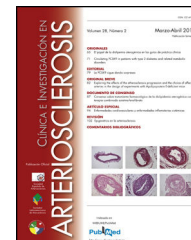




CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



REVISIÓN

Enfermedad del hígado graso no alcohólico, asociación con la enfermedad cardiovascular y tratamiento (I). Enfermedad del hígado graso no alcohólico y su asociación con la enfermedad cardiovascular



Ángel Brea^{a,*}, Xavier Pintó^b, Juan F. Ascaso^c, Mariano Blasco^d, Ángel Díaz^e, Pedro González-Santos^f, Antonio Hernández Mijares^g, Teresa Mantilla^h, Jesús Millánⁱ y Juan Pedro-Botet^j, en nombre del Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. Sociedad Española de Arteriosclerosis

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

^b Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, Idibell. CiberObn, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^c Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico, Valencia, España

^d Atención Primaria, Área Sanitaria de Delicias, Zaragoza, España

^e Centro de Salud de Bembibre, Bembibre, León, España

^f Departamento de Medicina, Universidad de Málaga

^g Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. Peset, Universitat de València, Valencia, España

^h Atención Primaria, Centro de Salud de Prosperidad, Madrid, España

ⁱ Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España

^j Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 24 de junio de 2016; aceptado el 29 de junio de 2016

Disponible en Internet el 28 de septiembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Enfermedad del hígado graso no alcohólica;
Esteatohepatitis no alcohólica;

Resumen La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) comprende una serie de lesiones hepáticas histológicamente similares a las inducidas por el alcohol, en personas con un consumo del mismo muy escaso o nulo. La importancia de la EHGNA radica en su alta prevalencia en el mundo occidental y, desde el punto de vista hepático, en su progresiva evolución desde esteatosis a esteatohepatitis, cirrosis y cáncer de hígado. Durante la última década se ha observado que la EHGNA da lugar a un incremento del riesgo cardiovascular con aceleración

* Autor para correspondencia.

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

Riesgo
cardiovascular;
Enfermedades
cardiovasculares;
Arteriosclerosis;
Tratamiento

KEYWORDS

Non-alcoholic fatty
liver disease;
Non-alcoholic
steatohepatitis;
Cardiovascular risk;
Cardiovascular
diseases;
Atherosclerosis;
Treatment

45pc de la arteriosclerosis y de los eventos a ella vinculados, principal causa de su morbimortalidad. Esta revisión actualizada a enero de 2016 consta de dos partes, analizando en esta primera parte la asociación de la EHNA con la enfermedad cardiovascular.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Nonalcoholic fatty liver disease, association with cardiovascular disease and treatment. (I). Nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease

Abstract Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) comprises a series of histologically lesions similar to those induced by alcohol consumption in people with very little or no liver damage. The importance of NAFLD is its high prevalence in the Western world and, from the point of view of the liver, in its gradual progression from steatosis to steatohepatitis, cirrhosis, and liver cancer. During the last decade it has been observed that NAFLD leads to an increased cardiovascular risk with acceleration of arteriosclerosis and events related to it, being the main cause of its morbidity and mortality. This review, updated to January 2016, consists of two parts, with the first part analysing the association of NAFLD with cardiovascular disease.

© 2016 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHNA) abarca una serie de lesiones histológicas similares a las inducidas por el abuso de bebidas alcohólicas en ausencia de su consumo, o siendo este de una magnitud inferior a los 30-40 mg/día para los varones, y menor de 20 mg/día para las mujeres. La esteatosis simple se define como un depósito de triglicéridos en los hepatocitos superior al 5% del peso celular, aunque desde el punto de vista práctico se emplea este diagnóstico si más del 5% de los hepatocitos contienen grasa típicamente macrovesicular¹. Si la enfermedad progresa, se incluyen en su espectro histológico fenómenos de balonización y necrosis de los hepatocitos, así como infiltración por células inflamatorias y fibrosis del tejido hepático, dando lugar a la denominada esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Mientras que solo un pequeño porcentaje de las esteatosis simple evolucionan hacia formas más avanzadas de mayor gravedad, los pacientes afectados de EHNA experimentan una tasa de conversión en cirrosis del 25-30% en 4 años². A su vez, entre un 7-15% de los afectados de EHNA o de cirrosis desarrollan un hepatocarcinoma^{3,4}.

A esta evidencia actual, que destierra la vieja idea de que la esteatosis hepática es una enfermedad inocua, se suman, en la última década, múltiples pruebas de que la EHNA se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), que constituye su principal causa de mortalidad (tabla 1). Se estima que la EHNA tiene en Europa una prevalencia del 2-44%, según la población^{5,6} y en España del 26%⁷. Dada su asociación con el exceso de peso y el síndrome metabólico, problemas crecientes que han alcanzado una dimensión epidémica en el mundo, es previsible que la

EHNA constituya en un futuro no muy lejano un problema prioritario de salud pública. En esta revisión se profundizará en la relación de la EHNA con la ECV.

Enfermedad del hígado graso no alcohólico y marcadores de la arteriosclerosis

Los marcadores subrogados de la arteriosclerosis, reflejan el daño arterial y la posibilidad de desarrollar un evento cardiovascular sintomático. Repasaremos a continuación la influencia de la EHNA en dichos marcadores.

Ecografía carotídea

La EHNA se asocia a un incremento precoz del grosor intimo-medial (GIM) carotídeo y una mayor prevalencia de placas, tal y como fue inicialmente demostrado por nuestro grupo en pacientes de ambos sexos⁸. Otros estudios de cohortes, así como poblacionales, han ratificado estos hallazgos⁹⁻¹². En un metaanálisis de todos ellos se encontró que la EHNA se relaciona con un aumento del 51-144% en el GIM carotídeo y que multiplica por 2-3 la presencia de placas de ateroma¹³. Se concluye que a todos los pacientes con EHNA se les debe evaluar con ecografía carotídea¹³. Otro metaanálisis confirma que la EHNA diagnosticada con ecografía se asocia a un incremento de más de 2,8 veces en la presencia de placas carotídeas, y de 4,41 veces si el diagnóstico es mediante biopsia⁶.

La severidad de la lesión histológica se correlaciona con el incremento del GIM, lo que concuerda con el hecho de que los pacientes con EHNA tienen mayor riesgo cardiovascular (RCV) que aquellos con esteatosis simple¹⁰. De hecho

Tabla 1 La EHGNA se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular**Mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular**

Factores lipídicos: ↑ triglicéridos, ↓ colesterol HDL, ↑ LDL oxidadas
 Factores inflamatorios: ↑ proteína C reactiva ultrasensible, ↑ IL6
 Factores protombóticos: ↑ PAI-1, ↑ FVIII, ↓ proteína C
 Metabolismo hidrocarbonado: intolerancia hidrocarbonada, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, resistencia insulínica
 Hipertensión arterial
 Obesidad total y visceral

Mayor presencia de marcadores de la arteriosclerosis

Aumento del grosor íntima-media carotídeo y mayor prevalencia de placas de ateroma carotíneas
 Disfunción del endotelio arterial
 Incremento de la rigidez arterial y aumento de la velocidad de la onda del pulso
 Mayor prevalencia y severidad de la aterosclerosis coronaria, y aumento del calcio coronario

Aumento de la disfunción cardíaca

Alteraciones en el metabolismo cardíaco
 Disfunción ventricular izquierda diastólica
 Disminución del flujo de reserva coronario
 Esclerosis valvular aórtica
 Calcificaciones valvulares cardíacas
 Mayor incidencia de fibrilación auricular
 Prolongación del intervalo QT

Mayor incidencia y prevalencia de la enfermedad cardiovascular mortal y no mortal

Infarto de miocardio
 Ictus
 Arteriopatía de las extremidades inferiores
 Insuficiencia cardíaca

en la fibrosis hepática el GIM es mucho mayor¹⁴. Fracanzani et al., evaluaron los factores de riesgo que afectan a la progresión del GIM en pacientes con EHGNA y la incidencia de ECV tras más de 10 años de seguimiento. En ese periodo, el GIM de los pacientes con hígado graso fue mayor que el de los controles y la progresión de las placas más rápida. Aconteció un mayor número de episodios cardiovasculares en los pacientes con esteatosis que en la población de control y en el análisis multivariante la presencia de placas y de esteatosis fueron los principales predictores. El grado de esteatosis y los niveles de la alanin-aminotransferasa (ALT) o de la γ glutamiltanspeptidasa (GGT) fueron más elevados en los pacientes que sufrieron algún episodio cardiovascular. Para los autores, estos resultados confirman que la EHGNA debe ser incluida entre los FRCV y que el GIM es útil para predecir futuros episodios. También señalan la necesidad de una evaluación de los pacientes para diagnosticar precozmente la EHGNA y la posibilidad de un daño cardiovascular¹⁵.

Cerrando el postulado, un subestudio prespecificado del *Welcome*¹⁶ ha sido el primero en demostrar que cuando la EHGNA mejora, también lo hace el GIM. Este ensayo, que usó una mezcla de ácidos grasos ω 3 (eicosapentanoico

y docosahexanoico [DHA]) a dosis de 4 g al día durante 18 meses, demostró que la mejora de la gravedad del EHGNA –expresada por la disminución del porcentaje de grasa hepática, evaluado por resonancia nuclear magnética espectroscópica, y por la necroinflamación, evaluada por la citokeratina-18(CK-18)– se asoció con un enlentecimiento de la progresión del GIM. La ingesta de ω 3 no influyó en los cambios del GIM. En el análisis multivariante, la pérdida de peso y el incremento de DHA en los tejidos se asociaron con la disminución de la grasa hepática, pero no con las variaciones en la CK-18.

Angiografía coronaria

Se ha observado mediante angiografía coronaria una mayor prevalencia y severidad de las lesiones coronarias en pacientes con esteatosis hepática tras ajustar por otros factores de confusión¹⁷⁻¹⁹. De igual forma, mediante angiotomografía computarizada se ha comprobado cómo la EHGNA se asocia a un incremento de más de tres veces de la prevalencia de cardiopatía isquémica⁶. Además, incrementa la severidad del depósito coronario de calcio evaluado por angiografía (CAC), estando asociada a puntuaciones del CAC mayores de 100, con independencia de otros FRCV, incluyendo la adiposidad visceral²⁰. Por otra parte, existe una fuerte asociación entre la EHGNA y la presencia de placas vulnerables que aumentan el riesgo de episodios cardiovasculares graves²¹⁻²³.

Otros marcadores: disfunción endotelial y velocidad de pulso

Se ha comprobado que los pacientes con EHGNA tienen disfunción endotelial –evaluada tanto por vasodilatación mediada por el flujo de la arteria braquial, como por presencia de moléculas de adhesión– que no depende de la obesidad, ni de la presencia del síndrome metabólico (SM), o de cualquiera de sus componentes^{24,25}. Los pacientes con EHGNA presentan también una velocidad del pulso aumentada^{26,27}. Una reciente y amplia revisión sistemática confirma la asociación de la EHGNA con todos los marcadores de arteriosclerosis subclínica: dieciséis estudios lo hacen con el engrosamiento del GIM carotídeo, siete con el CAC, siete con la disfunción endotelial, y seis con la rigidez arterial. Los estudios mostraron aumentos significativos del GIM carotídeo entre los pacientes con EHGNA en comparación con los controles. Estos fueron independientes de los FRCV tradicionales y de los componentes del SM. La asociación fue similar en los estudios del CAC, en los cuales la presencia de EHGNA se asoció con la gravedad de las calcificaciones. La disfunción endotelial y la rigidez arterial mostraron una importante relación con la EHGNA de forma independiente, aunque en dos estudios limitados a poblaciones diabéticas no fueron significativas. Los autores concluyen que existe una evidencia suficiente para apoyar la asociación de la EHGNA con la aterosclerosis subclínica, con independencia de los factores de riesgo tradicionales y del SM. Sin embargo, creen en la necesidad de realizar estudios longitudinales para revisar esta asociación en todas las etnias y determinar su causalidad²⁸.

Disfunción cardíaca

Otras técnicas de detección del RCV en personas asintomáticas como las alteraciones del metabolismo miocárdico del ATP, medido por resonancia magnética cardíaca con espectroscopia, han mostrado una mayor prevalencia de anomalías en la EHGNA^{29,30}.

Los pacientes con EHGNA también muestran signos de disfunción ventricular izquierda diastólica precoz, medidas por ecocardiografía con Doppler, existiendo una correlación positiva entre esta disfunción y la severidad histológica³¹.

La presencia de la EHGNA se asocia, independientemente de otros factores, a una reducción de la reserva de flujo coronario medido por ecocardiografía, que está especialmente disminuida si existe fibrosis³².

Otras alteraciones cardíacas: esclerosis aórtica en la EHGNA, fibrilación auricular y prolongación del espacio QT.

La degeneración esclerótica valvular, especialmente de la válvula aórtica, está asociada a los mismos FRCV que ocasionan las lesiones arterioscleróticas coronarias³³. La EHGNA se asocia significativamente a la esclerosis aórtica independientemente de otros FRCV, existiendo una proporcionalidad de afectación según su severidad ecográfica³⁴. Por otra parte, en los pacientes con diabetes tipo 2, la esteatosis hepática es un predictor independiente de calcificación de las válvulas mitral y aórtica que a su vez pronostican un mayor riesgo de episodios cardiovasculares³⁵.

La fibrilación auricular también parece relacionarse con la EHGNA. Tanto los estudios de cohortes que han utilizado las enzimas hepáticas como marcadores de EHGNA, como los que han empleado la ecografía para su diagnóstico, han demostrado que la presencia en los pacientes de una esteatosis hepática, comparados con personas sin hígado graso, se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de nuevo inicio^{36,37}, mayor prevalencia persistente o permanente³⁸, y una mayor propensión a desarrollar fibrilación auricular en seguimientos de más de 10 años³⁹. Esta asociación EHGNA y riesgo de FA sigue siendo significativa tras ajustar por los múltiples factores de riesgo arritmogénicos^{38,39}. También parece que existe una asociación entre el grado de severidad ecográfica de la EHGNA y la prolongación del espacio QT en pacientes diabéticos, independientemente de otros factores confundentes^{38,39}.

Enfermedad del hígado graso no alcohólico e incremento de la prevalencia de ECV

Diversos estudios han demostrado que los pacientes diagnosticados de EHGNA tienen una mayor prevalencia de coronariopatía que la población general. El análisis de una cohorte taiwanesa reveló que en presencia de una ecografía compatible con esteatosis hepática la prevalencia de cardiopatía isquémica era más alta, y que esta relación era independiente de la obesidad y otros factores pronóstico⁴⁰. Wong et al., en Hong-Kong, encontraron mediante angiografía coronaria que las personas con hígado graso no alcohólico diagnosticados por ultrasonografía tienen mayor riesgo de coronariopatía que quien no padece esteatosis⁴¹. Resultados similares aparecen en una serie italiana con pacientes diabéticos⁴². También se ha comprobado que en los pacientes con EHGNA y diabetes tipo 2 existe una mayor

prevalencia que en los controles no solo de coronariopatía, sino también de enfermedad cerebrovascular y de arteriopatía periférica, todo ello con independencia del SM y de sus componentes^{43,44}. En los pacientes con diabetes tipo 1 también se ha visto que la presencia de esteatosis ecográfica se relaciona con un incremento de 8 veces en la prevalencia de ECV, definida como un compuesto de cardiopatía isquémica diagnosticada por el electrocardiograma y la historia clínica, los hallazgos de una ecografía carotídea patológica, o la presencia de arteriopatía periférica detectada por ultrasonografía con *doppler* de los miembros inferiores. La asociación es, de nuevo, independiente de los FRCV clásicos, de los componentes del SM y de los tratamientos concomitantes⁴⁵. En una serie autopsica infantil, los niños que padecían hígado graso doblaban la frecuencia de presentación de lesiones coronarias⁴⁶. Un metaanálisis de cuatro estudios con coronariografía encuentra que al 80% de los pacientes con EHGNA, frente a un 60% en los controles, se les detecta una enfermedad coronaria, definida como la presencia de placas que producen una estenosis igual o superior al 50%⁶.

En una revisión que incluyó a 3.014 participantes del *Framingham Heart Study*, la esteatosis determinada por ecografía se asoció significativamente a la presencia de CAC, mientras que estuvo cerca de la significación ($p = 0,07$) su asociación con la ECV, definida por el objetivo compuesto de infarto de miocardio previo fatal, ictus isquémico transitorio/establecido, insuficiencia cardíaca o enfermedad arterial periférica⁴⁷.

Enfermedad del hígado graso no alcohólico e incremento de la incidencia de ECV

Múltiples estudios muestran una superior incidencia de morbilidad cardiovascular en pacientes con EHGNA que en quienes no la padecen, con independencia del método empleado para el diagnóstico de la misma.

Aumento de enzimas hepáticas e incidencia de ECV

En estudios en los que se ha analizado el aumento de la ALT o de la GGT, como marcadores vicarios de la EHGNA, y que han seguido extensas poblaciones durante períodos entre 10 y 19 años, se ha observado que los pacientes con enzimas hepáticas elevadas presentan, con respecto a los que tienen niveles normales, un incremento tanto de la ECV como de la mortalidad debida a ella, siendo dicha relación la mayoría de las veces independiente de otros factores tradicionales, incluidos la edad o el peso⁴⁸⁻⁵⁵. Así mismo, se demostró en un metaanálisis que el aumento de la GGT en no bebedores aumentaba linealmente el riesgo de cardiopatía isquémica o de accidente cerebrovascular^{56,57}. Sin embargo, no siempre se ha evidenciado que la elevación de las enzimas hepáticas se asocia a un mayor RCV. Así a partir de los datos del estudio FIELD, Williams et al.⁵⁸, describen en su población, que los niveles más bajos de ALT predicen un mayor riesgo de un episodio cardiovascular, y como tal, podrían ser un marcador de la fragilidad sistémica o hepática en pacientes con diabetes tipo 2, en lugar de representar un hígado saludable y la ausencia de EHGNA. Por cada disminución de la ALT en una desviación estándar $-13,2 \text{ U/L}$ se observó un incremento del 7% en el RCV.

Enfermedad del hígado graso no alcohólico diagnosticada por ecografía o biopsia e incidencia de ECV

En los estudios en que se definió la presencia de EHGNA mediante ecografía hepática, con un tiempo de seguimiento entre 5 y 12 años, se observó una mayor incidencia de ECV, llegando a multiplicarse por cinco el porcentaje de episodios registrados⁵⁹⁻⁶².

La biopsia hepática es el procedimiento de mayor precisión en el diagnóstico de la EHGNA. Pues bien, todas las series que emplean este procedimiento^{3,63-68} –menos una⁶⁹– encuentran en estos pacientes, tras un plazo de observación entre 7,6 y 18 años, una disminución de la supervivencia, cuya principal causa fue la mayor incidencia y mortalidad por episodios cardiovasculares. Entre las anteriores publicaciones, los estudios basados en cohortes poblacionales⁶⁴⁻⁶⁶ permiten definir la relevancia de la morbimortalidad de causa arteriosclerótica como un constituyente que acorta la esperanza de vida en aquellos que padecen esta enfermedad, incluso en los pacientes diabéticos³. Un metaanálisis² confirma que la EHGNA diagnosticada por ecografía o biopsia hepática, se asocia a un riesgo de mortalidad por cualquier causa 1,57 superior al de la población general. Este riesgo incluye principalmente la ECV, que con una incidencia 2,05 veces superior, multiplica por 2,16 el riesgo de morir por esta causa. Los sujetos más propensos a fallecer por ECV son aquellos comprendidos entre los 45 y los 55 años, donde su probabilidad de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa es 8,15 y 4,4 veces mayor, respectivamente. En contraposición con otros estudios, en este metaanálisis la mortalidad cardiovascular no difiere significativamente entre la esteatosis simple y la EHNA. Sin embargo, es clara la relación fisiopatológica de la EHGNA con la mortalidad cardiovascular cuando se comparan pacientes con cirrosis secundaria a EHNA con otros cirróticos debido a infección por el virus de la hepatitis C. Aunque ambos tienen similar mortalidad hepática, la mortalidad cardiovascular a 10 años es de un 28% en los primeros, mientras que en los segundos no llega a un 2%³. En otro metaanálisis más reciente se confirma la relación de la EHGNA con el riesgo de episodios cardiovasculares, ya que en él la EHGNA multiplica por 1,5 dicho riesgo con independencia de los tratamientos concomitantes y del SM y sus componentes⁷⁰. En los pacientes con alto grado de fibrosis, identificada por métodos de puntuación (*NAFLD fibrosis score*, *Fibrosis-4 score*) la probabilidad de ECV se multiplica por tres, y hasta por 5 si además desarrollan una diabetes tipo 2^{71,72}.

En el 2015 hay registrados alrededor de 20 estudios retrospectivos o prospectivos que han analizado la relación entre EHGNA y el riesgo de futuros episodios cardiovasculares⁷³. La mayoría de estos estudios mostró que la EHGNA se asocia con un aumento de la mortalidad y la morbilidad por ECV, de forma independiente a los FRCV tradicionales y del SM. En dichos estudios se observa que la mortalidad total y cardiovascular está incrementada, siendo el estadio de fibrosis el principal predictor⁷⁴. Sin embargo, no todos los estudios coinciden con lo hasta aquí referido. En la encuesta estadounidense de salud *National Health and Nutrition Examination Survey* III, tras un seguimiento a una cohorte entre 14 y 17 años, o no encuentra asociación entre EHGNA y ECV⁷⁵, o si aquella se asocia al riesgo de presentar

una enfermedad cardiovascular de forma independiente, no se encontró un aumento de la mortalidad cardiovascular, que solo se observa en los casos avanzados con fibrosis⁷⁶.

Enfermedad del hígado graso no alcohólico y cálculo del riesgo cardiovascular

La cuantificación del RCV de los pacientes con EHGNA sigue siendo un desafío. Las tablas o fórmulas tradicionales para su cálculo fueron diseñadas para evaluarlo en individuos de la población general y, por tanto, pueden subestimarlos en los pacientes con EHGNA dado que ni la resistencia a la insulina, ni los estados hipertriglicéridémicos, ni la inflamación subclínica, presentes en esta hepatopatía, fueron tenidos en cuenta en las fórmulas del RCV. No obstante, un estudio longitudinal reciente ha validado en pacientes con EHGNA la fórmula de Framingham como un predictor de RCV con una precisión adecuada en esta población, propugnando su uso para estratificar el riesgo y guiar el tratamiento de los factores modificables, incluyendo la dislipidemia⁷⁷. Sin embargo, la ausencia de contraste de sus resultados con una población control sin EHGNA limita el potencial uso sistemático de la escala de Framingham para valorar el RCV en esta hepatopatía⁷⁸. Quizá el QRISK2 pudiera predecir el riesgo algo mejor en los pacientes esteatósicos ya que incorpora entre sus variables la obesidad y la diabetes⁷⁹.

Para su aplicabilidad universal, estos sistemas de predicción deberían ser validados en el futuro en grandes estudios prospectivos de cohortes de pacientes con EHGNA⁸⁰.

Utilizando las tablas SCORE, nuestro grupo demostró hace tiempo que la mayor parte de los pacientes con EHGNA suelen alcanzar las categorías de RCV alto o moderado⁸¹, lo que ha sido corroborado por series mayores y más recientes⁸²⁻⁸⁴. En estas valoraciones el riesgo también se incrementa con la severidad de la histología hepática⁸².

Conclusión

En esta revisión actualizada se ha examinado la evidencia aportada por los estudios que evalúan la asociación de la EHGNA con el RCV y con las alteraciones cardíacas estructurales o funcionales. Las pruebas permiten afirmar que existe una clara asociación entre el hígado graso y la ECV, que se traduce en un incremento de la morbimortalidad cardiovascular o total. La causalidad de este fenómeno aún no está del todo dilucidada, requiriéndose su comprobación mediante amplios ensayos prospectivos controlados y estudios de intervención. Para la práctica clínica, el hecho de reconocer a la EHGNA como un desencadenante o un amplificador del RCV, debería impulsar al médico, ante la detección casual de una esteatosis hepática en un examen ecográfico convencional, a indagar sobre la probable coexistencia de FRCV subyacentes. El control de dichos factores puede prevenir la eventualidad de una ECV incidente, sin que ello conlleve el dejar de controlar el posible avance de la enfermedad hepática^{8,85,86}.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology*. 2003;37:1202–19.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive test for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43:617–49.
- 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.
- Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2002;123:134–40.
- Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013;58:593–608.
- Ampuero J, Gallego-Durán R, Romero-Gómez M. Association of NAFLD with subclinical atherosclerosis and coronary-artery disease: Meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107:10–6.
- Caballería L, Pera G, Auladell MA, Torán P, Muñoz L, Miranda D, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:24–32.
- 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.
- Volzke H, Robinson DM, Kleine V, Deutscher R, Hoffmann W, Ludemann J, et al. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastroenterol*. 2005;11:1848–53.
- 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 nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care*. 2006;29:1325–30.
- Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Zoppini G, Falezza G. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men: role of visceral fat accumulation. *Diabetes Care*. 2004;27:2498–500.
- Fracanzani AL, Burdick L, Raselli S, Pedotti P, Grigore L, Santorelli G, et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Med*. 2008;121:72–8.
- Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol*. 2008;49:600–7.
- Chen Y, Xu M, Wang T, Sun J, Sun W, Xu B, et al. Advanced fibrosis associates with atherosclerosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 2015;241:145–50.
- Fracanzani AL, Tiraboschi S, Pisano G, Consonni D, Baragetti A, Bertelli C, et al. Progression of carotid vascular damage and cardiovascular events in non-alcoholic fatty liver disease patients compared to the general population during 10 years of follow-up. *Atherosclerosis*. 2016;246:208–13.
- Bhatia L, Scorletti E, Curzen N, Clough GF, Calder PC, Byrne CD. Improvement in non-alcoholic fatty liver disease severity is associated with a reduction in carotid intima-media thickness progression. *Atherosclerosis*. 2015;246:13–20.
- Arsan U, Türkoğlu S, Balcioglu S, Tavit Y, Karakan T, Cengel A. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2007;18:433–6.
- Assy N, Djibre A, Farah R, Grosovski M, Marmor A. Presence of coronary plaques in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology*. 2010;254:393–400.
- Chen CH, Nien CK, Yang CC, Yeh YH. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery calcification. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1752–60.
- Chhabra R, O'Keefe JH, Patil H, O'Keefe E, Thompson RC, Ansari S, et al. Association of coronary artery calcification with hepatic steatosis in asymptomatic individuals. *Mayo Clin Proc*. 2013;88:1259–65.
- Akabame S, Hamaguchi M, Tomiyasu K, Tanaka M, Kobayashi-Takenaka Y, Nakano K, et al. Evaluation of vulnerable coronary plaques and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by 64-detector multislice computed tomography (MSCT). *Circ J*. 2008;72:618–25.
- Osawa K, Miyoshi T, Yamauchi K, Koyama Y, Nakamura K, Sato S, et al. Nonalcoholic hepatic steatosis is a strong predictor of high-risk coronary-artery plaques as determined by multidetector CT. *PLoS One*. 2015;10:e0131138.
- Puchner SB, Lu MT, Mayrhofer T, Liu T, Pursnani A, Ghoshhajra BB, et al. High-risk coronary plaque at coronary CT angiography is associated with nonalcoholic fatty liver disease, independent of coronary plaque and stenosis burden: results from the ROMICAT II trial. *Radiology*. 2015;274:693–701.
- Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, Bugianesi E, Magalotti D, Vanni E, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;42:473–80.
- Musso G, Gambino R, Bo S, Uberti B, Biroli G, Pagano G, et al. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2008;31:562–8.
- Salvi P, Ruffini R, Agnoletti D, Magnani E, Pagliarini G, Comandini G, et al. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: the Cardio-GOOSE study. *J Hypertens*. 2010;28:1699–707.
- Vlachopoulos C, Manesis E, Baou K, Papatheodoridis G, Koskinas J, Tiniakos D, et al. Increased arterial stiffness and impaired endothelial function in nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Am J Hypertens*. 2010;23:1183–9.
- Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013;230:258–67.
- Goland S, Shimon S, Zornitzki T, Knobler H, Azoulay O, Lutaty G, et al. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:949–55.
- Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Ntali G, et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology*. 2008;47:51–8.
- Bonapace S, Perseghin G, Molon G, Canali G, Bertolini L, Zoppini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:389–95.
- Yilmaz Y, Kurt R, Yonal O, Polat N, Celikel CA, Gurdal A, et al. Coronary flow reserve is impaired in patients with nonalcoholic

- fatty liver disease: association with liver fibrosis. *Atherosclerosis*. 2010;211:182–6.
33. Pohle K, Otte M, Mäffert R, Ropers D, Schmid M, Daniel WG, et al. Association of cardiovascular risk factors to aortic valve calcification as quantified by electron beam computed tomography. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:1242–6.
 34. Bonapace S, Valbusa F, Bertolini L, Pichiri I, Mantovani A, Rossi A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with aortic valve sclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2014;9:e88371.
 35. Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, Bonapace S, Lipari P, Valbusa F, et al. Heart valve calcification in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2015;64:879–87.
 36. Sinner MF, Wang N, Fox CS, Fontes JD, Rienstra M, Magnani JW, et al. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of new-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111:219–24.
 37. Alonso A, Misialek JR, Amiin MA, Hoogeveen RC, Chen LY, Agarwal SK, et al. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities cohort. *Heart*. 2014;100:1511–6.
 38. Targher G, Mantovani A, Pichiri I, Rigolon R, Dauriz M, Zoppini G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2013;125:301–9.
 39. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, Bertolini L, Zenari L, Rodella S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8:e57183.
 40. Lin YC, Lo HM, Chen JD. Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11:4838–42.
 41. Wong VW, Wong GL, Yip GW, Lo AO, Limquiao J, Chu WC, et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2011;60:1721–7.
 42. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30:1212–8.
 43. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Tessari R, et al. Increased prevalence of cardiovascular disease in Type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med*. 2006;23:403–9.
 44. Lu H, Zeng L, Liang B, Shu X, Xie D. High prevalence of coronary heart disease in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Med Res*. 2009;40:571–5.
 45. Targher G, Pichiri I, Zoppini G, Trombetta M, Bonora E. Increased prevalence of cardiovascular disease in Type 1 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Endocrinol Invest*. 2012;35:535–40.
 46. Schwimmer JBDR, Behling C, Lavine JE. Fatty liver as a determinant of atherosclerosis. *Hepatology*. 2005;42:610A [Abstract].
 47. Mellinger JL, Pencina KM, Massaro JM, Hoffmann U, Seshadri S, Fox CS, et al. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. *J Hepatol*. 2015;63:470–6.
 48. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol*. 1995;142:699–708.
 49. Ruttman E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H, et al. 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.
 50. Lee DH, Silventoinen K, Hu G, Jacobs DR, Jousilahti P, Sundvall J, et al. Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28,838 middle-aged men and women. *Eur Heart J*. 2006;27:2170–6.
 51. 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;191:391–6.
 52. Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS, et al. Gamma glutamyl transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:127–33.
 53. Dunn W, Xu R, Wingard DL, Rogers C, Angulo P, Younossi ZM, et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2263–71.
 54. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;49:608–12.
 55. Strasak AM, Kelleher CC, Klenk J, Brant LJ, Ruttman E, Rapp K, et al. Longitudinal change in serum gamma-glutamyltransferase and cardiovascular disease mortality: a prospective population-based study in 76,113 Austrian adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1857–65.
 56. Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Smith GD, Lawlor DA. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2729–35.
 57. Wannamethee SG, Lennon L, Shaper AG. The value of gamma-glutamyltransferase in cardiovascular risk prediction in men without diagnosed cardiovascular disease or diabetes. *Atherosclerosis*. 2008;201:168–75.
 58. Williams KH, Sullivan DR, Veillard AS, O'Brien R, George J, Jenkins AJ, et al. Low alanine aminotransferase levels and higher number of cardiovascular events in people with Type 2 diabetes: analysis of the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabet Med*. 2015.
 59. Jepsen P, Vilstrup H, Mellemkjaer L, Thulstrup AM, Olsen JH, Baron JA, et al. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver—a registry-based cohort study. *Hepatogastroenterology*. 2003;50:2101–4.
 60. Targher G, Bertolini L, Poli F, Rodella S, Scala L, Tessari R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2005;54:3541–6.
 61. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Lippi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30:2119–21.
 62. 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.
 63. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313–21.
 64. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology*. 1995;22:1714–9.
 65. 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.
 66. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:113–21.

67. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006;44:865–73.
68. Adams LA, Harmsen S, St Sauver JL, Charatcharoenwithaya P, Enders FB, Therneau T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1567–73.
69. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sørensen TI, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut*. 2004;53:750–5.
70. Lu H, Liu H, Hu F, Zou L, Luo S, Sun L. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:124958.
71. Takahashi Y, Kurosaki M, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Tsuchiya K, et al. NAFLD fibrosis score and FIB-4 scoring system could identify patients at risk for systemic complications. *Hepatol Res*. 2014.
72. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology*. 2013;57:1357–65.
73. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62 1 Suppl:S47–64.
74. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61:1547–54.
75. 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:d6891.
76. 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.
77. Treeprasertsuk S, Leverage S, Adams LA, Lindor KD, St Sauver J, Angulo P. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2012;32:945–50.
78. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;59:1174–97.
79. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS, Group GD. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g4356.
80. Lonardo A, Ballestri S, Targher G, Loria P. Diagnosis and management of cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9:629–50.
81. Brea AMD, Martin E, Arizti A, Palomo MJ. Cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 2002;3(sup 2):79 [Abstract].
82. 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.
83. 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.
84. Sung KC, Ryan MC, Wilson AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. *Atherosclerosis*. 2009;203:581–6.
85. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2007;191:235–40.
86. Brea A, Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int J Cardiol*. 2013;167:1109–17.