



Original

Asociación entre hiperhomocisteinemia y esteatosis hepática en pacientes con hepatitis crónica C

Consuelo Fernández-Miranda^{a,*}, María Luisa Manzano^b, Inmaculada Fernández^b,
Guadalupe López-Alonso^c, Pilar Gómez^d, Rosa Ayala^d, David Lora^e y Gregorio Castellano^b

^aUnidad de Lípidos y Aterosclerosis, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^bServicio de Gastroenterología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^cServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^dLaboratorios de Bioquímica y de Genética Molecular, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^eUnidad de Epidemiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de marzo de 2010

Aceptado el 11 de mayo de 2010

On-line el 3 de noviembre de 2010

Palabras clave:

Hepatitis crónica C

Esteatosis hepática

Hiperhomocisteinemia

Alcohol

Polimorfismo de la MTHFR-C677T

RESUMEN

Fundamento y objetivo: La esteatosis hepática en la hepatitis crónica C (HCC) se relaciona con factores virales, metabólicos y posiblemente genéticos. El objetivo de este estudio es conocer si la hiperhomocisteinemia y el polimorfismo de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)-C677T se asocian a esteatosis hepática en pacientes no alcohólicos con HCC.

Pacientes y método: Se estudiaron 54 pacientes consecutivos diagnosticados de HCC mediante biopsia, con consumo de alcohol menor de 40 g/semana, y sin otras causas de enfermedad hepática. Todas las variables se obtuvieron al tiempo de la biopsia. En 128 sujetos sanos, con edad y sexo similares a los pacientes, también se determinó el polimorfismo de la MTHFR-C677T.

Resultados: Se encontró esteatosis hepática en 33 pacientes (61%), siendo en 30 de grado leve. En los pacientes con esteatosis existía una prevalencia más elevada de hiperhomocisteinemia (61% frente al 24%, $p = 0,008$) y el sobrepeso tendía a ser más prevalente (61% frente al 33%, $p = 0,05$). Todos los pacientes con genotipo 3 del virus C tenían esteatosis. La carga viral, actividad inflamatoria y fibrosis hepática no fueron diferentes en los pacientes con y sin esteatosis. El polimorfismo de la MTHFR-C677T fue similar en controles y casos, y en los casos con y sin esteatosis. La regresión logística múltiple mostró que la hiperhomocisteinemia se asociaba a esteatosis hepática tras ajustar por edad y sexo (odds ratio [OR] 3,94, intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1,09-14,29) y por sobrepeso (OR 4,43, IC 95% 1,27-15,51).

Conclusiones: En pacientes no alcohólicos con HCC, la esteatosis hepática de grado leve es frecuente y se asocia a hiperhomocisteinemia. No se comprueba asociación de la esteatosis con el polimorfismo de la MTHFR-C677T.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Association of hyperhomocysteinemia with liver steatosis in patients with chronic hepatitis C

A B S T R A C T

Keywords:

Chronic hepatitis C

Liver steatosis

Hyperhomocysteinemia

Alcohol

MTHFR-C677T polymorphism

Background and objectives: Liver steatosis in chronic hepatitis C (CHC) is related to viral and metabolic factors and likely to genetic factors. The aim of this study was to know if hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)-C677T polymorphisms are associated with liver steatosis in nonalcoholic patients with CHC.

Patients and method: In 54 consecutive patients with CHC, alcohol consumption less than 40 g/week, and no other causes of liver disease, a liver biopsy was performed. All variables were obtained at the time of biopsy. MTHFR-C677T was also performed in 128 healthy subjects, with age and gender similar to the patients.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cf-miranda@hotmail.com (C. Fernández-Miranda).

Results: Liver steatosis was found in 33 patients (61%), 30 of them having a mild degree. Hyperhomocysteinemia was more prevalent in patients with steatosis (61% vs 24%; $p = 0.008$) and overweight tended to be more prevalent in the same patients (61% vs 33%; $p = 0.05$). All patients with virus C genotype 3 had steatosis. Viral load, liver inflammatory and fibrosis score were not different in patients with and without steatosis. MTHFR-C677T polymorphism was similar in controls and cases and in cases with and without steatosis. A multiple logistic regression showed that hyperhomocysteinemia was associated with liver steatosis after adjustment for age and sex (OR: 3.94; 95% CI: 1.09-14.29), and adjustment for overweight (OR: 4.43; 95% CI: 1.27-15.51).

Conclusions: In nonalcoholic patients with CHC mild liver steatosis is frequent, and is associated with hyperhomocysteinemia. An association between steatosis and MTHFR-C677T polymorphism was not found.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La elevación de los valores plasmáticos de homocisteína está implicada en el desarrollo de diversas enfermedades, destacando especialmente su asociación con la aterosclerosis^{1,2}. La mutación del gen de la enzima implicada en la remetilación de la homocisteína, la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), en su variante C677T, disminuye la actividad de la enzima y en casos de deficiencia de folato se asocia a hiperhomocisteinemia³. El hígado tiene un papel importante en la síntesis y metabolismo de la homocisteína, ya que este órgano metaboliza la mayor parte de la metionina de la dieta, a partir de la cual se forma la homocisteína.

En pacientes con hepatitis crónica C (HCC) la prevalencia de esteatosis hepatocelular es elevada y se asocia a factores relacionados con el propio virus, en especial con el genotipo 3 viral^{4,5}, y a factores metabólicos, principalmente el alcohol y el sobrepeso⁶⁻¹⁰. Recientemente se ha referido que los valores elevados de homocisteína y la mutación del gen de la MTHFR-C677T se asocian a esteatosis hepática más grave, y acelera la progresión de la fibrosis en pacientes con HCC¹¹; aunque el consumo de alcohol en este estudio no excedía los 30 g/día, no puede descartarse que influyera en el grado de esteatosis, ya que ésta se ha asociado incluso a dosis más bajas de alcohol⁷.

El objetivo de este estudio ha sido conocer si la hiperhomocisteinemia y el polimorfismo de la MTHFR-C677T se asocian a esteatosis hepática en pacientes no alcohólicos con HCC.

Pacientes y método

Se incluyeron en el estudio 54 pacientes consecutivos con HCC (presencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C, ARN del virus de la hepatitis C en suero e histología comprobada de hepatitis crónica) estudiados entre enero de 2006 y septiembre de 2009 en el servicio de Gastroenterología de nuestro Hospital. Se excluyó a los pacientes con diabetes, enfermedad renal (creatinina $\geq 1,5$ mg/dL), virus de la hepatitis B y de la inmunodeficiencia humana, otras causas de enfermedad hepática incluido el alcoholismo (la ingesta de alcohol debía ser inferior a 40 g semanales), tratamiento antiviral para HCC, tratamiento con vitaminas del grupo B y medicación relacionada con esteatosis hepática al menos en los últimos 12 meses.

En cada paciente se evaluaron variables clínicas (edad, sexo, índice de masa corporal [IMC]), virales (genotipo y carga del virus C) y bioquímicas (alanino y aspartato aminotransferasas [ALT y AST], gammaglutamiltranspeptidasa [GGT], glucosa, creatinina, colesterol total, triglicéridos, folato y vitamina B₁₂ séricos y homocisteína plasmática). El polimorfismo de la MTHFR-C677T se investigó en 52 pacientes (en 2 no fue posible por problemas técnicos) y en un grupo control de 128 sujetos sanos no emparentados, cuyo sexo (varones: 88 [69%]) y edad (media [DE] de 45,1 [8,8] años) no diferían de los pacientes.

Se consideraron valores elevados: IMC ≥ 25 kg/m², AST > 45 UI/L, ALT > 45 UI/L, GGT > 45 UI/L, colesterol total > 200 mg/dL, triglicéridos > 200 mg/dL, glucosa ≥ 110 mg/dL y homocisteína > 10 μ mol/L; se consideraron deficitarios los valores de vitamina B₁₂ < 222 pg/mL y los de folato $< 2,6$ ng/mL.

El genotipo del virus C se determinó por hibridación reversa (Inno-LIPA, Innogenetics) y la carga viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Cobas AmpliPrep y Taqman; versión 2.0. Roche). Se categorizó como carga viral elevada ($> 1,5 \times 10^6$ UI/mL) y baja ($\leq 1,5 \times 10^6$ UI/mL) de acuerdo con un estudio previo⁶.

Las concentraciones de homocisteína plasmática se determinaron por inmunoanálisis de fluorescencia polarizada mediante un analizador Imx (Abbott). La sangre recogida en EDTA se colocó inmediatamente en hielo y se centrifugó dentro de la hora posterior a la extracción. Una vez separado el plasma, se congeló a -20 °C hasta su análisis. El polimorfismo del gen de la MTHFR-C677T se investigó mediante PCR en tiempo real, usando sondas de hibridación en el sistema *Light Cycler* (Roche).

Todas las variables se obtuvieron antes de que transcurriera un mes desde la realización de la biopsia hepática. El comité ético local aprobó el protocolo, obteniéndose el consentimiento informado de todos los participantes.

Evaluación histológica

La biopsia hepática percutánea se realizó bajo control ecográfico usando una aguja de Menghini. Cada biopsia se fijó en formalina y fue rutinariamente procesada, seccionada y teñida con hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson y reacción azul de Prusia. La evaluación histológica se realizó por un único patólogo, de acuerdo con los criterios de Scheuer¹²: actividad portal/periportal (grado 0, ninguna o mínima; 1, inflamación portal; 2, necrosis parcial leve; 3, necrosis parcial moderada; 4, necrosis parcial grave); actividad lobulillar (grado 0, ninguna; 1, inflamación sin necrosis; 2, necrosis focal o cuerpos acidófilos; 3, daño celular focal grave; 4, daño celular que incluye necrosis en puentes); fibrosis (grado 0, sin fibrosis; 1, tractos fibróticos portales; 2, septos periportales o portales-periportales con arquitectura intacta; 3, fibrosis con distorsión arquitectural pero sin clara cirrosis; 4, probable o definida cirrosis). Se consideró fibrosis avanzada cuando la puntuación era superior a 2. El grado de esteatosis se cuantificó por el porcentaje de hepatocitos que contenían grasa (grado 0: ausente; grado 1: 1-15%; grado 2: 16-30%; grado 3: 31-60%; grado 4 $> 60\%$).

Análisis estadístico

Todos los valores se presentan como medias (desviación estándar) o porcentaje. Las comparaciones de medias de las variables cuantitativas se evaluaron mediante la t de Student o el

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3800705>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3800705>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)