



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

test de Wilcoxon y las variables cualitativas mediante la ji al cuadrado o el test exacto de Fisher. Una $p < 0,05$ se consideró significativa.

En un estudio multivariante de regresión logística se determinó la asociación entre hiperhomocisteinemia y esteatosis hepática, ajustando en un primer análisis por edad y sexo, y en un segundo análisis por sobrepeso. La magnitud de la asociación se expresa en forma de *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Los cálculos estadísticos se realizaron mediante el programa SAS, versión 12.1 (Cary, NC, EE.UU.)

Resultados

Las características clínicas, virales e histológicas de los pacientes se exponen en la [tabla 1](#).

Se encontró esteatosis hepática en 33 pacientes (61%): 30 con grado 1, 2 con grado 2 y 1 con grado 4. La edad y el sexo eran similares en los casos con y sin esteatosis. Existía sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m²) en 20 pacientes con esteatosis y en 7 sin ella (61% frente al 33%, $p = 0,05$); seis de estos pacientes (4 y 2, respectivamente, de cada grupo) tenían obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²).

El genotipo 3 del virus C lo presentaban 5 casos, todos ellos con esteatosis hepática. La carga viral mostraba una tendencia no significativa a ser más elevada en el grupo con esteatosis ($p = 0,08$). La puntuación de la actividad portal, actividad lobulillar y fibrosis fue similar en los pacientes con y sin esteatosis. Existía fibrosis avanzada en 8 casos (15%), sin que hubiera diferencias en los dos grupos (18% frente al 9,5%, $p = 0,46$).

Tabla 1

Características clínicas, virales e histológicas de los pacientes

| | n = 54 |
|--|-----------------|
| Varones/mujeres (%) | 36 (67)/18 (33) |
| Edad (años) | 44,3 (9,2) |
| Índice de masa corporal (kg/m ²) | 25,8 (3,1) |
| AST (UI/mL) | 51 (26) |
| ALT (UI/mL) | 77 (44) |
| GGT (UI/mL) | 79 (78) |
| Creatinina (mg/dL) | 0,85 (0,14) |
| Glucosa (mg/dL) | 91 (11) |
| Colesterol (mg/dL) | 172 (32) |
| Triglicéridos (mg/dL) | 100 (38) |
| Homocisteína (μ mol/L) | 11,2 (4,9) |
| 6,4-10 | 29 (54) |
| 10,1-15 | 18 (33) |
| 15,1-20 | 3 (6) |
| 20,1-30,3 | 4 (7) |
| Vitamina B ₁₂ (pg/mL) | 573 (230) |
| Folato (ng/mL) | 7,9 (4,1) |
| Genotipo del virus C (%) | |
| 1 | 41 (76) |
| 2 | 2 (4) |
| 3 | 5 (9) |
| 4 | 6 (11) |
| Carga viral $> 1,5 \times 10^6$ UI/mL (%) | 36 (67) |
| Actividad portal (puntuación) | 2,03 (0,63) |
| Actividad lobulillar (puntuación) | 1,55 (0,51) |
| Grado de esteatosis (%) | |
| 1 | 30 (55,5) |
| 2 | 2 (4) |
| 3 | 0 (0) |
| 4 | 1 (2) |
| Grado de fibrosis (%) | |
| 1-2 | 39 (72) |
| 3-4 | 8 (15) |

Los valores son medias (desviación estándar) o número de pacientes (%). ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gammaglutamil-transpeptidasa.

El porcentaje de valores séricos elevados de ALT, AST, GGT, glucosa, colesterol total y triglicéridos, y de valores disminuidos de vitamina B₁₂ y folato, era similar en los pacientes con y sin esteatosis.

Se comprobó hiperhomocisteinemia en 20 pacientes con esteatosis y en 5 sin ella (61% frente al 24%, $p = 0,008$; OR 4,92; IC 95% 1,45-16,72). Los 7 pacientes con valores más elevados de homocisteína (entre 15,1 y 30,3 μ mol/L) presentaban esteatosis. La hiperhomocisteinemia era más prevalente en varones, pero no se relacionaba con la edad, sobrepeso, déficit de vitamina B₁₂ y folato, genotipo 3 y carga viral, actividad inflamatoria hepática y fibrosis avanzada ([tablas 2 y 3](#)).

El polimorfismo de la MTHFR-C677T se estudió en 52 pacientes. Ocho (15%) tenían mutación en homocigosis (TT), 26 (50%) mutación en heterocigosis (CT) y 18 (35%) no presentaban mutación (CC). No se observaron diferencias significativas en la presencia de mutaciones al comparar los controles con todos los casos ($p = 0,26$), con los casos con esteatosis ($p = 0,71$) y sin esteatosis ($p = 0,07$). Tampoco existían diferencias en la prevalencia de mutaciones entre los pacientes con y sin esteatosis ($p = 0,36$) ([tabla 4](#)). La hiperhomocisteinemia no se relacionó con el polimorfismo de la MTHFR-C677T ([tabla 3](#)).

En el análisis multivariante de regresión logística, la hiperhomocisteinemia se asoció a la esteatosis hepática, al ajustar por edad y sexo (OR 3,94; IC 95% 1,09-14,29). En un segundo análisis se comprobó la asociación entre hiperhomocisteinemia y esteatosis hepática ajustada por sobrepeso, una vez descartada la interacción entre estas dos últimas variables (OR 4,43; IC 95% 1,27-15,51).

Discusión

En este estudio de pacientes con HCC la prevalencia de esteatosis hepática ha sido elevada, de forma similar a la descrita en otros previos^{7,8,10}. Este hallazgo histológico se ha relacionado con un efecto citopático directo del virus C al comprobarse una asociación entre la esteatosis y el genotipo 3 viral, lo que sugiere que algunas secuencias virales están implicadas en el acúmulo intracelular de grasa. Además, la severidad de la esteatosis se ha asociado con los valores de replicación del virus C y se ha demostrado que la respuesta al tratamiento de la HCC produce una disminución o desaparición de la esteatosis, que es más evidente cuando existe genotipo 3 viral^{4,5}. En nuestro estudio, el genotipo 3 lo presentaban únicamente los pacientes con esteatosis, aunque la replicación viral no era diferente en este grupo.

El grado de esteatosis en el presente estudio era en general leve, y podría deberse a la ausencia de alcoholismo en los pacientes, ya que éste es uno de los principales predictores de esteatosis en la HCC; la baja prevalencia de fibrosis hepática avanzada en nuestro estudio podría justificarse por la misma razón, al haberse relacionado también con el alcohol^{7,9,10}. No observamos que la esteatosis se asociara con la actividad inflamatoria ni con la fibrosis hepática. Existe cierta controversia acerca de la influencia de la esteatosis sobre la progresión de la fibrosis en la HCC. En una revisión de 14 estudios, en 10 de ellos la esteatosis se asociaba a un mayor grado de fibrosis, aunque en la mayoría la significación estadística era baja¹³. En otro estudio de pacientes con HCC se comprobaba una interacción sinérgica entre esteatosis y consumo de alcohol, incluso a dosis bajas, como factor contribuyente a la fibrosis hepática extensa⁹. También se ha comprobado que la correlación entre esteatosis y fibrosis en la HCC desaparece al excluir a los pacientes con alcoholismo⁷.

Otros factores metabólicos relacionados con la esteatosis en la HCC son el aumento del IMC, no sólo obesidad sino también sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m²)^{5,6,8,10}, y en algunos estudios la hiperlipidemia, la resistencia a la insulina y la diabetes^{5,13}. En la serie que presentamos, en la que estaban excluidos los pacientes

Tabla 2
Características de los pacientes con y sin esteatosis

| | Esteatosis (n=33) | No esteatosis (n=21) | p |
|---|-------------------|----------------------|-------|
| Varones/mujeres (%) | 25 (76)/8 (24) | 11 (52)/10 (48) | 0,07 |
| Edad (años) | 44,7 (7,4) | 42,6 (12,2) | 0,71 |
| Índice de masa corporal \geq 25 kg/m ² (%) | 20 (61) | 7 (33) | 0,05 |
| AST > 45 UI/L | 17 (51,5) | 8 (38) | 0,33 |
| ALT > 45 UI/L | 28 (85) | 17 (81) | 0,72 |
| GGT > 45 UI/L | 22 (67) | 11 (52) | 0,29 |
| Glucosa \geq 110 mg/dL | 1 (3) | 1 (5) | 1,0 |
| Colesterol total > 200 mg/dL | 4 (12) | 3 (14) | 1,0 |
| Triglicéridos > 200mg/dL | 0 (0) | 0 (0) | |
| Homocisteína > 10 μ mol/L (%) | 20 (61) | 5 (24) | 0,008 |
| Vitamina B ₁₂ < 222 pg/mL (%) | 2 (6) | 0 (0) | 0,52 |
| Folato < 2,6 ng/mL (%) | 2 (6) | 0 (0) | 0,52 |
| Genotipo 3 del virus C (%) | 5 (15) | 0 (0) | 0,14 |
| Carga viral > 1,5 x 10 ⁶ UI/mL (%) | 25 (76) | 11 (52) | 0,08 |
| Actividad portal (puntuación) | 2,12 (0,55) | 1,95 (0,80) | 0,25 |
| Actividad lobulillar (puntuación) | 1,55 (0,51) | 1,52 (0,60) | 0,76 |
| Fibrosis (puntuación) | 1,55 (1,12) | 1,14 (0,85) | 0,20 |
| Fibrosis con puntuación > 2 (%) | 6 (18) | 2 (9,5) | 0,46 |

Los valores son medias (desviación estándar) o número de pacientes (%). ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gammaglutamil-transpeptidasa.

Tabla 3
Determinantes de hiperhomocisteinemia en los pacientes

| | Hiperhomocisteinemia (n=25) | No hiperhomocisteinemia (n=29) | OR (IC 95%) |
|--|-----------------------------|--------------------------------|---------------------|
| Varones/mujeres (%) | 21 (84)/4 (16) | 15 (52)/14 (48) | 0,20 (0,05-0,74)* |
| Edad (años) | 43,3 (11,0) | 44,6 (7,5) | 1,01 (0,95-1,07) |
| Índice de masa corporal \geq 25 kg/m ² (%) | 15 (60) | 12 (41) | 2,12 (0,71-6,31) |
| Vitamina B ₁₂ < 222 pg/mL (%) | 2 (8) | 0 (0) | 0,18 (0,01-4,04) |
| Folato < 2,6 ng/mL (%) | 2 (8) | 0 (0) | 0,18 (0,01-4,04) |
| Genotipo 3 del virus C (%) | 2 (8) | 3 (10) | 0,75 (0,11-4,91) |
| Carga viral > 1,5 x 10 ⁶ UI/mL (%) | 17 (68) | 19 (65,5) | 1,11 (0,35-3,48) |
| Esteatosis (%) | 20 (80) | 13 (45) | 4,92 (1,45-16,72)** |
| Actividad portal (puntuación) | 2,08 (0,70) | 2,03 (0,63) | 1,11 (0,49-2,53) |
| Actividad lobulillar (puntuación) | 1,52 (0,59) | 1,55 (0,51) | 0,89 (0,33-2,43) |
| Fibrosis (puntuación) | 1,48 (1,26) | 1,31 (0,81) | 1,17 (0,69-1,98) |
| Fibrosis con puntuación > 2 (%) | 5 (20) | 3 (10) | 2,16 (0,46-10,16) |
| MTHFR-C677T: mutación en homocigosis (TT) y/o heterocigosis (CT) (%) | 18 (75) | 16 (57) | 2,25 (0,68-7,38) |

Los valores son medias (desviación estándar) o número de pacientes (%). IC 95%: intervalo de confianza del 95%; MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa (n=52); OR: odds ratio.

*p=0,01; **p=0,008.

con diabetes, la prevalencia de sobrepeso tendía a ser mayor en el grupo de pacientes con esteatosis, pero la hiperglucemia y la hiperlipidemia eran infrecuentes en ambos grupos.

La hiperhomocisteinemia se asocia en el presente estudio a la esteatosis hepática tanto en el análisis uni como multivariante, como se ha referido en un estudio previo¹¹. No se asoció a valores bajos de folato ni de vitamina B₁₂, que son factores contribuyentes a la elevación de la homocisteína. Se consideró hiperhomocisteinemia a las concentraciones de homocisteína superiores a 10 μ mol/L, ya que a partir de este valor se han descrito sus efectos nocivos, con incremento del riesgo aterotrombótico¹⁴. En un estudio reciente de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica se encontró un aumento significativo de homocisteína, paralelo a la severidad de la esteatohepatitis; se estudiaron simultáneamente 36 pacientes con hepatitis crónica viral y sin esteatosis significativa

(\leq 5%), 16 de los cuales tenían HCC, sin que presentaran valores elevados de homocisteína¹⁵.

Se ha relacionado la hiperhomocisteinemia con una situación de estrés del retículo endoplásmico de la célula hepática, y una mayor expresión del factor de transcripción SREBP-1 (Sterol Regulatory Element Binding Proteins), que se asocia a un aumento en la expresión de los genes responsables de la biosíntesis y captación de colesterol y triglicéridos, elevándose sus concentraciones en el hígado pero no en el plasma^{16,17}. Los suplementos de betaína, que aportan el grupo metilo para la remetilación de homocisteína a metionina, protegen al hepatocito del daño inducido por la homocisteína, disminuyendo el estrés del retículo endoplásmico y la esteatosis hepática, según se ha comprobado en cultivos de hepatocitos y en modelos de animales¹⁸. Recientemente se han publicado los resultados

Tabla 4
Polimorfismo de la metilentetrahidrofolato reductasa-C677T en controles y pacientes

| Polimorfismo MTHFR-C677T | Controles, n=128 | Todos los pacientes, n=52 | Pacientes con esteatosis, n=32 | Pacientes sin esteatosis, n=20 |
|------------------------------------|------------------|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Mutación en homocigosis (TT) (%) | 10 (8) | 8 (15) | 3 (9,5) | 5 (25) |
| Mutación en heterocigosis (CT) (%) | 77 (60) | 26 (50) | 17 (53) | 9 (45) |
| No mutación (CC) (%) | 41 (32) | 18 (35) | 12 (37,5) | 6 (30) |

Los valores son número de pacientes (%). Comparaciones del polimorfismo de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)-C677T: controles frente a todos los pacientes, p=0,26; controles frente a pacientes con esteatosis, p=0,71; controles frente a pacientes sin esteatosis, p=0,07; pacientes con esteatosis frente a pacientes sin esteatosis, p=0,36.

de un ensayo clínico de pacientes con esteatohepatitis no alcohólica a los que se administró 20 gramos de betaína o placebo durante 12 meses. En los tratados con betaína que finalizaron el estudio se evidenció una disminución del grado de esteatosis, sin cambios en la actividad inflamatoria y en la fibrosis¹⁹. Por otra parte, en un estudio actual de pacientes con HCC se ha comprobado que los valores elevados de homocisteína se asocian a una menor respuesta al tratamiento con interferón- α pegilado y ribavirina²⁰.

Se ha descrito una asociación directa entre la seropositividad para el virus de la hepatitis C y la presencia de placas y engrosamiento de la íntima-media en la arteria carótida²¹. La infección por este virus también se ha referido como un predictor independiente de enfermedad coronaria²² y de severidad de la misma²³. La hiperhomocisteinemia en los pacientes con HCC podría estar contribuyendo al aumento de su riesgo de aterosclerosis. Además, la homocisteína se ha asociado positivamente en sujetos sanos con la resistencia a la insulina^{24,25}, que es uno de los principales componentes del síndrome metabólico y que se relaciona con un mayor riesgo de episodios cardiovasculares²⁶.

La mutación de la MTHFR-C677T en homocigosis se ha asociado a esteatosis hepática de alto grado en pacientes con HCC¹¹. En la presente serie, en que la prevalencia de mutaciones en el conjunto de los pacientes era similar a la de un grupo control, no se comprobaron diferencias en el polimorfismo de los casos con y sin esteatosis. La hiperhomocisteinemia tampoco se relacionó con la presencia de mutaciones en los dos grupos de pacientes, probablemente porque no tenían una clara deficiencia de folato. Al analizar en un estudio previo la relación del polimorfismo de la MTHFR-C677T con la respuesta al tratamiento en la HCC, no se encontró asociación²⁰.

En conclusión, los pacientes no alcohólicos con HCC tienen una elevada prevalencia de esteatosis hepática, aunque es en general de grado leve. La hiperhomocisteinemia, pero no el polimorfismo de la MTHFR-C677T, se asocia a la esteatosis en estos pacientes. El aumento de homocisteína podría ser una de las causas que explicara porqué sólo una parte de los pacientes con HCC desarrolla esteatosis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischaemic heart disease and stroke. A meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2015-22.
- Fernández-Miranda C, Paz M, Aranda JL, Nuñez V, Gómez P, Díaz-Rubio P, et al. Homocisteína y progresión de la aterosclerosis de la arteria carótida en pacientes con enfermedad coronaria. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:561-4.
- Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG, et al. MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288:2023-31.
- Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, Giostra E, Malé PJ, Mentha G, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol*. 2000;33:106-15.
- Negro F. Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2006;12:6756-65.
- Monto A, Alonzo J, Watson JJ, Grunfeld C, Wright TL. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology*. 2002;36:729-36.
- Fabris P, Floreani A, Carlotto A, Giordani MT, Baldo V, Stecca C, et al. Alcohol is an important co-factor for both steatosis and fibrosis in Northern Italian patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2004;41:644-51.
- Hu KQ, Kyulo NL, Esrailian E, Thompson K, Chase R, Hillebrand DJ, et al. Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States. *J Hepatol*. 2004;40:147-54.
- Serfaty L, Pouljol-Robert A, Carbonell N, Chazouillères O, Poupon RE, Poupon R. Effect of the interaction between steatosis and alcohol intake on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterology*. 2002;97:1807-12.
- Antón MD, Roselló E, Gómez F, Paredes JM, López A, Moreno-Osset E. Esteatosis hepática en la hepatitis crónica por virus C: estudio de los factores de riesgo y relación con el estadio de fibrosis. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:574-9.
- Adinolfi L, Ingrosso D, Cesaro G, Cinmino A, D'Antò M, Capasso R, et al. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism promote steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:995-1003.
- Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol*. 1991;13:372-4.
- Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut*. 2006;55:123-30.
- Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, et al. DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombosis diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41:1392-403.
- Gulsen M, Yesilova Z, Bagci S, Uygun A, Ozcan A, Erinc CN, et al. Elevated plasma homocysteine concentrations as a predictor of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1448-55.
- Werstuck GH, Lentz SR, Dayal S, Hossain GS, Sood SK, Shi YY, et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways. *J Clin Invest*. 2001;107:1263-73.
- Hamelet J, Demuth K, Paul JL, Delabar JM, Janel N. Hyperhomocysteinemia due to cystathionine beta synthase deficiency induces dysregulation of genes involved in hepatic lipid homeostasis in mice. *J Hepatol*. 2007;46:151-9.
- Ji C. Dissection of endoplasmic reticulum stress signaling in alcoholic and non-alcoholic liver injury. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23 Suppl 1:S16-24.
- Abdelmalek MF, Sanderson SO, Angulo P, Soldevila-Pico C, Liu C, Peter J, et al. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2009;50:1818-26.
- Borgia G, Gentile I, Fortunato G, Borrelli F, Borrelli S, Caterina M, et al. Homocysteine levels and sustained virological response to pegylated-interferon α 2b plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C: a prospective study. *Liver Int*. 2009;29:248-52.
- Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Tooda E, Hashimoto H, Nagai R, et al. Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening. *Lancet*. 2002;359:133-5.
- Vassalle C, Masini S, Bianchi F, Zucchelli GC. Evidence for association between hepatitis C virus seropositivity and coronary artery disease. *Heart*. 2004;90:565-6.
- Alyan O, Kacmaz F, Ozdemir O, Deveci B, Astan R, Savas A, et al. Hepatitis C infection is associated with increased coronary artery atherosclerosis defined by modified Reardon severity score system. *Circ J*. 2008;72:1960-5.
- Giltay EJ, Hoogveen EK, Elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H, Stehouwer CD. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, non obese subjects. *Atherosclerosis*. 1998;139:197-8.
- Björck J, Hellgren M, Råstam L, Lindblad U. Associations between serum insulin and homocysteine in a Swedish population—a potential link between the metabolic syndrome and hyperhomocysteinemia: The Skaraborg project. *Metabolism*. 2006;55:1007-13.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:403-14.