

Original

Obesidad mórbida, enfermedad de hígado graso no alcohólico, síndrome metabólico y cirugía bariátrica

V. Silvestre*, M. Ruano**, M. C. G. García-Lescún**, E. Aguirregoicoa**, L. Criado**, A. Rodríguez**, A. Marco*** y G. García-Blanch*

*Departamento de Cirugía General y Gastrointestinal. **Departamento de Bioquímica. ***Departamento de Endocrinología. Hospital General de Móstoles (Madrid). España.

Resumen

Objetivos: Los objetivos del presente estudio son: 1) evaluar las alteraciones proteicas en pacientes: diagnosticados de obesidad mórbida (OM) y portadores de hígado graso no alcohólico (NAFLD) o esteatohepatitis (NASH); 2) valorar la posible reversibilidad de las mismas tras cirugía bariátrica, y 3) analizar su evolución tras siete años de realizado el bypass gástrico.

Material y métodos: Evaluamos retrospectivamente los datos de 190 pacientes, 150 mujeres (79%) y 40 hombres (21%) diagnosticados de OM e intervenidos quirúrgicamente en nuestro Hospital (bypass gástrico de Capella). La edad media de los pacientes fue de 36,5 años (rango: 18,5-54,5). Se recogen variables antropométricas: índice de masa corporal (IMC), circunferencia de la cintura (CC) y bioquímicas: niveles de insulina (INS), glucosa (GLU), proteína totales (PT), albúmina (ALB), transferrina (TRF), ferritina (FER), prealbúmina (PBA), proteína ligadora de retinol (RBP) y proteína C reactiva (PCR). Se calcula el índice HOMA previo al bypass y con tiempos de seguimiento de 6, 12, 60 y 84 meses de realizado el bypass.

Resultados: La ecografía abdominal sugestiva de sufrir NAFLD o NASH se encontró en el 34,7% (n = 66; 52 mujeres y 14 hombres) de los pacientes con OM intervenidos quirúrgicamente. En 90 pacientes (47,3%; 67 mujeres y 23 hombres) se pudo demostrar que eran portadores de los factores de riesgo de síndrome metabólico (SM). Todos los pacientes con posible disfunción hepática eran portadores del SM.

Previo al bypass encontramos niveles elevados de: IMC, CC, PCR, GLU, INS e índice HOMA y alteraciones en los niveles de PT, ALB, PBA, RBP, FER y TRF. Los primeros, comienzan a descender a los 6 meses de realiza-

MORBID OBESITY, NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE, METABOLIC SYNDROME AND BARIATRIC SURGERY

Abstract

Objectives: The objectives of the present study are: 1) to assess protein changes in patients diagnosed with morbid obesity (MO) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) or steatohepatitis (NASH); 2) to assess the likely reversibility of these entities after bariatric surgery, and 3) to analyze their progression seven years after the gastric bypass.

Material and methods: We retrospectively analyzed the data from 190 patients, 150 women (79%) and 40 men (21%) diagnosed with MO and surgically treated at our Hospital (Capella's gastric bypass). Mean age of the patients was 36.5 years (range: 18.5-54.5). Anthropometric values are gathered: body mass index (BMI), waist circumference (WC) and biochemistry: insulin (INS), glucose (GLU), total proteins (TP), albumin (ALB), transferrin (TRF), ferritin (FER), prealbumin (PBA), retinol binding protein (RBP) and C reactive protein (CRP). The HOMA index was calculated before the bypass and at the following follow-up periods after bypass: 6, 12, 60 and 84 months.

Results: Abdominal ultrasound suggesting NAFLD or NASH was found in 34.7% (n = 66; 52 women and 14 men) of MO patients surgically treated. Ninety patients (47.3%; 67 women and 23 men) presented risk factors for metabolic syndrome (MS). All patients with possible liver dysfunction had MS.

Before the bypass, we found increased levels of: BMI, WC, CRP, GLU, INS and HOMA index and changes in TP, ALB, PBA, RBP, FER and TRF levels. The first set of parameters start to decrease within 6 months after surgical bypass and at the same time the changes in protein levels start to face off and remain stable at 84 months.

Conclusions: Weight loss due to bariatric surgery represents an effective method of fighting MO and its associated comorbidities (NAFLD, NASH, hyperinsuline-

Correspondencia: Dr. M. Ruano.
C/ María de Guzmán, 53.
28003 Madrid (España).
E-mail: mruanogil@yahoo.es

Recibido: 21-V-2007.
Aceptado: 28-V-2007.

do el bypass al mismo tiempo las alteraciones de los niveles proteicos comienzan a desaparecer y continúan estables a los 84 meses de realizado.

Conclusiones: La pérdida de peso por la cirugía bariátrica constituye el método más eficaz en la lucha contra la OM y sus comorbilidades (NAFLD, NASH, hiperinsulinemia, hiperglucemia, dislipemia y componentes del síndrome metabólico).

(*Nutr Hosp.* 2007;22:602-6)

Palabras clave: *Obesidad mórbida. Hígado graso. Síndrome metabólico. Bypass gástrico. Proteínas plasmáticas.*

Introducción

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) es un disfunción hepática originada por acumulo de grasa en el hígado¹. Esta situación generalmente evoluciona como una esteatosis simple, pero si a la grasa se le une inflamación y fibrosis se origina esteatohepatitis ((NASH)^{2,3} con el riesgo de que pueda degenerar en cirrosis⁴.

El desarrollo de NAFLD se asocia con sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2), dislipemia y síndrome metabólico (SM) según los factores de riesgo de: World Health Organization (WHO), International Diabetes Federation (IDF) y Third report of the National Cholesterol Education Programs (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Panel III). Final Report⁵⁻⁷.

La reducción de peso por la cirugía constituye un método eficaz que contribuye a impedir su desarrollo y evolución; no obstante se ha descrito que en pacientes con obesidad mórbida (OM) tras el bypass gástrico y a término más o menos largo existe ganancia de peso y reaparición de las comorbilidades.

Los objetivos del presente estudio son: 1) evaluar las alteraciones proteicas en pacientes diagnosticados de obesidad mórbida (OM), portadores de NAFLD o NASH; 2) la posible reversibilidad de las mismas tras cirugía bariátrica, y 3) su evolución a los 7 años de realizado el bypass gástrico.

Material y métodos

Evaluamos retrospectivamente los datos de 190 pacientes, 150 mujeres (79%) y 40 hombres (21%), diagnosticados de OM e intervenidos quirúrgicamente en nuestro Hospital (bypass gástrico de Capella)⁸. La edad media de los pacientes fue de 36,5 años (rango: 18,5-54,5). La ecografía abdominal fue sugestiva de sufrir NAFLD o NASH en el 34,7% (n = 66; 52 mujeres y 14 hombres).

Se recogen variables antropométricas: índice de masa corporal (IMC), circunferencia de la cintura (CC)

mia, hyperglycemia, dyslipidemia and components of the metabolic syndrome).

(*Nutr Hosp.* 2007;22:602-6)

Key words: *Morbid obesity. Fatty liver. Metabolic syndrome. Gastric by-pass. Plasma proteins.*

y bioquímicas: niveles de insulina (INS), glucosa (GLU), proteínas totales (PT), albúmina (ALB), transferrina (TRF), ferritina (FER), prealbúmina (PBA), proteína ligadora de retinol (RBP) y proteína C reactiva (PCR). Se calcula el índice HOMA (mediante la fórmula: $HOMA = \text{glucosa (mg/dL)} \times \text{insulina } (\mu\text{U/ml})/405^9$ previo al bypass y con tiempos de seguimiento de 12, 12, 60 y 84 meses de realizado (tabla I).

La toma de muestras de sangre para las determinaciones bioquímicas se realizó por la mañana (08.00 a.m.), con el paciente en posición de decúbito, con un reposo previo de 60 minutos y con la finalidad de evitar errores bioquímicos debidos al estrés de la extracción, a los 40 minutos de reposo se realiza una primera toma que se desecha.

La dieta y la medicación fueron retiradas entre 48 y 72 horas antes de las determinaciones bioquímicas, siempre bajo estricto control clínico y bioquímico.

Análisis estadístico

La comparación de medias de datos antropométricos y bioquímicos se realizó mediante la *t* de Student y test de Wilcoxon, previa comparación de la bondad de ajuste.

Tabla I

Datos recogidos en nuestros pacientes

Variables antropométricas:

- Peso (en kilogramos).
- Estatura (en metros).
- Circunferencia de la cintura (CC en cm).
- Índice de masa corporal ($IMC = \text{Peso}/\text{Estatura}^2$: kg/m²).

Variables bioquímicas:

- Glucosa (GLU), Proteínas totales (PT), Albúmina (ALB), Transferrina (TRF) y Ferritina (FER) en Autoanalizador Hitachi Modular.
- Insulina (INS) por electroquimioluminiscencia (ECLIA) Autoanalizador Elecys 170.
- Prealbúmina (PBA), proteína ligadora de retinol (RBP) y proteína C reactiva (PCR) por nefelometría.
- Índice HOMA = $\text{glucosa (mg/dL)} \times \text{insulina } (\mu\text{U/L})/405$.

Tabla II
Evolución de las variables antropométricas, glucosa, insulina e índice HOMA durante el seguimiento

Unidades	IMC kg/m ²	CC cm	GLU mg/dL	INS μU/mL	HOMA
<i>Precirugía</i>					
\bar{x} (SD)	48,3 (7,5)	127,7 (14,2)	124,5 (44,6)	23,9 (8,8)	7,34 (3,0)
<i>Postcirugía</i>					
6 meses \bar{x} (SD)	40,0 (6,0)	119,4 (13,1)	112,5 (21,0)	19,4 (7,2)	5,38 (2,2)
12 meses \bar{x} (SD)	34,9 (4,3)	114,4 (12,2)	99,8 (17,2)	14,3 (6,4)	3,40 (2,0)
60 meses \bar{x} (SD)	30,0 (3,8)	106,0 (9,9)	93,4 (15,3)	9,0 (4,8)	2,40 (1,5)
84 meses \bar{x} (SD)	29,3 (3,3)	105,0 (8,9)	90,0 (12,4)	6,6 (3,9)	1,51 (1,0)

IMC: Índice de Masa Corporal; CC: Circunferencia de la cintura; GLU: Niveles de glucosa; INS: Niveles de insulina; HOMA: Índice HOMA.

te mediante Kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones múltiples mediante el test de ANOVA y la asociación entre diferentes variables por los test de Pearson o Spearman. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 11.0.

Resultados

La ecografía abdominal sugestiva de sufrir NAFLD o NASH (patrones de “hígado brillante”, vasos hepáticos borrosos y estrechamiento de la lumen de las venas hepáticas en ausencia de hallazgos sugestivos de enfermedad crónica del hígado)^{10,11} se encontró en el 34,7% (n = 66; 52 mujeres y 14 hombres) de los pacientes con OM intervenidos quirúrgicamente.

En 90 pacientes (47,3%; 67 mujeres y 23 hombres) se pudo demostrar que eran portadores de los factores de riesgo de síndrome metabólico (SM): hipertensión arterial (HTA), hiperglucemia, dislipemia e hiperinsulinemia. Todos los pacientes con posible disfunción hepática eran portadores del SM.

Previo al bypass la \bar{x} (SD) del valor del IMC fue = 48,3 (7,5) y la \bar{x} (SD) de CC fue = 127,7 (14,2) que comienzan a descender a los 6 meses tras su realización y lo continúan haciendo a los 12 y 60 meses para estabilizarse a los 84 meses (tabla II; fig. 1).

Los niveles plasmáticos de glucosa e insulina siguen un procedimiento similar y descienden tras el bypass (desde \bar{x} (SD) = 124,5 (44,6) para la glucosa y \bar{x} (SD) = 23,9 (8,8) para la insulina hasta \bar{x} (SD) = 90 (12,4) para la primera y \bar{x} (SD) = 6,6 (3,9) para la segunda; por consiguiente el índice HOMA desciende desde 7,4 (3,0) hasta 1,51 (1,0) a los 84 meses de realizado (tabla II).

En nuestra serie se observan alteraciones proteicas frecuentes (tabla III), los niveles de PT, ALB, PBA y RBP descienden significativamente tras el bypass gástrico a los 6 y 12 meses de realizado, estabilizándose a los 60 y 84 meses tras el bypass.

Previo a cirugía destacan los niveles elevados de PCR que descienden de forma significativa a los 6 meses tras el by-pass y continúan descendiendo a los 12, 60 y 84 meses.

Los niveles de TRF y FER, experimentan ligeras variaciones no significativas durante todo el seguimiento.

Discusión

Que todos los pacientes de nuestra serie con posible NAFLD o NASH fueran portadores además de tres o más factores de riesgo de sufrir SM (hiperglucemia,

Tabla III
Evolución de las alteraciones proteicas en unidades SI durante el seguimiento

Unidades	PT g/L	ALB g/L	PBA g/L	RBP g/L	TRF pmol/mL	FER ug/L	PCR g/L
<i>Precirugía</i>							
\bar{x} (SD)	70,7 (4,2)	40,7 (4,3)	0,22 (0,06)	0,033 (0,016)	3.521 (666)	77,9 (7,7)	0,10 (0,03)
<i>Postcirugía</i>							
6 meses \bar{x} (SD)	63,6 (3,7)	38,7 (4,2)	0,17 (0,04)	0,022 (0,012)	3.241 (613)	65,0 (7,3)	0,09 (0,03)
12 meses \bar{x} (SD)	60,0 (3,1)	36,4 (4,0)	0,15 (0,04)	0,019 (0,011)	3.170 (580)	60,0 (7,0)	0,07 (0,03)
60 meses \bar{x} (SD)	67,3 (4,1)	38,2 (4,1)	0,20 (0,05)	0,024 (0,012)	3.228 (600)	58,5 (6,6)	0,05 (0,04)
84 meses \bar{x} (SD)	67,3 (4,1)	39,3 (4,2)	0,21 (0,06)	0,027 (0,015)	3.300 (610)	62,4 (7,0)	0,04 (0,03)

PT: Proteínas totales; ALB: Albúmina; PBA: Prealbúmina; RBP: Proteína ligadora de retinol; TRF: Transferrina; FER: Ferritina; PCR: Proteína C reactiva.

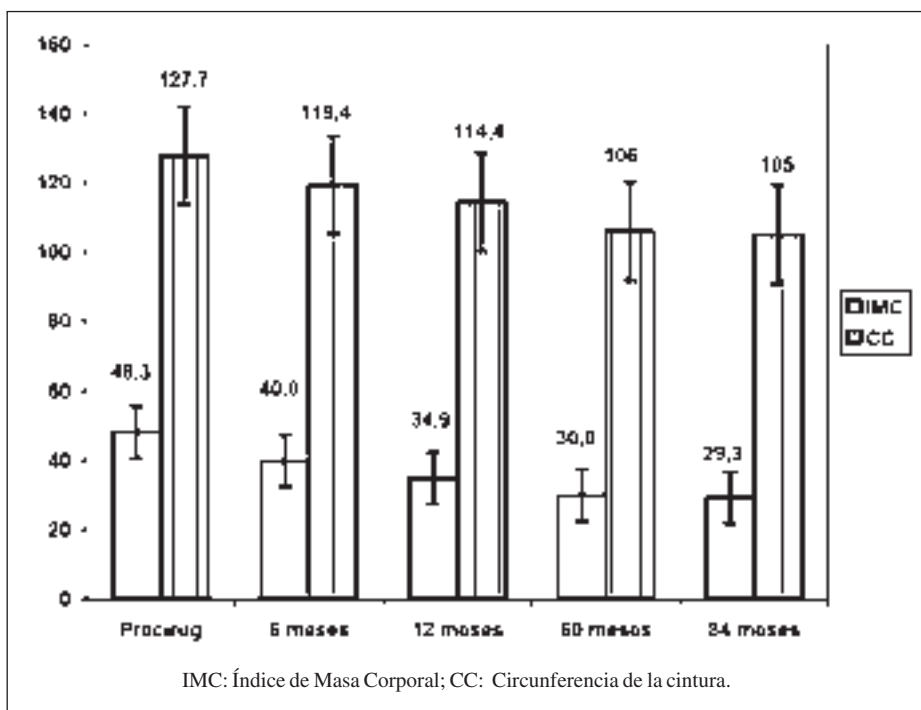


Fig. 1.—Evolución de los valores de las medias \bar{x} (SD) de IMC-CC durante el seguimiento.

dislipemia, hipertensión arterial, obesidad central o visceral) parece indicar la estrecha relación existente entre la disfunción hepática y el SM^{12,13} y puede ser precisamente este último el predictor del desarrollo de NAFLD¹⁴.

La acumulación de grasa ectópica en el hígado ha sido estrechamente relacionada con resistencia a la insulina¹⁵⁻¹⁸.

La prevalencia de NAFLD es bastante alta si se asocia con resistencia a la insulina, obesidad, DM tipo 2, dislipemia y SM^{19,20}. En la población obesa la aparición de NAFLD se estima que puede afectar hasta el 75%, mientras que NASH se encuentra entre el 25 y el 70%^{12,21}. En nuestra serie y en pacientes con OM (IMC = 48,3 y CC = 127,7) la prevalencia de NAFLD o NASH se estima en un 34,7%.

La literatura describe que el si índice HOMA es ≥ 4.0 existe resistencia a la insulina⁹. En nuestros pacientes los niveles elevados de glucosa y de insulina nos proporcionan una \bar{x} (SD) de índice HOMA = 7,4 (3,0) y por lo tanto la existencia de resistencia a la insulina, siendo esta la causa probable de acumulación hepática de grasa²².

La concentración basal de PT y ALB, disminuyen tras cirugía de forma significativa durante los primeros 6 y 12 meses para estabilizarse a partir de los 60 meses. La deficiencia de proteínas plasmáticas tras el bypass gástrico es menos corriente que otras deficiencias nutricionales^{23,24}. Para evitar deficiencias proteicas se les debe indicar a los pacientes el consumo de pescado que es mejor tolerado que la carne.

Los niveles de PBA y RBP (marcadores de nutrición proteica), disminuyen significativamente duran-

te los primeros 6 meses. Los valores de ambos, se pueden afectar por la existencia de una reacción inflamatoria²⁵ o por una nutrición proteica deficiente²⁶. En condiciones basales observamos una correlación negativa entre los niveles de proteína C-reactiva (PCR) y los de PBA ($p < 0,01$) y RBP ($p < 0,05$), que desaparece tras la pérdida de peso por el bypass y se mantiene a los 84 meses.

Los niveles de PCR han sido propuestos como un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular^{27,28} y se ha asociado la elevación de su nivel sérico con el sobrepeso. En nuestra serie los niveles elevados de PCR previo a cirugía parecen indicar la existencia de una reacción inflamatoria de bajo grado que desaparece con la pérdida de peso.

El descenso de los valores de IMC, CC, índice HOMA, PCR y la desaparición de los niveles proteicos alterados indican que el bypass gástrico constituye un método eficaz en la lucha contra la OM y sus comorbilidades.

Referencias

1. Utzschneider KM, Kahn SE. The role of Insulin Resistance in non-alcoholic Fatty Liver Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91(12): 4753-61.
2. Matteoni Ca, Younossi ZM, Gramlich T y cols. Non-alcoholic fatty liver disease; a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116:1413-9.
3. Teli MR, James OF, Burt AD y cols. The natural history of non-alcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; 22:1714-9.
4. Lee RG. Non-alcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1999; 20:594-8.

5. Kahn R, Buse J Ferrannini E y cols. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:2289-304.
6. Alberti KG, Zimmel PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Par I: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med* 1998; 15:539-53.
7. Third report of the National Cholesterol Education Programs (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Panel III). Final Report. *Circulation* 2002; 106:3143-421.
8. Capella JF, Capella RF. The weight reduction operation of choice vertical banded gastroplasty or gastric by-pass? *Am J Surg* 1996; 22:925-53.
9. Mattheus D, Holker J, Rudeski A y cols. Homeostasis model assement: insulin resistance and b cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-9-10.
10. Joseph AE, Saverinuttu SH, al-Sam S y cols. Comparison of liver histology with ultrasonogrphy in asseing difusse parenchymal liver disease. *Clin Rosiol* 1991; 43:26-31.
11. Lonardo A, Bellini M, Tartoni P y cols. The bright liver syndrome. Prevalence and determinants of bright liver echopattern. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997; 29:351-6.
12. Dixon JB, Bhathal PB, O'Brien. Non-alcoholic fatty liver disease predictors of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121:91-100.
13. Fan JG, Zhu J, Li XJ y cols. Fatty liver and the metabolic syndrome among Sanghai adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:1825-32.
14. Hamaguchi M, Kojima T, Sarui H y cols. The metabolic syndrome as a predictor of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; 143:722-8.
15. Chatter S, Abeygunasekera S, Ferrell C y cols. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35:373-9.
16. Chalassani N, Deeg MA, Persohn S et al. Metabolic and anthropometric evaluation of insulin resistance in nondiabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterology* 2003; 98:1849-55.
17. Musso G, Gambino R, DE Micheli F y cols. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postandrial lipemia in non-alcoholic steatoheoatitis. *Hepatology* 2003; 37:909-16.
18. Cassader M, Gambino R, Musso G y cols. Postpandrial triglycerides-rich lipoprotein metabolism and insulin sensitivity in non-alcoholic steatohepatitis patients. *Lipids* 2001; 36:1117-24.
19. Ground KE. Liver pathology in aircrew. *Aviat Space Environ Med* 1982; 53:14-8.
20. Hilden M, Christofferssen P, Juhl E y cols. Liver histology in a "normal" populations-examinations of 503 consecutive fatal traffic casualties. *Scand J Gastroenterol* 1977; 12:112-7.
21. García-Monzón C Martín-Pérez F, Iacomu OL y cols. Characterization of pathogenesis and pronostic factors of non-alcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol* 2000; 33: 716-24.
22. Kim SP, Ellmerer M, Van Citters GV y cols. Primacy of hepatic resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in dog. *Diabetes* 2003; 52: 2453-60.
23. Brolin RE, LaMarca LB, Kenier HA y cols. Malabsorptive gastric bypass in patients with superobesity. *J Gasrointest Surg* 2002; 6:195-203; discussion 204-05.
24. Skroubis G, Sakellaropoulos G, Pougouras K y cols. Comparison of nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and after biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass. *Obs Surg* 2002; 12:551-8.
25. Llorente MJ: Reactantes de fase aguda. *Rev Clin Esp* 2001; 194 (1):40-6.
26. Ruano M, Llorente MJ, Serrano MG, Villanueva S, Muñoz-García JC, Erroz A. Alteraciones biológicas en obesidad mórbida pre y post-bypass gástrico. *Análisis clínicos* 2002; 2 (27):67-73.
27. Visser M, Bouter LM, McQuillan G, Wener MH, Harris TB. Elevated C-Reactive Protein levels in Overweight and Obese Adults. *JAMA*, 1999; 282(22):2131-5.
28. Wim K. Lagrand, Visser M y cols. C-Reactive Protein as a Cardiovascular Risk Factor. *Circulation* 1999; 100:96-102.