

## **EL HEPATOCITO EN EL SINDROME METABOLICO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **Autores:**

**Dra. Neisy Pérez Ramos<sup>1</sup>, Dra. Belkis Yanes Milián<sup>2</sup>, Dr. Iván Triana de la Paz<sup>3</sup>, Dra. Yamilet Álvarez Luna<sup>4</sup>, Dra. Elena María Menéndez Hernández<sup>5</sup>, Dr. Omar Milián Ramírez<sup>6</sup>.**

<sup>1</sup> Especialista de 1er grado en Medicina General Integral e Histología, Departamento de ciencias morfológicas, <sup>2</sup> Especialista de 1er grado en

Medicina General Integral e Histología, Departamento de ciencias morfológicas

<sup>3</sup> Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral e Histología, Departamento de ciencias morfológicas, <sup>4</sup> Especialista de 1er grado en

Histología,<sup>5</sup> Especialista de 1er grado en Medicina General Integral e Histología, Departamento de ciencias morfológicas, <sup>6</sup> Especialista de 1er grado

en Medicina General Integral, master en atención integral al niño. Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas provincia Villa Clara.

e-mail npramos@infomed.sld.cu

### **RESUMEN**

**Introducción:** La comprensión de la célula hepática y su participación en la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) se considera la expresión hepática del Síndrome Metabólico (SM), ha emergido con el desarrollo de métodos de investigación que han posibilitado aislarla y caracterizarla.

**Objetivos:** Analizar los aspectos más novedosos de estas células reportados por la literatura profundizando en su participación en la génesis de la EHNA.

**Material y métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando los buscadores: SciELO, Central Pub Med y Scholar Google; se emplearon

publicaciones científicas de preferencia de la modalidad "revisiones bibliográficas".

**Desarrollo:** En el parénquima hepático los hepatocitos se encuentran bien organizados en trabéculas, estos son células grandes poliédricas que miden entre 20 y 30  $\mu\text{m}$ , constituyen el 80% de su población celular. Cuando recibe una señal agresiva viral o tóxica, se activan experimentando un proceso de hiperplasia o hipertrofia, si la agresión persiste, estos continúan aumentando de tamaño secundario a la acumulación de grasa, principalmente triglicéridos (TG). Los pacientes pueden presentar lesiones de esteatosis hepática simple (EH), esteatosis con inflamación (EHNA) una de las manifestaciones sistémicas encontradas en el Síndrome Metabólico en cuya patogenia se encuentran implicados tanto la obesidad como la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2). provocando perturbación tanto de la arquitectura, como en la función normal del hígado (alteraciones en el metabolismo y homeostasis del organismo).

**Conclusiones.** LA EHGNA se considera la expresión hepática del SM, las células más afectadas son los hepatocitos.

## **INTRODUCCIÓN**

El Síndrome Metabólico (SM) se ha convertido en uno de los principales problemas de salud del Siglo XXI y aunque se considera una entidad altamente vulnerable a las medidas de prevención y tratamiento, aún implica un considerable impacto en la calidad de vida de quienes lo padecen.<sup>1,2</sup>. Descrito inicialmente por Reaven GM en 1988 y también se le conoce con otras denominaciones, como síndrome plurimetabólico, síndrome de resistencia a la insulina, el cuarteto de la muerte o síndrome X.<sup>4</sup> Según el criterio de muchos autores, la definición de síndrome metabólico como tal no existe, sino que es multifactorial y engloba distintas entidades que comparten como eje principal la obesidad y la resistencia a insulina. Además, comprende hipertensión, tolerancia alterada a la glucosa o diabetes, dislipidemia y microalbuminuria<sup>2,3</sup>. Se reportan varias repercusiones del SM a nivel sistémico, evidenciadas en enfermedades como el hígado graso no alcohólico (EHGNA), disfunción renal, demencia, cambios funcionales en los pulmones y cáncer (mama, páncreas, vejiga).<sup>5,6</sup>

Como se ha mencionado, la EHGNA se considera la expresión hepática del SM, en cuya patogenia se encuentran implicados tanto la obesidad como la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2).<sup>7</sup> Esta enfermedad se acompaña de alteraciones histológicas y funcionales del hígado que incrementan el riesgo hepático, como hiperplasia e hipertrofia de los hepatocitos, secundarias a la acumulación de grasa, principalmente triglicéridos (TG). Los pacientes pueden presentar lesiones de esteatosis hepática simple (EH), esteatosis con inflamación (esteatohepatitis, EHNA), cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC).<sup>8,9</sup> El hígado es una glándula voluminosa que, por sus funciones y localización anatómica, se considera el órgano central del metabolismo y de la defensa xenobiótica. Por consiguiente, la afectación de cualquiera de sus funciones trae como consecuencia graves alteraciones en el metabolismo y homeostasis del organismo.<sup>10</sup> Por tales razones la presente revisión bibliográfica se propone como objetivo analizar los aspectos más novedosos de estas células reportados por la literatura profundizando en su participación en la génesis de la EHNA.

### **Material y métodos**

Se realizó una búsqueda bibliográfica a través de los buscadores de información y plataformas: SciELO, Central Pub Med y Scholar Google. El resultado de la búsqueda mostró un aproximado de 120 artículos que fueron filtrados; se utilizaron 30 publicaciones científicas de preferencia de la modalidad "revisiones bibliográficas".

### **Desarrollo**

#### **Síndrome metabólico**

Tomó un largo tiempo alcanzar la integración, con enfoque sindrómico, del grupo de enfermedades que hoy se conoce como SM y lograr así un consenso universal sobre su concepto y criterios diagnósticos. En la década de 1920, Kylin describió las alteraciones que se asocian con el síndrome metabólico: hipertensión, hiperglicemia y gota. Posteriormente, en 1956, Vague estableció que una distribución androide de la grasa (obesidad abdominal), se relaciona con alto riesgo de presentar enfermedad metabólica. Más recientemente, en 1988, Reaven describió que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia

compensatoria, predisponían a obesidad, hipertensión arterial, hiperlipidemia y diabetes mellitus tipo 2; a esta situación se le denominó síndrome X o síndrome de insulinoresistencia. Por último, en 1998 la OMS estableció el término síndrome metabólico como entidad diagnóstica con criterios definidos.

3,4,11,12

Posteriormente estos criterios sufrieron varias modificaciones a lo largo de los años, tras la publicación de estudios que demostraron diferencias importantes en el rendimiento de cada definición para detectar los individuos con alto riesgo.<sup>13,14-20</sup> Finalmente, en el año 2009 varias asociaciones internacionales alcanzaron un importante consenso en la definición del SM, que estableció como requisito el cumplimiento de al menos tres de cinco criterios: perímetro abdominal de acuerdo al grupo étnico ( $\geq 80$  cm para mujeres y  $\geq 90$  cm para hombres); triglicéridos  $\geq 150$ mg/dl o en tratamiento farmacológico para hipertrigliceridemia; colesterol de alta densidad (HDLc)  $< 40$ mg/dl en hombres y  $< 50$ mg/dl en mujeres o en tratamiento farmacológico para aumentarlo; presión arterial  $\geq 130/85$ mmHg o en tratamiento farmacológico para hipertensión; glicemia en ayunas  $\geq 100$ mg/dl o en tratamiento con hipoglicemiantes<sup>21</sup>

Todos estos cambios reflejan no solo el esfuerzo de unificar los criterios de una forma práctica, sino también una evolución en la concepción fisiopatológica del SM como un proceso proinflamatorio y proaterogénico más complejo<sup>18,22</sup>. Una de las más empleadas en la práctica clínica es la propuesta por el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de Estados Unidos (ATP-III)<sup>23</sup>, utilizada en varios estudios realizados en nuestro país y en el mundo,<sup>24</sup> cuya importancia clínica estriba en la combinación de componentes metabólicos y no metabólicos, vinculando la resistencia a la insulina como rasgo fisiopatológico fundamental, base común de la Diabetes Mellitus tipo 2, la obesidad, la hipertensión arterial y la dislipidemia.<sup>25</sup>

Dentro del conjunto de órganos vitales involucrados en el curso del SM, el hígado resulta uno de los más afectados, con la instalación de la EHGNA, enfermedad cuya incidencia se reporta en aumento a nivel mundial, ya sea de

forma independiente o constituyendo parte del SM. Para la adecuada comprensión de las alteraciones hepáticas en el curso de esta patología, resulta esencial el conocimiento de las características del hígado normal.

## **El hígado**

El hígado, con un peso aproximado de 1500 gramos, constituye la mayor víscera del cuerpo, tiene una irrigación sanguínea peculiar con aporte sanguíneo doble: recibe el 30% de sangre oxigenada de las arterias hepáticas derecha e izquierda, y sangre venosa rica en nutrientes que provienen del tracto gastrointestinal, bazo y páncreas a través de la vena porta en un 70%, la sangre sale del hígado por su superficie posterior a través de las venas hepáticas, y vierten su contenido en la vena cava inferior, la bilis sale del hígado por el hilio a través de los conductos hepáticos derecho e izquierdo.<sup>10</sup> La sangre que irriga los hepatocitos es una mezcla de sangre arterial y venosa por lo que nunca quedan expuestos a una sangre totalmente oxigenada. Esta irrigación sanguínea le ofrece al hígado una disposición especial para metabolizar y almacenar nutrientes, así como neutralizar y eliminar sustancias tóxicas.

Los elementos de tejido conectivo en el hígado son escasos, casi todo está compuesto por células parenquimatosas uniformes llamadas hepatocitos. El estroma del órgano está representado por la cápsula de Glisson, compuesta por tejido conectivo denso irregular, la que penetra al hígado en tabiques delgados delimitando lobulillos en forma de hexágonos. Una fina red de fibras reticulares rodea a las células y los sinusoides.<sup>10</sup> En el parénquima hepático los hepatocitos se encuentran bien organizados en trabéculas, estos hepatocitos son células grandes poliédricas que miden entre 20 y 30  $\mu\text{m}$ , y constituyen el 80% de su población celular.<sup>10</sup>

Al microscopio óptico, con la técnica de hematoxilina y eosina, se observan en los hepatocitos núcleos basófilos, redondeados, grandes, centrales y de cromatina laxa, la heterocromatina se observa como grumos dispersos en el nucleoplasma y como una banda bien definida debajo de la membrana interna de la envoltura nuclear, cada núcleo presenta dos o más nucléolos bien

definidos y algunas células son binucleadas. El citoplasma es acidófilo generalmente. Los componentes del citoplasma pueden ser identificados por diferentes técnicas de coloración, por ejemplo, las regiones basófilas corresponden al retículo endoplásmico rugoso y a ribosomas libres; con verde Janus o con enzimohistoquímica se observan las abundantes mitocondrias que se encuentran entre 800 y 1000 por célula; con impregnación argéntica se observan los múltiples dictiosomas del Golgi; la gran cantidad de peroxisomas se observan con inmunohistoquímica; los depósitos de glucógeno se observan con ácido peryódico de Schiff (PAS), los que se observan con hematoxilina y eosina como espacios claros que le imparten un aspecto granular fino al citoplasma. Los componentes lipídicos los detectamos con la técnica de Sudán, los que se muestran como espacios redondeados con técnicas habituales por disolverse con las mismas; el pigmento lipofuscina se puede observar con la técnica de hematoxilina y eosina o con PAS en forma de gránulos pardos bien delineados; los lisosomas se observan con técnicas inmunohistoquímica y al microscopio electrónico.<sup>19</sup> Además de los componentes citoplasmáticos ya mencionados, se encuentra un extenso retículo endoplásmico liso (REL), que varía según la actividad metabólica, contiene enzimas que degradan fármacos y toxinas, que sintetizan colesterol y componentes lipídicos de las lipoproteínas, y que, en condiciones de sobrecarga metabólica, se puede convertir en el organelo predominante.

Los hepatocitos presentan una considerable capacidad de regeneración posterior a pérdidas de porciones del parénquima por cirugía, procesos tóxicos o infecciones. Desde el punto de vista funcional la estructura del hígado se puede describir de tres maneras:

1-Lobulillo hepático clásico: Consiste en áreas más o menos hexagonales, con hileras perforadas de células parenquimatosas dispuestas radialmente alrededor de una vena central. Se plantea que este lobulillo hepático clásico es la verdadera subunidad anatómica del órgano.

2-Lobulillo portal: Presenta una configuración aproximadamente triangular e incluye sectores de los tres lobulillos hepáticos clásicos adyacentes, su eje

morfológico es el conducto biliar interlobulillar de la tríada portal del lobulillo clásico, sus bordes externos son líneas imaginarias trazadas entre las tres venas centrolobulillares más cercanas a esa tríada portal. Este lobulillo pone de relieve la función exocrina del hígado ya que la secreción biliar es producida de forma continua y drenada hacia una red de canalículos biliares situados en el interior de las hileras o trabéculas de células hepáticas, y fluye hacia los conductos biliares situados en los espacios porta de la periferia.

3-Acino hepático: Unidad estructural que permite explicar la relación existente entre irrigación sanguínea, actividad metabólica y patología hepática, es una interpretación funcional de la estructura del hígado. Con forma romboidal, es la más pequeña unidad funcional del parénquima hepático, incluye una parte de dos lobulillos clásicos adyacentes y comprende la región irrigada por una rama de la vena porta.<sup>10</sup>

Las células de cada acino forman zonas concéntricas funcionales. Debido a que las células más cercanas al eje reciben sangre más oxigenada y más nutrientes que las células de zonas más periféricas, presentan menor tendencia a sufrir necrosis que las células más alejadas y poseen mayor capacidad de regeneración. Esta disposición zonal ventajosa o desventajosa de los hepatocitos dentro del acino se describe en tres zonas:

Zona 1 periportal: Esta zona comprende la periferia de los lobulillos clásicos. Los hepatocitos de esta zona reciben cantidades adecuadas de nutrientes y oxígeno, están expuestos de forma mínima a los productos metabólicos de desecho, aunque son los primeros en recibir toxinas a través de la sangre sinusoidal y los primeros con alteraciones morfológicas por obstrucciones de vías biliares, son los últimos en morir por trastornos circulatorios y los primeros en regenerarse, sus enzimas predominantes son las del metabolismo oxidativo y la gluconeogénesis.

Zona 2 intermedia: Porción intermedia y poco precisa entre la zona 1 y la zona 3, recibe sangre de poca calidad en términos de nutrientes y oxígeno.

Zona 3 perivenosa: Se extiende desde la zona 2 hasta la vena central más cercana. En esta zona los hepatocitos dependen de sangre que tiene muy pocos nutrientes y oxígeno y está fuertemente cargada de metabolitos, más vulnerables al daño que los de la zona 1. Son las primeras células en sufrir necrosis isquémica centrolobulillar y en acumular lípidos y las últimas en responder a sustancias tóxicas y al éstasis biliar, aquí son más abundantes las enzimas de la glucólisis, las del metabolismo de lípidos y de sustancias tóxicas.

La actividad de los hepatocitos depende de su localización con respecto a un gradiente de oxígeno que se establece a lo largo del trayecto de las sinusoides, la sangre aferente entra por la periferia del lobulillo y sale a través de la vena central. El hígado posee gran cantidad de funciones relacionadas entre sí, hematopoyéticas, secretoras, metabólicas y excretoras. Produce la mayor parte de las proteínas plasmáticas circulantes como las albúminas, las lipoproteínas, en particular las de muy baja densidad (VLDL), glucoproteínas, protrombina, fibrinógeno, globulinas alfa y beta no inmunes. Participa en la degradación de fármacos, proteínas y toxinas extrañas al organismo (xenobióticos). Muchos fármacos y toxinas no son hidrosolubles, no pueden eliminarse con eficacia por los riñones, y el hígado convierte a estas sustancias en formas más solubles en agua, en el metabolismo de los carbohidratos y en el metabolismo del colesterol (síntesis y captación desde la sangre), en la síntesis y conversión de aminoácidos no esenciales en esenciales, así como en la producción de bilis que es una función exocrina del hígado. <sup>10</sup>

### **Enfermedad hepática grasa no alcohólica**

Al hígado se le ha llamado certeramente el guardián del medio interno y los trastornos hepáticos tienen consecuencias graves sobre la homeostasis. El aumento de los triglicéridos produce una acumulación excesiva de grasa en el hígado superior a 5% del peso total del órgano, lo que se conoce como EHGNA o esteatosis hepática y sustituye a los nombres antiguos de degeneración grasa e infiltración grasa, que son confusos ya que en la esteatosis no hay procesos de degeneración ni infiltración. Esta entidad fue definida inicialmente por Ludwig en la década del 80, mediante una de sus variantes: la esteato-

hepatitis no alcohólica (EHNA) <sup>26</sup>. Este autor estudió pacientes que presentaban un cuadro histológico indistinguible del daño causado por la ingesta de alcohol, sin embargo, se trataba de pacientes que no ingerían alcohol. Describió entonces un síndrome clínico-patológico con un amplio espectro de lesiones hepáticas (esteatosis simple, esteatohepatitis, cirrosis), que se asociaba al SM. Es de destacar que el SM no es la única condición asociada a la EHGNA, aunque si la más frecuente. <sup>27</sup>

La EHGNA comienza con la acumulación de ácidos grasos y triglicéridos en los hepatocitos. El órgano aumenta de tamaño a expensas de la hiperplasia e hipertrofia de sus células y se desencadena un proceso inflamatorio con la potencialidad de causar fibrosis y daño hepático crónico o cirrosis hepática. La degeneración grasa comienza con la aparición de inclusiones diminutas limitadas por membranas (liposomas) íntimamente unidas al retículo endoplásmico. Mediante la microscopía óptica, inicialmente se evidencia la aparición de pequeñas vacuolas lipídicas en el citoplasma alrededor del núcleo, que suelen acumularse en la zona 3 del acino hepático. Al progresar el fenómeno las vacuolas se fusionan para crear espacios transparentes, únicos y extensos, que desplazan el núcleo a grasa se fusionan lo cual produce quistes grasos o lipídicos. Estas células rotas están muertas y presentan cambios nucleares de necrosis. <sup>28</sup>

Se acepta que la afectación hepática en pacientes con SM es consecuencia de dos eventos sucesivos, lo que se conoce como "teoría del doble impacto" <sup>29</sup>. El primer evento está dado por la resistencia a la insulina, que es consecuencia del sobrepeso (parte del síndrome metabólico) y de factores genéticos propios del huésped. Debido a la resistencia insulínica, el hígado normal presenta una acumulación progresiva de ácidos grasos en los hepatocitos (esteatosis). El segundo impacto es el efecto lesivo ocasionado por el exceso de ácidos grasos intrahepatocitario, hecho que genera una alteración de la función mitocondrial con la producción de cuerpos cetónicos y secreción de triglicéridos en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) <sup>29</sup>. Como consecuencia, se produce la activación y liberación de citoquinas que son las responsables de las

diferentes alteraciones hepatocitarias que caracterizan a la enfermedad. La persistencia de estas alteraciones en el tiempo justifica los diferentes estadios de la enfermedad, inclusive la cirrosis.<sup>30</sup>

## **Conclusiones**

La célula hepática es una célula multifuncional, con un papel protagónico en la Esteatosis Hepática no Alcohólica.

## **Bibliografía:**

1. Názara Otero C, Pose Reino A, Pena González E. Síndrome metabólico: diagnóstico y manejo. Update. Clin Investig Arterioscler [Internet]. 2016. [citado 12 Ago 2018];25(5):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-clinica-einvestigacion-arteriosclerosis-15-avanceresumen-sindrome-metabolico-diagnosticomanejo-update -S0214916816300298>.
2. Castillo JL, Cuevas MJ, Almar M, Romero EY. Síndrome metabólico, un problema de salud pública con diferentes definiciones y criterios. Rev Méd Univ Veracruzana [Internet]. [citado 21 Feb 2017];17(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/veracruzana/muv-2017/muv172b.pdf>
3. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas Mundiales [Internet]; 2016. Disponible en: [www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2016](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016)
4. Reaven, GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. Diabetes J [Internet]. 1988 [citado 21 Feb 2019];37(12):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/37/12/1595>
5. Flores C, Corro A, Meléndez C, Matheus N, Márquez Y, López-Ortega A. Niveles de dienos conjugados y malondialdehído en hígado de ratas con síndrome metabólico experimental. Gac Cienc Veterinarias [Internet] 2016 [citado 27 Nov 2017];21(1):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://revistas.ucla.edu.ve/index.php/gcv/article/view/842/355>
6. Fernández Travieso JC. Síndrome Metabólico y Riesgo Cardiovascular. Rev Cenic Cienc Biol [Internet]. 2016 [citado 25 Feb 2019];47(2):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1812/181245821006.pdf>
7. Federación Internacional de la Diabetes. Atlas de la DIABETES de la FID.[Internet]. 6 ed Brussels. Disponible en:

[https://www.google.com.cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi7-s\\_D1ofjAhUEVK0KHZKFBTUQFjAAegQICRAC&url=https%3A%2F%2Fwww.fundaciondiabetes.org%2Fupload%2Fpublicaciones\\_ficheros%2F95%2FIDF\\_Atlas\\_2015\\_SP\\_WEB\\_oct2016.pdf&usq=AOvVaw31XidFlx7iRB3YiDqmqkbG](https://www.google.com.cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi7-s_D1ofjAhUEVK0KHZKFBTUQFjAAegQICRAC&url=https%3A%2F%2Fwww.fundaciondiabetes.org%2Fupload%2Fpublicaciones_ficheros%2F95%2FIDF_Atlas_2015_SP_WEB_oct2016.pdf&usq=AOvVaw31XidFlx7iRB3YiDqmqkbG)

8. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: From cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002;123:134-40.
9. Angosto MC, editor. Bases celulares y moleculares de la regeneración hepática. [Internet]. Madrid: Instituto de Madrid; 2008. [citado 12 Ene 2018]. Disponible en: <http://www.analesranf.com/index.php/ie/article/view/876/846>
10. Ross M, Kaye G, Paulina W, Histología. Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular. 7 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2015. Disponible en: <http://gabeents.com/histologia-texto-y-atlas-color-con-biologia-celular-y-molecularde-ross-y-pawlina-7-edicion/>
11. Kylin E. Studien uber das hypertonie-hyperglykämie-hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt Fuer Innere Med*. 1923;44:105-27.
12. Vague J. Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. *Pres Med*;1947;30:339-40.
13. Garcia Contiente X, Allué N, Pérez Giménez A, Ariza C, Sánchez Martínez F, López MJ, et al. Hábitos alimentarios, conductas sedentarias y sobrepeso y obesidad en adolescentes de Barcelona. *An Pediatr [Internet]*. 2015 [citado 25 Feb 2019];83(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/pdf/S1695403314003877/S300/>
14. Harrison. Principios de Medicina Interna. 19 ed. McGraw-Hill Interamericana; 2016. [citado 12 Jun 2016]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1717>
15. Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease: integrating risk assessment with intervention. *Circulation*. 1999;100:988-98.
16. International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. *Diabetes Voice [Internet]*. 2006 [citado 15 Feb

2016];50:[aprox. 5 p.]. Disponible en:

[http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf)

17. Expert Panel on Detection, E. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 285(19),2486-97.
18. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation* [Internet]. 2005 [citado 15 Feb 2016];112(17):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
19. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome. A new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
20. González Madariaga Y, Castillo Alfonso O, Llerena Bernal T, Alfonso Perdomo O, de la Barca Barrera M, González Machado Y. Síndrome metabólico en ratas Wistar inducido por dieta rica en sacarosa. *Acta Bioquím Clín Latinoam* [Internet]. 2015 [citado 7 Ene 2019];49(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/535/53542622003.pdf>
21. Reinehr T. Metabolic syndrome in children and adolescents: a critical approach considering the interaction between pubertal stage and insulin resistance. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2016 [citado 15 Feb 2016];16(1):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-015-0695-1>
22. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* [Internet]. 2009 [citado 15 Feb 2016];120(16):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
23. Sangüesa G, Montañés JC, Baena M, Sánchez RM, Roglans N, Alegret M, Laguna JC. Chronic fructose intake does not induce liver steatosis and

- inflammation in female Sprague-Dawley rats, but causes hypertriglyceridemia related to decreased VLDL receptor expression. Eur J Nutr [Internet]. 2018 [citado 2 May 2019];58(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en:  
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00394-018-1654-9.pdf>
24. González Rodríguez R, Cardentey García J. Hábitos de vida saludables en el síndrome metabólico. Rev Cienc Méd Hab [Internet]. 2016 [citado 21 Feb 2017]; 22(1):[aprox. 1 p.]. Disponible en:  
<http://www.medigraphic.com/pdfs/revciemedhab/cmh-2016/cmh161k.pdf>
25. Bello Rodríguez BM, Sánchez Cruz G, Campos Ferreira Pinto A, Báez Pérez EG, Fernández Morín J, Achiong Estupiñan F. Definiciones del síndrome metabólico. Rev Med Electrón [Internet]. 2013 [citado 21 Feb 2019];35(2):[aprox. 2 p.]. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1684-18242013000200014&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1684-18242013000200014&script=sci_arttext&tlng=en)
26. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980;55:434-8.
27. McCallough A. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis. 2004;8(3):521-33.
28. Robbins S, Coulter M. Patología Estructural y funcional. Adaptaciones celulares, lesión celular y muerte celular. España: Editorial Interamericana; 2013 [citado 21 Feb 2017]. Disponible en:  
[https://www.google.com/cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiG-bHTu4LjAhUO2VkKHTIBBsQQFjAAegQIBBAC&url=https%3A%2F%2Fwww.berri.es%2Fpdf%2FROBBINS%2520PATOLOGIA%2520HUMANA%2520\(Con%2520Acceso%2520Online\)%2F9788480869942&usq=AOvVaw3YDwDDBHKX5NORWJnZVFes](https://www.google.com/cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiG-bHTu4LjAhUO2VkKHTIBBsQQFjAAegQIBBAC&url=https%3A%2F%2Fwww.berri.es%2Fpdf%2FROBBINS%2520PATOLOGIA%2520HUMANA%2520(Con%2520Acceso%2520Online)%2F9788480869942&usq=AOvVaw3YDwDDBHKX5NORWJnZVFes)
29. Marielín CO, Rojas PD, Amador TR. Densidad superficial nuclear de hepatocitos de hígados sometidos a un factor estimulante humoral en ratones. Arch Méd Camagüey [Internet]. 2014 [citado 7 Ene 2015];18(5):519-31.

Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552014000500008&script=sci\\_arttext&tling=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552014000500008&script=sci_arttext&tling=pt)

30. Martín Domínguez V, González Casas R, Mendoza Jiménez Ridruejo J, García Buey L, Moreno Otero R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. Rev Esp Enferm Dig [Internet]. 2013 [citado 6 Dic 2017];105(7):[aprox. 12 p.]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v105n7/es\\_punto\\_vista.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v105n7/es_punto_vista.pdf)