

El efecto del hipotiroidismo en el hígado graso no alcohólico

RESUMEN

Antecedentes: el efecto de los trastornos funcionales tiroideos en la patogénesis del hígado graso no alcohólico aún no está completamente definido. Las hormonas tiroideas juegan un papel fundamental en el metabolismo lipídico, el hipotiroidismo causa dislipidemia; asimismo, se ha asociado con el síndrome metabólico y, por tanto, podría tener un papel esencial en la patogénesis del hígado graso no alcohólico.

Objetivo: conocer la prevalencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con hipotiroidismo.

Material y método: estudio de casos y controles en el que se revisaron los expedientes de los pacientes del Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento de Médica Sur con valoración médica preventiva durante 2012; los pacientes se categorizaron de acuerdo con su estado de hipotiroidismo. Se realizó ultrasonido de abdomen superior para establecer la existencia de hígado graso y se calculó el grado de fibrosis utilizando el puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica.

Resultados: la esteatosis hepática se asoció con hipotiroidismo independientemente de si éste era subclínico o manifiesto, afectó a 62% de los sujetos con hipotiroidismo vs 52% de los eutiroideos. La asociación de hipotiroidismo con la esteatosis leve fue significativa: 51% de los hipotiroideos vs 31% de los eutiroideos ($p=0.0180$) e incluso mayor en los infrasustituídos (62%, $p = 0.0253$).

Conclusiones: el hipotiroidismo puede predecir un grado leve de esteatosis, independientemente de otros factores del síndrome metabólico. El estudio sugiere al hipotiroidismo como factor de riesgo independiente de esteatosis hepática.

Palabras clave: hígado graso no alcohólico, hipotiroidismo, hipotiroidismo subclínico, esteatosis hepática, dislipidemia.

Alejandra Correa-Morales
Jimena Mancera-Sánchez
Ylse Gutiérrez-Grobe
Misaël Uribe-Esquivel
Norberto Carlos Chávez-Tapia
Martha Helena Ramos-Ostos
José Casiano Pérez-Jáuregui

Servicio de Enfermedades Digestivas, Fundación
Clínica Médica Sur, México, DF.

The effect of hypothyroidism on non-alcoholic fatty liver disease

ABSTRACT

Background: The role of thyroid functional disorders in non-alcoholic fatty liver disease has not been completely defined. Thyroid hormones play a fundamental role in the metabolism of lipids. Hypothyroidism causes hypercholesterolemia, and has been associated with metabolic syndrome, for this reason, it could have an essential role in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease.

Recibido: 16 de junio 2014

Aceptado: 23 de septiembre 2014

Correspondencia: Dr. Norberto Carlos Chávez Tapia
Servicio de Enfermedades Digestivas y Obesidad
Fundación Clínica Médica Sur
Puente de Piedra 150
14050 México, DF
nchavezt@medicasur.org.mx

Este artículo debe citarse como

Correa-Morales A, Mancera-Sánchez J, Gutiérrez-Grobe Y, Uribe-Esquivel M y col. El efecto del hipotiroidismo en el hígado graso no alcohólico. Med Int Méx 2014;30:660-666.

Objective: To find the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with hypothyroidism.

Material and method: A case-control study was made, in which we reviewed patient's files who had a medical preventive exam in the Diagnostic and Treatment Integral Center of Medica Sur, Mexico City, during 2012; taking as cases patients with hypothyroidism in its entire spectrum. Upper abdominal ultrasonography was used to establish the presence of fatty liver and the degree of fibrosis was calculated using the non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score.

Results: Fatty liver disease was associated with hypothyroidism independently of whether it was in a subclinical or manifested form; it was present in a 62% in patients with hypothyroidism vs 52% in those with euthyroidism. The association between hypothyroidism and mild steatosis was significant: 51% of hypothyroid patients vs 31% of euthyroid patients ($p=0.0180$), and even higher for the under substituted subjects (62%, $p=0.0253$).

Conclusion: Hypothyroidism can predict a mild degree of steatosis, independently of other components of the metabolic syndrome. The study strongly suggests hypothyroidism as an independent risk factor for liver steatosis since it took place in a healthy population with similar, determinant metabolic components of non-alcoholic fatty liver disease in all groups.

Key words: non-alcoholic fatty liver, hypothyroidism, sub-clinic hypothyroidism, liver steatosis, dislipidemia.

ANTECEDENTES

La relación entre la glándula tiroides y el hígado graso no alcohólico tiene sus primeras descripciones en 1900, cuando von Noorden reconoció una probable interrelación de ambos órganos. Por una parte, el hipotiroidismo es una enfermedad relativamente común, que afecta a 0.1-2% de la población general de acuerdo con estudios epidemiológicos y se estima que alrededor de 13 millones de estadounidenses tienen hipotiroidismo no diagnosticado.¹ Asimismo, a pesar de que hacen falta más estudios epidemiológicos, el hígado graso no alcohólico es la enfermedad hepática más común en el mundo, su prevalencia se estima de 2.8 a 30% en diversos estudios epidemiológicos y afecta a población de cual-

quier edad.² Esta enfermedad es el componente hepático del síndrome metabólico, que incluye la resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad e hipertensión arterial sistémica.

El hipotiroidismo subclínico es un factor de riesgo independiente de hipercolesterolemia y aterosclerosis y se asocia con aumento del riesgo de eventos cardiovasculares y de la mortalidad relacionada con estos eventos.³ Asimismo, los eventos cardiovasculares relacionados con aterosclerosis son causa mayor de morbilidad y mortalidad. Los cambios en el endotelio son propiciados por un estado proinflamatorio inducido por los componentes del síndrome metabólico, como la resistencia a la insulina, dislipidemia y obesidad; asimismo, diversos estudios han

demostrado la relación entre hígado graso no alcohólico, síndrome metabólico y aterosclerosis.⁴

Debido a la importancia de la glándula tiroides en el metabolismo celular, la homeostasia energética, la regulación del peso, la adipogénesis y el metabolismo de lípidos y carbohidratos, se sugiere que las alteraciones en su función pueden tener algún efecto en la acumulación de grasa en el hígado y, en consecuencia, participar en la patogénesis del hígado graso no alcohólico; sin embargo, hacen falta estudios para conocer el papel de los trastornos de la función tiroidea y su asociación con el hígado graso no alcohólico y la esteatohepatitis no alcohólica.⁵

El objetivo de este estudio es conocer la prevalencia del hígado graso no alcohólico en pacientes con hipotiroidismo subclínico y en los que reciben tratamiento, pero están infrasustituidos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de casos y controles en el que se revisaron los expedientes de pacientes que de enero a diciembre de 2012 acudieron al Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDYT) del Hospital Médica Sur para realizarse una revisión médica, que incluyó exámenes generales de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea completa con pruebas de función hepática, perfil lipídico, proteína C reactiva (PCR), hemoglobina glucosilada, además de pruebas de función tiroidea, ultrasonido de abdomen superior y prueba de ELISA como tamizaje del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). A todos los pacientes se les realizó una historia clínica completa y exploración física general. Se obtuvieron datos antropométricos, peso, talla y se calculó el índice de masa corporal, índices de adiposidad central, como el de cintura-cadera (ICC) y el porcentaje de grasa corporal mediante impedancia eléctrica. Se realizó ultrasonido de abdomen superior para establecer la existencia

de hígado graso. Se calculó el grado de fibrosis utilizando el puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica.⁶

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, de uno y otro sexo, que tuvieran un consumo de alcohol menor de 20 g al día en mujeres y de 30 g al día en hombres para establecer el criterio de origen no alcohólico. Se excluyeron los pacientes que tuvieran consumo de medicamentos esteatogénicos (metotrexato, esteroides, amiodarona, ácido valproico) o evidencia de enfermedad crónica de origen viral o colestásica.

Se consideraron casos los pacientes con hipotiroidismo en todo su espectro, desde el hipotiroidismo subclínico al hipotiroidismo franco, con o sin sustitución hormonal. Se analizó cada alteración tiroidea y los pacientes se dividieron en los siguientes grupos: 1) hipotiroidismo subclínico e 2) hipotiroidismo franco, ya conocidos o diagnosticados en el momento del estudio; a los que recibían tratamiento con hormona tiroidea se les separó en los que estaban: 3) infrasustituidos, 4) adecuadamente sustituidos o 5) sobresustituidos en las pruebas obtenidas en el momento del estudio. En cada grupo se evaluó la existencia de hígado graso no alcohólico mediante ultrasonido hepático. Los pacientes con algún grado de hipotiroidismo se compararon con pacientes eutiroideos y con los que estaban adecuadamente sustituidos.

Se calculó el puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica, que es un sistema no invasivo de puntuación basado en diferentes parámetros de laboratorio que ayuda a estimar la cantidad de fibrosis hepática en pacientes con hígado graso no alcohólico. Se calculó con la siguiente fórmula: $-1.675 + 0.037 \times \text{edad (años)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{intolerancia a la glucosa-diabetes (sí = 1, no = 0)} + 0.99 \times \text{relación AST/ALT} - 0.013 \times \text{plaquetas (x10}^9\text{/L)} - 0.66 \times \text{albúmina (g/dL)}$.

Las variables continuas se describen utilizando medias y desviación estándar. La comparación de medias se realizó con t de Student. Las variables categóricas se describen con número (n) y porcentaje, se compararon por medio de χ^2 y prueba exacta de Fisher. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se incluyeron 145 pacientes, de los que 79 eran eutiroides y 66 hipotiroideos en todo el aspecto clínico. De acuerdo con los resultados del perfil tiroideo, siete pacientes tenían hipotiroidismo subclínico. En cuanto a la sustitución hormonal, 30 pacientes estaban bien sustituidos, 20 pacientes sobresustituidos y 16 pacientes infrasustituidos.

Se encontró una prevalencia global de esteatosis hepática de 56%, con predominio de la esteatosis leve. A la mayoría (74.1%) se le catalogó sin fibrosis por medio del puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica y 25% tuvo hipertransaminasemia. Los pacientes con adecuada sustitución de hormona tiroidea característicamente tuvieron concentraciones menores de aspartato aminotransferasa (AST) respecto del grupo eutiroideo, sin superar el intervalo considerado dentro de la normalidad.

La esteatosis hepática se asoció con hipotiroidismo, independientemente de si éste era subclínico o manifiesto, estuvo presente en 62% de los pacientes con hipotiroidismo vs 52% de los eutiroides, aunque no alcanzó significación estadística. La asociación con la esteatosis leve sí fue significativa, 51% de los hipotiroideos vs 31% de eutiroides ($p=0.0180$) e incluso mayor para los infrasustituidos (62%, $p=0.02$). El grado de hipotiroidismo puede predecir un grado leve de esteatosis, independientemente de otros factores del síndrome metabólico.

Asimismo, se encontró que el hipotiroidismo se asocia con riesgo bajo de fibrosis hepática medida con el puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica, con significación estadística. El 35% de los pacientes hipotiroideos tiene riesgo indeterminado de fibrosis vs 16% de los eutiroides ($p=0.01$).

La esteatosis afectó a 75% de los pacientes infrasustituidos. La mayoría (62%) tenía esteatosis leve comparada con los eutiroides (31%, $p=0.02$), con menor riesgo de fibrosis sin tener significación estadística (Cuadro 1).

Asimismo, 80% de los pacientes sobresustituidos tuvieron esteatosis hepática, leve en la mayoría de los casos, contra 43% de los pacientes con sustitución adecuada ($p=0.01$). La mayoría de los pacientes con esta alteración tiroidea tenían riesgo bajo de fibrosis hepática por hígado graso no alcohólico; sin embargo, no se puede subestimar la gran cantidad de pacientes en riesgo indeterminado, esto con un valor estadístico significativo (Cuadro 2).

Respecto de los pacientes con hipotiroidismo subclínico comparados con los eutiroides, se encontraron similitudes en el comportamiento de la enfermedad. Entre las diferencias significativas encontradas destacan: mayor prevalencia de obesidad y sobrepeso y concentraciones significativamente más elevadas de colesterol total y colesterol LDL en los pacientes con hipotiroidismo subclínico. No se encontraron diferencias en cuanto a la esteatosis y el riesgo de fibrosis en estos pacientes (Cuadro 3).

DISCUSIÓN

El hallazgo principal de este estudio es la asociación del hígado graso no alcohólico con el hipotiroidismo como factor independiente, su existencia sugiere mayor riesgo de esteatosis en un grado leve, con riesgo de fibrosis bajo o indeterminado.

Cuadro 1. Marcadores de esteatosis y fibrosis hepática en pacientes con hipotiroidismo e hipotiroidismo infrasustituídos, comparados con sujetos con eutiroidismo

Variable	Eutiroidismo n=79 (%)	Hipotiroidismo n=66 (%)	Valor p	Infrasustitución n=16 (%)	Valor p
Ultrasonido hepático					
Esteatosis hepática	41 (51.8)	41 (62.1)	0.2417	12 (75)	0.1052
Leve	25 (31.6)	34 (51.5)	0.0180	10 (62.5)	0.0253
Moderada	16 (20.2)	7 (10.6)	0.1700	2 (12.5)	0.7283
Puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica					
Sin fibrosis	65 (82.2)	43 (65.1)	0.0222	11 (68.7)	0.3010
Indeterminado	13 (16.4)	23 (34.8)	0.0126	5 (31.2)	0.1766
Fibrosis	1 (1.2)	0	1	0	1
Hipertransaminasemia	14 (17.7)	6 (9)	0.1533	1 (6.25)	0.4532

Cuadro 2. Marcadores de esteatosis y fibrosis hepática en pacientes con hipotiroidismo adecuadamente sustituido y sobresustituido comparados con sujetos con eutiroidismo

Variable	Eutiroidismo n=79 (%)	Sustitución adecuada n=30 (%)	Valor p	Sobresustitución n=20 (%)	Valor p
Ultrasonido hepático					
Esteatosis hepática	41 (51.8)	13 (43.3)	0.5211	16 (80)	0.0252
Leve	25 (31.6)	10 (33.3)	1.000	14 (70)	0.0039
Moderada	16 (20.2)	3 (19)	0.2665	2 (10)	0.5158
Puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica					
Sin fibrosis	65 (82.2)	20 (66.6)	0.1185	12 (60)	0.0666
Indeterminado	13 (16.4)	10 (33.3)	0.0676	8 (40)	0.0318
Fibrosis	1 (1.2)	0	1	0	1
Hipertransaminasemia	14 (17.7)	3 (10)	0.3903	2 (10)	0.5144

Liangpunsakul⁷ sugirió la asociación del hipotiroidismo con hígado graso no alcohólico; sin embargo, este estudio tuvo como limitaciones una muestra muy pequeña y no incluyó pruebas de función tiroidea. El estudio realizado por Silveira y su grupo⁸ estableció la relación entre el hígado graso no alcohólico y la disfunción tiroidea; sin embargo, incluyó pacientes con diferentes enfermedades hepáticas y no ajustó otras variables metabólicas.

La esteatosis hepática no se asoció con elevación de enzimas hepáticas en ningún grupo: en

hipotiroides ni en sujetos con función tiroidea normal.

A diferencia de otros estudios que han establecido una asociación significativa entre el hipotiroidismo y la sospecha de hígado graso no alcohólico diagnosticado mediante una concentración anormal de ALT,⁹ en este estudio no pudo establecerse esa asociación. Sin embargo, algunos estudios han mostrado que existen biomarcadores séricos, específicamente ALT, cuyas concentraciones elevadas correlacionan como marcador sustituto de hígado graso no alcohólico.

Cuadro 3. Diferencias de pacientes con hipotiroidismo subclínico vs eutiroidismo

Variable	Eutiroidismo n=79 (%)	Hipotiroidismo subclínico n=7 (%)	Valor p
Síndrome metabólico	16 (20.2)	1 (14.2)	1
Hipertensión arterial sistólica	4 (5.06)	0	1
Diabetes mellitus-intolerancia a la glucosa	12 (15.1)	2 (28.5)	0.3188
Obesidad-sobrepeso	8 (10.1)	3 (42.8)	0.0417
Hipoalfalipoproteinemia	25 (31.6)	2 (28.5)	1
Hipertrigliceridemia	32 (40.5)	1 (14.2)	0.2423
Perfil de lípidos			
Triglicéridos (mg/dL)	159±115.8	107.3±52.3	0.2470
Colesterol total (mg/dL)	195.6±38.2	229.3±35.8	0.0273
Colesterol HDL (mg/dL)	49.1±12.2	55.3±18.7	0.2219
Colesterol no HDL (mg/dL)	142.1±38.9	170.1±36.0	0.0701
Colesterol LDL (mg/dL)	119.3±33.8	156.6±23.3	0.0055
Medidas antropométricas			
Peso (kg)	73.3±16.0	70.2±14.5	0.6223
Talla (cm)	167.8±8.8	168.0±8.7	0.9541
Circunferencia de cintura (cm)	91.3±12.6	104.4±44.3	0.0535
Circunferencia de cadera (cm)	101.4±13.7	100.4±5.3	0.8490
Índice cintura-cadera	0.9±0.1	1.0±0.4	0.0817
Porcentaje de grasa corporal	28.9±8.0	28.9±5.2	1
Ultrasonido hepático			
Esteatosis hepática	41 (51.8)	4 (57.1)	1
Leve	25 (31.6)	4 (57.1)	0.2191
Moderada	16 (20.2)	0	0.3393
Puntaje de fibrosis en enfermedad hepática grasa no alcohólica			
Sin fibrosis	65 (82.2)	4 (57.1)	0.1355
Indeterminado	13 (16.4)	3 (42.8)	0.1162
Fibrosis	1 (1.2)	0	1
Hipertransaminasemia	14 (17.7)	0	0.1169

lico, en ausencia de otras causas de enfermedad hepática, con diferencias de las concentraciones en relación con la edad, el índice de masa corporal y otros factores metabólicos.¹⁰

En este estudio no se encontró que los pacientes con hipotiroidismo subclínico tuvieran mayor prevalencia de esteatosis, a diferencia del estudio de Xu y su grupo,¹¹ efectuado en pacientes de edad avanzada, que concluyó que la disfunción

tiroidea se asocia con hígado graso no alcohólico; sin embargo, ese estudio incluyó únicamente pacientes eutiroideos, por lo que resulta difícil generalizar sus resultados.

A diferencia de otros estudios que establecen mayor prevalencia a medida que aumentan las concentraciones de TSH,⁹ lo que sugiere una asociación con el hipotiroidismo, la fortaleza de este estudio es que evaluó pacientes hipoti-

roideos en tratamiento de sustitución hormonal y se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de esteatosis leve en pacientes con hipotiroidismo que se encontraban con sustitución inadecuada. La mayoría de los pacientes con hipotiroidismo tienen esteatosis, por lo que se asume que requerirán algún otro método diagnóstico para establecer el grado de fibrosis, sobre todo si se asocia con otros factores del síndrome metabólico.

Nuestros resultados confirman la relación del hipotiroidismo con el hígado graso no alcohólico diagnosticado mediante ultrasonografía a pesar de no tener hipertransaminasemia, como se observó en el estudio de Chung y su grupo.¹²

Es recomendable realizar pruebas que permitan ajustar otras variables conocidas de síndrome metabólico, con el fin de lograr un mejor entendimiento de la relación causal. Asimismo, otra de las limitaciones de este estudio es el diagnóstico ultrasonográfico de hígado graso no alcohólico, porque los pacientes con fibrosis pueden estar subestimados por ser un estudio que no identifica infiltración hepática menor de 30% y tiene variabilidad intra e interobservador. La propuesta de utilizar la biopsia como método diagnóstico de fibrosis hepática, por ser el patrón de referencia, implica un reto por su naturaleza invasiva y complicaciones inherentes, con grado de imprecisión cuando la distribución de grasa es heterogénea.¹³

El estudio no tuvo suficiente poder estadístico para establecer al hipotiroidismo como factor de riesgo independiente; sin embargo, lo sugiere, porque se realizó en población sana con factores determinantes de hígado graso no alcohólico –como obesidad y síndrome metabólico similares– en todos los grupos. Se desconoce si el hipotiroidismo contribuye directamente a la aparición de hígado graso no alcohólico o si

se asocia con otros factores no medidos, como resistencia a la insulina. Deben realizarse más estudios para investigar y establecer el posible papel fisiopatológico del hipotiroidismo en la aparición de hígado graso no alcohólico.

REFERENCIAS

1. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. *Am Fam Phys* 2012;86:244-251.
2. Lizardi-Cervera J, Laparra DI, Chavez-Tapia NC, et al. Prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in asymptomatic subjects. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71:453-459.
3. Rodondi N, Den Elzen WPJ, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304:1365-1374.
4. Gutiérrez-Grobe Y, Gavilanes-Espinar JG, Masso-Rojas FA, et al. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. The role of endothelial progenitor cells. *Ann Hepatol* 2013;12:908-914.
5. Eshraghian A, Dabbaghmanesh MH, Eshraghian H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in a cluster of Iranian population: thyroid status and metabolic risk factors. *Arch Iran Med* 2013;16:584-589.
6. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-854.
7. Liangpunsakul S, Chalasani N. Is hypothyroidism a risk factor non alcoholic-steatohepatitis? *J Clin Gastroenterol* 2003;37:340-343.
8. Silveira MG, Mendes FD, Diehl NN, et al. Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and non alcoholic liver disease. *Liver Int* 2009;29:1094-1100.
9. Benvenga S, Robbins J. Enhancement of thyroxine entry into low density lipoprotein (LDL) receptor-component fibroblasts by LDL: An additional mode of entry or thyroxine into cells. *Endocrinology* 1990;126:933-941.
10. Chang Y, Ryu S, Sung E, et al. Higher concentrations of alanine aminotransferase within the reference interval predict nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Chem* 2007;53:686-692.
11. Xu C, Xu L, Yu C, Miao M, et al. Association between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in euthyroid elderly Chinese. *Clin Endocrinol* 2011;75:240-246.
12. Chung GE, Kim D, Kim W et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol* 2012;57:150-156.
13. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004;24:3-20.