



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



Cardiovascular risk, Metabolic disease and NASH control for Health Empowerment: Future endeavours



Control del riesgo cardiovascular, la enfermedad metabólica y la esteatosis hepática a través del empoderamiento de la salud: una propuesta de futuro

Diego Martínez-Urbistondo^a, Josepmaría Argemí^b y J. Alfredo Martínez^c

^a Dpto. de Medicina Interna. HM Sanchinarro. HM Hospitales, Madrid

^b Liver Unit. Clínica Universidad de Navarra. Hepatology Program. Centro de Investigación Médica Aplicada. Universidad de Navarra. Pamplona.

^c Centro de Nutrición. Universidad de Navarra Pamplona, IMDEA Programa de Nutrición de Precisión. Madrid y CIBEROBN: Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición: Instituto Carlos III, Madrid

Recibido el 14 de septiembre de 2020; aceptado el 15 de septiembre de 2020

A pesar del avance en el conocimiento de las enfermedades metabólicas que repercuten sobre la vascularización sistémica, siguen existiendo lagunas en el en el área del riesgo vascular, como demuestra la evolución en las guías clínicas y la falta de explicación para al menos un 10% de las enfermedades vasculares¹. En este sentido, el descubrimiento de nuevas manifestaciones de las enfermedades del metabolismo resulta de interés en la definición completa del campo del riesgo cardiovascular, como la esteatosis hepática. Los estudios como el de Elosua-Bayes², demuestran que la enfermedad por infiltración grasa del hígado suma en la comprensión de la desregulación metabólica y la enfermedad vascular. Esta asociación además, parece aportar un “plus” al conocimiento en el área, demostrando capacidad de predicción de eventos cardiovasculares y mortalidad independiente del resto de factores de riesgo consolidados³. Sin embargo, resulta difícil hacer una interpretación clínica independiente de los tres vértices del triángulo formado por la esteatosis hepática, la enfermedad metabólica y la enfermedad vascular.

Desde el punto de vista cardiometabólico, la relación entre la obesidad, la esteatosis hepática y el riesgo cardiovascular está fundamentalmente marcada por 3 vías: El acúmulo lipídico⁴, la resistencia a la insulina⁵ y el estrés

oxidativo⁶, considerado como gatillo del conocido como “second hit” que es el potencial desencadenante inflamatorio de la progresión a las formas de enfermedad hepática más graves⁷. Aunque los avances científicos van desentrañando la importancia del componente genético en esta triada⁸, existe una incuestionable relación entre el estilo de vida, entendido de forma simplificada como dieta, ejercicio y sueño, y la enfermedad hepática por acúmulo de grasa^{9,10}.

Sin embargo, existen dos barreras para que la enfermedad de acúmulo de grasa hepática tenga entidad “traslacional”: incluyendo a dificultad en el diagnóstico y de tratamiento. Tanto es así, que las recomendaciones actuales de la Sociedad Americana para el Estudio del Hígado (AASLD) desmitifican el cribado de esta enfermedad ante la ausencia de métodos certeros de diagnóstico y ausencia de tratamiento eficaz¹¹.

Por un lado, los métodos diagnósticos siguen dependiendo conceptualmente de la biopsia hepática como patrón oro, lo que asocia una morbilidad difícil de asumir por el paciente fuera del contexto de los ensayos clínicos. Sin embargo, los métodos indirectos de diagnóstico, tanto estructurales con tecnología de atenuación de parámetros controlada¹² como bioquímicos con escalas diagnósticas como el “Fatty

<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.09.001>

0214-9168/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis.

Liver Index – FLI”¹³, entre otros van alcanzando cotas de sensibilidad y especificidad adecuadas de cara al despistaje de la enfermedad hepática. Además, los potenciales déficits en términos de distinción deben ser evaluados dentro de la lenta historia de la enfermedad por depósito de grasa hepática y del componente de solapamiento de dicha dolencia con otros trastornos metabólicos, tanto en términos diagnósticos como de tratamiento. En este sentido, la investigación de nuevos cómputos o “scores” como HSI, BAT, FIB4, etc, junto con los avances metabólicos representan alternativas viables, consistentes y resolutivas en el ámbito diagnóstico.

Por otra parte, la evolución interpretativa del riesgo cardiovascular va descompartimentalizándose. En este sentido, las últimas guías de prevención del depósito lipídico parten del riesgo individual para marcar los objetivos de niveles de colesterol¹⁴. Esta interpretación del riesgo favorece utilizar todos los recursos disponibles en la evaluación de los pacientes, como paso previo a emitir un juicio sobre el control lipídico a conseguir. Siguiendo esta tendencia, parece posible la incardinación de la esteatosis hepática en el ámbito clínico del diagnóstico cardiovascular a corto plazo, con sus implicaciones desde el punto de vista del esfuerzo diagnóstico.

La terapia farmacológica es otra limitación en el tránsito desde la investigación hasta el ámbito clínico. El tratamiento con antioxidantes parece tener un efecto moderado sobre la progresión de la enfermedad hepática¹⁵. De hecho, su recomendación está en entredicho por las características de los ensayos clínicos y la potencial toxicidad de dosis altas¹¹. Por otro lado, existen fármacos para el control de la diabetes como la pioglitazona que han demostrado una mejora cuantitativa del estado de infiltración de grasa hepática. Sin embargo, no han demostrado una actividad directa sobre la esteatosis y no parecen adecuados en el tratamiento de pacientes sin esta entidad, por el potencial aumento de riesgo cardiovascular asociado a esta medicación¹¹. En este contexto, los análogos de GLP-1 resultan prometedores, aún más tras su aprobación como tratamiento de la obesidad en pacientes no diabéticos¹⁶. Sin embargo, se requieren estudios clínicos bien diseñados que permitan distinguir la magnitud de efecto debida a la pérdida de peso y la que está en relación con su efecto directo sobre la grasa hepática.

Este escenario de incertidumbre diagnóstico-terapéutica parece restar importancia a una de las causas medulares de la evolución de estas enfermedades como es el estilo de vida. La intervención sobre el estilo de vida presenta varias dificultades en el día a día, como la falta de tiempo, la ausencia de formación específica, la aparición de modelos competitivos fuera de la esfera médica y la falta de adherencia al consejo general. A pesar de estos factores, la intervención específica y mantenida en el tiempo sobre los hábitos (dieta, ejercicio, sueño, estado psicológico) ha demostrado un importante impacto, tanto en la obesidad como en sus consecuencias¹⁷, entre ellas, la esteatosis hepática¹⁸. Además, los resultados más espectaculares han tenido lugar en poblaciones que asumían los cambios por decisión propia¹⁹. Por otra parte, un estilo de vida saludable presenta una tasa francamente inferior de efectos secundarios en comparación con la intervención farmacológica y tiene impacto sobre la percepción de calidad de vida de los pacientes²⁰.

En resumen, aunque la esteatosis hepática está relacionada con las enfermedades metabólicas y vasculares, el abordaje clínico de esta entidad requiere de una mayor investigación en el plano diagnóstico y terapéutico. Además, un cambio del enfoque clínico en la evaluación e intervención sobre los hábitos de vida podría tener un interesante impacto positivo en el tratamiento y prevención de esta enfermedad a través de la interacción entre modificación de estilo de vida, apoyo farmacológico y el empoderamiento de la salud por parte del paciente con resultados a nivel de prevención de la enfermedad y también de calidad de vida.

Desde el punto de vista práctico, los hallazgos recientes parecen favorecer la inclusión paulatina de los especialistas en esteatosis hepática en las unidades multidisciplinarias de prevención de riesgo cardiovascular. Además, la investigación sobre el estilo de vida debe verse refrendada por la formación de clínicos especialistas en este ámbito. En este sentido, la consulta de estilo de vida podría ser idónea para: (i) aglutinar a los distintos perfiles de enfermos metabólicos y vasculares, (ii) diagnosticar desviaciones de un estilo de vida saludable (iii) implementar medidas en el ámbito de los estilos vitales con el apoyo de especialistas en dietética, actividad física, rehabilitación y sueño, (iv) introducir la evaluación del impacto de los hábitos en la calidad de vida en términos clínicos y (v) formar individualmente a los pacientes en términos de hábitos saludables con el objeto de favorecer el bienestar y el empoderamiento de la salud por parte de cada persona.

En conclusión, la importancia del riesgo metabólico en sus distintas manifestaciones (esteatosis hepática, obesidad, riesgo vascular) justifica la investigación y formación en el ámbito y los esfuerzos realizados para su implementación de forma traslacional, unitaria y consistente en la práctica clínica habitual.

Bibliografía

1. Caldwell M, Martinez L, Foster JG, Sherling D, Hennekens CH. Prospects for the Primary Prevention of Myocardial Infarction and Stroke. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2019;24:207–14, <http://dx.doi.org/10.1177/1074248418817344>.
2. Elosua-Bayés I, Beloqui Ruiz Ó. Association between non alcoholic fatty liver disease, metabolic and vascular risk [published online ahead of print, 2020 Jul 28] Asociación entre hígado graso no alcohólico, riesgo metabólico y vascular [published online ahead of print 28]. *Clin Investig Arterioscler.* 2020;. 2020 Jul. S0214-9168(20)30044-9. doi:10.1016/j.arteri.2020.04.002.
3. Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:646–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2011.12.039>.
4. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol.* 2018;68:280–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.014>.
5. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology.* 2002;35:373–9, <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2002.30692>.
6. Baskol G, Baskol M, Kocer D. Oxidative stress and antioxidant defenses in serum of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Biochem.* 2007;40:776–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.02.006>.

7. Fernando DH, Forbes JM, Angus PW, Herath CB. Development and Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Advanced Glycation End Products. *Int J Mol Sci.* 2019;20:5037, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20205037>. Published 2019.
8. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol.* 2018;68:268–79, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.003>.
9. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia.* 2012;55:885–904, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2446-4>.
10. Zamora-Valdés D, Méndez-Sánchez N. Experimental evidence of obstructive sleep apnea syndrome as a second hit accomplice in nonalcoholic steatohepatitis pathogenesis. *Ann Hepatol.* 2007;6:281–3.
11. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67:328–57, doi:10.1002/hep.29367.
12. Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol.* 2017;66:1022–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.022>.
13. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:33, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-6-33>, 2006 Nov 2 Published.
14. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in *Atherosclerosis.* 2020 Jan;292:160-162] [published correction appears in *Atherosclerosis.* 2020 Feb;294:80-82]. *Atherosclerosis.* 2019;290:140-205. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
15. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362:1675–85, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>.
16. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387(10019):679–90, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X).
17. Look, AHEAD., Research Group Wing RR, Bolin P, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes [published correction appears in *N Engl J Med* 2014 May 8;370(19):1866]. *N Engl J Med.* 2013;369:145–54, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1212914>.
18. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51:121–9, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23276>.
19. Akesson A, Larsson SC, Discacciati A, Wolk A. Low-risk diet and lifestyle habits in the primary prevention of myocardial infarction in men: a population-based prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:1299–306, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1190>.
20. Suarez del Villar R, Martínez-Urbistondo D, Agud Fernández M, et al. Cross-sectional evaluation of the interaction between activity relative-time expenditure and comorbidity concerning physical quality of life. *Medicine.* 2020 In press.