

Estudio prospectivo de las alteraciones del metabolismo de glucosa-insulina en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica

C. Vargas Gallego*, M. Pérez-Carreras**, C. López Pardo*, G. Castellano Tortajada**, P. Gómez González*, JA. Solís Herruzo**

Resumen

La esteatohepatitis no alcohólica se asocia frecuentemente a condiciones clínicas como la diabetes tipo 2, la obesidad y el síndrome metabólico, las cuales tienen en común el hecho de presentar resistencia insulínica e hiperinsulinemia.

El objetivo de este estudio fue evaluar el metabolismo de la glucosa e insulina en estos pacientes. Para ello se seleccionaron 41 pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (diagnosticados mediante biopsia hepática) y 22 controles. En ambos grupos se realizó un prueba de tolerancia a la glucosa oral y se determinaron las concentraciones séricas basales de insulina y péptido C. También se calcularon los cocientes molares séricos de glucosa/insulina como índice de resistencia insulínica, glucosa/péptido C como índice de secreción pancreática de insulina y péptido C/insulina como índice de extracción hepática de insulina.

De los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, 24% del total presentaron intolerancia a la glucosa, 56% eran hiperinsulinémicos (Srm-insulina > 110 pmol/L) y 27% tenían elevado el péptido C (Srm-péptido C > 1320 pmol/L). Respecto a los controles, los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica presentaron una mayor resistencia insulínica, con un cociente glucosa/insulina menor (esteatohepatitis no alcohólica: 55 ± 25 ; control: 112 ± 58 ; $P=0,0002$), un mayor índice de secreción pancreática, reflejado en un cociente péptido C/insulina menor (esteatohepatitis no alcohólica: $4,9 \pm 1,5$; control: $8,2 \pm 3,8$; $P=0,0006$) y un menor índice de extracción hepática (esteatohepatitis no alcohólica: $11,4 \pm 3,8$, control: $14,0 \pm 4,8$; $P=0,03$).

A la vista de estos resultados, concluimos que, aún en presencia de una concentración de glucosa fisiológica, sería recomendable realizar un estudio del metabolismo glucosa-insulina en estos pacientes.

Palabras clave: hiperinsulinemia, metabolismo de glucosa-insulina, hígado graso no alcohólico, resistencia insulínica

Summary. Prospective study of impaired glucose-insulin metabolism in patients with non-alcoholic steatohepatitis

Non-alcoholic steatohepatitis has been frequently associated with conditions such as type 2 diabetes, obesity and metabolic syndrome, which have in common insulin resistance and hyperinsulinaemia.

The aim of this study was to assess glucose and insulin metabolism in these patients. We studied 41 patients with non-alcoholic steatohepatitis (confirmed by liver biopsy) and 22 normal controls. An Oral Glucose Tolerance Test was performed and basal serum levels of glucose, insulin and C-peptide were determined in both groups. We also calculated glucose/insulin molar ratio as an insulin-resistance index, glucose/C-peptide molar ratio as an insulin secretion index, and C-peptide/Insulin molar ratio as an insulin liver-uptake index.

The results showed that 24% of non-alcoholic steatohepatitis patients were glucose-intolerant, 56% had hyperinsulinaemia (Srm-Insulin > 0,11 pmol/mL) and 27% had elevated basal C-peptide (Srm-C-Peptide > 1,32 pmol/mL). Compared to control subjects, patients with non-alcoholic steatohepatitis had also a significant increase in insulin resistance, as revealed by a lower Glucose/Insulin ratio (non-alcoholic steatohepatitis: 55 ± 25 ; control: 112 ± 58 ; $P=0,0002$), an increased pancreatic secretion with a lower C-peptide/Insulin ratio (non-alcoholic steatohepatitis: $4,9 \pm 1,5$; control: $8,2 \pm 3,8$; $P=0,0006$) and a decreased liver-uptake index (non-alcoholic steatohepatitis: $11,4 \pm 3,8$, control: $14,0 \pm 4,8$; $P=0,03$).

As a consequence of these results, we recommend to perform an insulin-glucose metabolism study in every non-alcoholic steatohepatitis patient, even if normoglycemic.

Key words: hyperinsulinaemia, glucose-insulin metabolism, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance.

* Servicio de Bioquímica. Hospital 12 de Octubre
** Servicio de Medicina de Aparato. Digestivo Hospital 12 de Octubre. Madrid.

* Este trabajo corresponde a una comunicación científica presentada y premiada en el XX Congreso de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, celebrado en Cáceres el 3, 4 y 5 de octubre de 2001.

Abreviaturas no estandarizadas:
Glc / I = cociente Glucosa/Insulina.
Glc / PC = cociente Glucosa/Péptido C.
PC / I = cociente Péptido C/ Insulina.
HOMA = Homeostasis model assesment
FSIGT = Frequently sampled intravenous glucose tolerance test

INTRODUCCIÓN

En 1980 Ludwig *et al.* (1) introdujeron el término de esteatohepatitis no alcohólica para describir una enfermedad hepática con hallazgos histológicos similares a la esteatohepatitis alcohólica, pero que se presenta en personas que no consumen alcohol en cantidades conocidas como causantes de daño hepático.

Actualmente se considera que la esteatohepatitis no alcohólica forma parte de un amplio espectro denominado «enfermedad de hígado graso no alcohólico», complejo lesional que

abarca desde la esteatosis simple hasta la cirrosis hepática grasa. Se trata de una enfermedad de interés creciente por dos motivos principales, por su elevada prevalencia (en la población norteamericana es de un 2-3% y hasta el 20% cuando se considera la enfermedad de hígado graso de manera global) y por ser la primera causa de cirrosis criptogénica. (2-7)

Aunque no se conoce la patogenia de la enfermedad, sí se reconocen una serie de factores relacionados con su aparición. Entre ellos se encuentran la nutrición parenteral, la cirugía de la obesidad, la exposición a toxinas industriales, la pérdida rápida de peso, los fármacos y otras causas (2,3). Además existe una asociación muy estrecha de la esteatohepatitis no alcohólica con la obesidad y la diabetes tipo 2 (8), hecho que ha llevado a investigar en varios estudios el papel que la hiperinsulinemia y la insulinoresistencia puedan jugar en la aparición de esta enfermedad. (9-11)

Teniendo en cuenta todos estos antecedentes, el objetivo del presente trabajo ha sido estudiar de forma prospectiva, el metabolismo de la glucosa-insulina y evaluar la resistencia insulínica en un grupo de pacientes diagnosticados de esteatohepatitis no alcohólica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población estudiada

Se incluyeron 85 pacientes diagnosticados de esteatohepatitis no alcohólica en nuestro hospital entre noviembre de 1996 y marzo de 2000. El diagnóstico se efectuó tras excluir otras causas de enfermedad hepática crónica (virales, metabólicas, autoinmunes), descartar la exposición a alcohol (mediante anamnesis, magnitudes bioquímicas y pruebas específicas) y tras efectuar biopsia hepática en todos los casos. A todos ellos se les determinaron magnitudes bioquímicas generales, ade-

más de las magnitudes específicas de enfermedad hepática crónica (tabla I).

De los 85 pacientes se excluyeron 15 diabéticos, y de los restantes sólo fue posible realizar el estudio del metabolismo de la glucosa-insulina en 41: 30 hombres y 11 mujeres con edades de 55±12 años.

El grupo control estaba formado por 22 sujetos sanos: 10 varones y 12 mujeres, con una edad de 55±20 años. Se seleccionaron con los siguientes criterios de inclusión: magnitudes bioquímicas y hematológicas dentro de los límites fisiológicos, no diabéticos, no antecedentes de hepatopatía, no consumidor habitual de alcohol e índice de masa corporal menor de 25 kg/m².

En todos ellos se realizó la prueba de tolerancia a la glucosa oral y se analizaron las concentraciones séricas basales de insulina y péptido C. Además en un subgrupo de 15 pacientes y en el grupo control, se determinó la concentración plasmática de glucagón.

Especímenes

En los 41 enfermos se extrajo una muestra de sangre sin anti-coagulante, tras 10 horas de ayuno y se determinaron las siguientes magnitudes: Srm-glucosa, Srm-insulina y Srm-péptido C. En 15 de estos pacientes se obtuvo además una nueva muestra que fue tratada con Trasylol®, y congelada a -70°C hasta el momento del análisis. Simultáneamente, se obtuvieron especímenes de sangre de los 22 sujetos controles siguiendo el mismo procedimiento.

En estos 41 pacientes se llevó a cabo la prueba de tolerancia a la glucosa oral, determinando la concentración de glucosa basal, y tras la administración de 4,2 mmol de glucosa (12,13) vía oral. Después de dos horas se efectuó una segunda venopunción para la determinación de la concentración de glucosa a los 120 minutos.

Tabla I. Magnitudes bioquímicas en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica

Magnitudes	$\bar{x} \pm s$	Intervalo	Valores de referencia*
San-Hb; c.masa (g/L)	150 ± 10	132-187	140-180H / 120-160M
San-Leucocitos;c.núm (×10 ⁹ /L)	7,1 ± 1,6	4,4-11,2	4,8-10,8
San-Plaquetas;c.núm (×10 ⁹ /L)	224 ± 55	100-358	13-400
Pla-Actividad de Protrombina (%)	96 ± 9,3	69-120	70-120
Srm-Albúmina (g/L)	50 ± 4	39-57	37-53
Srm-Bilirrubina (μmol/L)	12 ± 5,1	3,4-36	3,42-17,1
Srm-Aspartato-aminotransferasa;c.cat (μkat/L)	0,8 ± 0,5	0,3-2,8	0,08-0,76
Srm-Alanino-aminotransferasa;c.cat (μkat/L)	1,5 ± 0,9	0,5-7,2	0,08-0,76
Srm-Aspartato-aminotransferasa/ Alanino-aminotransferasa; cociente c.cat.	0,5 ± 0,2	0,3-1,4	-
Srm-γ-Glutamiltransferasa; c.cat (μkat/L)	1,3 ± 1,2	0,3-5,9	0,05-0,88
Srm-Fosfatasa alcalina;c.cat (μkat/L)	2,9 ± 1,3	1,0-8,3	1,66-5,01
Srm-Urato; c.sust (mmol/L)	0,4 ± 0,2	0,2-0,6	0,13-0,41
Srm-Colesterol; c.sust (mmol/L)	5,5 ± 1,3	2,5-9,6	3,91-5,18
Srm-Triglicérido; c.sust (mmol/L)	1,8 ± 0,9	0,6-4,6	0,6-1,9
Srm-Colesterol de lipoproteínas de alta densidad; c.sust (mmol/L)	1,1 ± 0,3	0,7-2,4	0,9-1,4 H / 1,16-1,68 M
Srm-Colesterol de lipoproteínas de baja densidad; c.sust (mmol/L)	3,6 ± 1,2	0,6-7,7	2,6-3,9
Srm-Colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; c.sust (mmol/L)	0,7 ± 0,5	0,1-2,1	<0,91
Srm-Triglicérido de lipoproteínas de muy baja densidad; c.sust (mmol/L)	0,9 ± 0,7	0,2-3,7	

* Propios en nuestro ámbito de acción poblacional.

H: Hombre; M: Mujer

Instrumentación, reactivos y procedimiento

La magnitud Srm-glucosa se determinó en un analizador automático Hitachi 747-200 (Tokio, Japón) con reactivos de la firma Roche (Mannheim, Alemania) que utiliza el método de la glucosa oxidasa (ref.:1448684). Los valores de referencia del laboratorio para esta magnitud son 3,85-6,05 mmol/L y los coeficientes de variabilidad intra e interserial oscilan entre 1 y 1,7%.

La magnitud Srm-Insulina se determinó en un analizador Axsym (Abbott Lab. Chicago IL, EEUU) con el reactivo Axsym-Insulina (ref.: 2D01-20) mediante un enzimoimmunoanálisis de micropartículas. Los valores de referencia de nuestro laboratorio para Srm-insulina son 40-110 pmol/L. Los coeficientes de variabilidad intra e interserial oscilan entre 2,1 y 5,1%.

La magnitud Srm-péptido C se determinó en un analizador Immulite (DPC Los Angeles, California) con el reactivo Immulite-péptido C (ref.:10159) mediante un inmunoanálisis competitivo quimioluminiscente. Los valores de referencia de nuestro laboratorio para Srm-péptido C son 160-1320 pmol/L. Los coeficientes de variabilidad intra e interserial oscilan entre un 2,1 y 8,2%.

La magnitud Pla-glucagón se determinó mediante un método de radioinmunoanálisis secuencial de doble anticuerpo (14) (DPC's Double Antibody Glucagon, ref.:KGND1; DPC Los Angeles, California) y las medidas se llevaron a cabo en un contador gamma (Behring Gamma Counter 1612). Los valores de referencia de Pla-glucagón en nuestro laboratorio son de 11-37 pmol/L con unos coeficientes de variación intra e interserial comprendidos entre 4 y 15%.

Se siguieron los criterios del comité de expertos de la ADA (*American Diabetes Association*) y la WHO (*World Health Organization*) (15,16) para la clasificación diagnóstica de los pacientes según los resultados de la prueba de tolerancia a la glucosa oral.

Tratamiento estadístico:

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SAS versión 12. Las variables continuas se han expresado en parámetros de tendencia central y de dispersión: media \pm desviación típica.

Se utilizó la prueba de la t de student para la comparación de medias, y cuando estas variables no tenían una distribución normal se utilizó como prueba no paramétrica la prueba de Mann-Whitney para muestras no pareadas; los valores de $P < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Prueba de tolerancia a la glucosa oral

De los 41 pacientes con esteatohepatitis no alcohólica estudiados, el 75 % (31 pacientes) obtuvieron un resultado fisiológico, mientras que el 25% restante presentó algún tipo de alteración (10 pacientes): intolerancia a la sobrecarga oral con glucosa en 5 pacientes (12%), intolerancia a la glucosa en ayunas en 2 (5%) y diabetes en 3 casos (8%). El 70% de los sujetos eran hombres en ambos grupos, siendo de edad mayor los intolerantes, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (45 ± 14 años vs. 40 ± 12 años; $P = 0,352$).

Análisis de las concentraciones de glucosa, insulina, péptido C y glucagón en pacientes y controles

El grupo de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica presentaba una concentración de glucosa significativamente mayor que el grupo de los sujetos sanos. Existía hiperinsulinemia (Srm-insulina > 110 pmol/L) en el 56% de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, mientras que el grupo control presentaba unas concentraciones fisiológicas. Además, al comparar los valores medios de Srm-insulina entre ambos grupos, se hallaron valores significativamente mayores entre los pacientes (tabla II). No se encontraron diferencias significativas en la distribución según la edad ni el sexo entre los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica hiperinsulinémicos y normoinsulinémicos.

La concentración de péptido C estaba elevada (Srm-péptido C > 1320 pmol/L) en 11 de los 41 pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (27%), mientras que el grupo control presentó unos valores fisiológicos (tabla II).

No hallamos diferencias estadísticamente significativas al comparar las concentraciones de glucagón entre los 15 pacientes con esteatohepatitis no alcohólica en los que se cuantificó y los 22 sujetos sanos del grupo control (tabla II). Sin embargo, el cociente insulina/glucagón determinado en los dos grupos, resultó ser significativamente mayor en el grupo de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (tabla II).

En general, el 59% de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (24/41) mostraron alguna forma de alteración en el metabolismo de la glucosa/insulina: 7 (17%) intolerantes a la sobrecarga oral con glucosa, 3 diabéticos tipo 2 (8%) y 14 (34%) normotolerantes con hiperinsulinemia (figura 1).

Tabla II. Comparación de magnitudes fisiológicas en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y controles

Magnitud	EHNA n=41	Controles n=22	P
Srm-Glucosa (mmol/L)	5,27 \pm 0,83	4,55 \pm 0,55	0,0008
Srm-Insulina (pmol/mL)	0,12 \pm 0,05	0,05 \pm 0,02	0,0002
Srm-Péptido C (pmol/mL)	1,19 \pm 0,4	0,63 \pm 0,29	0,0001
Srm-Glucagón (pmol/L)	24,7 \pm 7,18	26,7 \pm 6,94	0,4
Srm-Glucosa/Srm-Insulina	55 \pm 25	112,5 \pm 58,4	0,0002
Srm-Glucosa/Srm-Péptido C	4,9 \pm 1,5	8,2 \pm 3,8	0,0006
Srm-Péptido C/Srm-Insulina	11,4 \pm 3,8	14,0 \pm 4,8	0,034
Srm-Insulina/Srm-Glucagón	4,9 \pm 3,2	2,6 \pm 1,2	0,004

Datos expresados como $\bar{x} \pm s$.

EHNA: esteatohepatitis no alcohólica;

Glucosa/Insulina: insulinoresistencia; Glucosa/Péptido C: síntesis pancreática de insulina; Péptido C/Insulina: extracción hepática de insulina

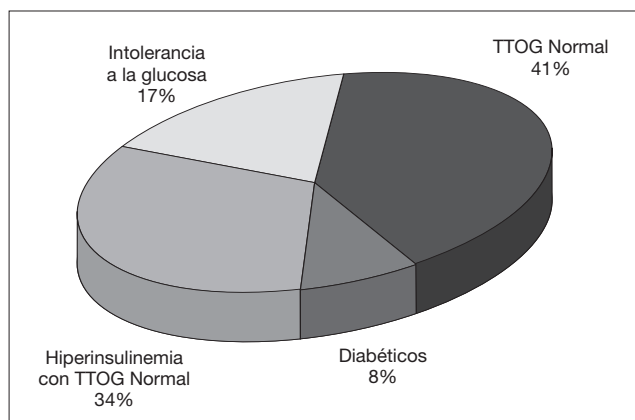


Figura 1 Distribución del resultado de la prueba de la tolerancia a la glucosa oral (TTOG) en 41 pacientes con esteatohepatitis no alcohólica.

Comparación de los índices de metabolismo de la insulina en pacientes frente a controles

-Pacientes con esteatohepatitis no alcohólica frente a controles:

Una vez conocidas las concentraciones basales de glucosa, insulina y péptido C, se calcularon de forma indirecta la insulinoresistencia, la función de la célula beta pancreática y la extracción hepática de insulina, mediante los cocientes molares Srm-glucosa/Srm-insulina, Srm-glucosa/Srm-péptido C y Srm-péptido C/Srm-insulina, respectivamente, según se aceptan en la literatura (17,18).

Los resultados revelaron que el grupo de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica tenía un aumento estadísticamente significativo de insulinoresistencia reflejado por una disminución del cociente molar Srm-glucosa/Srm-insulina, un incremento en la síntesis pancreática de insulina (disminución del cociente Srm-glucosa/Srm-péptido C) y por último, una disminución en el metabolismo hepático de la insulina (disminución del cociente Srm-péptido C/Srm-insulina) (tabla II).

-Pacientes con esteatohepatitis no alcohólica:

Normotolerantes frente a intolerantes:

Dentro del grupo de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, se evaluó, en una segunda fase, si había diferencias en las magnitudes estudiadas según fuesen normotolerantes (n=31) o

intolerantes (n=10) a la sobrecarga oral de glucosa. No se encontraron diferencias significativas al comparar estos dos grupos.

-Pacientes con esteatohepatitis no alcohólica e hiperinsulinemia frente a normoinsulinemia:

También se comparó el subgrupo de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica e hiperinsulinemia con el subgrupo de sujetos con esteatohepatitis no alcohólica y concentración de insulina fisiológica (tabla III).

Los resultados demostraron que el grupo de los hiperinsulinémicos tenía valores más elevados de péptido C, mayor insulinoresistencia y síntesis de insulina más elevada, así como una disminución en el metabolismo hepático de la insulina. (tabla III).

-Pacientes con esteatohepatitis no alcohólica normoinsulinémicos frente a controles:

Así mismo, se investigó si los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y normoinsulinemia tenían alguna alteración en la homeostasis de la glucosa, a pesar de tener concentraciones fisiológicas de insulina. Para ello se establecieron comparaciones entre este grupo de pacientes normoinsulinémicos y el de los controles sanos (tabla III).

Los resultados mostraron unas concentraciones de péptido C mayores en el grupo de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y normoinsulinemia al comparar con el grupo control, aunque significativamente menores que los obtenidos en el de pacientes hiperinsulinémicos. Así mismo, se halló un aumento en los índices de insulinoresistencia y de síntesis de insulina entre los normoinsulinémicos, pero también menores que los de los hiperinsulinémicos. La extracción hepática de insulina, sin embargo, fue análoga en ambos grupos (tabla III).

DISCUSIÓN

El hallazgo más llamativo de este estudio es que se han encontrado alteraciones en el metabolismo de glucosa-insulina en el 59% de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, correspondiendo el 8% a diabetes tipo 2, un 17% a intolerancia a la glucosa y un 34% a hiperinsulinemia, tres situaciones que comparten el hecho de presentar resistencia insulínica. Estos resultados son similares a los encontrados en las series de Knobler (19) y Cortez-Pinto (20), con la diferencia de que ellos si incluyeron en sus series a pacientes con diabetes conocida.

Las concentraciones de glucosa y péptido C también fueron más elevadas en el grupo de pacientes que en el de controles,

Tabla III. Comparación de magnitudes biológicas en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica hiperinsulinémicos, normoinsulinémicos y controles

Magnitud	Hiperinsulinémicos * n=23	P	Normoinsulinémicos ** n = 18	P	Controles n=22
Srm-Péptido C (pmol/mL)	1,44 ± 0,46	0,0001	0,94 ± 0,25	0,001	0,63 ± 0,29
Srm-Glucosa/Srm-Insulina	39,2 ± 12,6	0,0001	71,6 ± 23,5	0,005	112,5 ± 58,4
Srm-Glucosa/Srm-Péptido C	4,2 ± 1,5	0,008	5,48 ± 1,3	0,004	8,2 ± 3,8
Srm-Péptido C/Srm-Insulina	9,4 ± 2	0,0005	13,3 ± 4,3	0,6	14 ± 4,8

Datos expresados como $\bar{x} \pm s$.

* individuos con una concentración sérica de Insulina > 0,11 pmol/mL

** individuos con una concentración sérica de Insulina = 0,11 pmol/mL

Srm-Glucosa/Srm-Insulina: insulinoresistencia; Srm-Glucosa/Srm-Péptido C: síntesis pancreática de insulina; Srm-Péptido C/Srm-Insulina: extracción hepática de insulina

no así los valores de glucagón que no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Estudios recientes han dado una importancia preponderante a la presencia de hiperinsulinemia y resistencia insulínica en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (10,11).

En el grupo de pacientes incluidos en este estudio comparados con un grupo control de edad y sexo similares, se encontró que las concentraciones de insulina basales eran casi el doble, resultado similar al encontrado por Marchesini (103 pmol/L vs 60 pmol/L)(9) y Pagano (90,51 pmol/L vs 45,97 pmol/L) (10). Chitturi ha encontrado en su serie resultados más llamativos (217 pmol/L vs 52 pmol/L) (11).

Este aumento de insulina podría ser explicado bien por un aumento de la secreción de insulina por el páncreas, para compensar un estado de insensibilidad a la acción de la misma, o por una disminución de la extracción hepática de la insulina, explicable en un hígado dañado, situaciones que hemos estudiado en el grupo de pacientes.

Como medida indirecta de la secreción pancreática de insulina, hemos utilizado el índice molar Srm-Glucosa/Srm-Insulina, ya utilizado en otros estudios en pacientes con hígado graso (18), y hemos encontrado que es prácticamente el doble en los pacientes que en el grupo control, mientras que la extracción hepática de la insulina valorada por el cociente molar Srm-Péptido C/Srm-Insulina, también utilizado por estos autores (18) es prácticamente igual en ambos grupos. Por lo tanto podríamos concluir, que en este grupo de pacientes la hiperinsulinemia se debe a un aumento de la secreción pancreática y no a un metabolismo hepático alterado.

Nuestros resultados coinciden con los publicados por Marchesini (9), Pagano (10) y Chitturi (11) que han estudiado pacientes con unas características similares a los nuestros, es decir, pacientes con lesiones hepáticas leves e hígado funcionalmente competente. En otros estudios los pacientes presentaban cirrosis o enfermedad hepática más avanzada, con mayor daño hepatocelular y con presencia de comunicaciones porto-sistémicas que podrían alterar *per se* la degradación hepática de la insulina, por lo que los resultados no son comparables (18,22).

Teniendo en cuenta que la pinza hiperinsulinémica euglucémica, que es el método más exacto para la determinación de resistencia insulínica, es un método muy complejo, nosotros utilizamos para la medida de la misma el índice molar glucosa /insulina, ya utilizado en otros estudios (18) y que muestra una buena correlación con el modelo HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) (23) ampliamente validado como medida de la resistencia insulínica (22).

En el grupo de pacientes estudiados hemos encontrado una diferencia muy significativa de la resistencia insulínica con relación al grupo control (casi un 100% de aumento), siendo éste el hallazgo más llamativo de todos. Nuestros resultados son similares a los encontrados por Marchesini (3,3% vs 1,8%) (9), Pagano (3,84% vs 7,48%) (10) que utilizan respectivamente el modelo HOMA y el FSIGT (*Frequently sampled intravenous glucose tolerance test*) como medidas de resistencia, lo que valida de alguna manera el índice utilizado en este estudio.

Respecto a las comparaciones de los resultados de los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica normo e hiperinsulinémicos con el grupo control (mostrados en la tabla III), y que hacen referencia a los índices de insulínorresistencia, de síntesis pancreática de insulina y de extracción hepática de

insulina, encontramos valores significativamente más bajos en los pacientes que en el grupo control, aunque los pacientes normoinsulinémicos muestran valores intermedios entre los controles y los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica hiperinsulinémicos, lo que podría inducir a pensar que nos encontramos ante dos etapas dentro de la progresión de la propia enfermedad.

Si la resistencia insulínica es el primer evento, es posible hipotetizar que la hiperinsulinemia secundaria juegue un papel clave en la aparición de las lesiones de esteatohepatitis. La insulina tiene una acción reguladora fundamental en el metabolismo de las grasas al inhibir la lipólisis y favorecer la lipogénesis. De esta manera, en caso de existir resistencia a la insulina, se produce un incremento en la llegada de ácidos grasos desde el tejido adiposo al hígado, los cuales son esterificados a triglicéridos. Además la hiperinsulinemia secundaria es capaz de bloquear la beta oxidación de los ácidos grasos con el consiguiente aumento de los mismos, así como impedir la secreción de los triglicéridos en forma de partículas VLDL. Como consecuencia de ello, se produce el depósito de triglicéridos en el citoplasma de los hepatocitos, constituyéndose el hígado graso.

En conclusión, a la vista de nuestros resultados, sería recomendable efectuar una prueba de tolerancia a la glucosa oral y determinar las concentraciones de insulina y glucosa en todos los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. Estos hallazgos podrían tener además implicaciones terapéuticas, puesto que los fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina, como la metformina o las tiazolidinedionas (23,24), podrían detener la progresión de la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a Esther García Martínez, M^a Angeles Herráez Igualador y a Francisca García Antonio su valiosa colaboración en la realización del presente trabajo.

Correspondencia:
Carmela Vargas Gallego:
Conde de la Cibera, 2 3^o 1^a
28040 Madrid.
Correo electrónico:
cvargas.hdoc@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFIA

- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-8
- Neuschwander-Tetri BA. Evolving pathophysiologic concepts in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Current Gastroenterology Reports* 2002; 4: 31-6
- Falk-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of Nonalcoholic Steatosis Syndromes. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 17-26
- Teli MR, James OFW, Burt AD, Bennet MK, Day CP. The natural history of non-alcoholic fatty liver: A follow-up study. *Hepatology* 1995; 22: 1714-9
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic Steatohepatitis: An expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-9
- Abdelmalek M, Ludwig J, Lindor KD. Two cases from the spectrum of Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 127-130
- Chitturi S, Farrell G. Etiopathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 27-41
- Jick SS, Stender M, Myers MW. Frequency of liver disease in type 2 diabetic patients treated with oral antidiabetic agents. *Diabetes Care* 1999; 22: 2067-71

9. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ *et al.* Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107: 450-5
10. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N. Nonalcoholic Steatohepatitis, Insulin Resistance and Metabolic Syndrome: Further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002; 35: 367-72
11. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C *et al.* NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the Insulin Resistance Syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 373-9
12. McCance DR, Hanson RL, Pettitt DJ, Bennett PH, Hadden DR, Knowler WC. Diagnosing diabetes mellitus- do we need new criteria?. *Diabetologia* 1997; 40: 247-55.
13. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med* 1998; 15: 539-53.
14. Nishino T, Kodaira T, Shin S, Imagawa K, Shima K, Kumahara Y, *et al.* Glucagon radioimmunoassay with use of antiserum to glucagon C-terminal fragment. *Clin Chem* 1981; 27: 1690-97.
15. American Diabetes Association: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
16. Costa B. Intolerancia a la glucosa. Ese frágil umbral hacia la diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 180-2
17. Polonsky KS, Rubenstein AH. C-peptide as a measure of the secretion and hepatic extraction of insulin. *Diabetes* 1984; 33: 486-94
18. Inokuchi T, Watanabe K, Kameyama H, Orita M. Altered basal C-peptide/insulin molar ratios in obese patients with fatty liver. *Jpn J Med* 1988; 27: 272-6.
19. Knobler H, Schattner T, Zhornicki SDH, Malnick SDH, Keter D, Sokolovskaya N. Fatty liver: An additional and treatable feature of the Insulin Resistance Syndrome. *Q J Med* 1999; 92: 73-9
20. Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, de Oliveira AG, De Moura MC. Non alcoholic fatty liver: Another feature of the metabolic syndrome?. *Clin Nutr* 1999; 18: 353-8
21. Li S, Nussbaum MS, McFadden DW, Gapen CL, Dayal R, Fischer JE. Addition of glucagon to total parenteral nutrition prevents hepatic steatosis in rats. *Surgery* 1988; 104: 350-7.
22. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB. Homeostasis Model Assessment closely mirrors the Glucose Clamp Technique in the assessment of insulin sensitivity: Studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63
23. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from plasma fasting glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
24. Angulo P, Lindor KD. Treatment of non-alcoholic fatty liver: Present and emerging therapies. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 81-8
25. Caldwell SH, Hespenheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 519-25