

Evaluación de la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) como marcador de inflamación hepática en pacientes con síndrome metabólico

Dr. Gustavo Arturo Rodríguez-Leal,*** Dr. Segundo Morán,*** Dr. Irazu Gallardo,***
Dra. Pilar Milke,**** Dr. Luis Guevara-González*

* Clínica de Gastroenterología, Hospital Médica Sur. ** Hospital General de Zona No. 8, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F. *** Laboratorio de Investigación en Gastroenterología, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, IMSS. **** Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dr. Gustavo Arturo Rodríguez-Leal. Puente de Piedra No. 150, Torre 2-719, Col. Toriello Guerra, C.P. 14050, México, D. F. Tel.: 5606-3483. Correo electrónico: grodriguezleal@hotmail.com

Recibido para publicación: 1 de febrero de 2005.

Aceptado para publicación: 2 de febrero de 2006.

RESUMEN. La proteína C reactiva (PCR) juega un papel importante en los procesos inflamatorios asociados al síndrome metabólico (SM), al igual que la sensibilidad a la insulina, la disfunción endotelial y la fibrinólisis deficiente. Por otra parte, se considera la medición de alanina aminotransferasa (ALT) como marcador sensible del daño inflamatorio hepático y por lo tanto método sustituto para el diagnóstico no invasivo de hígado graso no alcohólico (HGNA) especialmente en estudios epidemiológicos. Sin embargo, aún no se ha explorado la posible utilidad de la medición de PCR ultrasensible (PCR-us) como método simple para detectar el grado de respuesta inflamatoria durante el desarrollo de hígado graso no alcohólico (HGNA) en pacientes con SM. **Objetivo:** evaluar la medición en suero de PCR-us como marcador de respuesta inflamatoria hepática en pacientes con síndrome metabólico. **Materiales y métodos:** se estudiaron 740 pacientes (520 hombres y 220 mujeres), con una edad promedio de 45 ± 11 años, los cuales se encontraban asintomáticos y aparentemente sanos a quienes se les realizó un cuestionario médico, revisión física, exámenes de laboratorio y ultrasonido hepático, así como medición de PCR-us con el método turbidimétrico. Se utilizó análisis de características operativas para el receptor (COR) para evaluar la sensibilidad y especificidad de todos los valores de PCR-us como marcador para identificar diferentes grados de inflamación hepática ($ALT > 44$ U/L y $ALT > 88$ U/L). Además, los pacientes se estratificaron de acuerdo con la presencia de síndrome metabólico en tres grupos: Grupo I, con SM y $ALT > 44$ U/L ($n = 39$); Grupo II, sin SM y $ALT > 44$ U/L ($n = 105$); y Grupo III, sin SM y con $ALT \leq 44$ U/L ($n = 596$). **Resultados:** la concen-

SUMMARY. C-reactive protein (CRP) plays an important role on inflammatory processes associated to the metabolic syndrome (MS), alike of insulin sensitivity, endothelial dysfunction and fibrinolysis insufficiency. Alanine aminotransferase (ALT) may be a sensible marker for the diagnosis of hepatic damage and has therefore been used as an alternative method for the non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), especially in epidemiological studies. At the present time, the possible utility of high sensitivity CRP (hsCRP) as a simple measure to detect the degree of hepatic inflammatory response during the development NAFLD in MS has not been explored. **Objective:** To evaluate the measurement of serologic hsCRP for the identification of hepatic inflammatory response in patients with MS. **Material and methods:** Seven hundred and forty persons (526 men and 214 women), mean age 45 ± 11 years who were asymptomatic and otherwise seeming healthy in whom a medical questionnaire was applied underwent physical examination, laboratory testing, hepatic ultrasound and measurement of hsCRP by the immuno-turbidimetric method. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to evaluate the sensitivity and specificity of all possible hsCRP for detecting different degrees of hepatic inflammation ($ALT > 44$ U/L and $ALT > 88$ U/L). Patients were stratified according to the presence of metabolic syndrome (MS) and ALT concentration in three groups: Group I, having MS and $ALT > 44$ U/L ($n = 39$); Group II, having $ALT > 44$ U/L without MS ($n = 105$) and Group III, having $ALT \leq 44$ U/L without MS ($n = 596$). **Results:** The optimal hsCRP cut-off for detecting patients with $ALT > 44$ U/L was 2.5 mg/L (sensitivity 66%; specificity 50%) and for de-

tración de PCR-us de 2.5 mg/L representó el mejor punto de corte para la identificación de pacientes con ALT > 44 U/L (sensibilidad 66%; especificidad 50%) y 2.35 mg/L el mejor punto de corte para la identificación de pacientes con ALT > 88 U/L (sensibilidad 72%, especificidad 59%). Aunque las concentraciones en suero de PCR-us fueron significativamente más elevadas ($p < 0.05$) en las personas del Grupo I con respecto a las del Grupo II y Grupo III, no hubo diferencia entre el Grupo II y el Grupo III, respectivamente (Grupo I = 6.0 ± 6 mg/L vs. Grupo II = 2.8 ± 3.1 mg/L vs. Grupo III = 2.9 ± 4.1 mg/L). Las concentraciones de ALT fueron significativamente mayores ($p < 0.05$) en el Grupo I con respecto a los Grupos II y al III; y también hubo diferencias significativas entre el Grupo II vs. el Grupo III (Grupo I = 72 ± 31 U/L vs. Grupo II = 64 ± 29 U/L vs. Grupo III = 24 ± 8 U/L). **Conclusiones:** los resultados sugieren que la medición de la proteína C reactiva ultrasensible como marcador respuesta inflamatoria hepática es de utilidad limitada dada la baja sensibilidad y especificidad observada en el estudio para detectar diferentes grados de inflamación hepática.

Palabras clave: hígado graso no alcohólico, proteína C-reactiva ultrasensible, alaninoaminotransferasa, síndrome metabólico.

INTRODUCCIÓN

Se ha identificado que la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y la hiperlipidemia, componentes del síndrome metabólico (SM) son entidades coexistentes frecuentemente asociadas con hígado graso no alcohólico (HGNA)^{1,2} y dado que estas alteraciones tienen como común denominador la resistencia a la insulina, se ha considerado al HGNA como parte del síndrome metabólico.³ El HGNA es actualmente reconocido como uno de los problemas hepáticos más comunes;⁴ está presente entre 10-24% de la población general, y alcanza 57-74% en personas obesas; incluye un espectro de enfermedades, desde la esteatosis hepática, que al parecer es una enfermedad relativamente estable⁵ hasta el desarrollo de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), caracterizada por esteatosis, inflamación y fibrosis, que puede evolucionar a cirrosis hepática.⁶ La distribución a nivel mundial, las dificultades para su diagnóstico por métodos no invasivos y la posibilidad de progresión a fibrosis y cirrosis del HGNA son algunos de los datos que demuestran la importancia de este padecimiento.⁷ Se conoce en

detecting patients with ALT > 88 U/L was 2.35 (sensitivity 72%; specificity 59%). hsCRP serum concentrations in Group I were significantly higher than in Group II and Group III ($p < 0.05$) but no difference was found between Group II and Group III (Group I = 6.0 ± 6.7 mg/L vs. Group II = 2.8 ± 3.1 mg/L, vs. Group III = 2.9 ± 4.1 mg/L). ALT concentrations were also significantly higher in Group I than in Group II and Group III, ($p < 0.05$) and a difference between Group II and Group III ($p < 0.05$) was also found (Group I = 72 ± 31 U/L vs. Group II = 64 ± 29 U/L vs. Group III = 24 ± 8 U/L). **Conclusions:** These results suggest that the measurement of hsCRP for the identification of hepatic inflammatory response in patients with MS with NAFLD is limited because of its low sensitivity and specificity observed on identifying different degrees of hepatic inflammation.

Key words: Non-alcoholic fatty liver, high sensitivity C reactive protein, alanine aminotransferase, metabolic syndrome.

la actualidad que un exceso de ácidos grasos intracelulares, el estrés oxidativo, el factor de necrosis tumoral alfa y la disfunción mitocondrial ocasionan un proceso inflamatorio con activación de citoquinas y agentes proinflamatorios, los cuales pueden ser los causantes de daño hepático intenso.^{1,7} Está bien establecida la utilidad de marcadores biológicos de inflamación para evaluar la respuesta aguda inducida por citocinas liberadas de tejidos lesionados.⁸ Estas citocinas estimulan al hígado para sintetizar proteínas de fase aguda incluida la proteína C reactiva (PCR).

La PCR es una pentraxina derivada del hígado la cual tiene una importancia clave en la respuesta inmunitaria innata con participación importante en procesos inflamatorios y en aquellos asociados al SM, como la sensibilidad a la insulina, la disfunción endotelial y la fibrinólisis deficiente.⁹ Los niveles de PCR en plasma son generalmente bajos en personas sanas sin enfermedades agudas, de tal forma que el uso de ensayos bioquímicos de alta sensibilidad han hecho posible investigar la relación entre niveles plasmáticos de PCR ultrasensible (PCR-u) y procesos inflamatorios crónicos.¹⁰

Por otra parte, se considera la medición de alaninoaminotransferasa (ALT) como marcador sensible del daño inflamatorio hepático y por lo tanto algunos investigadores lo han propuesto como método sustituto para el diagnóstico no invasivo de HGNA especialmente en estudios epidemiológicos, sobre todo si se considera que el HGNA es la causa principal de la elevación de transaminasas en 90% de los casos en los cuales otras etiologías de daño hepático han sido excluidas,¹¹ pero aún no se ha explorado la posible utilidad de la PCR-us como método simple para detectar el grado de respuesta inflamatoria durante el desarrollo de HGNA en pacientes con SM. El objetivo del presente estudio fue evaluar la utilidad de la medición en suero de PCR-us como marcador de respuesta inflamatoria hepática en pacientes con síndrome metabólico.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio fue realizado en el periodo del 1 de febrero al 31 de julio de 2004 y se realizó en un hospital privado de la ciudad de México en donde se atienden sujetos pertenecientes a las clases media alta y alta de la ciudad. Se incluyeron en este estudio 740 sujetos que acudieron a un examen médico anual, mayores de 20 años, los cuales se encontraban asintomáticos y aparentemente sanos al momento de su evaluación médica anual, que incluyó revisión física integral y exámenes de laboratorio, incluyendo colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos, así como medición de PCR-us. Todos los participantes respondieron un cuestionario médico que incluyó datos demográficos; antecedentes de consumo de alcohol, hábito tabáquico y de padecimientos previos.

Se incluyeron personas sin enfermedad hepática conocida, sin historia de hepatitis viral o autoinmune, ingesta de alcohol menor a 40 g/día en hombres y 20 g/día en mujeres, sin historia de transfusiones sanguíneas y sin uso de esteroides, medicamentos para control de peso o medicamentos potencialmente hepatotóxicos en los últimos seis meses.

El diagnóstico de síndrome metabólico se estableció cuando los pacientes cumplieron por lo menos tres de los siguientes criterios de la clasificación ATP III: obesidad abdominal, triglicéridos mayores a 150 mg/dL, colesterol-HDL menor a 40 mg/dL en hombres y 50 mg/dL en mujeres, hipertensión arterial sistémica $> 130/ > 85$ mm Hg y glucosa en ayuno > 110 mg/dL.¹²

A todos los pacientes se les realizó ultrasonido abdominal utilizando un transductor de tiempo real de 3.5

MHz acoplado a un equipo Toshiba Sonolayer V Sal 38D (Toshiba Tokio, Japón).

Los pacientes se estratificaron de acuerdo con la presencia de SM en tres grupos: Grupo I con síndrome metabólico (SM) y ALT > 44 U/L, Grupo II sin SM y con ALT > 44 U/L y Grupo III sin SM y con ALT ≤ 44 U/L.

Se consideró el diagnóstico de HGNA cuando se encontró simultáneamente datos ultrasonográficos de esteatosis¹³ y elevación de ALT > 44 UI/L.¹⁴

La información referente a la edad, género, consumo de alcohol, hábitos de tabaquismo, historia de hepatitis viral, transfusiones e historia de enfermedades previas y uso de medicamentos fue obtenida en entrevistas personales.

El consumo de alcohol fue categorizado como positivo para exceso de alcohol si el participante ingería más de 40 gramos de alcohol por día durante el último año y negativo si su consumo era menor a esta cifra.¹⁵ El hábito de tabaquismo fue considerado positivo si el sujeto excedía el consumo de 400 cigarrillos durante el último año.¹⁶

Dentro del examen físico fueron obtenidas mediciones antropométricas de peso corporal y talla. Utilizando esta información se calculó el índice de masa corporal (IMC).¹⁷

Todas las muestras de sangre fueron obtenidas con un ayuno mínimo de 12 horas y procesadas en un analizador químico (Abbott Laboratorios, Chicago, IL, USA). La medición de PCR-us fue realizada con el método inmunoturbidimétrico.¹⁸

Análisis estadístico

Los resultados se expresan en porcentajes, medias y desviación estándar ($\bar{X} + DE$). Se utilizó análisis de características operativas para el receptor (COR) para evaluar la sensibilidad y especificidad de todos los valores de PCR-us como marcador para detectar inflamación hepática (ALT > 44 U/L y ALT > 88 U/L). Se utilizó la prueba t de Student, análisis de varianza (ANOVA) y prueba Z para determinar las diferencias entre grupos. Se estableció significancia estadística con un valor de $p < 0.05$. Los datos fueron analizados con el programa SPSS versión 12.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS

El *cuadro 1* muestra las características de la población en estudio en relación con la presencia de síndrome metabólico y alteración de pruebas de función hepática.

CUADRO 1
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PARTICIPANTES DE ACUERDO CON LA PRESENCIA
DE SÍNDROME METABÓLICO Y ALTERACIONES DE PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA

	Grupo I (Con SM + ALT > 44 U/L) (N = 39)	Grupo II (Sin SM + ALT > 44 U/L) (N = 105)	Grupo III (Sin SM + ALT ≤ 44 U/L) (N = 596)
Edad (años)*	48 ± 10 ^a	41 ± 9 ^{a,e}	46 ± 11 ^e
IMC (kg/m ²)*	32 ± 4 ^{a,b}	27 ± 2 ^{a,e}	26 ± 3 ^{b,e}
Hipertensión Arterial (%)	79 ^{c,d}	27 ^c	24 ^d
HGNA (%)	77 ^{c,d}	47 ^c	20 ^d

*Resultados expresados en promedios ± desviación estándar; SM: síndrome metabólico; IMC: índice de masa corporal, HGNA: hígado graso no alcohólico (hallazgos ultrasonográficos de esteatosis + ALT > 44 U/L); PCR-us: proteína C ultrasensible.

a: comparación entre Grupo I vs. Grupo II (p < 0.05; prueba t de Student). b: comparación entre Grupo I vs. Grupo III (p < 0.05; prueba t de Student). c: comparación entre Grupo I vs. Grupo II (p < 0.05; prueba Z). d: comparación entre Grupo I vs. Grupo III (p < 0.05, prueba Z) e: comparación entre Grupo II vs. Grupo III (p < 0.05; prueba t de Student).

Los 39 sujetos con síndrome metabólico y ALT > 44 U/L (Grupo I) representaron 5.2%. La frecuencia de personas sin SM con ALT > 44 U/L (Grupo II) fue de 14.9% y las personas sin SM y transaminasas ≤ 44 U/L (Grupo III) representó 79.9% del grupo estudiado. Sólo 18 sujetos (15 hombres y 34 mujeres) 2.4% de la muestra total tuvieron niveles de ALT superiores a 88 U/L.

La concentración de PCR-U de 2.5 mg/L representó el mejor punto de corte para identificación de pacientes con ALT > 44 U/L (sensibilidad de 66%, especificidad de 50%) y 2.35 para la identificación de pacientes con ALT > 88 U/L (Figura 1).

La frecuencia del diagnóstico de HGNA en los pacientes con SM (77%) fue significativamente mayor (p < 0.05) que la encontrada en los grupos II y III sin SM (47 y 20%, respectivamente).

En el *cuadro 2* se muestran los resultados correspondientes a las enzimas hepáticas, PCR-us y variables metabólicas.

Las concentraciones en suero de PCR-us fueron significativamente más elevadas (p < 0.05) en las personas del Grupo con SM y AL > 44 U/L (Grupo I) con respecto a las del Grupo sin SM, pero con ALT > 44 U/L (Grupo II) y al Grupo con ALT 44 U/L (Grupo III), pero no hubo diferencia entre el Grupo II y el Grupo III (Grupo I = 6.0 ± 6.7 mg/L vs. Grupo II = 2.8 ± 3 mg/L vs. Grupo III = 2.9 ± 4 mg/L). Los niveles de ALT también fueron significativamente mayores (p < 0.05) en el Grupo I con respecto al Grupo II y al III; y también hubo diferencias significativas entre el Grupo II vs. el Grupo III (72 ± 31 U/L vs. 64 ± 12 U/L vs. 24 ± 8 U/L).

Finalmente, las concentraciones en suero de glucosa y triglicéridos fueron significativamente mayores en el

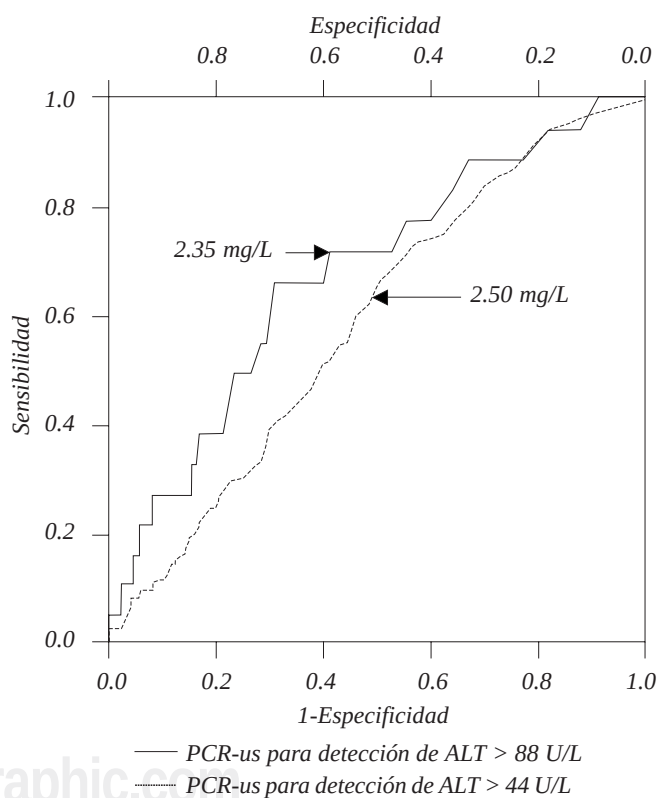


Figura 1. Se muestran las curvas de las características operativas para el receptor (COR) de los valores de PCR-us para detección de diferentes grados de inflamación hepática (ALT > 44 U/L y ALT > 88 U/L). La curva para la detección de pacientes con ALT > 88 U/L es mayor. El punto de corte de 2.35 mg/L ofrece mayor sensibilidad y especificidad para los pacientes con ALT > 88 U/L que el punto de corte de 2.5 mg/L para los pacientes con ALT > 44 U/L.

CUADRO 2
CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE LOS PARTICIPANTES DE ACUERDO CON LA PRESENCIA
DE SÍNDROME METABÓLICO Y ALTERACIONES DE PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA

	Grupo I (Con SM + ALT > 44 U/L) (N = 39)	Grupo II (Sin SM + ALT > 44 U/L) (N = 105)	Grupo III (Sin SM + ALT ≤ 44 U/L) (N = 596)
Glucosa (mg/dL)*	117 ± 38 ^{a,b}	96 ± 13 ^a	96 ± 22 ^b
Triglicéridos (mg/dL)*	275 ± 191 ^{a,b}	198 ± 127 ^a	179 ± 156 ^b
Colesterol total (mg/dL)*	224 ± 40 ^b	211 ± 45	205 ± 4 ^b
Colesterol-HDL (mg/dL)*	35 ± 9 ^b	36 ± 8 ^c	40 ± 12 ^{b,c}
PCR-us (mg/L)*	6.0 ± 6.7 ^{a,b}	2.8 ± 3.1 ^a	2.9 ± 4.1 ^b
AST (U/L)*	39 ± 49 ^{a,b}	40 ± 21 ^{a,c}	24 ± 11 ^{b,c}
ALT (U/L)*	72 ± 31 ^b	64 ± 29 ^c	24 ± 8 ^{b,c}

* Resultados expresados en promedios ± desviación estándar; SM: síndrome metabólico; IMC: índice de masa corporal; PCR-us: proteína C ultrasensible.

a: comparación entre Grupo I vs. Grupo II (p < 0.05; prueba t de Student) b: comparación entre Grupo I vs. Grupo III (p < 0.05; prueba t de Student). c: comparación entre Grupo II vs. Grupo III (p < 0.05; prueba t de Student)

Grupo I en comparación con el Grupo II y Grupo III. La concentración de colesterol únicamente fue significativamente mayor al comparar el Grupo I vs. el Grupo III. La concentración de HDL fue significativamente menor en el Grupo I en comparación con el Grupo III.

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio muestran que la medición de PCR-us tiene utilidad limitada como marcador de inflamación hepática y sugieren que el incremento en las concentraciones de PCR-us en los sujetos con síndrome metabólico probablemente está más relacionado con la producción extra hepática de PCR-us.

La baja sensibilidad y especificidad de la PCR-us como marcador de inflamación hepática encontrada en este estudio confirma que la producción de esta proteína en respuesta a interleucina 6 (IL-6) no es exclusiva del hígado, pues se sabe que también es producto de las células de músculo liso de arterias coronarias y se expresa fundamentalmente en vasos lesionados; situación que explicaría la mayor elevación en los pacientes con SM.^{19,20}

La sensibilidad y especificidad de la PCR-us para identificación de pacientes con ALT > 88 U/L probablemente mejoran debido a que este nivel de transaminasas puede corresponder a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), lo cual implica un proceso de mayor inflamación. Previamente se ha informado que en sujetos con EHNA los valores de proteína C reactiva, ferritina, alfa-2-macroglobulina y ceruloplasmina se encuentran elevados.²¹

En nuestro estudio encontramos que 77% de los pacientes con SM presentaron simultáneamente datos ultrasonográficos y elevación de ALT compatibles con HGNA, todos los pacientes con SM presentaron elevación de ALT > a 44 U/L, alteración que se ha propuesto como método sustituto para el diagnóstico de HGNA, hallazgo que concuerda con lo informado por Jeong y cols. al estudiar pacientes con síndrome metabólico.²²

Actualmente la mayoría de los casos de HGNA y de EHNA se sospechan al excluir etiología viral, autoinmune, metabólica y causas genéticas que ocasionen enfermedad hepática crónica en personas que presentan elevaciones de las aminotransferasas, así como hallazgos en los estudios de imagen compatibles con hígado graso o en aquellos sujetos que se presentan con hepatomegalia inexplicable.¹ Aunque los estudios de imagen son de ayuda para determinar la presencia de grasa en el hígado, no permiten estimar la intensidad del daño hepático.²³

Una limitante de nuestro estudio fue el no poder realizar biopsia hepática a los pacientes con niveles elevados de ALT, lo cual no permitió correlacionar los niveles de ALT y PCR-us con los hallazgos histológicos. Sin embargo, los sujetos incluidos en el estudio se encontraban asintomáticos y sin datos de hepatopatía crónica, por lo tanto la realización de biopsia hepática fuera de un protocolo de tratamiento sería cuestionable, sobre todo en aquellos sujetos en quienes por exámenes de laboratorio se han logrado excluir las causas más frecuentes y tratables de daño hepático crónico²⁴ y porque hasta el

momento no se cuenta con algún tratamiento efectivo para esta enfermedad.¹

Un aspecto adicional a tomar en cuenta es la decisión de realizar una biopsia hepática en sujetos con sospecha de HGNA, es la gran variabilidad de los resultados histológicos en biopsias pareadas en un mismo sujeto, lo cual ocasiona errores en el diagnóstico y en la clasificación de dichas muestras histológicas,²⁶ por lo que Ratziu y cols. han sugerido la búsqueda de métodos alternativos para el diagnóstico de HGNA.²⁵

Si consideramos que la prevalencia de HGNA es de 20% en la población general y de ellos sólo 2-3% tiene EHNA,¹ el realizar una biopsia hepática en todos los pacientes con HGNA sería discutible, sobre todo por los riesgos inherentes a dicho procedimiento. En el presente estudio se encontró que 2.4% de los pacientes tenían elevación de ALT compatible con EHNA (ALT > 88 U/L).

En nuestro país, De la Mora y cols.²⁶ revisaron 2,963 biopsias hepáticas en un periodo de 10 años y encontraron sólo 16 pacientes con EHNA, lo cual representó 0.5% de las biopsias revisadas y sólo un paciente presentó cirrosis en la biopsia inicial. Un resultado similar fue informado por Pinol y cols. en España,²⁷ encontrando sólo 20 casos de EHNA en 3,422 biopsias analizadas.

Debido a lo anterior se han investigado factores que permitan seleccionar a aquellos sujetos con riesgo elevado de desarrollar EHNA. Entre los factores que se han encontrado como predictores de daño histológico se encuentran: edad mayor a 45 años, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y cociente de AST/ALT mayor de 1.²⁸ También se ha encontrado que los sujetos con sobrepeso, con niveles elevados de ALT e hipertrigliceridemia pueden llegar a presentar más fibrosis hepática,²⁹ lo mismo que sujetos con un índice de masa corporal mayor de 35 kg/m², con índice de resistencia a insulina HOMA (homeostasis model assessment) mayor de 5, con hipertensión arterial y con niveles elevados de péptido C.³⁰ Recientemente se informó que aquellos sujetos con AST anormal y ALT elevada dos veces su valor normal tienen mayor riesgo de desarrollar fibrosis (F2), de acuerdo con la escala METAVIR.³¹

En conclusión los resultados del estudio corroboran que la proteína C reactiva ultrasensible se encuentra aumentada en sujetos con criterios de SM y, sin embargo, la medición de la PCR-us tiene un potencial limitado como marcador de inflamación hepática.

REFERENCIAS

- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-31.
- Duseja A, Nanda M, Das A, Das R, Bhansali A, Chawla Y. Prevalence of obesity, diabetes mellitus and hyperlipidaemia in patients with cryptogenic liver cirrhosis. *Trop Gastroenterol* 2004; 25: 15-7.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 1844-50.
- Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004; 40: 578-84.
- Teli MR, James OFW, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a followup study. *Hepatology* 1995; 22: 1714-9.
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
- Medina J, Fernández-Salazar LI, García-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care* 2004; 27: 2057-66.
- Castell JV, Andus T, Kunz D, Heinrich PC. Interleukin-6: the major regulator of acute-phase protein synthesis in man and rat. *Ann NY Acad Sci* 1989; 557: 87-101.
- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-9.
- Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 439-93.
- Daniel S, Ben, Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3010-4.
- The National Cholesterol Education Program: Executive summary of the third report of the NCEP expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel). *JAMA* 2001; 285: 2486.
- Joseph AE, Savarymattu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol* 1991; 43: 26-31.
- Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2003; 124: 71-9.
- Marmot MG, Rose G, Shipley MJ, Thomas BJ. Alcohol and mortality: a U-shaped curve. *Lancet* 1981; 1: 580.
- Ferris B. Epidemiology standardization Project. *Annu Rev Resp Dis (Suppl.)* 1978; 118: 1.
- Bray G. Overweight is risking fate. Definition, classification, prevalence and risks. *Ann NY Acad Sci* 1987; 499: 14.
- Sanchez A, Mirabel JL, Barrenechea E, Eugui J, Puellas A, Castaneda A. Evaluation of an improved immunoturbidimetric assay for serum C-reactive protein on a COBAS INTEGRA 400 Analyzer. *Clin Lab* 2002; 48: 313-7.
- Westhuyzen J, Healy H. Biology and relevance of C-reactive protein in cardiovascular and renal disease. *Ann Clin Lab Sci* 2000; 30: 133-43.
- Du Clor TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000; 32: 274-8.
- Koruk M, Taysi S, Savas MC, Yilmaz O, Akcay F, Karakok M. Serum levels of acute phase proteins in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14: 12-7.
- Jeong SK, Nam HS, Rhee JA, Shin JH, Kim JM, Cho KH. Metabolic syndrome and ALT: a community study in adult Koreans. *Int J Obesity* 2004; 28: 1033-8.
- Van Ness MM, Dile AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* 1989; 111: 473-8.
- Laurin J. Motion-all patients with NASH need to have a liver biopsy: arguments against the motion. *Can J Gastroenterol* 2002; 16: 722-6.
- Ratzui V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 1898-906.
- De la Mora G, Olivera M, De la Cerda R, Arista J, Kershenobich D, Uribe M. Non-alcoholic fatty liver: 10 year's experience at the

- Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. *Rev Invest Clin* 1994; 46: 85-92.
27. Pinol V, Bessa X, Bruguera M, Rodes J. Steatosis and nonalcoholic steatohepatitis. A comparative analysis. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 57-61.
28. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.
29. Ratzin V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1117-23.
30. Luycks FH, Desaive C, Thiry A, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 222-6.
31. De Ledinghen V, Combes M, Trouette H, et al. Should a liver biopsy be done in patients with subclinical chronically elevated transaminases? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 879-83.