

CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ORIGINAL

Hipertrigliceridemia, esteatosis hepática y riesgo cardiovascular

Ángel Brea^{a,*}, Daniel Mosquera^a, José María Mostaza^b, José Luis Aranda^c,
Jorge Argimón^d, Carmen Sanclemente^e, Rocío Mateo-Gallego^f, Fátima Almagro^g,
Nuria Plana^h y Carlos Recarteⁱ, Grupo de Unidades de Lípidos del Registro de
Hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis

^a Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro, Logroño, España

^b Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Carlos III, Madrid, España

^c Unidad de Lípidos, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España

^d Unidad de Lípidos, Servicio de Endocrinología, Hospital Sagrat Cor, Barcelona, España

^e Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Vic, Vic, Barcelona, España

^f Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

^g Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Donostia, San Sebastian, España

^h Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital San Joan, Reus, Tarragona, España

ⁱ Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 19 de julio de 2010; aceptado el 15 de enero de 2011

Disponible en Internet el 1 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Hipertrigliceridemia;
Enfermedad del
hígado graso no
alcohólico;
Riesgo
cardiovascular;
Triglicéridos;
Obesidad;
Síndrome metabólico

Resumen

Objetivos: La enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA) se asocia con la hipertrigliceridemia y el riesgo de complicaciones cardiovasculares. El objetivo del estudio fue evaluar los factores asociados con la presencia de EHGNA en pacientes con hipertrigliceridemia y estimar su riesgo cardiovascular mediante la escala de Framingham.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 1.394 sujetos (edad media, $50,3 \pm 12,4$ años; 74,1% varones) participantes en el Registro de Hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Se consideró hipertrigliceridemia a una concentración de triglicéridos ≥ 200 mg/dl confirmada en dos ocasiones. La esteatosis hepática se diagnosticó mediante ecografía abdominal. Se definió como EHGNA a la esteatosis hepática en pacientes sin consumo de alcohol o con un consumo moderado.

Resultados: Un total de 649 sujetos fueron incluidos en el análisis, 321 de los cuales (49,5%) tenían una EHGNA. Además de una mayor prevalencia de alteraciones en las enzimas hepáticas, la presencia de EHGNA se asoció con un mayor índice de masa corporal ($p < 0,001$) y perímetro abdominal ($p < 0,001$) y una mayor prevalencia de síndrome metabólico ($p < 0,001$). No existieron diferencias entre ambos grupos en la concentración de triglicéridos ni en la prevalencia de diabetes. Un 52,4% del total de participantes tenía un riesgo de cardiovascular $\geq 20\%$, sin diferencias en función de la presencia de EHGNA.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abrea@riojasalud.es (Á. Brea).

KEYWORDS

Hypertriglyceridemia;
Non-alcoholic fatty
liver disease;
Cardiovascular risk;
Triglycerides;
Obesity;
Metabolic syndrome

Conclusiones: Los sujetos hipertrigliceridémicos con EHGNA tienen una mayor prevalencia de obesidad, preferentemente abdominal, y de síndrome metabólico. El riesgo cardiovascular estimado de esta población es muy elevado, pero no difiere en función de la presencia de EHGNA.

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

Hypertriglyceridemia, hepatic steatosis and cardiovascular risk**Abstract**

Objectives: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has been associated with both hypertriglyceridemia and an increased risk of cardiovascular complications. The aim of our study was to assess factors related to the presence of NAFLD in patients with hypertriglyceridemia and to calculate their Framingham score risk.

Patients and methods: A total of 1,394 subjects (mean age 50.3 ± 12.4 years, 74.1% male) participating in the Hypertriglyceridemia Register of the Spanish Society of Arteriosclerosis were studied. Hypertriglyceridemia was considered as a triglyceride concentration ≥ 200 mg/dL confirmed on two different occasions. Liver steatosis was diagnosed by ultrasound. NAFLD was defined as the presence of steatosis in patients who were moderate alcohol consumers or abstainers.

Results: Of the 649 subjects included in the final sample, 321 (49.5%) had NAFLD. As expected, liver enzymes were higher in this population. The presence of NAFLD was associated with a higher body mass index ($p < 0.001$), increased waist circumference ($p < 0.001$) and a higher prevalence of metabolic syndrome ($p < 0.001$). No differences in triglyceride concentration or in the prevalence of diabetes were found between subjects with and without NAFLD. A Framingham risk score above 20% was observed in 52.4% of the participants, with no differences in relation to NAFLD status.

Conclusions: Hypertriglyceridemic subjects with NAFLD have a higher prevalence of obesity, mainly abdominal, and metabolic syndrome. The estimated cardiovascular risk in this population is very high but does not differ according to the presence of NAFLD.

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

Introducción

La esteatosis hepática consiste en la acumulación de triglicéridos en el interior de los hepatocitos como consecuencia de un desequilibrio entre su síntesis y su secreción al torrente sanguíneo. Si bien tradicionalmente la etiología más reconocida de la esteatosis hepática era el consumo excesivo de alcohol, en los últimos años se ha observado que la causa más frecuente es la denominada enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA). La EHGNA se define como aquella esteatosis hepática que acontece entre personas que no consumen alcohol o que tienen un consumo de alcohol moderado¹. El espectro de la EHGNA abarca desde la simple infiltración grasa hepática hasta la esteatohepatitis, cuyos hallazgos histológicos son similares a los de la hepatitis alcohólica, pudiendo progresar hacia la fibrosis, la cirrosis con insuficiencia hepática terminal y el hepatocarcinoma². Diversos estudios han demostrado que la EHGNA se asocia también con la presencia de enfermedad vascular subclínica³ y con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares⁴ de forma independiente de la presencia de factores de riesgo clásicos.

La EHGNA se asocia frecuentemente con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2⁵. En la mayoría de los pacientes con EHGNA se ha demostrado un incremento en la grasa de localización visceral y la presencia de resistencia insulínica⁶. De hecho, la magnitud del almacenamiento de triglicéridos

intrahepáticos se correlaciona de forma inversa con la sensibilidad a la insulina en pacientes obesos no diabéticos⁷. La EHGNA comparte tanto parámetros clínicos como fisiopatológicos con el síndrome metabólico (SdMet), una condición altamente aterogénica⁸. La EHGNA se ha asociado también con diversas formas de dislipidemias, fundamentalmente hipertrigliceridemia⁹. La relación entre estas 2 entidades pudiera deberse a que comparten mecanismos fisiopatológicos comunes o a que la esteatosis se acompaña de una producción y secreción hepática elevadas de lipoproteínas ricas en triglicéridos. Recientemente se ha demostrado también que diversos polimorfismos en el gen que codifica la apolipoproteína CIII, una enzima implicada en el metabolismo de los triglicéridos, se asocian a hipertrigliceridemia y a una mayor prevalencia de EHGNA y de resistencia insulínica, indicando que la hipertrigliceridemia per se pudiera ser causa y no consecuencia de la esteatosis¹⁰. Sin embargo, dado que las variantes genéticas no explican totalmente la relación entre hipertrigliceridemia y EHGNA, se infiere que deben existir otros agentes implicados que no han sido adecuadamente caracterizados.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar los factores asociados con la presencia de EHGNA en una cohorte de pacientes con hipertrigliceridemia. Como objetivos secundarios, hemos estudiado el riesgo cardiovascular estimado mediante la ecuación de Framingham y la prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con y sin EHGNA.

Tabla 1 Datos demográficos, de factores de riesgo cardiovascular, de la exploración física, y analíticos en 649 pacientes con hipertrigliceridemia sin consumo excesivo de alcohol, según la presencia o no de enfermedad del hígado graso no alcohólico

	Sin esteatosis hepática n = 328 (50,5%)	EHGNA n = 321 (49,5%)	p<
Varones (%)	258 (68,8)	234 (72,9)	0,07
Edad (media)	52 ± 13	51 ± 12	0,31
Hipertensión arterial (%)	197 (60,8)	188 (58,9)	0,6
Fumadores (%)	172 (52,4)	180 (56,1)	0,3
Diabetes mellitus tipo 2 (%)	101 (31)	86 (26,8)	0,2
Síndrome metabólico (%)	156 (50,6)	175 (62,5)	0,004
Consumo de alcohol ^a (g/día)	10,2 (pc25: 3,7; pc75: 16)	12,4 (pc25: 6,4; pc75: 20,3)	0,42
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28,7 ± 4,1	29,8 ± 4,2	0,000
Perímetro abdominal (cm)	97,3 ± 11,3	100,9 ± 12,6	0,000
Presión arterial sistólica (mmHg)	135 ± 17	134 ± 16	0,32
Presión arterial diastólica (mmHg)	81 ± 12	82 ± 10	0,13
Colesterol total (mg/dl)	243 ± 74	243 ± 64	0,96
Triglicéridos ^a (mg/dl)	318 (pc25: 248; pc75: 467)	323 (pc25: 248; pc75: 516)	0,6
Colesterol-LDL	142 ± 57	141 ± 52	0,72
Colesterol-HDL	42 ± 14	40 ± 13	0,13
Glucosa (mg/dl)	123 ± 46	119 ± 40	0,22
GOT ^a (U/l)	24 (pc25:19; pc75:30)	28 (pc25:21; pc75:39)	0,08
GPT ^a (U/l)	28 (pc25:21; pc75:40)	39 (pc25:26; pc75:59)	0,0001
GGT ^a (U/l)	35 (pc25:25; pc75:59)	50 (pc25:30; pc75:98)	0,02

n: número de pacientes. EHGNA: enfermedad del hígado graso no alcohólico.

^a Valor de la mediana y percentiles (pc) 25 y 75.

Pacientes y métodos

En el año 2006, la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) propuso a sus Unidades de Lípidos vinculadas la creación de un registro de pacientes hipertrigliceridémicos [protocolo SEA-REG-2006-01]. Las características generales de este Registro se han publicado anteriormente¹¹. Los resultados de la visita inicial han sido comunicados en fecha reciente¹². De forma resumida, durante los años 2007 y 2008 se reclutaron todos los pacientes remitidos a dichas unidades, que tuvieran una concentración de triglicéridos >200 mg/dl, confirmada con una segunda analítica en el momento de la inclusión. A todos los participantes se les realizó anamnesis, exploración física y analítica. En el presente análisis se utilizan los datos basales de aquellos pacientes en los que constaba el consumo diario de alcohol y en los que se había realizado una ecografía hepática.

El diagnóstico de esteatosis hepática se dejó a criterio de los ecografistas de cada uno de los hospitales participantes. Se consideraron consumidores excesivos de alcohol a los varones con una ingesta de alcohol >40 g/día y a las mujeres con una ingesta >20 g/día. Se estableció que los pacientes tenían una EHGNA si presentaban esteatosis hepática y no tenían un consumo excesivo de alcohol.

Se calificó como fumadores a las personas que habían realizado algún consumo de tabaco durante el último mes y ex fumadores a los que habían detenido este consumo hacía más de un mes. Se clasificó como hipertensos a los sujetos con una cifra de presión arterial $\geq 140/90$ mmHg, o $\geq 130/80$ mmHg en el caso de ser diabéticos, tener insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal crónica. Fueron también considerados hipertensos los sujetos con un diagnóstico ya establecido de esta enfermedad o que recibían

medicación antihipertensiva. Para el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se adoptaron los criterios de la Asociación Americana de Diabetes¹³, y para el diagnóstico de SdMet, los del NCEP⁹. El cálculo del riesgo cardiovascular se realizó mediante la ecuación obtenida a partir del estudio de Framingham¹⁴.

Se consideró como valor de triglicéridos el obtenido en la primera visita hospitalaria y que condicionó la inclusión en el estudio.

Análisis estadístico

Los resultados de las variables cuantitativas que se ajustaban a una distribución normal se presentan como media y desviación estándar, y el resto como mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas se presentan en forma de porcentaje. Las variables con distribución normal se compararon mediante la t de Student, las variables que no se ajustan a la normalidad mediante la U de Mann-Whitney, y las comparaciones entre porcentajes mediante el test de la χ^2 . El paquete estadístico utilizado en el análisis fue el SPSS para Windows versión 6.0¹⁵.

Todos los participantes dieron su consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Ensayos Clínicos del Hospital Carlos III de Madrid.

Resultados

Se incluyó en el registro un total de 1.394 pacientes (edad media, $50,3 \pm 12,4$ años; 74,1% varones). De ellos, 721 (51,7%) disponían de ecografía hepática. En comparación con los sujetos que no tenían ecografía, los pacientes a los

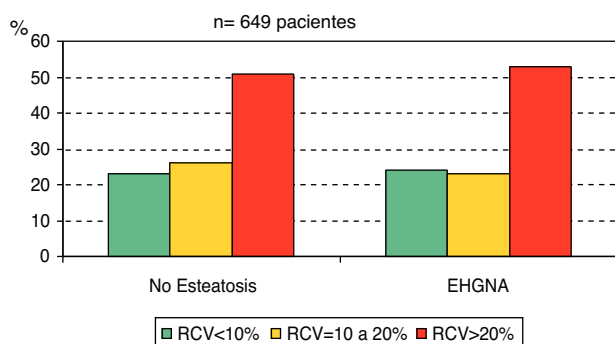


Figura 1 Porcentaje de pacientes hipertriglicéridémicos sin consumo excesivo de alcohol, según la presencia de esteatosis y el riesgo cardiovascular calculado (RCV) mediante la fórmula de Framingham. Fuente: Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus¹³. EHGNA: enfermedad del hígado graso no alcohólico.

que se les realizó esta prueba eran preferentemente varones, de mayor edad, con una mayor prevalencia de diabetes. Presentaban concentraciones superiores de c-HDL, GPT y GGT y menores de c-LDL. No se encontraron diferencias significativas en el resto de parámetros evaluados.

De estos 721 sujetos, en uno no figuraba el dato sobre el consumo de alcohol y en 72 se consideró que éste era elevado, por lo que la base del presente estudio la configuran 649 sujetos. De ellos, 321 (49,5%) tenían una EHGNA. Los datos comparativos de estos grupos pueden observarse en la [tabla 1](#).

Como cabía esperar, los sujetos con esteatosis hepática tenían una mayor concentración plasmática de GPT y GGT. El hallazgo concomitante de una elevación patológica de ambas enzimas hepáticas aumentó la probabilidad de encontrar una ecografía diagnóstica de esteatosis (60% frente al 39%; $p < 0,0001$). No existieron diferencias entre ambos grupos en función del sexo o de la edad. La prevalencia de obesidad y de obesidad abdominal fue superior en los sujetos con EHGNA, lo que presumiblemente se tradujo en una mayor prevalencia de SdMet en estos sujetos. No existieron, sin embargo, diferencias entre ambos grupos en otros factores de riesgo cardiovascular ni, específicamente, en la prevalencia de diabetes. Tampoco difirió la concentración de triglicéridos entre ambos grupos.

La puntuación global de riesgo para el total de la población de acuerdo a la ecuación de Framingham fue muy elevada, del 26,54%. Del total de participantes, el 52,4% tenía un riesgo alto. Sin embargo, no existieron diferencias en dicho riesgo en función de la presencia o no de esteatosis ([fig. 1](#)).

Discusión

La EHGNA ha despertado un interés creciente en la última década por varias circunstancias, entre las que se encontrarían su alta prevalencia en las sociedades desarrolladas (entre el 15 y el 30% de la población adulta, que puede llegar hasta el 70% en diabéticos tipo 2 y en obesos)¹⁶; su tendencia al desarrollo y a la aceleración de la arteriosclerosis subclínica¹⁷; su asociación con la morbilidad cardiovascular¹⁸, y el condicionar un peor pronóstico tras

un infarto de miocardio¹⁹. Varios factores de riesgo han sido relacionados con la presencia de esteatosis hepática en la población general¹, fundamentalmente la diabetes y la obesidad^{20,21}, si bien no está claro el papel directo que estas dos entidades pudieran tener en su desarrollo. Nuestros datos, obtenidos en un amplio número de sujetos con hipertrigliceridemia, indican que la población de pacientes con hipertrigliceridemia, la obesidad y su localización abdominal se asocian de forma independiente con la presencia de EHGNA. De los factores que fisiopatológicamente pudieran relacionar a la EHGNA con la obesidad, el más estudiado ha sido la resistencia insulínica. En este sentido, la mayor prevalencia de SdMet en los pacientes con esteatosis (62,5 vs 50,6%; $p = 0,009$), una entidad íntimamente relacionada con la insulinorresistencia, favorecería esta idea tal y como ha sido sugerido por otros autores^{22,23}. La mayor asociación de la EHGNA con la obesidad y con el perímetro abdominal encontrada en nuestro estudio apoya el concepto de que este depósito graso propiciaría el desarrollo de EHGNA. Los pacientes con obesidad abdominal tienen un incremento de la liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo²⁴, mediado o no por la resistencia del tejido adiposo a la acción antilipolítica de la insulina, un mecanismo que podría ser también la vía final común hacia el desarrollo no sólo de esteatosis, sino también de hipertrigliceridemia.

También se ha descrito la influencia de la resistencia a la insulina en el músculo estriado como fenómeno potencial de desarrollo de la dislipidemia aterogénica y de EHGNA en pacientes con SdMet²⁵.

Recientemente se ha demostrado que polimorfismos genéticos de enzimas implicadas en el metabolismo lipoproteico se asocian con concentraciones elevadas de triglicéridos y con una mayor prevalencia de EHGNA y de resistencia insulínica, lo que abre la posibilidad de que la hipertrigliceridemia per se pueda favorecer el desarrollo de esteatosis¹⁰. En nuestro estudio no observamos diferencias en la concentración basal de triglicéridos entre sujetos con EHGNA y sin ella, lo que implica que otros mecanismos, además de la hipertrigliceridemia, participarían en su desarrollo. No obstante, debe tenerse presente que todos los pacientes del registro fueron incluidos por el hecho de ser hipertriglicéridémicos, lo que podía contribuir a la ausencia de diferencias en la concentración basal de triglicéridos entre los afectados por EHGNA y los que no padecían esteatosis. Sin embargo, no puede descartarse totalmente un papel central de los triglicéridos si consideramos el carácter heterogéneo de las hipertrigliceridemias y las posibles diferencias en su respuesta posprandial. Dada la naturaleza de este trabajo, obtenido de la práctica clínica habitual, no ha sido posible evaluar estos aspectos.

Nuestros datos también indican que estos pacientes hipertriglicéridémicos con esteatosis no tienen un mayor riesgo cardiovascular estimado mediante la ecuación de Framingham. Esta observación concuerda con lo referido en diversos estudios que han demostrado que el mayor riesgo vascular o la mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica en esta población es independiente de los factores de riesgo clásicos²⁶⁻²⁸. Es posible que este incremento del riesgo se deba a factores insuficientemente conocidos, tales como la generación de un estado prooxidante y proinflamatorio, o a menores niveles de adiponectina, una hormona de

propiedades antiaterogénicas^{1,29,30}. La existencia de estas condiciones adversas se han observado en pacientes con esteatosis y en el contexto de la obesidad o presencia de SdMet³¹. Independientemente de ello, un porcentaje muy importante de la población evaluada tuvo un riesgo superior al 20%, lo que traduce el riesgo cardiovascular tan elevado de la población con hipertrigliceridemia y destaca la importancia del control adecuado de los factores de riesgo en estos sujetos.

La elevación conjunta de la GPT y de la GGT puede ser un buen marcador de esta entidad. En nuestra serie, y referido únicamente a sujetos con concentraciones altas de triglicéridos y excluidos los consumidores elevados de alcohol, las concentraciones elevadas de GPT y GGT duplican la probabilidad de la presencia de EHGA, un hallazgo identificado en estudios epidemiológicos previos que permite inferir que en poblaciones con bajo consumo de alcohol la elevación de cualquiera de esas enzimas se considera equivalente de EHGA y se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular^{32–34}.

Nuestro estudio tiene diversas limitaciones. Sólo se dispuso de ecografía hepática en la mitad de los participantes, presumiblemente en aquellos con un mayor riesgo de padecer esteatosis hepática. Esto nos impide realizar una estimación de la prevalencia de esteatosis en pacientes hipertrigliceridémicos. Sin embargo, el gran número de pacientes incluidos y el disponer de la mitad de sujetos con y sin esteatosis, nos permiten que las comparaciones entre ambos grupos sean válidas. Aunque no se estableció una definición conjunta de esteatosis y se admitió como criterio diagnóstico la valoración ecográfica de cada centro, los datos obtenidos de esta manera se acercarian más a lo que acontece en la práctica clínica habitual. Por último, el porcentaje de sujetos que indicaron ser consumidores importantes de alcohol nos parece bajo. Sin embargo, el porcentaje de varones y de fumadores entre pacientes con y sin esteatosis —factores ambos muy asociados al consumo de alcohol— fue similar, lo que indicaría que el porcentaje de bebedores no diferiría mucho del real.

En conclusión, nuestros datos indican que los sujetos con EHGA e hipertrigliceridemia tienen una prevalencia mayor de obesidad de predominio abdominal y SdMet que los sujetos sin EHGA, sin que existan diferencias en la concentración de triglicéridos ni en la prevalencia de diabetes. Si bien el riesgo cardiovascular estimado de esta población es muy elevado, no difiere en función de la presencia de EHGA.

Financiación

El estudio ha sido realizado mediante una ayuda de Laboratorios Ferrer-Novag. El patrocinador no ha intervenido en el diseño del estudio, en la recolección de datos, en el manejo estadístico, en la escritura del artículo, ni en sus conclusiones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A todo el grupo de Unidades de Lípidos de la Sociedad Española de Arteriosclerosis participantes. A Lorena Segoviano (Infocencia), por el diseño y mantenimiento de la página web. A la Dra. Noemí Arnau, al Dr. Alejandro Sanz y al Dr. Emilio Ruiz (Departamento Médico, Grupo Ferrer) por su continuo apoyo desde el inicio del Registro.

Anexo 1.

Unidades de Lípidos del Registro de Hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis: H.U. Miguel Servet, Zaragoza - H. Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona - H. Gregorio Marañón, Madrid - H. San Rafael, A Coruña - H. Clínico de Málaga, Málaga - H.U. Carlos III, Madrid - H.U. de Bellvitge, Barcelona - H. Doce de Octubre, Madrid - H.U. Sagrat Cor, Barcelona - H. Donostia, San Sebastian, Guipúzcoa - H. San Pedro, Logroño - C.S. EAP Pinto, Madrid - H. de Terrassa, Terrassa, Barcelona - H.C. La Inmaculada, Huerca-Overa, Almería - H.U. Dr. Peset, Valencia - H. Clínic de Barcelona, Barcelona - H. de Mérida, Mérida, Badajoz - H. da Costa, Burela, Lugo - H. Santa Maria Nai, Ourense - C.H. Althaia, Manresa, Barcelona - H.U. Ramón y Cajal, Madrid - H. Clínico de Valencia, Valencia - Consell Insular de Mallorca, Mallorca - H. Arquitecto Marcide, El Ferrol, A Coruña - H. General de Valencia, Valencia - H.U. Reina Sofía, Córdoba - Policlínica San Carlos, Igualada, Barcelona - H. General de Ciudad Real, Ciudad Real - H. Rojo Villanova, Zaragoza - H. Santiago Apóstol, Vitoria, Álava - A.B.S. de Falset, Falset, Tarragona - H. General de Hospitalet, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona - C.S. Virgen de las Nieves, Granada - H. General de Vic, Vic, Barcelona - H. Virgen Macarena, Sevilla - H. Montecelo, Pontevedra - H. San Pedro de Alcántara, Cáceres - H. de Figueres, Figueres, Gerona - H.G.M. Muro, Mallorca - H.U. Virgen del Rocío, Sevilla - H. Infanta Margarita, Cabra, Córdoba.

Bibliografía

- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346:1221–31.
- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 2004;24:3–20.
- Brea A, Mosquera D, Martín E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1045–50.
- Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2007;191:235–40.
- Brea A, Mosquera D, Martín E, Arizti A, Palomo MJ. Cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 2002;3 Suppl2:79.
- Younossi Z, Diehl AM, Ong JP. Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology*. 2002;35:746–52.
- Korenblat KM, Fabbrini E, Mohammed BS, Klein S. Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects. *Gastroenterology*. 2008;134:1369–75.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2001;50:1844–50.

9. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci*. 2000;45:1929–34.
10. Petersen KF, Dufour S, Hariri A, Nelson-Williams C, Foo JN, Zhang XM, et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1082–9.
11. Mostaza JM, Pintó X, Valdivielso P, Civeira F, Ascaso J. en nombre del Grupo de Unidades de Lípidos de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Registro de hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arterioscl*. 2007;19:303–7.
12. Valdivielso P, Pintó X, Mateo-Gallego R, Masana L, Álvarez-Sala L, Jarauta E, et al. Características clínicas de los pacientes con hipertrigliceridemia remitidos a las Unidades de Lípidos: registro de hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Med Clin (Barc)*. 2011;136 (6): 231–8.
13. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183–1197.
14. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743–53.
15. Norusis MJ. SPSS Advanced statistics 6.1. Chicago: SPSS Inc, 1994.
16. Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2005;16:421–7.
17. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care*. 2006;29:1325–30.
18. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116:1413–9.
19. Kessler A, Levy Y, Roth A, Zelber-Sagi S, Leshno M, Blendis L, et al. Increased prevalence of NAFLD in patients with acute myocardial infarction independent of BMI. *Hepatology*. 2005;42:623A.
20. 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.
21. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*. 2000;132:112–7.
22. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, et al. Insulin resistance in nondiabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia*. 2005;48:634–42.
23. Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:27–38.
24. Coppack SW, Jensen MD, Miles JM. In vivo regulation of lipolysis in humans. *J Lipid Res*. 1994;35:177–93.
25. Jornayvaz FR, Samuel VT, Shulman GI. The role of muscle insulin resistance in the pathogenesis of atherogenic dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease associated with the metabolic syndrome. *Annu Rev Nutr*. 2010;30:273–90.
26. Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol*. 1989;20:594–8.
27. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13:1579–84.
28. Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, Mitrakou A, et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology*. 2009;49:1537–44.
29. Matsuzawa Y. Therapy Insight: Adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3:35–42.
30. Dekker JM, Funahashi T, Nijpels G, Pilz S, Stehouwer CD, Snijder MB, et al. Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1489–96.
31. Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steato-hepatitis and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*. 2005;330:326–35.
32. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H, Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Program Study Group. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation*. 2005;112:2130–7.
33. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, Mozaffarian D, Lee SP. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology*. 2006;43:1145–51.
34. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CD, Heine RJ, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis*. 2007;191:319–96.