



PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

Influencia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en la enfermedad cardiovascular

Javier Ampuero y Manuel Romero-Gómez*

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Hospital Universitario de Valme, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

Recibido el 9 de febrero de 2012; aceptado el 15 de febrero de 2012
Disponible en Internet el 26 de abril de 2012

PALABRAS CLAVE

Enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD);
Esteatohepatitis no alcohólica;
Non-alcoholic steatohepatitis (NASH);
EHGNA;
Aterosclerosis subclínica;
Enfermedad cardiovascular;
Engrosamiento íntima-media

Resumen La enfermedad por hígado graso no alcohólico es un espectro patológico que va desde la simple esteatosis hasta la esteatohepatitis, en ausencia de consumo de alcohol en cantidades perjudiciales, y se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico. Estudios recientes indican que se relaciona estrechamente con la enfermedad cardiovascular, sobre todo con el engrosamiento de la capa íntima-media de la arteria carótida, como manifestación morfoestructural de la presencia de ateromatosis subclínica. Por tanto, el manejo correcto de la enfermedad por depósito graso no alcohólico permitirá modificar la historia natural de la enfermedad tanto hepática como aterosclerótica.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Abreviaturas: NAFLD, *Non-alcoholic fatty liver disease* (enfermedad por hígado graso no alcohólica); NASH, *Non-alcoholic steatohepatitis* (esteatohepatitis no alcohólica); HTA, Hipertensión arterial; DM2, Diabetes mellitus tipo 2; RI, Resistencia a la insulina; HOMA, *Homeostasis Model Assessment*; LDL, *Low density lipoprotein* (lipoproteína de baja densidad); HDL, *High density lipoprotein* (lipoproteína de alta densidad); VLDL, *Very low density lipoprotein* (lipoproteína de muy baja densidad); FFA, *Free fatty acids* (ácidos grasos libres); ATGL, *Adipocyte TG hydrolase* (lipasa adiposa de triglicéridos); PCR, Proteína C reactiva; PAI-1, *Plasmino gen activator inhibitor-1* (inhibidor del activador del plasminógeno-1); APOC3, Apolipoproteína C-III; PNPLA3, Patatin-like phospholipase domain-containing 3.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mromerogomez@us.es (M. Romero-Gómez).

KEYWORDS

Non-alcoholic fatty acid disease (NAFLD); non-alcoholic steatohepatitis (NASH); Subclinical atherosclerosis; Cardiovascular disease; Intima-media thickening

Influence of non-alcoholic fatty liver disease on cardiovascular disease

Abstract Non-alcoholic fatty liver disease encompasses a spectrum ranging from simple steatosis to steatohepatitis without excess alcohol intake and is considered to be the hepatic manifestation of metabolic syndrome. Recent studies indicate that non-alcoholic fatty liver disease is closely related to cardiovascular disease, especially to thickening of the intima-media layer of the carotid artery, as the morphostructural manifestation of the presence of subclinical atheromatosis. Therefore, the correct management of non-alcoholic fatty liver disease would allow the natural history of both the liver disease and the atherosclerosis to be modified.
 © 2012 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la primera causa de muerte e incapacidad en el mundo. La manifestación inicial en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular es la aterosclerosis. La aparición de la placa de ateroma es un proceso complejo que se desarrolla como consecuencia de la interacción entre la carga genética, los estímulos externos y las diferentes alteraciones metabólicas. La enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (NAFLD) se presenta como un problema de salud cada vez más importante en la población general, tanto por su alta incidencia como por su morbimortalidad. La elevada incidencia y prevalencia se debe a una estrecha relación con el síndrome metabólico¹, de hecho existen una serie de factores de riesgo comunes como la diabetes, obesidad, resistencia a la insulina o hiperlipidemia implicadas en el desarrollo tanto de la enfermedad cardiovascular como NAFLD (fig. 1). Además, esta enfermedad hepática asociada a trastornos metabólicos se asocia a morbimortalidad, tanto cardiovascular² como hepática³, incluido el desarrollo de cirrosis e, incluso, hepatocarcinoma.

Aterosclerosis

La aterosclerosis es un síndrome caracterizado por el depósito e infiltración de sustancias lipídicas en las paredes de las arterias de mediano y grueso calibre. Es un proceso inflamatorio crónico en la pared arterial, cuyo mecanismo fisiopatológico estriba en el aumento de susceptibilidad de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) a la oxidación por radicales libre. A estas moléculas oxidadas se unen los monocitos y este conjunto se adhiere a la capa íntima arterial, provocando una respuesta inflamatoria que induce la transformación de los monocitos en macrófagos. En situaciones de exceso de LDL, los macrófagos son incapaces de eliminarlas, convirtiéndose en células espumosas cargadas de colesterol que conforman la placa de ateroma⁴. Este proceso es lento, desarrollándose de manera silente y estando muy avanzado cuando aparecen los síntomas. Por ello, el diagnóstico precoz ha de hacerse en la fase de ateromatosis subclínica, cuando es posible modificar la evolución de la enfermedad y disminuir el riesgo cardiovascular.

Se han empleado diversos métodos para la detección de la ateromatosis subclínica: a) la ecografía de la pared

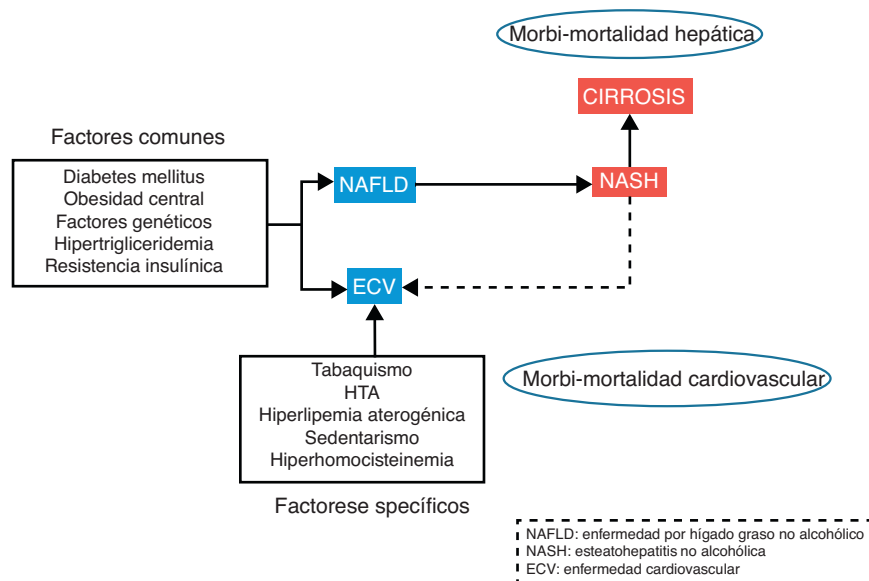


Figura 1 Factores de riesgo cardiovascular y de enfermedad por hígado graso no alcohólico.

Tabla 1 Pruebas de lesión de órgano diana subclínicas

Ecografía Doppler de pared arterial	Grosor de la capa íntima	> 0,9 mm
Coronariografía mediante tomografía computarizada	Número de calcificaciones en arterias coronarias	≥ 1
Pruebas funcionales	Vasodilatación de la arteria braquial	
	Velocidad de onda de pulso carótida-femoral	> 12 m/s
	Índice de PA de tobillo/brazo	< 0,9
Alteraciones morfoestructurales	HVI electrocardiográfica	Sokolov-Lyon > 38 mm; Cornell > 2,444 mm·ms
	HVI ecocardiográfica	IMVI: V ≥ 125 g/m ² ; M ≥ 110 g/m ²
Alteraciones de la función renal	Aumento ligero de la creatinina plasmática	V: 1,3-1,5 mg/dl; M: 1,2-1,4 mg/dl
	Filtrado glomerular estimado bajo	Aclaramiento de creatinina < 60 ml/min
	Microalbuminuria	30-300 mg/24 h o cociente Alb/Cr ≥ 22 (V); o ≥ 31 (M) mg/g Cr
Marcadores serológicos inflamatorios	TNF, IL-6, PCR	
Marcadores serológicos trombogénicos	PAI-1, fibrinógeno, factor VII	

HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IMVI: índice de masa ventricular izquierda; M: mujeres; V: varones.

arterial ha sido la más empleada por su inocuidad, bajo coste y disponibilidad; mide el grosor de la capa íntima-media a nivel carotídeo, que es un indicador de enfermedad aterosclerótica en las arterias coronarias; los resultados obtenidos en la valoración de la aterosclerosis subclínica se han de corregir en función de la raza, el sexo y la edad⁵; b) la tomografía computarizada (TC) posibilita la detección de calcificaciones en las arterias coronarias; el número de calcificaciones es un marcador directo de la extensión de la aterosclerosis coronaria⁶; c) pruebas funcionales, como la valoración de la vasodilatación mediada por flujo en la arteria braquial permiten evaluar la disfunción endotelial, estrechamente relacionada con la incidencia y prevalencia de enfermedades cardiovasculares⁷. La velocidad de la onda de pulso carótida-femoral y el índice de presión arterial tobillo/brazo son también marcadores precoces de aterosclerosis subclínica; d) indicadores de análisis morfoestructural como la valoración de la hipertrofia ventricular izquierda, tanto electro como ecocardiográfica; e) alteraciones de la función renal, valorada por el aumento de la creatinina plasmática, descenso del filtrado glomerular y la microalbuminuria que pueden indicar la presencia de lesión orgánica subclínica⁸ (tabla 1); f) marcadores serológicos inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). La PCR se considera un predictor independiente de enfermedad coronaria, ya que acelera la aterosclerosis mediante el incremento de expresión del inhibidor de la activación del plasminógeno 1 (PAI-1), la adhesión de moléculas a las células endoteliales, el descenso de producción de óxido nítrico y el incremento de la captación de LDL⁹. La IL-6 ejerce su acción proaterosclerótica mediante la estimulación de la actividad PCR y la secreción de molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1). De hecho, se ha demostrado asociación entre los valores de IL-6 y el engrosamiento de la capa íntima-media de la arteria carótida y, por tanto, con la aterosclerosis subclínica¹⁰. El TNF α aumenta la agregación plaquetaria y reduce la síntesis del óxido nítrico al inhibir la actividad de la óxido nítrico sintetasa

endotelial¹¹; g) marcadores serológicos trombogénicos como el aumento del fibrinógeno, el factor VII o PAI-1. El fibrinógeno ejerce su acción aumentando la viscosidad sanguínea, lo cual acelera la formación del trombo. El factor VII de la coagulación es esencial para la formación de trombos y se ha detectado mayor actividad en estados hipertriglicéridémicos. El PAI-1 es el principal inhibidor de la fibrinólisis, por lo que concentraciones elevadas de éste aumentan el riesgo protrombótico¹².

Factores de riesgo de aterosclerosis

Los factores de riesgo clásicos, como la dislipidemia, la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) promueven la disfunción endotelial y una respuesta inflamatoria responsable del inicio, progresión y desarrollo de complicaciones de las lesiones vasculares. El aumento de colesterol total debido al incremento del cLDL es el principal factor de riesgo. La modificación oxidativa de las moléculas LDL produce la activación del endotelio y la retención de la propia molécula en la capa íntima de la arteria, iniciando una respuesta inflamatoria crónica en la pared arterial¹³. El aumento de moléculas LDL pequeñas y densas que depositan colesterol en las arterias, así como el incremento de triglicéridos y el descenso de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) es conocido como dislipidemia aterogénica¹⁴. La HTA es otro de los principales factores de riesgo cardiovascular por su habilidad para promover la hipertrofia ventricular. El endotelio está expuesto al estrés mecánico creado por el flujo sanguíneo al circular a alta presión, es decir, por fuerzas de cizallamiento que rompen el endotelio de las arterias, pudiendo depositarse calcio y ácidos grasos en las zonas debilitadas¹⁵. Los sujetos con DM2 presentan una evolución más acelerada de la enfermedad aterosclerótica¹⁶ debido a la existencia de un estado de hiperinsulinemia por la resistencia a la insulina que, por un lado, aumentaría la síntesis de ácidos grasos libres y, por otro, incrementaría los procesos oxidativos e inflamatorios,

favoreciendo la formación de placas de ateroma a través de la oxidación de LDL^{17,18}. El tabaquismo, el sedentarismo y la ausencia de dietas cardiosaludables (dietas ricas en grasas saturadas), así como ciertas alteraciones genéticas, completan el listado de factores de riesgo de aterosclerosis subclínica y enfermedad cardiovascular.

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es un estado patológico donde tiene lugar la conjunción de diferentes alteraciones que aumentan la posibilidad de presentar una enfermedad cardiovascular. Su aparición puede ser simultánea o secuencial. La prevalencia de síndrome metabólico varía entre zonas geográficas, grupos étnicos y edad. Se estima una prevalencia del 20% en la población occidental y del 75% en sujetos con DM2¹⁹. Los parámetros incluidos en la definición del síndrome metabólico son la obesidad central, la dislipidemia, la HTA y la alteración del metabolismo glucídico. Se acepta que la resistencia a la insulina es el mecanismo fisiopatológico subyacente; un estado de hiperinsulinemia necesario para controlar la glucemia pero también responsable del aumento de la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos y de la puesta en marcha del proceso de la aterosclerosis.

Enfermedad por hígado graso no alcohólico

La NAFLD se considera la manifestación hepática del síndrome metabólico²⁰. Su incidencia está aumentando en los últimos años y puede encontrarse hasta en un 30% de la población general y hasta en un 70% en individuos obesos o con DM2²¹. La etapa más temprana es la esteatosis hepática simple, que consiste en la acumulación de triglicéridos en el citoplasma de los hepatocitos, en forma de vacuolas lipídicas. La esteatosis hepática suele ser autolimitada, pero en ocasiones (5% aproximadamente) puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica (NASH). La NASH presenta, como característica definitoria, infiltrado inflamatorio, además de lesión en el hepatocito (balonización y muerte celular) y depósito de colágeno (fibrosis). Tras la instauración de NASH, hasta un 30% de pacientes pueden desarrollar cirrosis en 10 años y, en última instancia, hepatocarcinoma²².

La esteatosis hepática es consecuencia de un desequilibrio entre la acumulación y la eliminación de triglicéridos, los cuales se mantienen unidos a ácidos grasos libres (FFA). La procedencia de estos FFA es la dieta, la síntesis de novo y el tejido adiposo. La dieta rica en hidratos de carbono provoca un aumento en las concentraciones de insulina que conlleva la síntesis de novo de FFA (gracias a acetilcoenzima A) al sobreexpresar SREBP-1c (vía AKT2, LXR y mTOR) y ChREBP. Por el contrario, durante el ayuno los niveles de insulina descienden y el glucagón se encarga de estimular la hidrólisis de triglicéridos en los adipocitos (mediante la lipasa adiposa de triglicéridos [ATGL]), con el posterior transporte de FFA al hígado. En el hígado, los FFA pueden ser oxidados en la mitocondria, incorporados a los triglicéridos o almacenados y secretados en forma de VLDL²³. Sin embargo, la activación de SREBP-1c inhibe la oxidación de FFA y contribuye a la menor formación de VLDL, por lo que se dificulta el transporte del exceso de triglicéridos hacia

el torrente sanguíneo²⁴. Cuando la síntesis de triglicéridos sobrepasa la producción de VLDL y su exportación, los triglicéridos se acumulan originando esteatosis hepática. La relación entre la obesidad y la esteatosis se ha puesto de manifiesto en numerosos estudios, y se explica, al menos en parte, por la producción de FFA en el tejido adiposo y la dieta rica en hidratos de carbono (en especial fructosa). La resistencia a la insulina, por otro lado, disminuye el efecto inhibitorio de la propia insulina sobre la producción de glucosa, mientras que el efecto estimulador sobre la lipogénesis es mantenido²⁵. Además, el estrés oxidativo está incrementado y se produce inflamación en los hepatocitos, por la excesiva producción de especies reactivas de oxígeno y citocinas proinflamatorias (TNF α , IL-6, PCR), siendo estas esenciales para el desarrollo de NASH²⁶. Por tanto, la obesidad y la resistencia a la insulina son los 2 factores más prevalentes de NAFLD.

La prueba de referencia de diagnóstico de NAFLD es la biopsia hepática, la cual muestra la acumulación de grasa en los hepatocitos, así como los diversos grados de inflamación y fibrosis (es la única prueba que puede discernir entre NAFLD y NASH). Los candidatos ideales para realizar este procedimiento serían aquellos que presentasen 2 de las 3 características del índice HAIR: hipercogenicidad del parénquima hepático, resistencia a la insulina y/o elevación de transaminasas²⁷. A menudo el diagnóstico de NAFLD suele hacerse mediante ecografía abdominal, donde podemos observar un aumento de ecogenicidad hepática, en ausencia de otras enfermedades (hepatitis C, enfermedad de Wilson, enfermedades autoinmunes, etc.) o ingesta de alcohol por el aumento de transaminasas hepáticas (la alanina aminotransferasa [ALT] se correlaciona mejor con la presencia de esteatosis que la aspartato aminotransferasa [AST] o la gammaglutamil transpeptidasa [GGT]). No obstante, estas alteraciones aisladas tienen una baja seguridad diagnóstica, lo que disminuye el impacto de los estudios clínicos y epidemiológicos.

Función de la genética en la enfermedad por hígado graso no alcohólico

Individuos con características similares en cuanto a obesidad y resistencia insulínica presentan, sin embargo, variaciones en el contenido de grasa hepática, lo que fundamenta la presencia de factores genéticos (tabla 2). Entre ellos, destacan APOC3 y PNPLA3.

APOC3

La apolipoproteína C3 (APOC3) es un componente proteico de las VLDL, cuya función es inhibir la lipoproteína lipasa y la lipasa hepática; como consecuencia, el consumo hepático de partículas ricas en triglicéridos es disminuido. Por tanto, el aumento de los niveles de APOC3 se traduce en el desarrollo de hipertrigliceridemia²⁸. Esta molécula ha cobrado mucha importancia desde que Petersen et al. identificaron 2 polimorfismos de APOC3 (C-482T y T-455C) que la vinculaban a RI y NAFLD, con un incremento del 60% en los valores de triglicéridos en ayuno. Los autores concluyen que la presencia de estos polimorfismos aumentan sus valores plasmáticos, inhibiendo el aclaramiento de triglicéridos y

Tabla 2 Factores genéticos predisponentes de enfermedad por hígado graso no alcohólico y su relación con la enfermedad cardiovascular

Gen	Proteína	Función	Alelo variante	Esteatosis	NASH	Enfermedad cardiovascular
PNPLA3	<i>Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3</i>	Regula la hidrólisis de TGL	rs738409	Sí	Sí	No hay estudios
APOC3	<i>Apolipoprotein C3</i>	Inhibe lipoproteína lipasa y lipasa hepática	rs2854116 rs2854117	Sí	Desconocido	Sí
NCAN	<i>Neurocan</i>	Desconocida	rs2228603	Sí	Sí	No hay estudios
GCKR	<i>Glucokinase regulatory protein</i>	Inhibe la glucocinasa hepática y pancreática (regula sustrato para lipogénesis de novo)	rs780094	No	Sí	No
LYPLAL1	<i>Lysophospholipase-like 1</i>	Regula la distribución de TGL	rs12137855	No	Sí	No hay estudios
PP1R3B	<i>Protein phosphatase 1 regulatory subunit 3 B</i>	Potencia la activación de la glucógeno sintasa (modula el almacenamiento de glucógeno)	rs4240624	Sí	No	No hay estudios

conduciendo a un aumento en las concentraciones de quilomicrones, que son captados en el hígado y dan lugar al desarrollo de esteatosis²⁹. Sin embargo, artículos posteriores se han mostrado contradictorios al respecto^{30,31}. Por otra parte, diversos estudios indican que el aumento de la concentración sérica de APOC3 podría ser un factor predictivo de mortalidad cardiovascular³²⁻³⁴, incluso en la población diabética³⁵.

PNPLA3

La *patatin-like phospholipase domain-containing 3* (PNPLA3) (también conocida como adiponutrina) es un miembro de la familia PNLPA. Son lipasas que participan en la hidrólisis de triglicéridos (por ejemplo, ATGL es PNPLA2). Es expresada en el tejido adiposo y en los hepatocitos (casi el 90% se sitúa en las vacuolas lipídicas), siendo regulada por la insulina a través de LXR y SREBP-1c³⁶. Romeo et al.³⁷ publicaron una variación en PNPLA3 (PNPLA3-148M) que estaba asociada a un incremento de la esteatosis hepática y de la inflamación hepática, pero no a resistencia insulínica. Los pacientes homocigotos para el alelo de riesgo tienen un riesgo dos veces mayor de acumulación de triglicéridos y podrían explicar la diferencia de frecuencia de esteatosis hepática que existe entre distintas razas³⁸. Al igual que con APOC3, es una molécula que está siendo ampliamente investigada y se ha relacionado con el desarrollo de esteatosis y fibrosis en la hepatitis crónica C³⁹, con mayor riesgo de daño hepático en la enfermedad hepática alcohólica⁴⁰ y con mayor fibrosis hepática en individuos con DM2⁴¹. Hasta la fecha no existen estudios que investiguen la relación entre la PNPLA3 y la enfermedad cardiovascular.

Influencia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en la enfermedad cardiovascular

Enfermedad por hígado graso no alcohólico y aterosclerosis subclínica

Estudios recientes demuestran una estrecha relación entre la presencia de NAFLD y la aterosclerosis subclínica (tabla 3). Mohammadi et al.⁴² examinaron el engrosamiento de la capa íntima-media de la arteria carótida y la vasodilatación mediada por flujo en la arteria braquial en 84 pacientes con diagnóstico de NAFLD (mediante ecografía) y 65 sujetos control y concluyeron que las diferencias en los cambios morfológicos y funcionales eran significativas ($p = 0,001$). Los sujetos incluidos en el estudio eran menores de 45 años y no presentaban características propias de síndrome metabólico, por lo que los autores concluyen que la influencia de NAFLD es una variable independiente asociada a la aterosclerosis subclínica en la población de mediana edad sin síndrome metabólico. En otro artículo publicado por el mismo autor se compararon 250 pacientes con diagnóstico de NAFLD (mediante ecografía) con 85 sujetos control aleatorizados según edad y sexo, en relación con el grosor de la capa íntima-media carotídea y la presencia de placas ateroscleróticas en dicha arteria. En este caso sí se trata de individuos con síndrome metabólico y tras el análisis multivariante, la presencia de NAFLD se relacionó con el engrosamiento de la capa íntima-media ($p = 0,001$), independientemente de otros factores de riesgo aterogénicos asociados con el síndrome metabólico⁴³. Se han publicado estudios que miden el impacto de NAFLD en la historia natural de la DM2. Poanta et al. publicaron un estudio de 56 sujetos con DM2 no complicada, a quienes mediante ecografía se clasificaba como esteatosis hepática (38/56;

Tabla 3 Análisis de asociación entre enfermedad por hígado graso no alcohólico, ateromatosis subclínica, episodios cardiovasculares y mortalidad

Estudio	Población	Objetivo	Evaluación NAFLD	Prueba aterosclerosis subclínica	Morbilidad	Mortalidad	Conclusión
Mohammadi et al. (2011)	84 pacientes NAFLD vs. 65 sujetos control	Asociación entre NAFLD y aterosclerosis subclínica	Ecografía abdominal	GIM y VMF	NAFLD y GIM, p = 0,001; NAFLD y VMF, p = 0,001		La NAFLD (sin síndrome metabólico) está asociada a aterosclerosis subclínica
Mohammadi et al. (2011)	250 pacientes NAFLD vs. 85 sujetos control	Asociación entre NAFLD y aterosclerosis subclínica	Ecografía abdominal	GIM	NAFLD y GIM, p = 0,001		La NAFLD (con síndrome metabólico) está asociada a aterosclerosis subclínica
Poanta et al. (2011)	56 pacientes DM2 (67%; 38/56 esteatosis vs. 33%; 18/56 sin esteatosis)	Prevalencia de NAFLD en DM2 y evaluar el estado de la arteria carótida	Ecografía abdominal	GIM	NAFLD y GIM, p = NS		La NAFLD se asocia a mayor número de factores de riesgo cardiovascular, pero no a aterosclerosis subclínica
Agarwal et al. (2011)	124 pacientes DM2 (57%; 71/124 NAFLD vs. 43%; 53/124 sin NAFLD)	Prevalencia de NAFLD en DM2 y correlación con enfermedad coronaria	Ecografía abdominal	GIM	NAFLD y GIM, p = 0,045		La NAFLD se asocia a mayor número de factores de riesgo cardiovascular, así como a aterosclerosis subclínica
McKimmie et al. (2008)	623 pacientes DM2 (30%; 192/623 NAFLD)	Asociación entre NAFLD y aterosclerosis subclínica	Tomografía abdominal	GIM y TC coronaria	NAFLD y GIM, p = NS; NAFLD y TC, p = NS		La NAFLD es un estado inflamatorio y proaterogénico, pero es un epifenómeno respecto a enfermedad cardiovascular
Lazo et al. (2011)	11.371 pacientes (16,4%; 2.089 NAFLD; 3,1%; 426 NASH)	Evaluar las causas de mortalidad (cardiovascular, cáncer, hepática) en una población NAFLD	Ecografía abdominal			Respecto a sujetos sin esteatosis, NAFLD y NASH no se asociaron a mayor mortalidad (p = NS)	La NAFLD no fue relacionada con un incremento de mortalidad cardiovascular, hepática o por cáncer
Bhala et al. (2011)	247 pacientes NAFLD vs. 264 pacientes VHC (todos Child-Pugh A y con fibrosis avanzada/cirrosis)	Evaluar y comparar las causas de morbilidad y mortalidad en ambas cohortes	Biopsia hepática		NAFLD vs. VHC: complicaciones hepáticas (p = 0,03); hepatocarcinoma (p = 0,03); episodios cardiovasculares (p = NS)	NAFLD vs VHC: mortalidad (p=ns)	La NAFLD tiene menos complicaciones hepáticas respecto a la hepatitis C, pero mortalidad similar

Tabla 3 (Continued)

Estudio	Población	Objetivo	Evaluación NAFLD	Prueba aterosclerosis subclínica	Morbilidad	Mortalidad	Conclusión
Wong et al. (2011)	612 pacientes con indicación clínica de coronariografía (58%; 356/612 NAFLD)	Asociación entre NAFLD y enfermedad coronaria, además mortalidad, IAM no mortal y revascularización durante el seguimiento	Ecografía abdominal		NAFLD 84,6% (301/356) vs. no NAFLD 64,1% (164/256) (p < 0,001) (presencia de enfermedad coronaria)	Desenlaces cardiovasculares: NAFLD 10% (30/301) vs. no NAFLD 11% (18/164) (p = NS)	La NAFLD se asocia a presencia de enfermedad coronaria, pero no con morbimortalidad en pacientes con enfermedad coronaria establecida

DM2: diabetes mellitus tipo 2; GIM: grosor de la capa íntima-media de la arteria coronaria; IAM: infarto agudo de miocardio; NAFLD: enfermedad por hígado graso no alcohólico; NASH: esteatohepatitis no alcohólica; VHC: virus de la hepatitis C; VMF: vasodilatación mediada por flujo.

67%) frente a no esteatosis (18/56; 33%). Aquellos que presentaban esteatosis hepática mostraban un índice mayor de factores de riesgo cardiovascular (índice de masa corporal, HTA, concentración de triglicéridos, disminución de c-HDL), pero no un aumento significativo del grosor de la capa íntima-media de la arteria carótida⁴⁴. McKimmie et al.⁴⁵ estudiaron en pacientes diabéticos la relación entre el hígado graso (diagnosticado por TC) y el aumento de grosor de la capa íntima-media de la arteria carótida, llegando a la conclusión de que se trataba más de un epifenómeno que de una verdadera asociación. Sin embargo, Agarwal et al.⁴⁶ evaluaron a 124 individuos con DM2 en tratamiento, de los cuales 71 (57,2%) mostraban NAFLD (mediante ecografía). Aquellos que presentaban NAFLD tuvieron una prevalencia más elevada de factores de riesgo cardiovascular (HTA, índice de masa corporal, obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica) y un engrosamiento en la capa íntima-media arterial respecto a los que no presentaban hígado graso.

Enfermedad por hígado graso no alcohólico y mortalidad cardiovascular

Los estudios acerca de la mortalidad cardiovascular son más escasos y menos clarificadores. Lazo et al. incluyeron a 11.371 pacientes en un estudio para evaluar la mortalidad por causa cardiovascular, hepática o por cáncer. Los pacientes se clasificaron como NAFLD cuando los individuos presentaban esteatosis hepática (mediante ecografía) y normalidad en las transaminasas (n = 2.089; 16,4%); NASH cuando presentaban esteatosis hepática y elevación en las transaminasas (n = 426; 3,1%). No se detectó un aumento de mortalidad relacionada con la presencia de NAFLD o NASH⁴⁷. Bhala et al. compararon 247 pacientes con NAFLD y 264 pacientes con hepatitis C (que no habían recibido tratamiento previamente o no respondedores). Ambas cohortes eran Child-Pugh A y tenían fibrosis avanzada o cirrosis (evaluada mediante biopsia hepática). No se detectaron diferencias en términos de mortalidad global ni de accidentes cardiovasculares entre la cohorte NAFLD y hepatitis C, sin embargo sí hubo una menor tasa de complicaciones hepáticas (incluido hepatocarcinoma) en la cohorte NAFLD⁴⁸. En un estudio reciente publicado por Wong et al.⁴⁹ se incluyeron 612 pacientes con indicación clínica de coronariografía. Los pacientes se clasificaron en NAFLD (n = 356; 58,2%) mediante ecografía alterada o no NAFLD ecografía hepática normal. Se consideró enfermedad coronaria significativa una estenosis superior al 50% en, al menos, una arteria coronaria, lo que se detectó en 456 sujetos (76%). Los pacientes con hígado graso mostraron una prevalencia de enfermedad coronaria significativa del 84,6% (301/356), mientras que esta cifra descendía hasta el 64,1% (164/256) si no mostraban NAFLD (p < 0,001). No obstante, la NAFLD no pudo predecir la mortalidad cardiovascular en estos pacientes con enfermedad coronaria establecida.

Conclusiones

La NAFLD se relaciona estrechamente con la enfermedad cardiovascular, sobre todo con el engrosamiento de la capa íntima-media de la arteria carótida, como manifestación morfoestructural de la presencia de ateromatosis

subclínica. No obstante, estos datos hay que interpretarlos con cierta cautela, ya que existe una gran heterogeneidad en los artículos publicados, por 3 motivos fundamentales: a) el diagnóstico de NAFLD se basa en la mayoría de los estudios en los hallazgos ecográficos (aun a pesar de que su seguridad diagnóstica es muy limitada ya que se trata de una técnica dependiente del explorador y solo permite la detección de esteatosis cuando esta es superior al 33% en la biopsia hepática), asociado o no a la alteración en los valores de las transaminasas, parámetro de seguridad diagnóstica también limitado; b) los criterios diagnósticos de aterosclerosis subclínica también son muy variables, lo que hace que haya que asumir en los diferentes análisis que los resultados patológicos de las distintas pruebas sean equivalentes, y c) no disponemos de estudios con suficiente potencia estadística que permitan confirmar si esta asociación entre NAFLD y episodios cardiovasculares se podría trasladar a la tasa de mortalidad.

En definitiva, esta asociación otorga una nueva dimensión a la práctica clínica diaria. La detección de un sujeto con NAFLD (enfermedad hepática más común en la población) debería alertarnos sobre la existencia de un mayor riesgo cardiovascular y ser más agresivos en la búsqueda de la prevención primaria, para lo cual resulta determinante la realización de pruebas de detección de aterosclerosis subclínica. El manejo correcto de la enfermedad por depósito de grasa no alcohólico, con la aparición de nuevas posibilidades terapéuticas, permitirá modificar la historia natural de la enfermedad tanto hepática como aterosclerótica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

La investigación llevada a cabo para obtener estos resultados ha recibido financiación del Séptimo Programa Marco de la Comunidad Europea (FP7/2007-2013) bajo el acuerdo de subvención n° HEALTH-F2-2009-241762 para el proyecto FLIP.

Bibliografía

- Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:27-38.
- Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in nonalcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia.* 2008;51:1947-53.
- Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology.* 2006;43:682-9.
- Mitra S, Deshmukh A, Sachdeva R, Lu J, Mehta JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy. *Am J Med Sci.* 2011;342:135-42.
- Kim HC, Kim D, Huh KB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2009;204:521-5.
- Bos D, Ikram MA, Elias-Smale SE. Calcification in major vessel beds relates to vascular brain disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:2331-7.
- Akamatsu D, Sato A, Goto H, Watanabe T, Hashimoto M, Shimizu T, et al. Nitroglycerin-mediated vasodilatation of the brachial artery may predict long-term cardiovascular events irrespective of the presence of atherosclerotic disease. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:1266-74.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;25:1105-87.
- Lind L. Circulating Markers of Inflammation and Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2003;169:203-14.
- Amar J, Fauvel J, Drouet L, Ruidavets JB, Perret B, Chamontin B, et al. Interleukin 6 is associated with subclinical atherosclerosis: a link with soluble intercellular adhesion molecule 1. *J Hypertens.* 2006;24:1083-8.
- Haddy N, Sass C, Drosch S. IL-6, TNF-alpha and atherosclerosis risk indicators in a healthy family population: the STANISLAS cohort. *Atherosclerosis.* 2003;170:277-83.
- Targher G, Chonchol M, Miele L, Zoppini G, Pichiri I, Mugge M. Nonalcoholic fatty liver disease as a contributor to hypercoagulation and thrombophilia in the metabolic syndrome. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35:277-87.
- Leonarduzzi G, Gamba P, Gargiulo S, Biasi F, Poli G. Inflammation-related gene expression by lipid oxidation-derived products in the progression of atherosclerosis. *Free Radic Biol Med.* 2012;52:19-34.
- Shamseddeen H, Getty JZ, Hamdallah IN. Epidemiology and economic impact of obesity and type 2 diabetes. *Surg Clin North Am.* 2011;91:1163-72.
- Erbel R, Lehmann N, Möhlenkamp S. Subclinical Coronary Atherosclerosis Predicts Cardiovascular Risk in Different Stages of Hypertension: Result of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Hypertension.* 2012;59:44-53.
- Hsieh PS, Hsieh YJ. Impact of liver diseases on the development of type 2 diabetes mellitus. *World J Gastroenterol.* 2011;17:5240-5.
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology.* 1998;114:842-5.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-9.
- Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1341-50.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346:1221-31.
- Clouston A, Powell E. Nonalcoholic fatty liver disease: Is all the fat bad? *Intern Med J.* 2004;34:187-91.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40:1387-95.
- Tamura S, Shimomura I. Contribution of adipose tissue and de novo lipogenesis to non alcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2005;115:1139-42.
- Frederico MJ, Vitto MF, Cesconetto PA, Engelmann J, De Souza DR, Luz G, et al. Short-term inhibition of SREBP-1c expression reverses diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:1381-8.
- Cohen J, Horton J, Hobbs H. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science.* 2011;232.
- Aubert J, Begriche K, Knockaert L, Robin MA, Fromenty B. Increased expression of cytochrome P450 2E1 in nonalcoholic fatty liver disease: Mechanisms and pathophysiological role. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35:630-7.

27. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*. 2001;121:91-100.
28. Romero-Gómez M. APOC3 polymorphisms and non-alcoholic fatty liver disease: Resolving some doubts and raising others. *J Hepatology*. 2011;55:1184-6.
29. 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.
30. Lee H-Y, Birkenfeld AL, Jornayvaz FR, Jurczak MJ, Kanda S, Popov V, et al. Apolipoprotein CIII overexpressing mice are predisposed to diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance. *Hepatology*. 2011;54:1650-60.
31. Valenti L, Nobili V, Al-Serri A, Rametta R, Leathart JB, Zappa MA, et al. The APOC3 T-455C and C-482T promoter region polymorphisms are not associated with the severity of liver damage independently of PNPLA3 I148M genotype in patients with nonalcoholic fatty liver. *J Hepatol*. 2011;55:1409-14.
32. Olivieri O, Martinelli N, Girelli D. Apolipoprotein C-III predicts cardiovascular mortality in severe coronary artery disease and is associated with an enhanced plasma thrombin generation. *J Thromb Haemost*. 2010;8:463-71.
33. Scheffer PG, Teerlink T, Dekker JM. Increased plasma apolipoprotein C-III concentration independently predicts cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Clin Chem*. 2008;54:1325-30.
34. Mendivil CO, Rimm EB, Furtado J, Chiuve SE, Sacks FM. Low-density lipoproteins containing apolipoprotein C-III and the risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2011;124:2065-72.
35. Abd El-Aziz TA, Mohamed RH, Hashem RM. Association of lipoprotein lipase and apolipoprotein C-III genes polymorphism with acute myocardial infarction in diabetic patients. *Mol Cell Biochem*. 2011;354:141-50.
36. Dubuquoy C, Robichon C, Lasnier F, Langlois C, Dugail I, Foufelle F, et al. Distinct regulation of adiponutrin/PNPLA3 gene expression by the transcription factors ChREBP and SREBP1c in mouse and human hepatocytes. *J Hepatol*. 2011;55:145-53.
37. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008;40:1461-5.
38. Wagenknecht LE, Palmer ND, Bowden DW, Rotter JI, Norris JM, Ziegler J, et al. Association of PNPLA3 with non-alcoholic fatty liver disease in a minority cohort: the Insulin Resistance Atherosclerosis Family Study. *Liver Int*. 2011;31:412-6.
39. Trépo E, Pradat P, Potthoff A, Momozawa Y, Quertinmont E, Gustot T, et al. Impact of patatin-like phospholipase-3 (rs738409 C>G) polymorphism on fibrosis progression and steatosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011;54:60-9.
40. Trépo E, Gustot T, Degré D, Lemmers A, Verset L, Demetter P, et al. Common polymorphism in the PNPLA3/adiponutrin gene confers higher risk of cirrhosis and liver damage in alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2011;55:906-12.
41. Petit JM, Guiu B, Masson D. PNPLA3 polymorphism influences liver fibrosis in unselected patients with type 2 diabetes. *Liver International*. 2011;31:1332-6.
42. Mohammadi A, Habibpour H, Ghasemi-Rad M. Evaluation of carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation in middle-aged patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:661-5.
43. Mohammadi A, Bazazi A, Ghasemi-Rad M. Evaluation of atherosclerotic findings in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Gen Med*. 2011;4:717-22.
44. Poanta L, Albu A, Fodor D. Association between fatty liver disease and carotid atherosclerosis in patients with uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *Med Ultrason*. 2011;13:215-9.
45. McKimmie RL, Daniel KR, Carr JJ, Bowden DW, Freedman BI, Register TC, et al. Hepatic steatosis and subclinical cardiovascular disease in a cohort enriched for type 2 diabetes: the Diabetes Heart Study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:3029-35.
46. Agarwal AK, Jain V, Singla S, Baruah BP, Arya V, Yadav R, et al. Prevalence of Non-Alcoholic fatty liver disease and its correlation with coronary risk factors in patients with type 2 diabetes. *J Assoc Physicians India*. 2011;59:351-4.
47. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343:6891.
48. Bhala N, Angulo P, Poorten D, Lee E, Hui JM, Saracco G, et al. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis or Cirrhosis: An International Collaborative Study. *Hepatology*. 2011;54:1208-16.
49. Wong V, Wong G, Yip GW, Lo AO, Limquiaco J, Chu WC, et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2011;60:1721-7.