide de forma desigual en dos lóbulos, separados por el ligamento falciforme, el lóbulo derecho es seis veces más grande que el izquierdo. La vena porta le proporciona cerca del 80% de suministro total de sangre, pero solo el 40% de oxígeno. La mayor proporción de oxígeno es dado por la arteria hepática.

1.2 Funciones

- ⊗ **Metabolismo:** El hígado regula la producción, almacenamiento y liberación de glucosa, ácidos grasos y colesterol. Este órgano se encarga del almacenamiento de glucosa, conversión de galactosa y fructosa en glucosa, gluconeogénesis y la formación de diversos compuestos importantes a partir de productos intermedios del metabolismo de carbohidratos. El hígado es el órgano principal en donde se lleva a cabo tanto la oxidación como la síntesis de ácidos grasos; cuando hay déficit de energía, los hepatocitos pueden convertir ácidos grasos en cuerpos cetónicos y utilizarlos como combustible. Además, participa en la formación de lipoproteínas, síntesis de colesterol, fosfolípidos y conversión de carbohidratos en grasas. En los hepatocitos se lleva a cabo la síntesis de una gran variedad de proteínas como la albúmina, factores de coagulación, etc.; participa en la desaminación de aminoácidos y síntesis de urea para eliminar el amoníaco producido en el organismo.
- ⊗ **Almacenamiento:** El hígado tiene la capacidad de almacenar hasta el 7% de su peso en forma de glucógeno. Es también reservorio de las vitaminas liposolubles A, D, E, K y la vitamina B₁₂, y del 10% del contenido total de hierro del organismo.
- ⊗ **Desintoxicación:** El hígado elimina sustancias nocivas para el organismo como alcohol, drogas, fármacos ó metales pesados, a través de reacciones de hidrólisis, hidroxilación, oxidación, reducción, carboxilación y desmetilación. Las toxinas que llegan por medio de la vena porta, son procesadas y excretadas en la bilis.² También se encarga de la depuración de sustancias tóxicas endógenas, tales como el amoníaco o el exceso de hormonas, principalmente los estrógenos.
- ⊗ **Excreción:** La producción de bilis en el hígado, facilita la digestión y absorción de nutrientes liposolubles. Esta secreción amarillo-verdosa, compuesta principalmente por colesterol, ácidos biliares y bilirrubina, llega al intestino delgado a través de las vías biliares, durante el ayuno se almacena en la vesícula biliar, situada debajo del hígado.

1.3 Perfil hepático

Alteraciones en el funcionamiento hepático se deben a infecciones virales (Hepatitis B ó C crónica), consumo excesivo de alcohol, medicamentos ó trastornos metabólicos. Dado que realiza funciones vitales, las lesiones hepáticas afectan a la mayoría de los sistemas del organismo, como el digestivo, endócrino, cardiovascular e inmunitario. El perfil hepático evalúa las funciones del órgano:

- a. Indicadores del funcionamiento metabólico. La determinación de albúmina y el tiempo de protrombina valoran la capacidad de síntesis y liberación hepáticas. Las enfermedades hepáticas suelen cursar con anormalidades del metabolismo de lípidos y proteínas, incrementando el nivel de triacilgliceroles (TAG), reducción en los niveles de ésteres de colesterol y alteración en las concentraciones de lipoproteínas, aunque estos parámetros no son específicos, su determinación es de ayuda para el diagnóstico de diversas patologías.
- b. Indicadores de desintoxicación y excreción hepáticas. La concentración de amoniaco en plasma refleja la capacidad del hígado de transformar en urea los subproductos tóxicos que contienen amoniaco. Los ácidos biliares se producen exclusivamente en el hígado, experimentan recirculación enterohepática y constituyen el principal grupo de aniones orgánicos que excreta el hígado, el aumento de su concentración en plasma indica afecciones en la función excretora hepática. El urobilinógeno fecal y urinario son resultado de la reducción de la bilirrubina conjugada, experimenta recirculación enterohepática; aproximadamente del 10 al 20% del urobilinógeno se absorbe en el intestino delgado, la mayor parte de éste circula al hígado en donde se excreta en la bilis y posteriormente a las heces, la porción que no se absorbe en hígado va a riñón en donde se excreta en la orina. En la obstrucción intra y extrahepática se observa un aumento en las concentraciones de urobilinógeno en orina.
- c. Determinaciones enzimáticas. Son útiles en el diagnóstico, pronóstico y valoración de afecciones hepáticas, el incremento en sus niveles indican daño activo al parénquima de tipo agudo ó crónico, cada enzima proporciona una

perspectiva distinta del funcionamiento del órgano en función de su localización celular.¹

E.C.2.6.1.2 Alanino aminotransferasa (ALT)

Anteriormente se conocía con el nombre de transaminasa glutámico pirúvica (TGP), su peso molecular es de 112 000-118 000 daltons, existen 2 isoformas, la ALT1 se expresa en, hígado, riñón y corazón, mientras que la ALT2 es expresada principalmente en músculo, cerebro y tejido adiposo.³ Cataliza la transaminación reversible entre L-alanina y α -cetoglutarato para generar piruvato y L- glutamato, utiliza como cofactor al piridoxal 5'- fosfato. Participa en la gluconeogénesis y el metabolismo de aminoácidos. Esta enzima citoplasmática, presenta mayor actividad en los hepatocitos, razón por la que es un marcador específico de daño hepático. Aumento en la actividad de ALT, indica daño al parénquima hepático, causado por el uso de drogas tóxicas, infecciones y/o esteatosis.⁴

E.C 2.6.1.1 Aspartato aminotransferasa (AST)

Conocida también como transaminasa glutámico-oxaloacética (TGO), su peso molecular es de 162 000 daltons. Cataliza la transaminación de L-aspartato y α -cetoglutarato para generar oxalacetato y L-glutamato, utiliza como cofactor al piridoxal 5'- fosfato, también puede actuar en L-tirosina, L- fenilalanina y L- triptófano. Es menos específica que ALT debido a que se localiza en numerosos tejidos, presentando mayor actividad en el miocardio, pero con actividad significativa en hígado, riñón, músculo esquelético, mucosa gástrica y tejido adiposo.⁵ Se presenta en dos formas, ambas son diméricas: Una mitocondrial (m-AST), su determinación es útil para detectar daño mitocondrial, evaluar enfermedades hepáticas y la severidad de infarto cardiaco. La forma soluble de la AST es citoplasmática (s-AST). En lesiones hísticas, la mayor parte de AST liberada es de citoplasma, solo una pequeña parte de mitocondrias, por el contrario en daños más graves AST mitocondrial es liberada en mayor proporción.⁶

Concentraciones elevadas de ALT y AST (>100 UI) se presentan en la mayoría de las afecciones hepáticas agudas como hepatitis viral, necrosis hepática inducida

por fármacos y toxinas e isquemia hepática. Por lo general, las concentraciones de ALT son superiores a las de AST, al ocurrir lo contrario el pronóstico indica necrosis celular masiva. Con base en lo anterior, se han establecido cocientes enzimáticos para el diagnóstico de ciertas patologías, por ejemplo el cociente de Ritis definido como AST/ALT que ayuda a diferenciar las lesiones inflamatorias de las necróticas. El valor normal de la relación AST/ALT es de 0,70-0,80, valores < 0.07 indican procesos inflamatorios como hepatitis viral, hepatitis tóxica, ictericia obstructiva, hígado graso. Valores >1 sugieren necrosis, pues AST es liberada de las mitocondrias, por ejemplo carcinoma hepático, cirrosis, hígado con metástasis, hepatitis alcohólica.⁷

E.C 2.3.2.2 γ - Glutamil Transpeptidasa (GGT)

Es una glicoproteína de 60 000 Daltons, cataliza la transferencia de grupos glutamil. Es una enzima microsómica y se localiza en riñón, hígado, pulmones, páncreas, endotelio vascular, unida a lipoproteínas y albúmina sérica. Es indicador sensible de inflamación hepática y acumulación de TAG intracelulares hepáticos.⁸ La determinación de GGT es una de las pruebas más sensibles para detectar enfermedades hepatobiliares en etapas tempranas; junto con la fosfatasa alcalina (ALP), se utiliza para diferenciar entre enfermedades hepáticas y óseas, el incremento de ambas se observa en las primeras, pero GGT no se eleva en las enfermedades óseas. Su actividad se ve inducida por fármacos como el fenobarbital, fenitoína y alcohol.

E.C 3.1.3.1 Fosfatasa alcalina (ALP)

Unida a la membrana celular, peso de 65 000 Daltons, cataliza la hidrólisis de un monoéster de fosfato a alcohol y fosfato, utiliza como cofactores zinc y magnesio. Se encuentra en diversos tejidos como el epitelio intestinal, túbulos renales, hueso, hígado y placenta. La ALP encontrada en suero es de origen hepático u óseo. La fracción hepática es termoestable, pero la que proviene del hueso es termolábil.⁹

La actividad sérica de la ALP ósea en condiciones normales, alcanza su mayor actividad en los niños en edad de crecimiento (llegando a triplicar los niveles del

adulto) debido a que esta isoenzima se localiza en los osteoblastos. También es normal el aumento que se produce al final del primer trimestre del embarazo, a expensas de la isoenzima placentaria, que en este período alcanza niveles máximos. Se pueden encontrar valores elevados en enfermedades hepáticas, óseas, hepatobiliares, mal absorción; por el contrario, el hipotiroidismo suele cursar con niveles bajos de la enzima.

E.C 3. 4.11.1 Aminopeptidasa de leucina (LAP) y E.C 3.1.3.31 5'-nucleotidasa (5'-NT)

LAP es una enzima citosólica, utiliza zinc como cofactor, es una hidrolasa que escinde el aminoácido N-terminal de los péptidos durante la digestión, actúa principalmente en péptidos que tienen leucina como aminoácido N-terminal. Su actividad mayor es en hígado, riñón e intestino delgado. La LAP tiene poca especificidad diagnóstica. Principalmente, se encuentran niveles elevados de LAP en niños con ictericia causada por daño hepático, en hepatitis viral, cirrosis, neoplasias hepáticas, pancreatitis y obstrucción hepática, se puede detectar en suero y orina. Por su parte la 5'-NT es una enzima microsómica asociada a membrana, cataliza la hidrólisis de ésteres nucleósido-5'-fosfato. Un aumento de 5'-NT sérica responde al aumento de síntesis provocada en forma específica por la colestasis, ya que esta enzima no responde a otros mecanismos de inducción como alcohol, drogas, etc. Se encuentran valores aumentados en pacientes con enfermedad hepatobiliar con obstrucción biliar intrahepática o extrahepática, carcinoma hepático y con cirrosis. Las determinaciones de ambas enzimas se emplean para incrementar la especificidad de ALP en afecciones hepáticas, en las que las tres enzimas se incrementan, pero si solo ALP se encuentra aumentada, se debe a alteraciones óseas.¹⁰

EC 1.1.1.27 Deshidrogenasa láctica (LD)

Localizada en el citoplasma de casi todas las células del organismo, es una oxidorreductasa que cataliza la reacción reversible mediante la cual se efectúa la interconversión de piruvato y lactato, presenta mayor actividad en cerebro, eritrocitos, leucocitos, riñón, hígado, pulmón, ganglios linfáticos, miocardio, plaquetas y músculo esquelético. Es un tetrámero, cada subunidad puede ser cardíaca (H) ó muscular (M), por lo que la combinación de éstas produce cinco isoenzimas: LD-1 (HHHHH), LD-2 (HHHM), LD-3 (HHMM), LD-4 (HMMM) LD-5 (MMMM), la determinación electroforética de las isoenzimas ayudan a identificar el origen específico del incremento, las de mayor movilidad electroforética son la LD-1 y LD-2, migran hacia el ánodo y se conocen como formas de zona rápida o anódicas, predominan en corazón y eritrocitos. Las isoenzimas de movimiento lento ó catódicas son la LD-4, presente en músculo esquelético y la LD-5, específica de hígado y en general indicativa de necrosis hepatocelular.⁷

Los valores de referencia establecidos para cada una de las enzimas dependen del método y temperatura, así como de la edad y género. Cada laboratorio debe de establecer los valores apropiados para su población.

En la tabla 1 se muestran los valores de referencia de las enzimas antes descritas.

Tabla 1. Valores de referencia de enzimas hepáticas a 37°C.

Enzima	Valores normales	
	Hombres (U/L)	Mujeres (U/L)
ALT	< 41	< 33
AST	<40	<32
GGT	<60	<40
ALP	40-130	35-105
LD	230-460	
5'NT	2.0-9.5	
LAP	11-30	

Fuente: Anderson S.C, Cockayne S, *Química Clínica*, 1° edición, Interamericana- McGraw-Hill, México, 1995, pp 326-350

2. Esteatosis Hepática

2.1 Definición

En 1980, Ludwig definió por primera vez el término Enfermedad del Hígado Graso no Alcohólico, como una entidad clínico-histopatológica parecida a los cambios histológicos encontrados en la enfermedad hepática alcohólica (esteatosis, degeneración de hepatocitos en ballooning, inflamación lobular, megamitocondrias, lipogranulomas, fibrosis perisinusoidal), pero diagnosticada en sujetos con bajo o nulo consumo de alcohol.^{11,12} Actualmente la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), se define, de acuerdo a la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas, como la condición clínica caracterizada por acumulación de triacilgliceroles en los hepatocitos > 5,6% del peso total del órgano, en ausencia de consumo excesivo de alcohol (< 20g/día) y otras causas de esteatosis hepática como la acelerada pérdida de peso, lipodistrofia, enfermedad inflamatoria intestinal o el uso excesivo de glucocorticoides, ácido valproico, metotrexato.¹³

Entre los sujetos con EHNA, el 20-30% desarrollan esteatohepatitis no alcohólica, condición que puede progresar a cirrosis, insuficiencia hepática ó carcinoma hepatocelular.^{14,15} Aunque es prácticamente imposible distinguir histológicamente entre la esteatohepatitis alcohólica y la no alcohólica, la colestasis canicular, inflamación aguda en regiones portales, flebitis linfocítica, presencia de cuerpos hialinos de Mallory y degeneración espumosa del parénquima hepático, son hallazgos más frecuentes en la primera que en la segunda. Por el contrario, mayor cantidad de esteatosis macrovesicular y vacuolas de glucógeno alrededor del núcleo, así como mayor tendencia de actividad necroinflamatoria son características comunes de la esteatohepatitis no alcohólica.^{16,17}

2.2 Prevalencia

En la actualidad y asociada a la epidemia de obesidad, la incidencia de esteatosis hepática (EH) está aumentando de manera importante. En un estudio realizado en población general multiétnica (negros, blancos e hispanos) se observó que los hispanos tuvieron la mayor prevalencia (45%), seguida de los blancos (33%),

mientras que la menor prevalencia se observó en los negros (24%).¹⁸ Estos porcentajes aumentan con la presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (34-74%)¹⁹ y obesidad (más de 90%).²⁰ En México, la prevalencia de EH se ha encontrado en 14,3%, en una población adulta asintomática, siendo más común en hombres,²¹ en población diabética (18.5%)²² y obesa (14-15%).²³ Por otro lado, en niños obesos del estado de Tamaulipas la prevalencia de EH fue 28,3%.²⁴ Aunque son escasos los estudios de población en edad pediátrica, se estima que aproximadamente 5% de los niños sanos, 38% de los niños con obesidad y 48% de los niños con DM2 tienen EH.²⁵

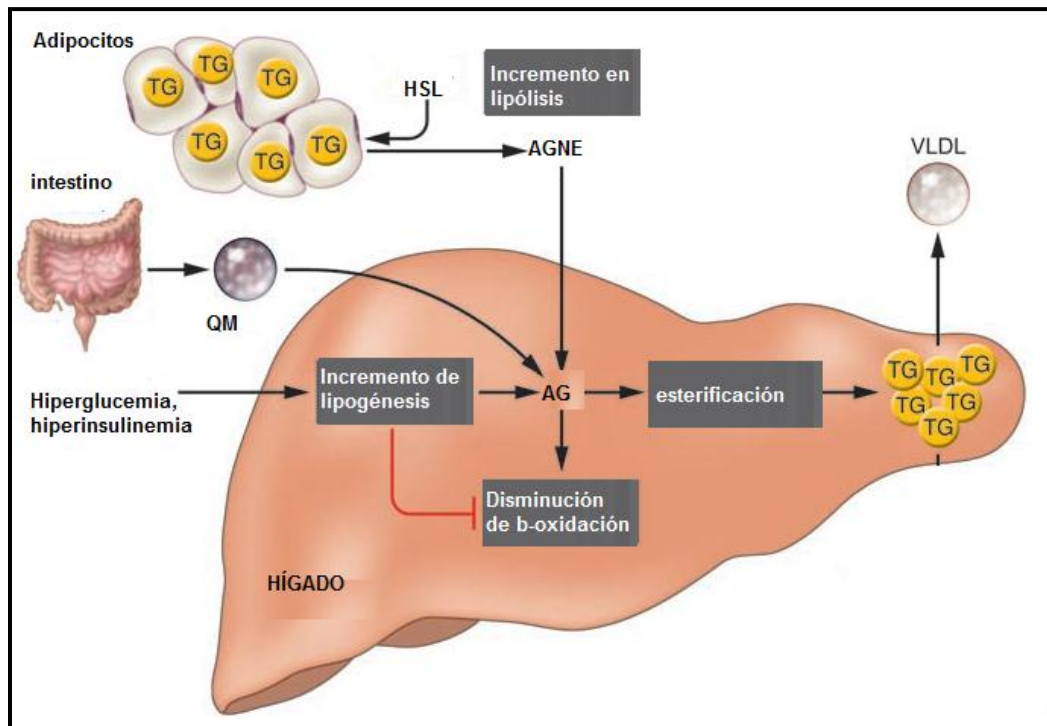
2.3 Causas

Entre las causas más frecuentemente asociadas se encuentran el incremento en la ingesta de grasas, inactividad física y alteraciones en el metabolismo lipídico, tales como incremento en la lipogénesis, anormalidades en la oxidación de los lípidos hepáticos, alteraciones en el almacenamiento en el tejido adiposo y aumento en la lipólisis (Figura 2). La distribución anormal de grasa corporal, el incremento en la ingesta energética, disminución en la actividad física y el aumento en el estrés, han ocasionado una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad entre la población. Como se mencionó anteriormente, se han descrito diferencias étnicas en la prevalencia de EH, lo que sugiere que la enfermedad tiene un componente genético.

2.3.1 Distribución de grasa corporal

El tejido adiposo constituye un depósito de almacenamiento de energía en forma de grasa, la cual puede movilizarse para satisfacer las demandas metabólicas del organismo. El tejido adiposo es un órgano heterogéneo y su localización puede ser subcutánea o intra-abdominal. Los adipocitos de la grasa abdominal visceral (GAV) o intra-abdominal son metabólicamente más activos que los subcutáneos, se ha demostrado que GAV presenta una mayor tasa de lipólisis, lo que aumenta el flujo de ácidos grasos hacia el hígado.²⁶ Incremento en la GAV se asocia con incremento de grasa hepática y sujetos con EHNA se ha descrito que tienen GAV aumentada.²⁷

Figura 2. Fuentes de TAG en el hígado.



TG=triacilglicéridos, LPS=Lipasa sensible a hormona, AGNE= Ácidos Grasos No Esterificados, QM= quilomicrones, VLDL= Very Low Density Lipoprotein.

Modificada de Postic C, Girard J, *Contribution of the novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice*, The journal of clinical investigation, 2008; 118 (3): 831

Cuando el tejido adiposo se expande, puede haber infiltración de macrófagos, aumento del flujo de citocinas y resistencia a la insulina (RI). Se incrementa la lipólisis y liberación de ácidos grasos que a través de la vena porta llegan al hígado, favorecen la síntesis de TAG y pueden interferir con la señalización de la insulina e inducir inflamación intrahepática al estimular al factor nuclear $\kappa\beta$ (NF $\kappa\beta$).¹³ La hipótesis portal-visceral, previamente descrita, ha sido cuestionada por diversos estudios en los que se muestra que el flujo de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo contribuye al pool de ácidos grasos libres en el hígado con el 5-10%, en sujetos delgados, y 25% en obesos.²⁸ Sin embargo, en otros estudios se ha encontrado una contribución del 60% en sujetos con EH.²⁹

2.3.2 Dieta

El incremento en la ingesta de energía da lugar a mayor acumulación de TAG en los hepatocitos. La glucosa proveniente de la dieta estimula a la piruvato cinasa, incrementa la glucólisis y formación de piruvato, el resultado es la formación de acetil CoA y posteriormente de malonil CoA, sustrato requerido para la síntesis de ácidos grasos (Figura 3). En etapa postprandial, se ha observado que las grasas de la dieta y la lipogénesis de novo, aportan más del 50% de los ácidos grasos que entran al hígado.¹³

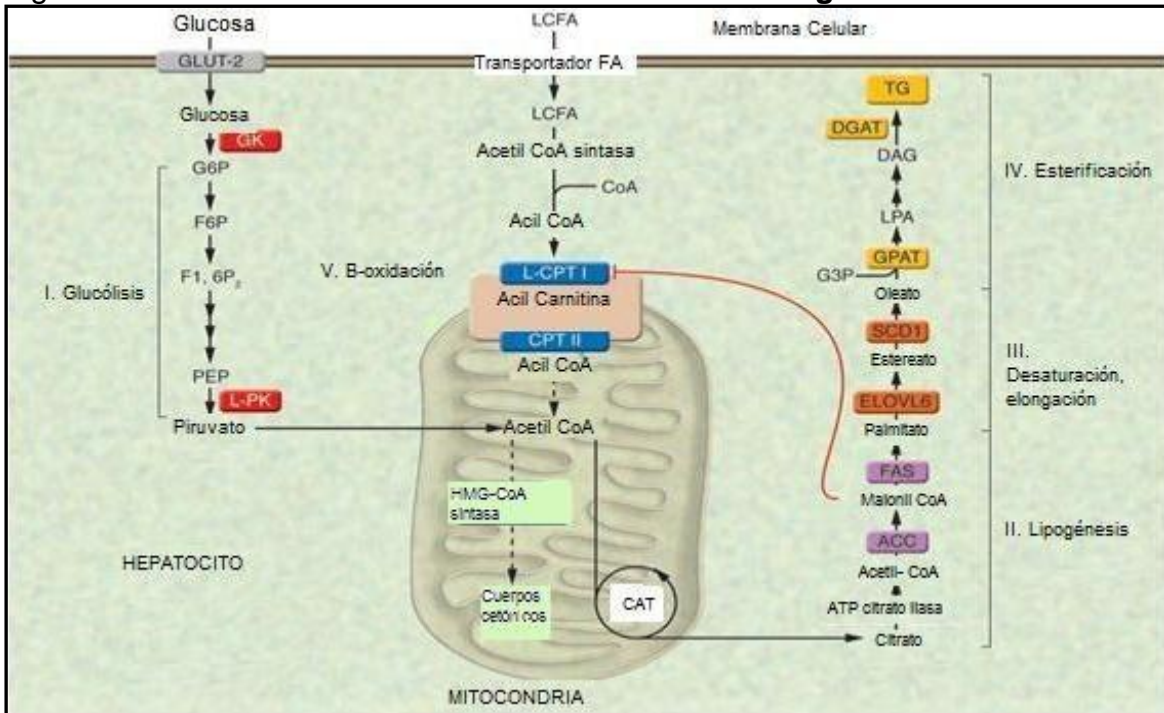
La composición de la dieta también se ha visto asociada con el desarrollo de EH. Se ha descrito que el patrón de ácidos grasos de la dieta modula la actividad de los factores de transcripción de genes lipogénicos, ChREBP y SREBP-1c.^{30,31} Mientras que los ácidos grasos saturados incrementan su expresión y estimulan la apoptosis, los ácidos grasos mono y poliinsaturados disminuyen la expresión y actividad de ChREBP y SREBP-1c, así como la apoptosis, lo que sugiere que más que la toxicidad por TAG, es la acumulación de ácidos grasos libres lo que aumenta el estrés oxidativo y el daño hepático.^{13, 32}

Otros factores nutricionales de importancia en la patogénesis de EH son las vitaminas antioxidantes (vitamina E y C), que previenen el estrés oxidativo y la inflamación. En individuos con EH, se ha descrito que aunado al consumo elevado de calorías y colesterol, el consumo de vitaminas, fibra y ácidos grasos poliinsaturados es menor en comparación con individuos sanos.³³

2.3.3 Ejercicio y función mitocondrial

El papel del ejercicio en el desarrollo de EH es controversial, algunos estudios han mostrado que la actividad física se correlaciona negativamente con el contenido de grasa hepática a través de GAV.³⁴ Sin embargo, en otros estudios el ejercicio aeróbico (asociado a mayor función mitocondrial), mostró fuerte asociación inversa con la grasa hepática, independiente de GAV.³⁵ Una posible explicación es la beta-oxidación. En los hepatocitos, las mitocondrias ocupan el 18% del volumen celular, cuando hay disfunción mitocondrial, aunado a un exceso de ácidos grasos, se acumula grasa hepática y especies reactivas de oxígeno, condición que favorece la progresión a esteatohepatitis.^{13,36}

Figura 3. Vías metabólicas de síntesis de TAG en el hígado



GLUT2= Transportador de glucosa 2, GK= glucocinasa, G6P= glucosa 6-fosfato, F6P= fructosa 6-fosfato, F1,6P₂= Fructosa 1,6 bifosfato, PEP= Fosfoenol piruvato, L-PK= piruvato cinasa hepática, LCFA= ácidos grasos de cadena larga, FA= ácidos grasos, L-CPT I= carnitin palmitoiltransferasa I hepática, CPT II= carnitin palmitoiltransferasa II, HMG- CoA sintasa= Hidroximetil glutaril CoA sintasa, CAT= Ciclo de los ácidos tricarboxílicos, ACC= Acetil CoA carboxilasa, FAS = Ácido graso sintasa, ELOVL6= elongasa de cadena larga, SCD1 = estearoil CoA desaturasa 1, GPAT= glicerol 3-fosfato aciltransferasa, G3P= glicerol 3 fosfato, DAG= Diacilglicerol, DGAT= diacilglicerol transferasa, TG= triacilglicerol.

Modificado de:

Postic C, Girard J, *Contribution of the novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice*, The journal of clinical investigation, 2008; 118 (3): 832

2.3.4 Predisposición genética

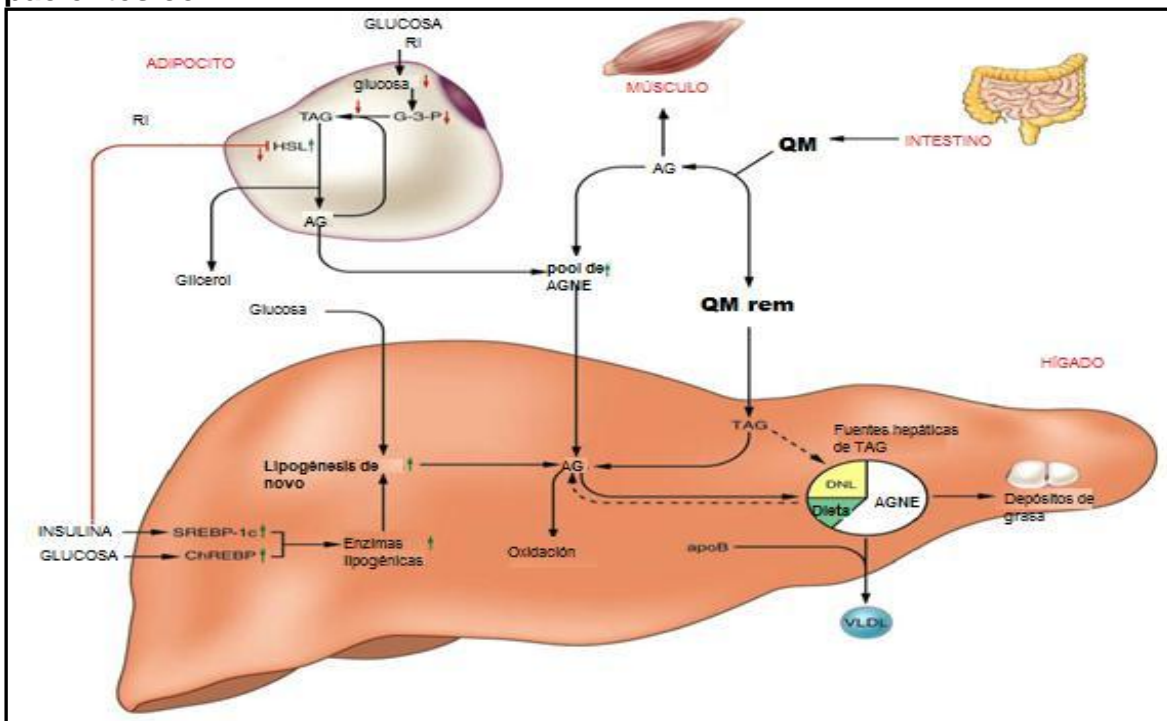
Como se mencionó previamente, se han descrito diferencias étnicas en la prevalencia de EH, siendo los hispanos la etnia con mayor prevalencia, seguida de los caucásicos y afroamericanos,¹⁸ estos hallazgos sugieren que la EH tiene un componente genético. Polimorfismos en genes involucrados en el metabolismo de lípidos, RI, estrés oxidativo, citocinas/adipocinas y fibrogénesis pudieran incrementar la susceptibilidad de padecer la enfermedad.³⁷ Se requieren estudios futuros para identificar genes candidatos que permitan generar conocimientos sólidos sobre la susceptibilidad a la EH y las diferencias interindividuales.

2.4 Consecuencias metabólicas

2.4.1 Dislipidemia

El incremento en la síntesis de TAG y la producción de VLDL en los sujetos con EH, da lugar a disminución del C-HDL y aumento de TAG, C-LDL, apolipoproteína B100 (Apo B100), partículas de LDL pequeñas y densas y disminución en la actividad de la lipasa lipoprotéica.¹³ Se ha sugerido que esta dislipidemia es consecuencia de la resistencia a la insulina (Figura 4) que suele observarse en estos individuos, sin embargo aún es un punto en discusión, debido a que no todos los sujetos con EH presentan resistencia a la insulina.

Figura 4. Fuentes de ácidos grasos secretados en las lipoproteínas en pacientes con EH.



RI= Resistencia a la insulina, TAG= triacilglicerol, HSL= lipasa sensible a hormona, AG= ácidos grasos, AGNE= ácidos grasos no esterificados QM rem = remanentes de quilomicrones, DNL= Lipogénesis de novo, SREBP-1c= Proteína de unión a elementos regulatorios de esterol, ChREBP= Proteína de unión a elementos regulatorios de carbohidratos.

Modificado de: Liu Q, Bengmark S, Qu S, The role of hepatic fat accumulation in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), *Lipids in Health and Disease*, 2010; 42

2.4.2 Inflamación

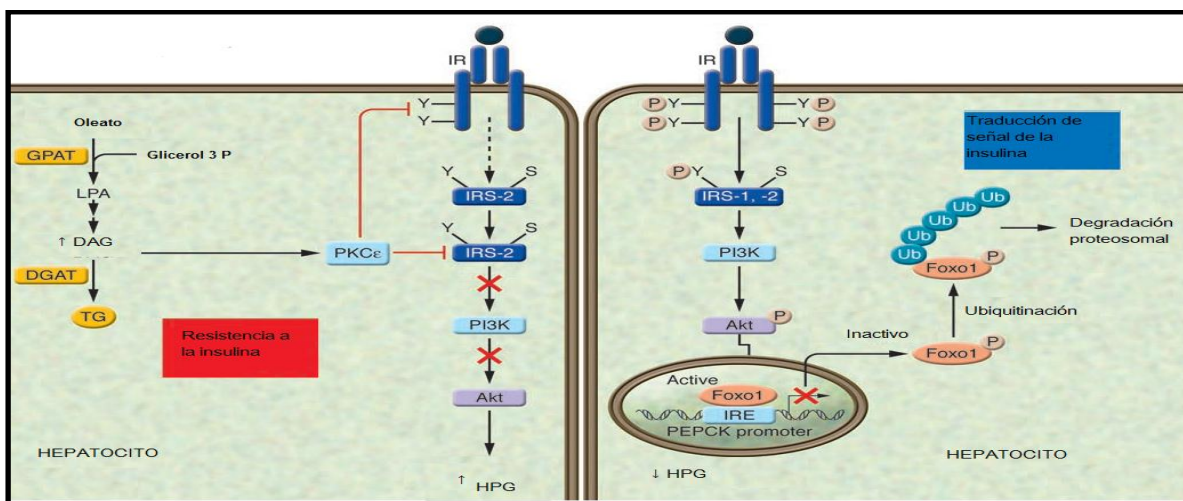
En el hígado, las células Kupffer producen citocinas proinflamatorias como IL-12, IL-18, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). El TNF α favorece la resistencia a la insulina en los hepatocitos al disminuir la expresión de GLUT4

(transportador de glucosa dependiente de insulina) y la fosforilación de los sustratos del receptor de insulina (IRS-1).³⁸ En el retículo endoplásmico, el estrés oxidativo se asocia con la activación CREBP, factor de transcripción importante en la respuesta de fase aguda hepática, e induce la transcripción de la proteína C reactiva (PCR). La PCR, marcador de inflamación, es principalmente producida por los hepatocitos y se asocia positivamente con el contenido de grasa hepática.^{13,39}

2.4.3 Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es un punto controversial en EH, no se ha definido como causa ó consecuencia. El incremento en el flujo de ácidos grasos libres al hígado estimula la síntesis de TAG, la gluconeogénesis hepática, disminuye la capacidad de la insulina de suprimir la salida de glucosa hepática, ocasionando hiperglucemia e hiperinsulinemia. Además se ha propuesto un mecanismo mediante el cual los diacilglicérols ocasiona RI (Figura 5).¹³

Figura 5. Mecanismos que afectan la sensibilidad a la insulina en el hígado



GPAT= glicerol 3P aciltransferasa mitocondrial, DGAT= Diacilglicérol aciltransferasa, HPG=Producción de glucosa hepática.

Modificado de:

Postic C, Girard J, *Contribution of the novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice*, The journal of clinical investigation, 2008; 118 (3): 830

2.5 Diagnóstico

Los individuos con EH pueden presentar síntomas inespecíficos como fatiga, dolor en el cuadrante derecho del abdomen e incluso hepatomegalia, concentraciones elevadas de TAG y C-LDL, C-HDL disminuido, actividad elevada de las enzimas hepáticas ALT y AST, en algunas ocasiones también GGT se encuentra elevada.

El estándar de oro para el diagnóstico de EH es la biopsia hepática, sin embargo, no es ético realizarla sin un motivo clínico sólido que lo amerite. Actualmente, existen técnicas no invasivas como es la espectroscopia por Resonancia Magnética ($^1\text{H-MRS}$), considerada como el método no invasivo más adecuado para medir la grasa hepática. El punto de corte establecido para el diagnóstico de EH por este método es de 5,56% (55,6 mg de TAG hepático/g de hígado) y corresponde a la percentila 95 de la distribución de grasa hepática en 345 individuos sanos, con bajo o nulo consumo de alcohol.⁴⁰ La sensibilidad del método para la detección de esteatosis hepática es de 72.7-88.5% y la especificidad de 92.0-95.7%.⁴¹

El ultrasonido es la técnica más comúnmente utilizada y permite detectar esteatosis moderada y severa con buena sensibilidad y especificidad cuando la grasa hepática excede el 33%. El parénquima hepático normal tiene una ecotextura homogénea, con ecogenicidad (luminosidad o brillo) igual o ligeramente mayor que la de la corteza renal y el bazo, la esteatosis hepática provoca un aumento en la ecogenicidad en comparación con éstos. La sensibilidad reportada en un meta análisis va de 73.3-90.5% y la especificidad de 69.6-85.2%.^{42,41}

La tomografía axial computada (TAC) determina la baja en la atenuación del parénquima hepático producido por la infiltración de TAG.⁴³ La atenuación normal del hígado es de 50-57 unidades Hounsfield (HU) sin medio de contraste, pero por cada miligramo de TAG por gramo seco de parénquima hepático, la atenuación disminuye en 1,6 HU;⁴⁴ la infiltración de grasa se identifica cuando la atenuación del hígado es menor a 48 HU. Con base en lo anterior, EH se define como la disminución en la señal de atenuación en el parénquima hepático en contraste con la de un órgano de referencia como el bazo, éste es un buen control

porque su atenuación no se ve afectada por procesos patológicos, además de que está localizado en la misma sección de corte que el hígado.⁴² En condiciones normales, la atenuación del hígado es ligeramente mayor que la del bazo, debido a la presencia de glucógeno, por lo que el cálculo del índice de atenuación hígado/atenuación bazo (IAH:B) se ha establecido como diagnóstico de EH cuando es < 1 .⁴³ Este índice se calcula al dividir el promedio de la atenuación del hígado entre el promedio de la atenuación del bazo, ambas expresadas en HU. La sensibilidad del método reportada en un meta análisis que incluye la revisión de 46 artículos, va de 46.1-72.0% y la especificidad de 88.1-94.6%.⁴¹

III. Esteatosis hepática y síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de alteraciones que incluyen obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa, dislipidemia aterogénica (bajas concentraciones de C-HDL y elevadas de TAG), así como hipertensión, anormalidades comúnmente asociadas con RI. La obesidad abdominal se ha sugerido como una condición fundamental para su desarrollo.⁴⁵ Se debe señalar que ésta y otras definiciones que se han propuesto no han sido universalmente aceptadas. El SM debe entenderse como una entidad de origen multifactorial, donde confluyen variables ambientales y genéticas.

La prevalencia del SM varía en las diferentes poblaciones, debido a las características propias de las etnias, así como al empleo de distintos criterios para definirlo. Utilizando la definición del NCEP: ATP III, la encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos del 2002 (NHANES 2002), reportó que la prevalencia del SM fue 35.4% en hombres y 31.5% en mujeres, siendo mayor en hispanos en comparación con caucásicos.⁴⁶ Empleando los mismos criterios, en México la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2006) encontró una prevalencia de 36,8% en población mayor de 20 años.⁴⁷

El incremento en la prevalencia del SM es paralelo al incremento de la obesidad a nivel mundial y constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de DM2 y enfermedad cardiovascular.⁴⁸ De manera similar, la prevalencia de EH incrementa en forma paralela al incremento de obesidad y SM, y se considera

también factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y DM2.^{49,50} Existen reportes donde se informa que aproximadamente 90% de los pacientes con EH presentan más de un componente del SM y cerca de 33% cumplen con 3 o más de los criterios para su diagnóstico.⁵¹ Más aún, se ha mostrado que la grasa hepática correlaciona con todos los componentes del SM de manera independiente a la edad, género e IMC, y que el contenido de grasa hepática incrementa en proporción al número de componentes del SM.⁵² Con base en estos datos se considera a la EH como el componente hepático del SM.^{52,53, 54} La información sobre los mecanismos que median dicha interacción es aún escasa.

III. JUSTIFICACIÓN

En México, los reportes destacan la creciente prevalencia de EH y SM en población adulta ^{21,22,23} y pediátrica²⁴ sin embargo, éstos incluyeron un tamaño reducido de muestra y no analizaron la asociación de la EH con los componentes del SM.

IV. OBJETIVOS

- ✓ Determinar la prevalencia de esteatosis hepática y síndrome metabólico en población mexicana.

- ✓ Investigar la asociación entre la presencia de esteatosis hepática y los componentes del síndrome metabólico.

V. METODOLOGÍA

La población de estudio (n=925 sujetos) pertenece al protocolo de investigación Genética de la Enfermedad Aterosclerosa (GEA), actualmente en curso en el Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICH), cuya finalidad es identificar y analizar las bases genómicas que predisponen a la enfermedad arterial coronaria (EAC), así como examinar la relación de factores de riesgo tradicionales y emergentes con la aterosclerosis subclínica en población mexicana. En este estudio se incluyeron hombres y mujeres mexicanos, reclutados por invitación a través de medios escritos, con edad de 20-75 años, sin antecedentes personales o familiares de enfermedad cardiovascular, sin historia personal de trastornos hepáticos, renales, oncológicos, tiroideos, hepatitis ó infecciones agudas (gripe, faringitis, diarrea) en dos semanas previas al estudio, con consumo de alcohol < 20g/día. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética del INCICH. A través de una serie de cuestionarios estandarizados, se obtuvo información demográfica de cada uno de los sujetos, así como su nivel de escolaridad, ingreso económico, historia familiar y personal de enfermedad cardiovascular, hábitos de dieta, actividad física, consumo de alcohol y uso de medicamentos y/o suplementos. Durante el estudio se midió el peso en una báscula calibrada Torino (México), la talla mediante un estadímetro de pared SECA 222 (Hamburgo, Alemania), la circunferencia de cintura con una cinta métrica de fibra de vidrio, en el punto medio de la distancia entre la parte inferior de la última costilla y la cresta iliaca. El índice de masa corporal (IMC) se calculó mediante la fórmula: peso (Kg)/talla (m²). La tensión arterial se midió por triplicado en posición sedente, después de por lo menos cinco minutos en reposo, utilizando un esfigmomanómetro digital Welch Allyn, series 52000 (Skaneateles, N.Y, E.U. A), el promedio de las dos últimas mediciones fue el valor que se utilizó para el análisis. En ayuno de 12 horas y transcurridos 20 minutos de reposo en posición sedente, se colectaron 20 mL de sangre venosa en tubos con EDTA y otros 18 mL en tubos sin anticoagulante, con gel separador. Las muestras de plasma y suero fueron separadas en frío mediante centrifugación a 2,500 rpm, almacenadas en alícuotas a -70°C, al plasma se le adicionó Aprotinina

100 KIU/ml, Benzamidina 1mM, como conservador. Los lípidos, glucosa, lipoproteínas, apolipoproteínas A y B, enzimas, ácido úrico y creatinina se midieron en fresco, en un autoanalizador Hitachi 902 LTD (Tokyo, Japón), utilizando estuches enzimáticos comerciales (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania y Wako Chemicals, E.U.A), el C-HDL se determinó mediante un método enzimático homogéneo (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania).⁵⁵ El C-LDL, fue calculado por la fórmula de Friedewald modificada.⁵⁶ La precisión y exactitud de las mediciones de los lípidos son evaluadas periódicamente en el Laboratorio de Endocrinología a través del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta (CDC, por sus siglas en inglés). Las concentraciones de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs), se determinaron por inmunonefelometría en un autoanalizador (BN Pro Spec nephelometer, Dade Behring Marburg GmbH, Germany). Las concentraciones de insulina se determinaron por I¹²⁵ radioinmunoanálisis de fase sólida (Coat- A-Count, Los Angeles CA). Se estimó la resistencia a la insulina empleando el índice HOMA-RI (Homeostasis Model of Assessment- Insulin Resistance) (HOMA= insulina ayuno (μUI/dl) * glucosa de ayuno (mmol /L) / 22.5).⁵⁷ Por medio de la tomografía axial computada (TAC), método validado para cuantificar la grasa abdominal visceral⁵⁸ e identificar la presencia de esteatosis,⁴³ se realizaron estas mediciones para los participantes del estudio, en un Tomógrafo multidetector de 64 canales (Somatom Sensation, 64, Forcheim, Alemania). La atenuación del hígado en la TAC se determinó como el promedio de cinco mediciones realizadas en regiones de interés de 1.0 cm² en ambos lóbulos, poniendo especial cuidado en evitar vasos suprahepáticos y portales. La atenuación del bazo se registró en una región homogénea y fue utilizada como un control interno para corregir la atenuación hepática. La presencia de esteatosis hepática se definió como el índice de atenuación Hígado:Bazo <1 (IAH:B<1).⁴³ El SM se definió con el criterio diagnóstico propuesto por el NCEP⁵⁹ excepto para el corte de circunferencia de cintura.⁶⁰ El diagnóstico del SM se estableció cuando se presentaron tres o más de los siguientes componentes: circunferencia de cintura > 90 en hombres y > 80 en mujeres, TAG ≥ 150 mg/ dL, C-HDL < 40 en hombres y < 50 en mujeres, presión arterial ≥ 130/ 85 mmHg, glucosa en ayuno ≥ 110 mg/dL. Se calculó la

percentila 75 (P_{75}) de las enzimas hepáticas, niveles de insulina y el índice HOMA-RI en población de estudio sana, es decir sin diagnóstico de obesidad, hiperglucemia, hipertensión y dislipidemia, se consideraron elevados los valores mayores a la P_{75} de estos parámetros.

El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS13 para Windows (SPSS, Chicago IL). Las características clínicas y bioquímicas de la población se presentan como media \pm DE ó mediana [rango intercuartil]. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante las pruebas t-Student para variables con distribución normal, U Mann-Whitney, para variables asimétricas y Chi cuadrada para las prevalencias. Con el análisis de correlación de Spearman se analizaron las asociaciones entre las variables y la independencia entre éstas se evaluó con el análisis de regresión logística múltiple ajustada por edad. Los valores con $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

VI. RESULTADOS

Se estudiaron 925 sujetos, 485 (52.4%) hombres y 440 (47.6%) mujeres, la edad promedio de la población fue de 54 años. La prevalencia de EH en la población total fue de 34.3%, siendo más común en hombres (37.9%) que en mujeres (30.9%). Al dividir a la población total por década de edad (Tabla 2), se observó que conforme incrementa la edad incrementa también la prevalencia de EH, alcanzando el máximo alrededor de la séptima década de la vida (p de tendencia $p < 0.05$). Un patrón similar se observó al dividir a la población por género, sin embargo la tendencia fue significativa solo en el caso de los varones ($p = 0.027$).

Tabla 2. Prevalencia de EH en función de la década de edad.

EDAD (años)	Población total* n=925	Mujeres	Hombres *
< 30	16.7	0	33.3
30-39	26.5	13	38.5
40-49	35.1	31.7	38.2
50-59	34.8	33	36.9
60-69	38.7	31.3	47.4
70-80	18	27.3	10.7

* $p < 0.05$. Prueba de Chi cuadrada

En la tabla 3 se muestran las variables antropométricas y lipídicas en función de la ausencia o presencia de EH. Los individuos con EH tuvieron valores significativamente más altos de IMC, circunferencia de cintura y tensión arterial en comparación con el grupo sin EH. El grupo con esteatosis tuvo valores más altos de TAG, colesterol no HDL y apolipoproteína B (ApoB), y más bajos de C-HDL, todas las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Tabla 3. **Características antropométricas y lipídicas en función de la presencia o ausencia de esteatosis hepática.**

Variable	Sin esteatosis n = 608	Con esteatosis n = 317	p*
Edad (años)	54 ± 10	54 ± 8	0.936
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	27 [24.6-29.9]	29.7 [27.4-32.2]	<0.001
Circunferencia de cintura (cm)	91.9 ± 11.2	99.8 ± 10.8	<0.001
Tensión arterial sistólica (mmHg)	116 [106-128]	119.5 [111-130.5]	<0.001
Tension arterial diastólica (mmHg)	71.5 [66-78]	74.5 [69.5-81]	< 0.001
Colesterol total (mg/dL)	192 [168-212]	195 [170-213]	0.566
Colesterol HDL (mg/dL)	47 [39-57]	43 [36-50]	< 0.001
Colesterol LDL (mg/dL)	119 [99-136]	120 [99-138]	0.331
Colesterol no HDL (mg/dL)	140 [120-165]	149 [127-168]	0.011
Triacilgliceroles (mg/dL)	135 [100-188]	170 [130-219]	< 0.001
Apolipoproteína B (mg/dL)	88 [72-107]	94 [75.5-115]	0.004
Apolipoproteína A (mg/dL)	134 [115-158]	130 [111-157]	0.168

Los resultados se muestran como media ± desviación estándar o mediana [rango intercuartil].

*t de Student y U de Mann Whitney para variables con distribución normal y asimétrica, respectivamente.

En cuanto a las variables bioquímicas, se encontraron concentraciones más altas de glucosa e insulina de ayuno, así como un mayor valor del índice HOMA-RI en los participantes con EH (Tabla 4). En este grupo también se observaron niveles más altos de proteína C reactiva, ácido úrico, y enzimas hepáticas. Como era de esperarse por diseño del estudio, el índice de atenuación hígado/bazo fue menor en aquellos participantes con esteatosis hepática.

La prevalencia del SM fue de 41.9% en la población estudiada, y fue significativamente más alta en los varones (50.5%) en comparación con las mujeres (34.2%, p<0.001).

En la Figura 6 se muestra la prevalencia del EH en los individuos con y sin SM estratificados por género. La prevalencia de EH fue de casi 50% tanto en mujeres como en hombres con SM (47.6% y 49.1%, respectivamente), notablemente más alta que en las mujeres y hombres sin SM (21.8% y 25.5%, respectivamente).

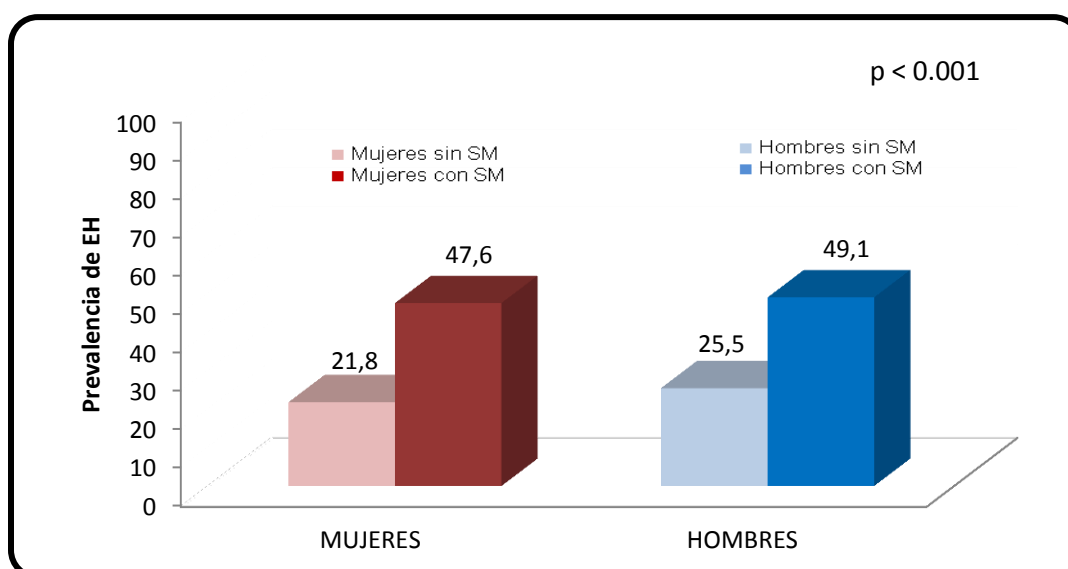
Tabla 4. **Características bioquímicas en función de la presencia o ausencia de esteatosis**

Variable	Sin esteatosis n =608	Con esteatosis n =317	p*
Glucosa (mg/dL)	89 [83-96]	96 [90-109]	< 0.001
Insulina (UI/mL)	15.5 [11.3-20.7]	22.9[17.9-29.9]	< 0.001
HOMA-RI	3.4 [2.5-5.1]	5.7 [4.4-7.9]	< 0.001
Proteína C reactiva de alta sensibilidad (mg/L)	1.4 [0.76-2.64]	2.4 [1.24-4.07]	< 0.001
Acido úrico (mg/dL)	5.4± 1.4	6.1 ± 1.5	< 0.001
ALT (UI/L)	20 [15-27]	30 [23-46]	< 0.001
AST (UI/L)	23 [20-28]	29 [24-37]	< 0.001
ALP (UI/L)	79 [66-93]	82 [69-100]	0.037
GGT (mg/dL)	23 [16-36]	33 [24-50]	< 0.001
Índice de atenuación Hígado/Bazo	1.17 [1.09-1.24]	0.8 [0.67-0.90]	< 0.001

Los resultados se muestran como media ± desviación estándar o mediana [rango intercuartil] HOMA-RI= Homeostasis Model of Assessment- Insulin Resistance, ALT =Alanino aminotransferasa, AST =Aspartato aminotransferasa, ALP =Alcalina Fosfatasa, GGT =γ-glutamilttransferasa.

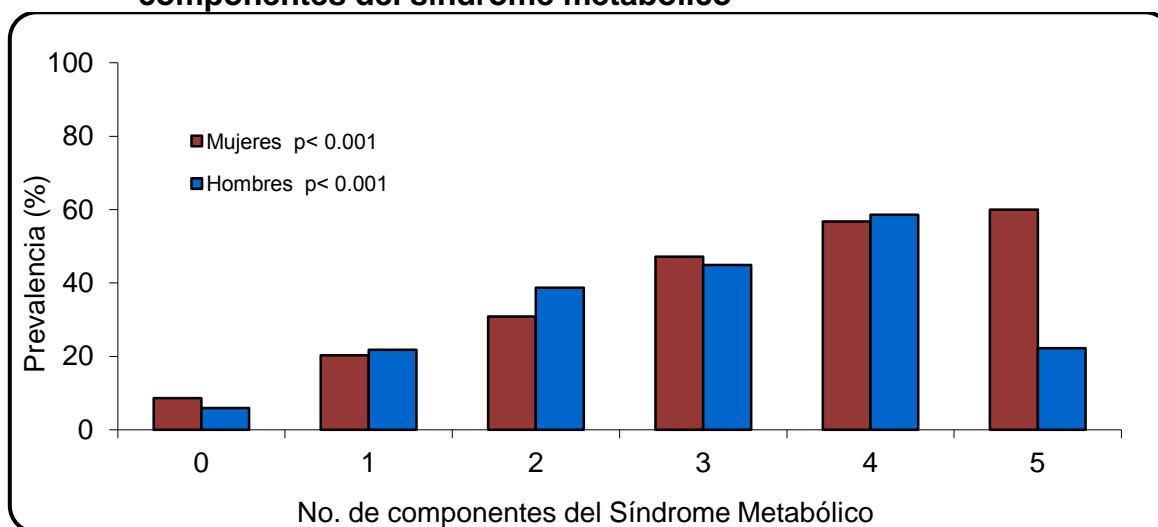
*t de Student y U de Mann Whitney para variables con distribución normal y asimétrica, respectivamente.

Figura 6. **Prevalencia del esteatosis hepática en los participantes con y sin síndrome metabólico**



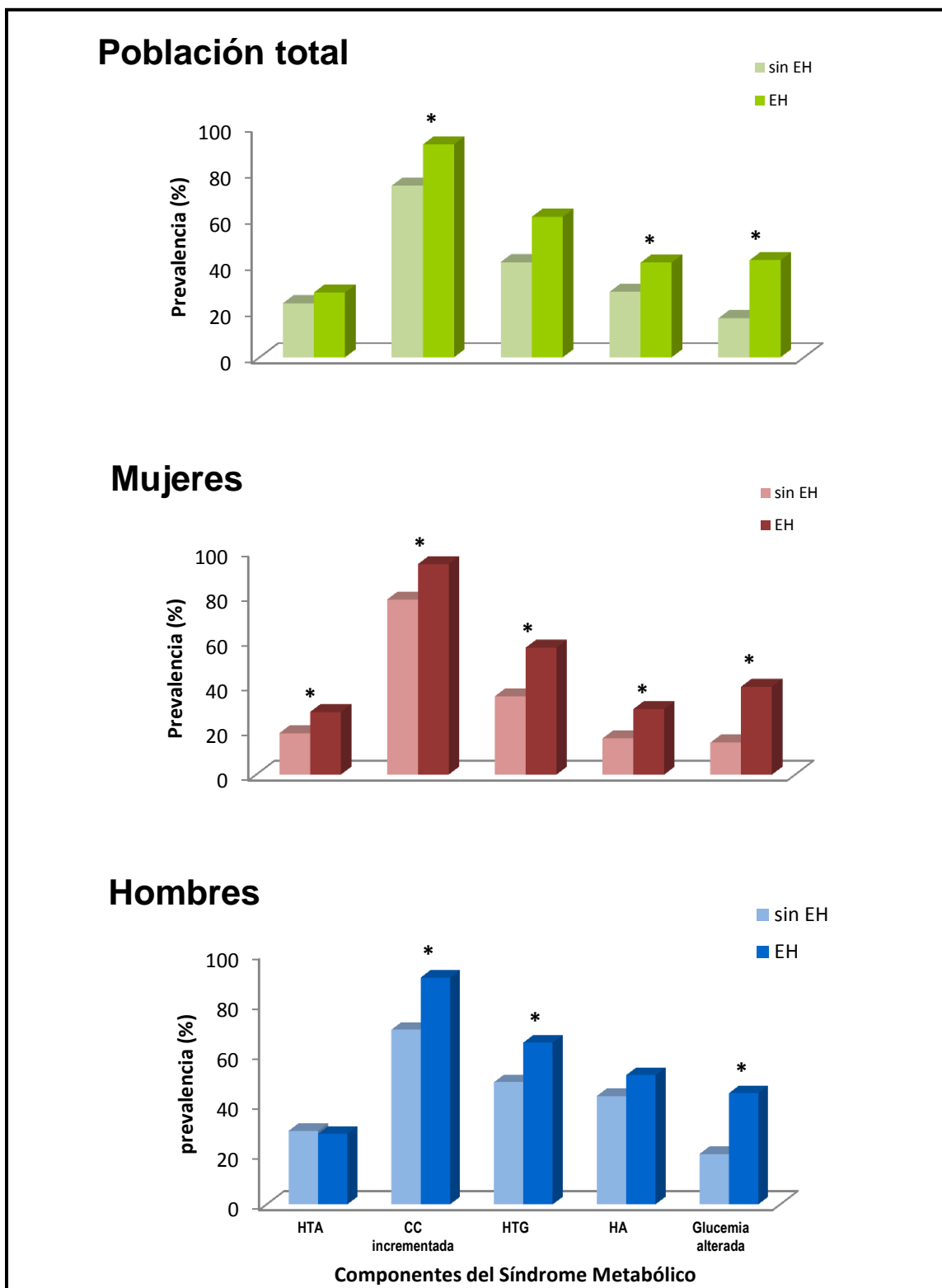
La prevalencia esteatosis hepática en función del número de componentes del SM se muestra en la figura 7. Se observó que al aumentar el número de componentes del SM aumenta la prevalencia de sujetos con EH, tanto en hombres como en mujeres ($p < 0.001$, en todos los casos).

Figura 7. Prevalencia esteatosis hepática en función del número de componentes del síndrome metabólico



Se analizó la prevalencia de cada uno de los componentes del SM por separado en todos los participantes del estudio y estratificados por género (Figura 8). En todos los casos, la circunferencia de cintura incrementada fue el componente con mayor prevalencia, seguido de la hipertrigliceridemia (HTG), glucosa de ayuno alterada, hipoalfalipoproteinemia (HA) e hipertensión (HTA). En comparación con las participantes sin esteatosis hepática, las mujeres con EH mostraron una mayor prevalencia de todas las anormalidades metabólicas analizadas ($p < 0.001$, para todas las variables); en los varones, únicamente la obesidad central, la hipertrigliceridemia y la glucemia alterada alcanzaron significado estadístico.

Figura 8. Prevalencia de los componentes del síndrome metabólico en función de la presencia o ausencia de esteatosis hepática en la población total y estratificada por género.

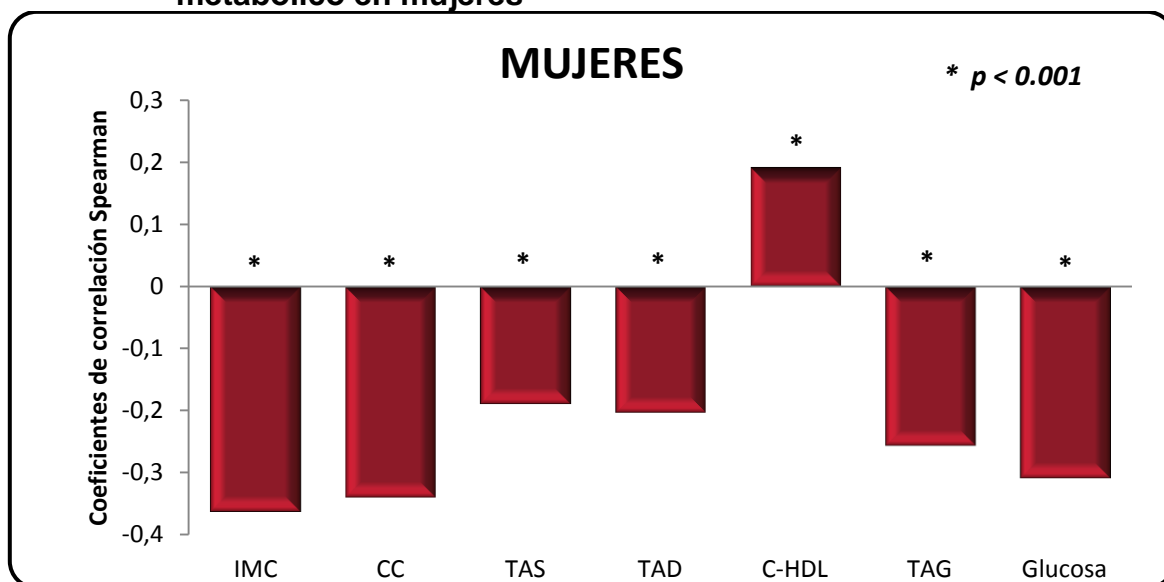


* $p < 0.001$ HTA=hipertensión arterial, CC= circunferencia de cintura, HTG=Hipertrigliceridemia, HA=Hipoalfalipoproteinemia Prueba de Chi cuadrada

En la Figura 9 se muestran los resultados del análisis de correlación simple entre los componentes del SM y la EH en mujeres. La EH se evaluó utilizando el índice de atenuación hígado/bazo. En las mujeres, se encontró que el IMC, circunferencia de cintura, las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica, las concentraciones de TAG y glucosa correlacionaron de manera inversa y significativa con el IAH:B ($p < 0.001$, para todas las variables), es decir, el aumento de los valores de estas variables se asocia con presencia de esteatosis. Por el contrario, las concentraciones de C-HDL se correlacionaron de manera positiva y significativa con el IAH:B ($p < 0.001$); es decir, concentraciones bajas de C-HDL se asociaron con la presencia de esteatosis.

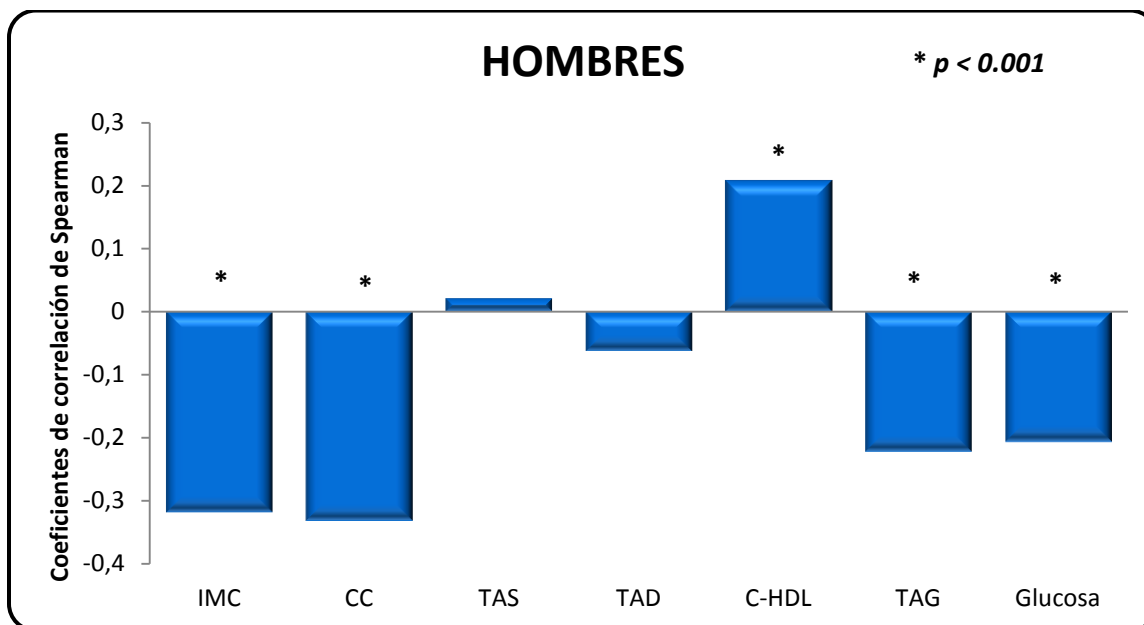
En los hombres (Figura 10), las variables asociadas inversa y significativamente con el IAH:B fueron el IMC, circunferencia de cintura, TAG y glucosa ($p < 0.001$ para todas las variables). El colesterol HDL, de manera similar a lo observado en las mujeres, se asoció positiva y significativamente con el IAH:B ($p < 0.001$).

Figura 9. **Coefficientes de correlación de Spearman entre el índice de atenuación hígado/bazo y los componentes del síndrome metabólico en mujeres**



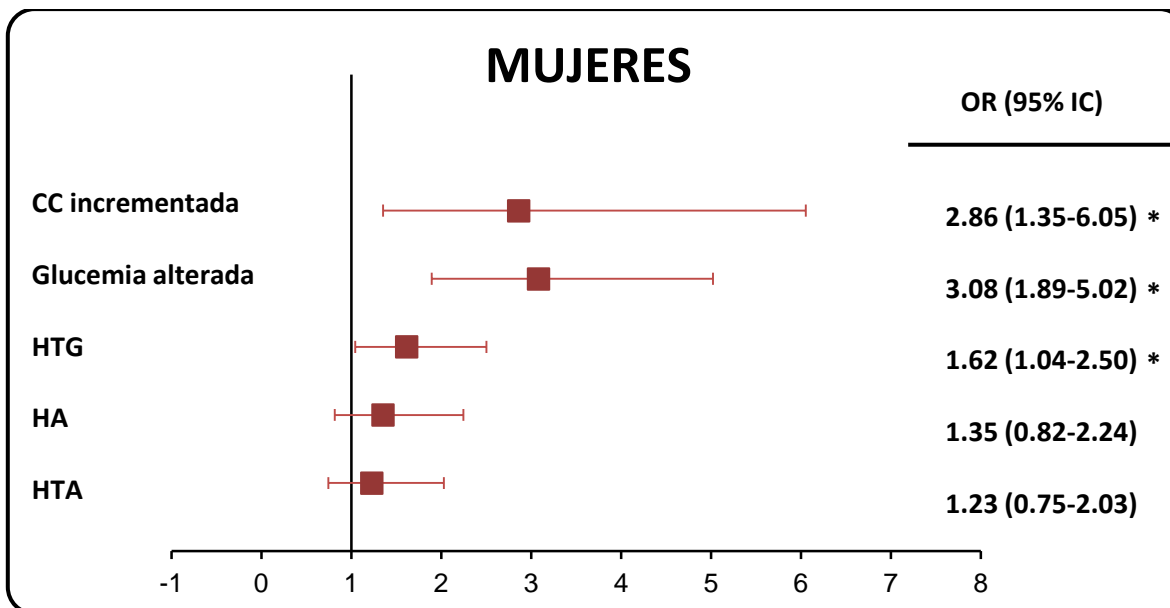
IMC (Índice de masa corporal), CC (Circunferencia de cintura), TAS (Tensión arterial sistólica), TAD (Tensión arterial diastólica), TAG (Triacilglicerolos)

Figura 10. Coeficientes de correlación de Spearman entre el índice de atenuación hígado/bazo y los componentes del síndrome metabólico en hombres



IMC (Índice de masa corporal), CC (Circunferencia de cintura), TAS (Tensión arterial sistólica), TAD (Tensión arterial diastólica), TAG (Triacilglicérolos)

Figura 11. Razón de momios para la asociación de los componentes del síndrome metabólico con la presencia de esteatosis hepática en mujeres

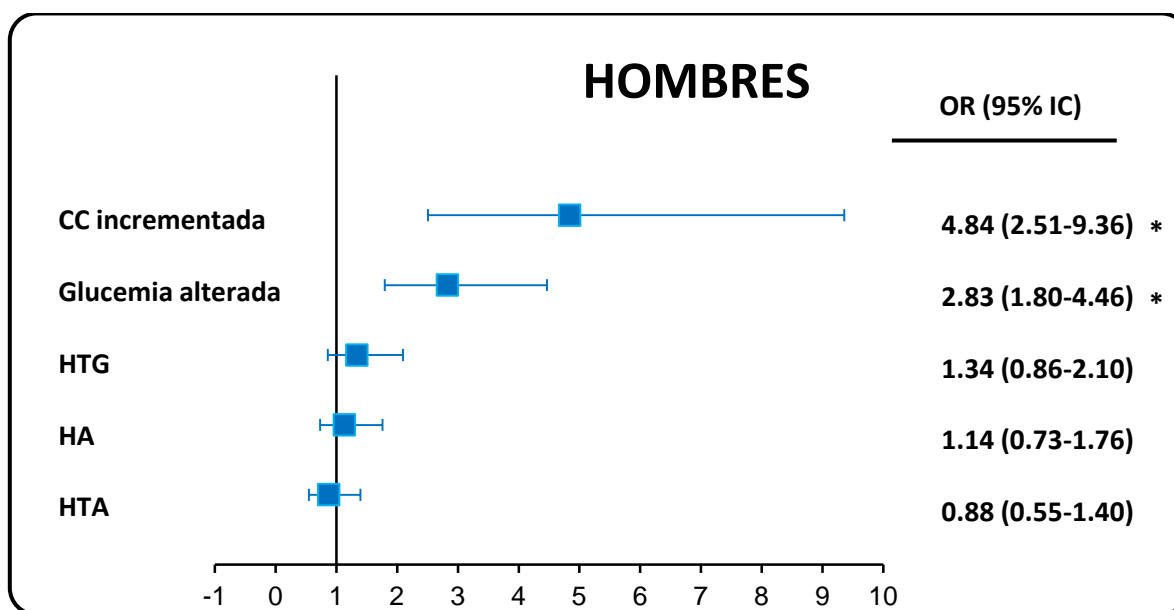


Regresión logística ajustada por edad. Los datos son mostrados como razón de momios (intervalo de confianza del 95%) * $p < 0.05$

HTA=hipertensión arterial, HTG=Hipertrigliceridemia, HA=Hipoalfalipoproteinemia

Finalmente, para evaluar la independencia de las asociaciones observadas entre el riesgo de presentar esteatosis hepática en función de los componentes del síndrome metabólico, se calculó la razón de momios ajustada por edad para cada uno de ellos. En las mujeres (Figura 11), la circunferencia de cintura incrementada (OR=2.86, 95% IC:1.35-6.05), la glucemia de ayuno alterada (OR=3.08, 95% IC: 1.89-5.02) y la hipertrigliceridemia (OR=1.62, 95% IC: 1.04-2.5), se asociaron independiente y significativamente con un mayor riesgo de presentar EH ($p < 0.05$). En el caso de los hombres (Figura 12), los componentes del SM que se asociaron de manera significativa con un mayor riesgo de EH fueron la circunferencia de cintura incrementada (OR=4.84, 95% IC: 2.51-9.36) y la glucemia de ayuno alterada (OR=2.83, 95% IC: 1.8-4.46) ($p < 0.001$).

Figura 12. Razón de momios para la asociación de los componentes del síndrome metabólico con la presencia de esteatosis hepática en hombres



Regresión logística ajustada por edad. Los datos son mostrados como razón de momios (intervalo de confianza del 95%) * $p < 0.05$

HTA=hipertensión arterial, HTG=Hipertrigliceridemia, HA=Hipoalfalipoproteinemia

VII. DISCUSIÓN

Hasta donde tenemos conocimiento, este es el primer estudio que analiza la asociación de la esteatosis hepática, evaluada por TAC, con los componentes del síndrome metabólico en población mexicana residente de la Ciudad de México. La esteatosis hepática estuvo presente en casi el 50% de los participantes con síndrome metabólico. La prevalencia de EH aumentó en forma proporcional al incremento en el número de componentes del SM. Cada uno de los componentes del SM se correlacionó con la presencia de EH. De entre todos los componentes del SM, circunferencia de cintura elevada y glucemia de ayuno alterada, se asocian de manera significativa con mayor riesgo de presentar EH, independiente de la edad y el género.

Los resultados del presente análisis muestran que, tanto la EH (34.3%) como el SM (41.9%) son dos condiciones muy prevalentes en la población estudiada. En población hispana residente de los Estados Unidos de Norteamérica la prevalencia de EH reportada fue de 45%,⁶¹ notablemente más alta que el 34.3% reportado en este estudio. Una posible explicación de esta diferencia es que el IMC era mayor en la población hispana estadounidense. Por el contrario, en un estudio realizado en población asintomática de un hospital privado de la Ciudad de México, la prevalencia de EH y SM fueron de 14.3% y 22.8%, respectivamente.²¹ El IMC de los sujetos con EH tanto de ese estudio, como del nuestro, fue muy similar (29.39 kg/m² y 29.7 kg/m², respectivamente), por lo que las diferencias encontradas en la prevalencia de EH no pueden ser explicadas por diferencias en el IMC. Sin embargo, la metodología para diagnosticar esteatosis hepática difirió entre los dos estudios; mientras que en el estudio del 2006 la EH se evaluó por ultrasonido, en el presente trabajo se utilizó TAC, por lo que el empleo de diferente metodología, con diferente sensibilidad, para el diagnóstico de la esteatosis hepática pudiera contribuir a la diferencia en las prevalencias reportadas en ambos estudios. Otra posible explicación es que, en promedio la población de nuestro estudio es 6 años mayor que la estudiada en el 2006, y de acuerdo a lo observado en nuestra población, la EH incrementa de manera paralela con el incremento de edad, por lo que esta variable pudiera contribuir al incremento en la prevalencia de EH observada en nuestro estudio.

Existen resultados controversiales en cuanto a la prevalencia de EH por género. El estudio Dionysos no encontró diferencia en la prevalencia de EH entre géneros en población caucásica,⁶² sin embargo en población israelí se reportó que el género masculino era un factor de riesgo independiente del IMC para EH.⁶³ De manera similar a lo reportado en otros estudios realizados en México,^{21,64} en el presente estudio la prevalencia de EH fue más común en los hombres que en mujeres (37.9% vs 30.9%, respectivamente).

En nuestra población la prevalencia de EH se incrementó con la edad alcanzando el máximo en la séptima década de la vida, en los varones se observó disminución de la prevalencia de EH en la octava década de la vida, resultados similares a lo reportado en estudios previos.^{62,65}

En forma similar a lo informado en otros estudios,^{66,67,68} nuestros participantes con EH presentaron valores más altos de TAG, glucosa, insulina, HOMA-RI, proteína C reactiva de alta sensibilidad, ácido úrico, enzimas hepáticas y valores más bajos de C-HDL. Más aún, entre los sujetos con SM la prevalencia de EH fue de casi 50% tanto en hombres como en mujeres. Estos resultados apoyan el concepto de que el exceso de grasa en el hígado es la manifestación hepática del síndrome metabólico.^{53,54} Es importante señalar que la coexistencia de estas anomalías constituyen un riesgo elevado para el desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular.

Nuestros datos muestran que, conforme se incrementan el número de los componentes del SM, incrementa la prevalencia de la EH tanto en hombres como en mujeres, de manera similar a lo encontrado en población indú.⁵⁴ Más aún, Kotronen y colaboradores⁵² mostraron que el contenido de grasa hepática medida por resonancia magnética, fue 4 veces mayor en sujetos con esteatosis hepática y que dicho contenido aumenta en proporción al número de componentes del síndrome metabólico.

Varios estudios han mostrado la asociación entre el síndrome metabólico y la prevalencia de la esteatosis hepática.^{51,52,66,69} Al comparar a los sujetos con y sin esteatosis hepática, se observó que la prevalencia de cada uno de los componentes del SM fue mayor en el grupo con EH (Figura 8). El incremento en la circunferencia de cintura, la glucosa de ayuno alterada y la hipertrigliceridemia

fueron las variables que alcanzaron significado estadístico tanto en la población total como en el género masculino. En el caso de las mujeres, la diferencia en la prevalencia de todos los componentes del SM alcanzó significado estadístico al comparar a las participantes con y sin esteatosis hepática (Figura 8). De todos los componentes del SM definido por los criterios de la NCEP,⁵⁹ la correlación más alta fue para la circunferencia de cintura. La circunferencia de cintura, considerada como un subrogado de la grasa intraabdominal, ha mostrado tener la mejor correlación con el contenido de grasa hepática,⁵² en el presente estudio fue el componente con mayor prevalencia en mujeres y hombres con EH (Figura 8); mas aún, la presencia de cintura incrementada se asoció significativamente con un riesgo 2.86 veces en mujeres y 4.84 veces más en hombres de presentar EH independientemente de la edad (Figura 11 y 12 respectivamente).

En condiciones fisiológicas normales, la insulina ejerce una acción potente para permitir el ingreso de la glucosa circulante a las células, suprime la gluconeogénesis y la glucogenólisis lo que mantiene la glucemia de ayuno en niveles inferiores a 110 mg/dl. Sin embargo en condiciones de RI, no obstante se incrementan los niveles de insulina, estas acciones se alteran y la hormona es incapaz de suprimir la producción de glucosa hepática y favorecer el ingreso a las células de la glucosa proveniente de la dieta, dando lugar a la hiperglucemia.¹³ En nuestro estudio la glucosa de ayuno se correlacionó de manera inversa y significativamente con el IAH/B tanto en hombres como en mujeres y, la glucemia de ayuno alterada se asoció de manera significativa con 3.08 y 2.83 veces más riesgo de EH en mujeres y hombres, respectivamente. Estos hallazgos concuerdan con reportes previos en los que se demuestra que la EH se caracteriza por una marcada reducción en la sensibilidad a la insulina y disminución en los efectos de la hormona tanto en el metabolismo de la glucosa como en el metabolismo lipídico.^{70,71}

Otra de las acciones de la insulina consiste en suprimir la lipólisis en el tejido adiposo, acción que se altera en sujetos con resistencia a la insulina, lo que da lugar a la salida de ácidos grasos libres del tejido adiposo.⁷² La hiperinsulinemia, asociada a la resistencia a la insulina, en el hígado da lugar a lipogénesis de novo e inhibición de la beta oxidación de ácidos grasos libres. Todo esto en su conjunto

favorece un flujo aumentado de ácidos grasos hacia el hígado, lo que favorece la acumulación de grasa en el hígado.⁷³ En nuestros participantes se observó una correlación inversa y significativa entre los niveles de TAG y el IAH/B, así como una correlación positiva con el C-HDL, tanto en hombres como en mujeres. Esto pudiera ser consecuencia del incremento del flujo de AGL hacia el hígado que propicia un aumento en la producción de lipoproteínas ricas en TAG (VLDL). Por otro lado, la hiperinsulinemia favorece la actividad de la lipasa lipoprotéica, encargada de hidrolizar TAG de las VLDL, incrementando así el flujo de AGL de regreso al hígado. El aumento en la lipólisis incrementa el flujo de AGL desde el tejido adiposo hacia el hígado.¹³ En presencia de hipertrigliceridemia, se observa incremento en la actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP)⁷⁴ que intercambia TAG provenientes de las VLDL por ésteres de colesterol, provenientes de las HDL, dando lugar a la formación de partículas de HDL empobrecidas en ésteres de colesterol y enriquecidas en TAG, lo que producen partículas pequeñas y densas, que son eliminadas rápidamente. En un estudio realizado en Taiwan donde se incluyeron más de 16,000 sujetos, se encontró que los niveles de TAG por arriba de 150 mg/dl se asociaron de manera significativa e independiente, de edad y género, con la severidad de la esteatosis hepática evaluada por ultrasonido.⁷⁵ En nuestra población, la HTG se asoció con 1.62 veces mayor riesgo de EH solo en mujeres, por el contrario, la HA no se asoció de manera independiente con la presencia de EH. Estas diferencias pueden estar dadas por la diferencia en el número de participantes, en la metodología empleada para evaluar la EH, así como a diferencias étnicas. De forma similar a lo reportado previamente⁷⁶ en nuestra población se observó que los valores de C-HDL se asociaron significativamente con la presencia de esteatosis hepática en un análisis univariado tanto en hombres como en mujeres, sin embargo al ajustar por género y edad, la hipoalfalipoproteinemia no se asoció de forma independiente con la EH.

Limitaciones y fortalezas

El presente estudio tiene limitaciones potenciales. Primero, debido a que la muestra se constituyó por voluntarios, los participantes pudieran no ser representativos de la población general. Sin embargo, debido a lo improbable de que los participantes tuvieran conocimiento de la presencia de EH, se esperaría que las asociaciones aquí encontradas fueran similares a las de una muestra aleatoria. Segundo, el diagnóstico de la EH se estableció con imágenes de la TAC y exclusión de otras causas de enfermedad hepática crónica pero no se confirmó por biopsia de hígado. Sin embargo se ha mostrado correlación significativa entre el IAH/B en la TAC y el grado histológico de esteatosis⁷⁷. Tercero, la resistencia a la insulina no se estimó empleando la pinza euglucémica, técnica considerada el estándar de oro para determinar RI, no obstante el índice HOMA-RI ha mostrado ser una técnica confiable para evaluar resistencia a la insulina.⁷⁸ Cuarto, el estudio es de tipo transversal, por lo que no es posible establecer relaciones de causalidad.

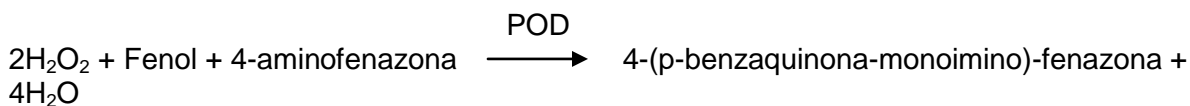
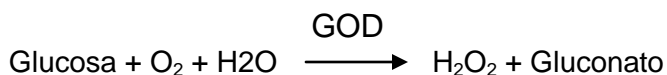
VIII. CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio muestran una elevada prevalencia de EH, SM y sus componentes en población mexicana. La circunferencia de cintura incrementada, glucosa de ayuno alterada, en mujeres y hombres, así como la hipertrigliceridemia en mujeres, se asociaron con un mayor riesgo de EH, independiente de la edad. Estos hallazgos apoyan el concepto de que la esteatosis hepática es la manifestación hepática del síndrome metabólico. Los resultados de este trabajo señalan la necesidad del diseño de estrategias para reducir el exceso de peso y comorbilidades asociadas, incluyendo la EH, con el objetivo de disminuir el riesgo futuro de desarrollo de DM2 así como de la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular en nuestra población.

IX. ANEXO I. Fundamento de las determinaciones bioquímicas del laboratorio

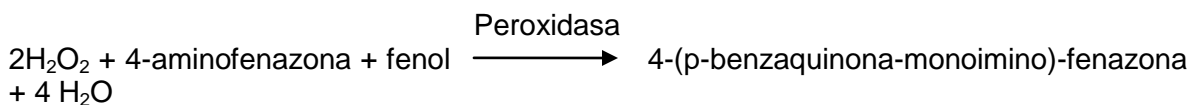
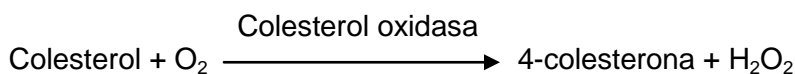
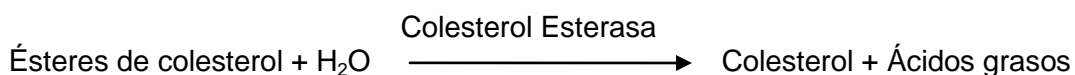
Determinación de glucosa

La enzima gluco-oxidasa (GOD) cataliza la oxidación de glucosa a gluconato y peróxido de hidrógeno, el cual, reacciona con la 4-aminofenazona y fenol en presencia de la enzima POD (peroxidasa), formando la 4-(p-benzaquinona-monoimino)-fenazona (reacción de Trinder), un compuesto cromógeno cuya intensidad de color es cuantificada espectrofotométricamente y es directamente proporcional a la concentración de glucosa de la muestra.



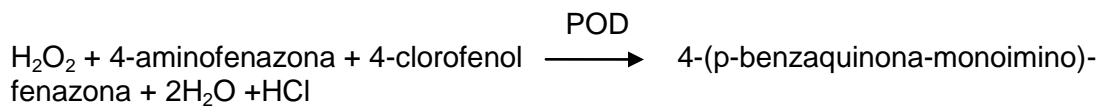
Determinación de Colesterol

La colesterol esterasa hidroliza los ésteres de colesterol presentes en la muestra produciendo colesterol libre y ácidos grasos. Posteriormente, la colesterol oxidasa favorece la oxidación del colesterol con la formación de forma H_2O_2 y colesterona. El H_2O_2 se valora por la reacción Trinder en presencia de Peroxidasa, formando una quinonimina cuya coloración roja, es proporcional a la concentración de colesterol presente en la muestra.



Determinación de triacilglicerol

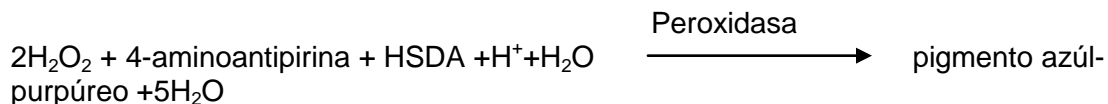
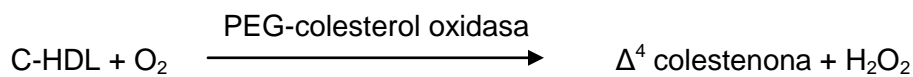
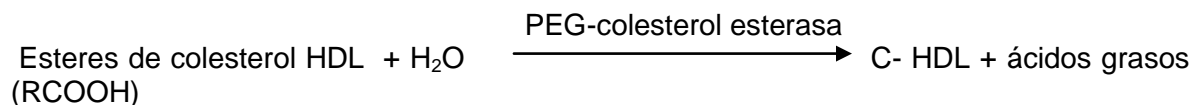
Los TAG son hidrolizados enzimáticamente por la lipasa lipoprotéica (LPL) a ácidos grasos y glicerol. Éste último, mediante la Glicerol cinasa (GK) se fosforila para dar paso al glicerol-3-fosfato (GOP) y por medio de la Glicerol-P-oxidasa, libera el peróxido de hidrógeno que se valora mediante la reacción de Trinder, de acuerdo a las siguientes reacciones.



La cantidad de la 4-(p-benzaquinona-monoimino)-fenazona formada es proporcional a la concentración de TAG.

Determinación directa del colesterol HDL (sin pretratamiento de muestras)

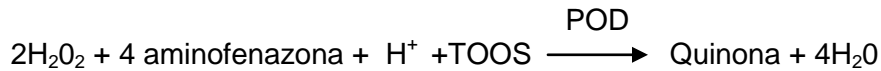
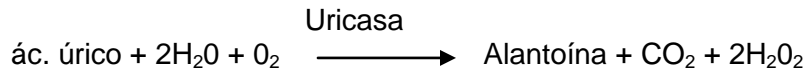
La concentración del C-HDL se puede determinar de manera directa a partir de una muestra de plasma. En el ensayo, la colesterol esterasa y la colesterol oxidasa acopladas con polietilenglicol (PEG), actúan preferentemente sobre el colesterol presente en las HDL. Finalmente el peróxido de hidrógeno por acción de la POD reacciona con 4- aminoantipirina y HSDA para formar un colorante azul purpúreo, cuya intensidad es proporcional a la concentración de C-HDL en la muestra.



HSDA: N(2-hidroxi-3-sulforpropilo)-3,5-dimetoxianilina sódica

Determinación de Ácido Úrico.

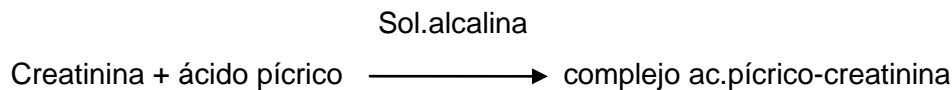
El ácido úrico es oxidado por la uricasa a alantoína y peróxido de hidrógeno, que en presencia de la enzima peroxidasa (POD) y 4-aminofenazona y TOOS forma un compuesto rojo, cuya intensidad es proporcional a la concentración de ácido úrico en la muestra.



TOOS: N-etil-N-(2-hidroxi-3-sulfopropil)-3-metilanilina

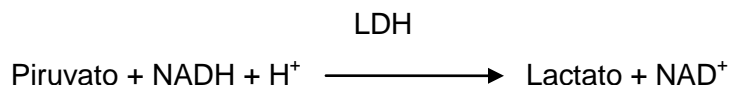
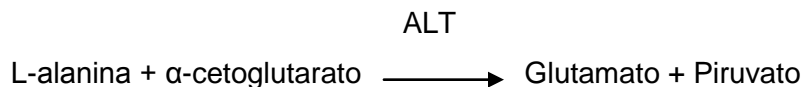
Determinación de Creatinina

El método es basado en la reacción de Jaffé, en solución alcalina la creatinina forma un complejo amarillo-naranja con el picrato. La intensidad del color es proporcional a la concentración de creatinina en la muestra.



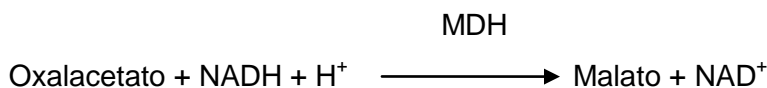
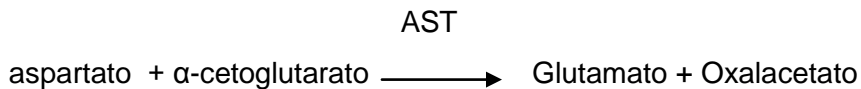
Determinación de la actividad enzimática de ALT

La alanina aminotransferasa (ALT) cataliza la transferencia reversible de un grupo amino de la alanina al α -cetoglutarato con formación de glutamato y piruvato. El piruvato producido es reducido a lactato en presencia de lactato deshidrogenasa (LDH) y NADH, la velocidad de disminución de éste último es proporcional a la actividad catalítica de ALT en la muestra.



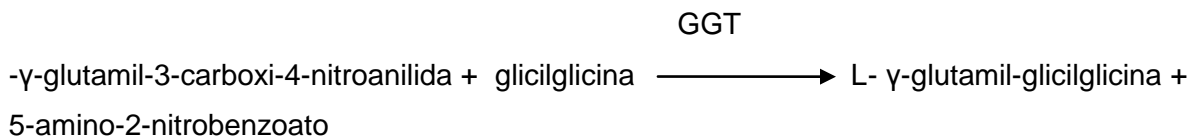
Determinación de la actividad enzimática de AST

La aspartato aminotransferasa (AST) cataliza la transferencia reversible de un grupo amino del aspartato al α -cetoglutarato con formación de glutamato y oxalacetato. El oxalacetato producido es reducido a malato en presencia de malato deshidrogenasa (MDH) y NADH, la velocidad de disminución de éste último es proporcional a la actividad catalítica de AST en la muestra.



Determinación de la actividad enzimática de GGT

La γ -glutamyltransferasa transfiere el grupo γ -glutamil de L- γ -glutamyl-3-carboxi-4-nitroanilida a glicilglicina, la cantidad de 5-amino-2-nitrobenzoato liberado es proporcional a la actividad enzimática de GGT.



Determinación de la actividad enzimática de ALP

En 2001 la IFCC recomendó un método estandarizado para la determinación de ALP utilizando p-nitrofenil fosfato como sustrato, 2-amino-2-metil-1-propanol como buffer y Zn^{2+} , Mg^{2+} como cofactores.⁷⁹

En presencia de Magnesio y Zinc, el p-nitrofenil fosfato es separado por fosfatasas en fosfato y p-nitrofenol. El paranitrofenol liberado es proporcional a la actividad catalítica de ALP.



Determinación de ApoB y ApoA

Los anticuerpos Anti-apolipoproteína B y A, reaccionan con el antígeno de la muestra formando un complejo antígeno-anticuerpo que se mide turbidimétricamente después de la aglutinación.

Determinación de Proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs)

Las partículas de poliestireno recubiertas con un anticuerpo monoclonal específico contra PCR humana al mezclarse con la muestra de plasma que contiene PCR forma agregados, los cuales dispersan el rayo de luz incidente, la intensidad de la luz dispersada depende de la concentración de la proteína en la muestra.

Medición de Insulina.

Este ensayo consiste en una inmunocompetencia entre la insulina presente en la muestra y la insulina marcada con ^{125}I unida a un anticuerpo específico presente en la pared de un tubo de polipropileno. La cantidad de insulina marcada desplazada es proporcional a la cantidad de la hormona presente en la muestra. Cada muestra fue procesada por duplicado e interpolada en una curva patrón incluida en el ensayo.

X. Bibliografía

- ¹ Anderson S.C, Cockayne S, *Química Clínica*, 1° edición, Interamericana- McGraw-Hill, México, 1995, pp 283-290.
- ² Guyton A.C, Hall J.E, *Tratado de Fisiología Médica*, 9° edición, Interamericana- McGraw-Hill, Madrid, 1996, pp. 961-966.
- ³ Yang RZ, Blaileanu G, Hansen BC et.al, ***cDNA cloning, genomic structure, chromosomal mapping, and functional expression of a novel human alanine aminotransferase***, *Genomics*, 2002 Mar;79(3):445-50.
- ⁴ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene&cmd=retrieve&list_uids=2875 Visitado el 21 de abril 2011, 13:55 h
- ⁵ <http://www.expasy.org/enzyme/2.6.1.1> Visitado 21 abril 2011 14:30 h
- ⁶ http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene&cmd=retrieve&dopt=default&rn=1&list_uids=2805 Visitado 21 abril 2011 14:50 h
- ⁷ Alarcón O.M, Ramírez M, Carnevalí E, ***Los mapas enzimáticos tisulares y séricos y la utilidad diagnóstica de los cocientes enzimáticos. Una revisión***, *MedULA*, 1998; 7: 19-24
- ⁸ Sacchetti L, Castaldo G, Fortunato G, et.al ***Improved procedure for measuring gamma-glutamyltransferase isoenzymes in serum***, *Clin Chem*, 1998; 34: 419-422
- ⁹ http://www.brenda-enzymes.org/php/result_flat.php4?ecno=3.1.3.1 Visitado 23 abril 2011;11:30 h
- ¹⁰ González A, *Principios de bioquímica clínica y patología molecular*, Elsevier, Barcelona 2010, pp 226
- ¹¹ Ludwing J, Viggiano TR, McGill DB, ***Nonalcoholic steatohepatitis. Maya clinic experiences with a hitherto unnamed disease***, *Clin Proc*, 1980; 55:434-438
- ¹² Hubscher SG, ***Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease***, *Histopatología* 2006;49: 450-465
- ¹³ Stefan N., Kantartzis K., Häring H, ***Causes and metabolic consequences of fatty liver***, *Endocrine Reviews*, 2008; 29(7): 939-960
- ¹⁴ Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, et.al, ***Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies***, *Hepatology*, 2004; 40:820-826
- ¹⁵ Adams LA, Lymp JF, Sauver J, et.al, ***The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population based cohort study***, *Gastroenterology*, 2005; 129: 113-121
- ¹⁶ Matthew M.Y, Brunt M.E, ***Pathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease***, *Am J Clin Pathol*, 2007;128:837-847
- ¹⁷ Matthew M.Y, Brunt M.E, ***Pathology of Fatty Liver: differential diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease***, *Diagnostic Histopathology*, 2008;14 (12): 586-597
- ¹⁸ Weston S, Leyden W, Murphy R, ***Racial and ethnic distribution of nonalcoholic Fatty Liver in persons with newly diagnosed chronic liver Disease***, *Hepatology*, 2005; 41 (2): 372-379
- ¹⁹ Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH, ***Spectrum of liver disease in type 2 Diabetes and management of patients with diabetes and liver disease***, *Diabetes Care*, 2007; 30:734-743
- ²⁰ Bayard M, Holt J, Boroughs E. ***Nonalcoholic fatty liver disease***, *Am Fam Physician* 2006;73(11):1961-8.
- ²¹ Lizardi C.J, Becerra L.I, Chávez T.N, ***Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática***, *Rev Gastroenterol Mex*, 2006; 71 (4): 453-459
- ²² Bernal RR, Sáenz LA, Bernardo ER, ***Prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA): estudio comparativo con diabéticos***, *Rev Gastroenterol Mex*, 2000; 65(2): 58-62
- ²³ Roesch D .F, Dorantes C.A, Carrillo T.M.G, et.al, ***Frecuencia del hígado graso no alcohólico en un grupo de pacientes con síndrome metabólico estudiado en la Ciudad de Veracruz***, *Rev Gastroenterol Mex*, 2006; 71(4): 446-452
- ²⁴ González P.B, Salas F.R, ***Esteatosis hepática en niños obesos: Prevalencia y correlación con medidas antropométricas y parámetros bioquímicos***, *Rev Endocr Nut*, 2008; 16(2):59-65
- ²⁵ Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, et.al, ***Prevalence of fatty liver disease in children and adolescents***, *Pediatrics*, 2006; 118: 1388-1393
- ²⁶ Montague C.T, O'Rahilly, The perils of Portliness. ***Causes and consequences of visceral adiposity***, *Diabetes*, 2000;49:883.888

- ²⁷ Ducluzeau PH, Manchec PP, Roullier V, et.al, **Distribution of abdominal adipose tissue as a predictor of hepatic steatosis assessed by MRI**, *Clinical Radiology*, 2010; 65: 695-700
- ²⁸ Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, **Splanchnic lipolysis in human obesity**, *J Clin Invest*, 2004; 113: 1582-1588
- ²⁹ Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg J, et.al, **Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with non alcoholic fatty liver disease**, *J Clin Invest*, 2005; 115: 1343-1351
- ³⁰ Clarke SD, Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. **Molecular mechanism for polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription**, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001; 281: G865-G869
- ³¹ Hussein O, Grosovski M, Lasri E, et.al, **Monounsaturated fat decreases hepatic lipid content in nonalcoholic fatty liver disease in rats**, *World J Gastroenterol*, 2007; 13 (3): 361-368
- ³² Liu Q, Bengmark S, Qu S, **The role of hepatic fat accumulation in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)**, *Lipids in Health and Disease*, 2010; 42: 1-9
- ³³ Musso G, Gambino R, De Michelli F, et.al, **Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis**, *Hepatology*, 2003; 37: 909-916
- ³⁴ Lawlor DA, Sattar N, Smith GD, et.al, **The associations of physical activity and adiposity with alanine aminotransferase and γ -glutamyl transferase**, *Am J Epidemiol*, 2005; 161:1081-1088
- ³⁵ Kantartzis K, Thamer C, Peter A, et.al, **High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease**, *Gut*, 2009;58:1281-1288
- ³⁶ Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, et.al, **Habitual physical activity is associated with intra-hepatic fat content in humans**, *Diabetes Care*, 2007; 30: 683-688
- ³⁷ Wilfred de Alwis NM, Day CP. **Genetics of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease**. *Semin Liver Dis* 2007; 27:44–5
- ³⁸ Krawczyk M, Bonfrate L, Portincasa P, **Non alcoholic fatty liver disease**, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2010; 24: 695-708
- ³⁹ Malhi H, Kaufman R, **Endoplasmic reticulum stress in liver disease**, *Journal of Hepatology*, 2011; 54:795-809
- ⁴⁰ Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et.al, **Magnetic Resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population**, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005; 288: E462-E468
- ⁴¹ Bohte A.E, van Werven J.R, Bipat S, Stoker J, **The diagnostic accuracy of US, CT, MRI, ¹H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis**, *Eur Radiol*, 2011; 21: 87-97
- ⁴² Xiaozhou Ma, Nagaraj-Setty H, Avinash K, et.al **Imaging-based Quantification of Hepatic Fat: Methods and Clinical Applications**, *RadioGraphics* 2009; 29:1253–1280
- ⁴³ McKimmie RL, Daniel KR, Carr JJ, Bowden DW, Freedman BI, Register TC, Hsu FC, Lohman KK, Weinberg RB, Wagenknecht LE. **Hepatic steatosis and subclinical cardiovascular disease in a cohort enriched for type 2 diabetes: the Diabetes Heart Study**. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(12): 3029-3035.
- ⁴⁴ Puljiz Z, Puljiz M, Jelacic I, Hozo A, **Accuracy of Ultrasound, Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in diagnose of Steatosis and Non alcoholic Steatohepatitis**, *Acta Informativa Médica of Avicedena*, 2010; 18: 136-139
- ⁴⁵ Bergman R.N, Kim S.P, Catalano S.J, et.al, **Why visceral fat is bad: Mechanism of the metabolic syndrome**, *Obesity*, 2006; 14 Supp: 16S-19S.
- ⁴⁶ Grundy SM, **Metabolic syndrome pandemic**, *Atheros Thromb Vas Biol*, 2008;28:629-636
- ⁴⁷ Rojas R, Aguilar SC, Rojas,Jiménez C A, et.al, **Metabolic syndrome in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006**, *Salud Pública Mex*, 2010; 52 suppl 1 : S11-S18
- ⁴⁸ Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, et.al, **Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus**, *Circulation*, 2005; 112:3066-3072
- ⁴⁹ Balkau B, Lange C, Vol S, et.al, **Nine-year incident diabetes is predicted by fatty liver indices: the French D.E.S.I.R study**, *BMC Gastroenterology*, 2010; 10(56):1-9

- ⁵⁰ Targher G, Day C, Bonora E, **Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease**, *The New England Journal of Medicine*, 2010; 363 (14): 1341-1350
- ⁵¹ Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et.al, **Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome**, *Hepatology*, 2003; 37:917-923.
- ⁵² Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, **Liver fat in the metabolic syndrome**, *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92 (9): 3490-3497
- ⁵³ Kotronen A, Yki-Jarvinen H, **Fatty liver: A novel component of the metabolic síndrome**, *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, 2008; 27:2276-2283
- ⁵⁴ Deepa U, Pipalia D, Chawla M, et.al, **Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)- The hepatic component of metabolic Syndrome**, *JAPI*, 2009; 57:201-204
- ⁵⁵ Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H, et.al, **Direct measurement of High- Density Lipoprotein Cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated α -cyclodextrin**. *Clin Chem*, 1995;41:717-723
- ⁵⁶ De Long D, De Long E, Wood P, et.al, **A comparison of methods for the estimation of plasma Low- and Very Low- Density Lipoprotein Cholesterol**, *JAMA*; 1986; 256:2372-2377
- ⁵⁷ Wallace TM, Levy JC, Matthews DR, **Use and abuse of HOMA modeling**, *Diabetes Care*, 2004; 27: 1487-1495
- ⁵⁸ Chowdhury B, Sjöström L, Alpsten M, Kostanty J, Kvist H, Löfgren R. **A multicompartement body composition technique based on computerized tomography**. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18(4):219-234.
- ⁵⁹ **Executive Summary of Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III)**, *JAMA*, 2001; 285:2486-2497.
- ⁶⁰ Sánchez C.C, Velázquez M.O, Berber A, **Anthropometric cutoff points for predicting Chronic Disease in the Mexican National Survey 2000**, *Obesity Research*, 2003; 11(3): 442-451
- ⁶¹ Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et.al **Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity**. *Hepatology*. 2004;40(6):1387-1395.
- ⁶² Bedogini G, Miglioli L, Masutti F, et.al, **Prevalence of and Risk Factors for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Dionysos Nutrition and Liver Study**, *Hepatology*, 2005; 42(1): 44-52
- ⁶³ Selber-Sagi S, Kaluski N, Halpern Z, et.al, **Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population- based study and its association with biochemical and anthropometric measures**, *Liver International*, 2006; 26: 856-863
- ⁶⁴ Álvarez M, H, Pérez C.E, Leyva R. P, **Prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica en adultos con síndrome metabólico en Oaxaca**, *Gac Med Méx*, 2005; 141 (1): 7-12
- ⁶⁵ Asabamaka C, Ogbera A.O, Balogun B.O, **Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome in an urban hospital serving an African community**, *Annals of Hepatology*, 2011; 10 (2): 119-124
- ⁶⁶ Kelishadi R, Cook RS, Adibi A, et.al, **Association of the components of the metabolic syndrome with non.alcoholic fatty liver disease among normal-weight, overweight and obese children and adolescents**, *Diabetology and Metabolic syndrome*, 2009;1:29
- ⁶⁷ Chengfu Xu, Chaohui Yu, Lei Xu, et.al, **High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic fatty liver disease: A prospective observational study**, *Plos ONE*, 2010;5 (7)
- ⁶⁸ Rodríguez L.G.A, Segundo M, Irazu G, et.al, **Evaluación de la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) como marcador de inflamación hepática en pacientes con síndrome metabólico**, *Rev Gastroenterol Mex*, 2006; 71(1): 39-45
- ⁶⁹ Angelico F, Del Ben M, Conti R, et.al, **Insulin resistance, the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease**, *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90 (3): 1578-1582
- ⁷⁰ Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et.al, **Nonalcoholic fatty liver disease. A feature of the metabolic syndrome**, *Diabetes*, 2001; 50: 1844-1850
- ⁷¹ Araya V, Valera JM, Contreras J, et.al, **Alteraciones de la tolerancia a la glucosa y frecuencia del síndrome metabólico en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico**, *Rev Med Chile*, 2006; 134: 1092-1098
- ⁷² Downman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. **Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease**. *QJM*. 2010;103(2):71-83.
- ⁷³ Tomlinson JW, Newsome PN. **Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease**. *QJM*. 2010;103(2):71-83

-
- ⁷⁴ Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Cokkinos DV, ***Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome***, *Postgrad Med J*, 2005; 81: 358-366
- ⁷⁵ Hsiao PJ, Kuo KK, Shin YH, et.al, ***Significant correlations between severe fatty liver and risk factors for metabolic syndrome***, *Hepatology*, 2007; 22: 2118-2123
- ⁷⁶ Hoenig M, Cowin G, Buckley R, et.al, ***Liver fat percent is associated with metabolic risk factor and the metabolic syndrome in a high-risk vascular cohort***, *Nutrition & Metabolism*, 2010; 7 (50)
- ⁷⁷ Limanond P, Raman S, Lassman C, et.al. ***Macrovesicular hepatic steatosis in living relate liver donors: correlation between CT and histologics findings***, *Radiology*, 2004; 230: 276-280
- ⁷⁸ Bonora E., Targher G., Alberiche M., et. al. ***Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulina sensivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensivity***. *Diabetes Care* 2000; 23:57-63
- ⁷⁹ Abicht K, El-Samalouti V, Junge W, et.al, ***Multicenter evaluation of new GGT and ALP reagents with new reference standardization and determination of 37°C reference intervals***, *Clin Chem Lab Med*, 2001; 39 Special Supplement pp S346.