

ARTÍCULO ORIGINAL

Afectaciones hepáticas según morfometría en ratas con síndrome metabólico

Neisy Pérez Ramos^{1*} , Iván Triana de la Paz¹ , Pedro Sánchez Freire¹ , Belkis Yanes Milián¹ , Omar Milián Ramírez¹ , Yamilet Álvarez Luna¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

*Neisy Pérez Ramos. npramos@infomed.sld.cu

Recibido: 08/06/2020 - Aprobado: 07/12/2020

RESUMEN

Introducción: la enfermedad por hígado graso no alcohólico se considera la expresión hepática del síndrome metabólico y se acompaña de alteraciones histológicas y funcionales del hígado. La morfometría es un valioso instrumento en la valoración de la morfología hepática.

Objetivo: describir las diferencias histomorfométricas del hígado de un grupo de ratas sanas y uno sometido a un estado de síndrome metabólico.

Métodos: se realizó un estudio investigativo de desarrollo, correlacional, transversal, experimental con enfoque cuantitativo, en el período comprendido desde octubre de 2015 hasta septiembre de 2019, que utilizó un sistema de métodos morfométricos. Se analizaron láminas histológicas de hígado a 16 ratas Sprague-Dawley machos distribuidas de forma aleatoria en dos grupos experimentales de ocho animales para cada grupo. Se aplicó la prueba paramétrica (ANOVA de un factor) para las comparaciones de los grupos. Se determinaron las relaciones existentes entre las variables.

Resultados: el área del núcleo resultó mayor en los hepatocitos de la zona perivenosa en el grupo inducido. El área del citoplasma resultó mayor en los hepatocitos de la zona perivenosa, pero su comportamiento fue homogéneo en los dos grupos de estudio. **Conclusiones:** las diferencias encontradas entre los grupos control e inducido respecto al área nuclear y citoplasmática podrían constituir la expresión morfológica de las alteraciones bioquímicas causadas por el síndrome metabólico.

Palabras clave: síndrome metabólico; morfometría; biomodelo; enfermedad por hígado graso no alcohólico

ABSTRACT

Introduction: the disease by non-alcoholic fatty liver is considered the hepatic expression of the metabolic syndrome and is accompanied by histological and functional alterations of the liver. The Morphometry is a valuable tool in the assessment of liver morphology.

Objective: to describe the histomorphometric differences in the liver of a group of healthy rats and one of them subjected to a state of metabolic syndrome.

Methods: a developmental, correlational, cross-sectional, experimental research study with quantitative approach was conducted in the period from October 2015 to September 2019, using a system of morphometric methods. Histological liver slices were analyzed to 16 male Sprague-Dawley rats randomly distributed in two experimental groups of eight animals for each group. Parametric test (one-factor ANOVA) was applied for group comparisons. The existing relationships between the variables were determined.

Results: the area of the nucleus was greater in the hepatocytes of the perivenous zone in the induced group. The area of the cytoplasm was greater in the hepatocytes of the perivenous zone, but its behavior was homogeneous in the two study groups.

Conclusions: the differences found between the control and induced groups with respect to nuclear and cytoplasmic area could constitute the morphological expression of the biochemical alterations caused by the metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome; morphometry; biomodel; disease by non-alcoholic fatty liver

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) se ha convertido en uno de los principales problemas de salud del Siglo XXI y, aunque se considera una enfermedad altamente vulnerable a las medidas de prevención y tratamiento, aún implica un considerable impacto en la calidad de vida de quienes lo padecen.^(1,2) Su incidencia a nivel mundial exhibe notables diferencias en función del origen poblacional que, a su vez, tiene mucho que ver con la composición genética de los grupos humanos y, por supuesto, también con factores ambientales y dietéticos.^(2,3) En la patogenia de este síndrome se invocan múltiples elementos que interactúan para producirlo, pero existen causas predominantes como la obesidad, el estilo de vida sedentario, la dieta desequilibrada y los factores genéticos.^(2,3)

El SM fue inicialmente descrito por Reaven, 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 el síndrome X.^(2,4,5) Según el criterio de muchos autores la definición de síndrome metabólico como tal no existe, sino que es multifactorial y engloba distintas enfermedades que comparten, como eje principal, la obesidad y la resistencia a la insulina. Además, comprende la hipertensión, la tolerancia alterada a la glucosa o la diabetes, la dislipidemia y la microalbuminuria.^(2,3,5) Se informan varias repercusiones del SM a nivel sistémico, evidenciadas en enfermedades como el hígado graso no alcohólico (EHGNA), la disfunción renal, la demencia, los cambios funcionales en los pulmones y el cáncer de mama, páncreas y vejiga.⁽⁶⁾ También se encuentra aumentada la incidencia de diabetes tipo 2 y son frecuentes las complicaciones del aparato cardiovascular como las enfermedades coronarias y el infarto de miocardio.^(7,8)

La bibliografía consultada muestra que la prevalencia del SM a nivel mundial ha aumentado vertiginosamente en los últimos años, se estima que el 25% de la población mundial adulta lo padece y es la causa del 7% de todas las muertes por cualquier motivo.^(1,8,9,10) Por ejemplo, en México existen 21,4 millones de adultos con obesidad que tienen al menos un componente del SM.⁽¹¹⁾ En los Estados Unidos de América la prevalencia estimada, según las encuestas de salud (NHANES III), es de 23,1%, mientras que en los países de

América Central es de 30,3%.^(1,12,13) En Cuba las enfermedades crónicas no transmisibles, incluido el SM, constituyen la primera causa de muerte según el Anuario Estadístico de Salud 2018, con una tasa de 769,8 defunciones por cada 100 000 habitantes.⁽¹⁴⁾

La EHGNA se considera la expresión hepática del SM, en su patogenia se encuentran implicadas tanto la obesidad como la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2).^(15,16) Esta enfermedad se acompaña de alteraciones histológicas y funcionales del hígado que incrementan el riesgo hepático, la hiperplasia y la hipertrofia de los hepatocitos, secundarias a la acumulación de grasa, principalmente de triglicéridos (TG). Los pacientes pueden presentar lesiones de esteatosis hepática simple (EH), esteatosis con inflamación (esteatohepatitis, EHNA), cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC).^(17,18) En Cuba se informaron 1 735 fallecidos por estas causas en 2017, para una tasa de 15,4x100 000 habitantes. En el caso de la Provincia de Villa Clara hubo 161 fallecidos por cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado.⁽¹⁴⁾

El hígado es una glándula voluminosa que por sus funciones y su localización anatómica se considera el órgano central del metabolismo y de la defensa xenobiótica y que participa en la transformación de sustancias endógenas y exógenas del organismo, en la eliminación de agentes tóxicos y en la síntesis y la distribución de nutrientes; por consiguiente, la afectación de cualquiera de sus funciones trae como consecuencia graves alteraciones en el metabolismo y la homeostasis del organismo. Desde el punto de vista funcional la estructura microscópica del hígado se describe de tres maneras: lobulillo hepático clásico, lobulillo portal y el acino hepático.^(19,20) La presente investigación se enfoca en el análisis del acino hepático, el que presenta heterogeneidad zonal. Estas zonas difieren en su comportamiento metabólico, en el contenido de sus enzimas y en sus estructuras subcelulares. Es por eso que resulta interesante estudiar por separado las características morfológicas de los hepatocitos de estas zonas.

La morfometría resulta una útil herramienta desarrollada en las últimas décadas que se aplica en áreas de la Biología tradicionalmente dedicadas a estudios descriptivos como las Ciencias morfológicas, abarca estudios basados en el análisis estadístico univariado de datos lineales (de ahí la importancia de su utilización en este estudio) y, en el caso particular del hígado, permite evaluar importantes parámetros morfométricos como el diámetro y el área (tanto nuclear como citoplasmática), por solo mencionar los más utilizados.⁽²¹⁾

En la actualidad existen programas de Computación que, con un mínimo de recursos, son capaces de determinar los parámetros cuantitativos fundamentales utilizados en el diagnóstico anatomopatológico como complemento del diagnóstico cualitativo. Estos métodos se basan en el procesamiento digital de imágenes y permiten realizar mediciones indirectas mediante el análisis de imágenes del objeto en diversos planos. De esta forma los parámetros morfométricos constituyen una herramienta que permite una mejor comprensión de los procesos patológicos, con lo que se ha ganado en rapidez, productividad y abaratamiento de los costos.⁽²¹⁾ El programa ImageJ® es uno de los más empleados para estos fines en varios de los estudios consultados sobre el SM y las afectaciones hepáticas.^(22,23,24)

Los modelos biológicos se utilizan habitualmente en el estudio del SM experimental.⁽²⁵⁾ Una gran parte de estos trabajos se desarrollan en roedores

(ratones y ratas principalmente) debido a su similitud biológica con el hombre y al gran conocimiento que de estas especies se tiene a nivel genético, molecular y enzimático.

En la bibliografía revisada aparece poca información sobre estudios de indicadores morfométricos del hígado en el curso del SM que permitan establecer parámetros cuantitativos para apoyar el diagnóstico cualitativo tradicional y que proporcionen propuestas de tratamiento de esta enfermedad. Es por este motivo que surge la motivación de emprender un estudio que permita establecer las diferencias histomorfométricas entre el hígado de un grupo de ratas sanas y uno sometido a un estado de síndrome metabólico.

MÉTODOS

El presente trabajo responde a un proyecto de investigación en las Ciencias básicas Biomédicas desarrollado en la Unidad de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, en el período comprendido desde octubre de 2015 hasta septiembre de 2019. Se realizó un estudio investigativo de desarrollo, correlacional, transversal, experimental con enfoque cuantitativo, que utilizó un sistema de métodos morfométricos.

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley, machos, de peso corporal 180 a 200g, provenientes del Centro Nacional de Producción de Animales de Laboratorio, sometidas a condiciones de alimentación convencional y agua *ad libitum*, así como a ciclos de luz/oscuridad de 12/12, temperatura ambiente de 25°C y humedad controlada de 50 a 70%. La muestra quedó constituida por 16 ratas machos. Se formaron dos grupos experimentales, de forma aleatoria (grupo control y grupo de inducción), de ocho animales para cada uno. Las muestras de órganos, tejidos y células se procesaron al finalizar el estudio (semana 12) y se utilizó la metodología adecuada para su conservación.

El grupo I, de control, se mantuvo con la dieta estándar (DE). Para obtener animales hiperlipémicos a la DE del grupo II se le agregó una solución de sacarosa al 35% como agua de bebida durante cuatro meses, la que se mantuvo hasta finalizar el estudio.

El estudio morfométrico del hígado se realizó a partir de las muestras de hígado fijadas en formol neutro al 10%, procesada por la técnica clásica de inclusión en parafina, y se colocaron en láminas histológicas teñidas con hematoxilina y eosina bajo control de pH.

Se procedió a la realización del examen morfométrico de la muestra comenzando por la separación, la clasificación y el ordenamiento de las láminas.

La captación de imágenes se realizó con una cámara digital Olympus G11 semiprofesional acoplada a un microscopio binocular Olympus BH-2 CCD Scion (lente objetivo 40x y lente ocular 10x). Las mediciones se determinaron mediante el programa de análisis y procesamiento de imágenes de dominio público, ImageJ[®], versión 1.44p (*National Institutes of Health*, Estados Unidos).⁽²⁵⁾ Los análisis se llevaron a cabo sobre las fotografías al 100% de su tamaño. Una escala de 10µm (434 píxeles) fue utilizada para realizar las medidas. Las mediciones fueron ejecutadas con la consiguiente comprobación para reducir al mínimo los errores y fueron respaldadas con sus trazos y

anotaciones para consultas posteriores. Las opciones de cálculo fueron de área. Los datos se guardaron en una hoja de cálculo de Microsoft Excel 2016, diseñada para este fin, que posteriormente fue importada al paquete de programas estadísticos SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*), versión 20.0 para Windows, para el procesamiento estadístico de la información.

Se estudiaron los hepatocitos de las tres zonas del lobulillo hepático de Rappaport: periportal, intermedia y perivenosa. Se midieron 10 células por cada zona y se seleccionaron en las que se observaron bien los nucléolos.

Variables

Las variables se correspondieron con los parámetros histológicos analizados: área del núcleo y área del citoplasma. Las variables se operacionalizaron de la siguiente manera:

- Área del núcleo: se logra al marcar con cuidado el contorno del núcleo celular hasta rodearla completamente, es una imagen plana bidimensional. La computadora brinda su valor de forma automática en micrómetros cuadrados. Clasificación: cuantitativa continua.
- Área del citoplasma: se alcanza al contornear la membrana citoplasmática y al restar el área nuclear, es una imagen plana bidimensional. La computadora brinda su valor de forma automática en micrómetros cuadrados. Clasificación: cuantitativa continua.

Métodos de análisis y procesamiento de la información

Se emplearon técnicas de estadística descriptiva para la caracterización de la muestra por las diferentes variables estudiadas, la inferencia estadística para la obtención de los intervalos de confianza y los contrastes entre variables en función de los objetivos planteados, lo que permitió obtener el comportamiento puntual y poblacional de la media, la mediana y la desviación estándar. En el estudio se aplicó la prueba paramétrica (ANOVA de un factor para análisis de varianza) para las comparaciones de los grupos con un nivel de significación de 0,05.

Se realizó la caracterización estadística mediante los estadígrafos descriptivos: Media aritmética, Mediana, Mínimo, Máximo, Desviación estándar.

Se utilizó la prueba estadística paramétrica ANOVA de un factor para análisis de varianza. Se consideraron los siguientes valores de significación estadística:

- Si p es menor de 0,01 existen diferencias altamente significativas
- Si p es mayor e igual a 0,01 y menor que 0,05 existen diferencias significativas
- Si p es mayor e igual a 0,05 no existen diferencias significativas.

Consideraciones éticas

Se cumplieron los principios éticos de la experimentación animal, así como las normas de Bioseguridad y Bioética establecidas. La investigación fue respaldada por los avales del Comité de Ética de la Investigación y de la Comisión Científica de la Unidad de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara.

RESULTADOS

En la presente investigación se analizaron 16 animales, distribuidos en dos grupos: un grupo sano (control) y uno con síndrome metabólico inducido. Cada uno de los grupos proporcionó dos parámetros morfométricos (área de núcleo y área de citoplasma), los que se determinaron en las tres zonas del acino hepático.

La Tabla 1 y la Tabla 2 muestran los resultados descriptivos de la variable área nuclear. Para la zona periportal la media resulta menor en el grupo control y crece con respecto a este en el grupo inducido. El contraste mediante la prueba ANOVA ofrece un valor de significación bilateral de 0,01, lo que indica que en esta zona los grupos muestran diferencias significativas. Para la zona intermedia la media se sitúa ligeramente por debajo de su valor en el grupo control, en tanto su valor crece en el grupo inducido. El contraste mediante la prueba ANOVA indica diferencias significativas entre los grupos ($p=0,011$). Para la zona perivenosa la media más pequeña corresponde al grupo control y crece con respecto a este en el grupo inducido. En este caso la prueba ANOVA ofrece un valor de significación de 0,011, lo que sugiere que hay diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 1. Descriptivos para el área del núcleo según los grupos y las zonas

Zonas		N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Periportal	Control	8	36,04	2,85	41,55	49,82
	Inducido	8	47,95	4,78	29,22	41,62
Intermedia	Control	8	41,32	6,02	41,80	60,15
	Inducido	8	47,95	1,29	39,40	42,83
Perivenosa	Control	8	42,72	3,31	46,74	56,59
	Inducido	8	49,88	2,01	40,41	46,77

Tabla 2. Anova para el área del núcleo según los grupos y las zonas

Zonas		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Periportal	Inter-grupos	316,939	2	248,937	10,589	,01
	Intra-grupos	588,048	21	23,509		
	Total	904,986	23			
Intermedia	Inter-grupos	246,096	2	158,469	5,659	,011
	Intra-grupos	461,364	21	28,002		
	Total	707,460	23			
Perivenosa	Inter-grupos	497,873	2	123,048	5,601	,011
	Intra-grupos	493,681	21	21,970		
	Total	991,554	23			

Los resultados descriptivos del área del citoplasma aparecen en la Tabla 3 y la Tabla 4. En la zona periportal la media para esta variable resulta menor en el grupo control y crece en el grupo inducido. El análisis estadístico indica que en esta zona los grupos muestran diferencias significativas ($p=0,03$). En la zona intermedia se aprecia un comportamiento similar de la media: su menor valor corresponde al grupo control y se incrementa en el grupo inducido no tratado. También en esta zona se encuentran diferencias significativas entre los grupos ($p=0,019$). En cuanto a la zona perivenosa, aunque el comportamiento de la

media sigue un patrón similar al de las zonas anteriores, los grupos resultan homogéneos respecto a esta variable ($p=0,823$).

Tabla 3. Descriptivos para el área del citoplasma según los grupos y las zonas

Zonas	Grupos	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Periportal	Control	8	295,61	13,03	322,98	354,50
	Inducido	8	335,51	35,97	247,34	336,07
Intermedia	Control	8	281,76	45,41	274,19	391,843
	Inducido	8	335,62	18,14	311,76	349,18
Perivenosa	Control	8	338,50	7,41	326,05	358,453
	Inducido	8	348,74	19,98	320,37	377,03

Tabla 4. Anova para el área del citoplasma según los grupos y las zonas

Zonas		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Periportal	Inter-grupos	12102,7549	2	6051,38	4,26	0,03
	Intra-grupos	26592,7334	21	1266,32		
	Total	38695,4884	23			
Intermedia	Inter-grupos	497,92062	2	248,96	4,78	0,02
	Intra-grupos	26641,3521	21	1268,64		
	Total	27139,2727	23			
Perivenosa	Inter-grupos	8311,27862	2	4155,64	0,20	0,82
	Intra-grupos	20474,3185	21	974,97		
	Total	28785,5971	23			

DISCUSIÓN

En el análisis del área nuclear es posible apreciar su incremento en el grupo inducido no tratado con respecto al control, hallazgo que se corresponde con la hipertrofia celular desarrollada en los hepatocitos sometidos a la repercusión del SM. Dentro de este grupo las células correspondientes a la zona perivenosa exhibieron los núcleos con mayor valor de área ($49,99\mu\text{m}^2$), resultados que concuerdan con los informados en otros estudios.^(22,23) La tendencia a la hipertrofia nuclear observada en los hepatocitos de esta zona podría responder a la distribución enzimática que poseen estas células en relación con el gradiente de oxígeno establecido a lo largo de la sinusoide. Se conoce que en los hepatocitos de la zona perivenosa existe un predominio de las enzimas implicadas en el metabolismo de los lípidos, por lo tanto, ante la presencia de un estrés lipídico, como ocurre en el SM, las células responden con un incremento en la síntesis de sus complejos enzimáticos. Lógicamente este hecho se acompaña de un aumento del volumen nuclear debido al papel rector del núcleo en el metabolismo celular y al resultado observado que consiste en un aumento del área nuclear. Se describe en la literatura la existencia de una relación directa entre el área nuclear y la actividad celular como consecuencia de un incremento en la síntesis proteica, específicamente de los complejos enzimáticos involucrados en el metabolismo de las grasas, principalmente los triglicéridos (TG).^(17,19,23)

Resulta preciso destacar que la tendencia al aumento del área nuclear desde la zona periportal hasta la perivenosa se manifestó en mayor o menor grado en todos los grupos. Este hallazgo ha sido previamente señalado por diversos autores que consideran que los hepatocitos se desplazan durante su ciclo vital

hacia la vena central y al acercarse al final de su vida sufren hipertrofia; su expresión morfométrica es el incremento del área nuclear.^(23,24,26,27) Un resultado similar se informa en un estudio sobre la morfometría nuclear de hepatocitos esteatósicos estimulados con láser infrarrojo, procedimiento capaz de provocar cambios ultraestructurales en los hepatocitos que se manifiestan por un aumento de su área nuclear.⁽²⁷⁾ En este sentido, los estudios de Neuschwander-Tetri precisan que las alteraciones inherentes a la EHNA conducen a cambios determinantes en la estructura de la cromatina, que desencadena hipertrofia de los componentes nucleares y, consecuentemente, una elevada actividad celular.^(26,28,29) Se han llevado a cabo múltiples investigaciones sobre el daño hepático que, aunque no emplean la morfometría, se basan en hallazgos ecográficos, laparoscópicos e histológicos y también informan un patrón similar de hipertrofia de los hepatocitos.^(27,28,30)

En el estudio del comportamiento de la variable área del citoplasma resulta evidente el incremento de sus valores desde el grupo control al grupo inducido. Esta tendencia fue apreciable en las tres zonas del acino hepático, con la zona perivenosa ofreciendo los mayores valores de área citoplasmática, comportamiento similar al descrito anteriormente para el área del núcleo. Estos resultados sugieren la hipertrofia y la tumefacción celular que experimentan los hepatocitos de esta zona porque son las primeras células en sufrir necrosis isquémica y acumulación de lípidos como respuesta al daño hepático. Una situación análoga ha sido descrita por otros investigadores al estudiar el desarrollo de la EHNA, en la que se ha observado acumulación de vacuolas de grasa en el citoplasma del hepatocito como una de las manifestaciones celulares del trastorno en el metabolismo lipídico. Estas alteraciones predisponen a una segunda etapa caracterizada por el estrés oxidativo, la formación de radicales libres de oxígeno y la síntesis citosinas proinflamatorias que determinan la progresión de la hepatopatía, desde esteatosis hasta la fibrosis avanzada.⁽²⁶⁾

En estudios realizados en ratas Wistar se evaluó el efecto de la hiperlipidemia sobre los hepatocitos y se informó un aumento del área nuclear y citoplasmática en el grupo en el que se indujo la enfermedad.⁽²³⁾

CONCLUSIONES

Las diferencias encontradas entre los grupos control e inducido respecto al área nuclear y citoplasmática podrían constituir la expresión morfológica de las alteraciones bioquímicas causadas por el síndrome metabólico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nápoles MB, Pérez Rodríguez OD, Santos MO. Síndrome X. La epidemia del siglo XXI. *Rev Infocencia*. 2013;17(1):1-12.
2. Rincón Mancheño I. Prevalencia del síndrome metabólico en población española adulta que asiste a consulta dietética [tesis de doctorado]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2018 [citado 21/02/2019]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/49256/1/T40224.pdf>
3. Fall T, Ingelsson E. Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2014 [citado 21/02/2019];382(1):740-757. Disponible en:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303720712004133>.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.08.018>
4. Mathiew-Quirós Á, Salinas-Martínez AM, Hernández-Herrera RJ, Gallardo-Vela JA. Síndrome metabólico en trabajadores de un hospital de segundo nivel. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2014 [citado 21/02/2019];52(5):580-587. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2014/im145u.pdf>
 5. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. Diabetes [Internet]. 1988 [citado 21/02/2019];37(12):1595-1607. Disponible en: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/37/12/1595>
 6. Pérez Ramos N, Yanes Milián B, Triana de la Paz I, Álvarez Luna Y, Menéndez Hernández EM, Milián Ramírez O. El hepatocito en el síndrome metabólico. Revisión bibliográfica. Morfovvirtual 2020. V Congreso virtual de Ciencias Morfológicas [Internet]. La Habana: CENCOMED; 2020 [citado 22/12/2020]. Disponible en: <http://www.morfovvirtual2020.sld.cu/index.php/morfovvirtual/morfovvirtual2020/paper/view/110/123>
 7. Kaur J. A comprehensive review on Metabolic Syndrome. Cardiol Res Pract [Internet]. 2014 [citado 21/02/2019];2014:943162. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3966331/>.
<https://dx.doi.org/10.1155/2014/943162>
 8. Fernández-Travieso JC. Síndrome Metabólico y Riesgo Cardiovascular. Rev CENIC Cienc Biol [Internet]. 2016 [citado 25/02/2019];47(2):106-119. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1812/181245821006.pdf>
 9. Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A, Gómez-Pérez FJ, Barquera S, Lazcano-Ponce E. Prevalence of obesity and metabolic syndrome components in Mexican adults without type 2 diabetes or hypertension. Salud Pública Méx [Internet]. 2012 [citado 25/02/2019];54(1):7-12. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/salpubmex/sal-2012/sal121b.pdf>
 10. Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. BMC Endocr Disord [Internet]. 2014 [citado 25/02/2019];14:9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3923238/>.
<https://dx.doi.org/10.1186/1472-6823-14-9>
 11. Urióstegui-Flores A, García-Bravo ML, Pérez-Pinto A, Orea-Lara A. Medición de parámetros asociados al síndrome metabólico en alumnos de enfermería en Taxco, México. Rev Salud Pública [Internet]. 2018 [citado 25/02/2019];20(3):334-339. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642018000300334. <https://doi.org/10.15446/rsap.v20n3.53837>
 12. Gómez Torres FD, González Lemoine M, Legrá Sevilla M, Pereña Haber L, López Herrera A. Prevalencia del síndrome metabólico en población de 15 a 74 años del municipio Guantánamo. Rev Inf Cient [Internet]. 2018 [citado 25/02/2019];97(5):987-998. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/2147/3911>
 13. Wong McClure RA, Gregg EW, Barceló A, Kahye L, Abarca Gómez L, Sanabria López L. Prevalence of metabolic syndrome in Central America: a cross-sectional population-based study. Rev Panam Salud Publica [Internet]. 2015 [citado 21/02/2019];38(3):202-8. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2015.v38n3/202-208/en/>
 14. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2018 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2019 [citado 22/12/2020]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019-compressed.pdf>

15. Federación Internacional de la Diabetes. Atlas de la DIABETES de la FID. 6 ed [Internet]. Bruselas: FID; 2016 [citado 21/02/2019]. Disponible en: https://www.fundaciondiabetes.org/upload/publicaciones_ficheros/95/IDF Atlas 2 015 SP WEB oct2016.pdf
16. Delgado-Cortés HM, García-Juárez FI, García-Juárez I. La enfermedad por hígado graso no alcohólico y el trabajo del internista. Rev Hosp Jua Mex [Internet]. 2018 [citado 25/02/2019];85(2):86-93. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2018/ju182e.pdf>
17. 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 [Internet]. 2002 [citado 25/02/2019];123(1):134-40. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508502000732>. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.34168>
18. Cascales Angosto M. Bases celulares y moleculares de la regeneración hepática. Madrid: Instituto de España; 2008.
19. Ross MH, Kaye GI, Pawlina W. Histología. Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular. 7a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2015.
20. Rosas C, Vásquez B, del Sol M. Descripción histológica e histoquímica del hígado de cobayo (*Cavia porcellus*). Int J Morphol [Internet]. 2010 [citado 04/09/2019];28(1):151-156. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022010000100021. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022010000100021>
21. Benítez HA, Püschel TA. Modelando la varianza de la forma: Morfometría Geométrica Aplicaciones en Biología Evolutiva. Int J Morphol [Internet]. 2014 [citado 04/09/2019];32(3):998-1008. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/ijmorphol/v32n3/art41.pdf>
22. Sánchez Freire P. Estudio morfométrico del hígado de ratones en el modelo de hepatoprotección con tres plantas medicinales [tesis]. Villa Clara: Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara; 2015.
23. Hernández Medina MB. Estudio morfométrico del hígado de ratas Wistar en un modelo experimental de hiperlipidemia [tesis]. Villa Clara: Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara; 2011.
24. 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 04/09/2019];49(3):301-309. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/535/53542622003.pdf>
25. Sánchez Valenciano D. Análisis del software Image J para el análisis científico de imágenes [tesis]. Madrid: Universidad Politécnica de Madrid; 2014 [citado 04/09/2019]. Disponible en: <http://oa.upm.es/33069/>
26. Cornejo R, Garrido O, Jaramillo R. Nuclear morphometric of the steatotic hepatocytes and stimulated steatotic with infrared laser. Int J Morphol [Internet]. 2016 [citado 04/09/2019];34(1):375-379. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022016000100054
27. Chang E, Kim L, Park SE, Rhee EJ, Lee WY, Oh KW, et al. Ezetimibe improves hepatic steatosis in relation to autophagy in obese and diabetic rats. World J Gastroenterol [Internet]. 2015 [citado 04/09/2019];21(25):7754-7763. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4491962/>. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i25.7754>
28. Cordero Herrera I, Martin MA, Escrivá F, Álvarez C, Goya L, Ramos S. Cocoa-rich diet ameliorates hepatic insulin resistance by modulating insulin signaling and glucose homeostasis in Zucker diabetic fatty rats. J Nutr Biochem [Internet]. 2015

[citado 04/09/2019];26(7):704-712. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286315000546>.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.01.009>

29. Neuschwander Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. BMC Med [Internet]. 2017 [citado 04/09/2019];15:45. Disponible en:
<https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0806-8>.
<https://doi.org/10.1186/s12916-017-0806-8>
30. Díaz Fondén J, Pereira Despaigne OL, León Columbié A, Del Valle Díaz S, Hodelín Tablada R. Relación entre los hallazgos ecográficos, laparoscópicos e histológicos en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica. MEDISAN [Internet]. 2015 [citado 04/09/2019];19(3):[aprox. 3 p.]. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192015000300008&script=sci_arttext&tlng=pt

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

NPR: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, visualización, redacción del borrador original, redacción (revisión y edición).
ITP, PSF, BYM, OMR, YÁL: curación de datos, investigación, redacción (revisión y edición).