

Asociación baja entre el hígado graso no alcohólico y el riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico

Victor Manuel Pulido Pintor^a, Juan Manuel Ávalos Gómez^a, Carlos Lenin Pliego Reyes^b

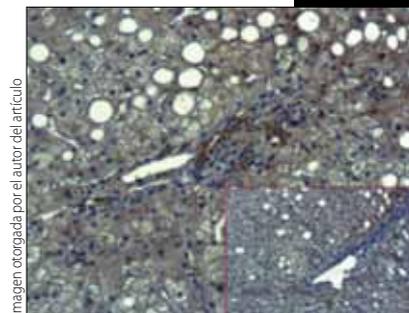


Imagen otorgada por el autor del artículo

Resumen

Introducción: El conjunto de anomalías que conforman el síndrome metabólico (SM) favorece el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, hepáticas y otros procesos degenerativos que frecuentemente tienen un curso subclínico. El hígado graso no alcohólico (HGNA) se caracteriza por la acumulación hepática de lípidos; su presencia es común entre los pacientes con SM y en algunos estudios se ha asociado con el riesgo cardiovascular, por lo que se ha sugerido que tiene un valor como marcador predictivo.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional de diseño transversal analítico y comparativo con la autorización del Comité de Ética Institucional. Se incluyó a pacientes de Medicina Interna de Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, del ISSSTE, con diagnóstico de SM, sin consumo de medicamentos hepatotóxicos e ingesta alcohólica menor a 30 g al día. Después de que firmaron el consentimiento de informado, se obtuvieron los datos clínicos, pruebas de función hepática, perfil de lípidos y ultrasonido hepático, información que permitió evaluar la presencia de HGNA y riesgo

cardiovascular estimado mediante el índice aterogénico y escala de riesgo (*euro-score*).

Resultados: Se estudió a 55 pacientes, media de edad 47.4 ± 11.8 años. La prevalencia de HGNA fue de 36%, de los cuales aproximadamente un tercio mostró riesgo cardiovascular elevado. El HGNA no se asoció significativamente con el riesgo cardiovascular (riesgo relativo [RR] conjunto = 0.5, IC de 95% = 0.23-1.26, p = 0.1; índice aterogénico RR = 0.82, IC de 95% = 0.48-1.41, p = 0.3, y *euro-score* RR = 0.48, IC de 95% = 0.15-1.51, p = 0.1), y tampoco se encontró correlación significativa con otras variables (regresión múltiple con índice de masa corporal, p = 0.44; triglicéridos, p = 0.32).

Conclusión: se encontró una asociación baja entre HGNA y el riesgo cardiovascular, estimado como índice aterogénico y escala clínica; sin embargo, no se descarta la influencia de variables como la edad, el sexo, el índice de masa corporal y la dislipidemia.

Palabras clave: Síndrome metabólico, hígado graso no alcohólico, riesgo cardiovascular.

Low association between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome

Abstract

Introduction: Metabolic syndrome (MS) is a group of abnormalities which favor the development of cardiovascular, hepatic, and degenerative complications; frequently show-

^aMedicina Interna. Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos". ISSSTE. México, DF.

^bMedicina Interna. Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos". ISSSTE. México, DF.

^cCoordinador. Medicina Interna. "Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos". ISSSTE. México, DF.

^dMexican Group for Basic and Clinical Research in Internal Medicine, AC.

ing a subclinical evolution. Non-alcoholic fatty liver (NAFL), featured by hepatic fat accumulation, is a common condition among patients with MS. It has been associated with cardiovascular risk, suggesting a predictive role.

Material and methods: A cross sectional, comparative, observational study was carried out with the approval of the Institutional Ethics Committee. Patients with MS from the Internal Medicine Department, Hospital General Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE, were included. Patients were not consuming hepatotoxic drugs or alcohol intake higher than 30 grams a day. After informed consent was signed, the following studies were obtained: clinical data, liver function tests, lipids profile and hepatic echography. With this information it was possible to determine the presence of NAFL and cardiovascular risk, assessed by the atherogenic index and risk scale (euro-score). Results. Fifty five patients were studied, mean age 47.4 ± 11.8 years old. The prevalence of NAFL was 36%, a third from which showed high cardiovascular risk. NAFL was not significantly associated with cardiovascular risk (whole relative risk [RR]=0.5, IC95%=0.23-1.26, $p=0.1$; atherogenic index RR= .82, CI95%=0.48-1.41, $p=0.3$, and euro-score RR=0.48, IC95%= 0.15-1.51, $p=0.1$) there was neither significant correlation with other variables (multiple regression associated to body mass index, $p=0.44$; triacylglycerides, $p=0.32$).

Conclusion: We found a low association between NAFL and cardiovascular risk, assessed by atherogenic index and clinical scale; nevertheless, the influence of age, sex, body mass index, and dyslipidemia is not ruled out.

Key words: *Metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver, cardiovascular risk.*

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) constituye un conjunto de anomalías metabólicas que incluyen la resistencia a la insulina en distintos grados, anomalía en la glucemia de ayuno, obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial y microalbuminuria. La presencia de alteraciones hepáticas y otros procesos degenerativos^{1,2} contribuyen a un mayor riesgo de desarrollar procesos aterotrombóticos como el infarto agudo al miocardio, isquemia cerebral y muerte por causas vasculares.

Los pacientes con SM, particularmente aquellos con riesgo vascular más elevado, deben considerarse como un grupo especial que merece recibir estrate-

gias de prevención más apropiadas. Sin embargo, la identificación y evaluación del riesgo asociado en esta población es un problema principal, ya que muchas veces las complicaciones cardiovasculares presentan un curso subclínico.

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una condición generalmente benigna, frecuente entre los pacientes con SM, obesos o diabéticos. Se caracteriza por la acumulación de lípidos en las células del hígado y se puede identificar mediante ultrasonografía convencional. Su fisiopatología incluye la resistencia a la insulina como factor principal, pero también se han considerado la obesidad, alteraciones del metabolismo lipídico, estrés oxidativo e inflamación.

Recientemente, el HGNA ha recibido mayor atención debido a que: 1) los pacientes que la presentan muestran una menor esperanza de vida comparada con la población general, debido a una mayor prevalencia de coronariopatías, 2) algunos estudios sugieren que, por sí mismo, el HGNA puede ser un marcador indirecto de riesgo cardiovascular, 3) un porcentaje considerable de pacientes con HGNA desarrollan procesos inflamatorios hepáticos, con presencia de esteatohepatitis no alcohólica y alto riesgo de progresión fibrotica, cirrosis y carcinoma hepatocelular³⁻⁸.

Todo lo anterior resalta la importancia de identificar la presencia de HGNA y estimar su asociación con el riesgo cardiovascular en pacientes con SM. Particularmente en México, esta información resulta de mucha utilidad ya que la prevalencia de SM en población abierta está entre 13.6 y 26.6%⁹.

Entre la población atendida en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", del ISSSTE existen pacientes con SM cuya prevalencia de HGNA o riesgo cardiovascular no se ha estudiado. Los criterios de diagnóstico y evaluación de riesgo utilizados en estudios de referencia pueden ser fuente de variación en la prevalencia de dichas condiciones de riesgo asociadas, por lo que es conveniente estimar la frecuencia de HGNA en nuestra población de pacientes con SM, y evaluar su posible asociación con el riesgo cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Previo autorización del Comité de Ética Institucional, se llevó a cabo el presente estudio observacio-

Tabla 1. Características de los 55 pacientes analizados

Variable ^a	SIN riesgo cardiovascular* N = 34	CON riesgo cardiovascular* N = 22	P
Edad (años)	47.3 ± 11.8	62.6 ± 8.1	< 0.01
Sexo	3/31	9/12	0.008
IMC (kg/m ²)	32.4 ± 4.7	28.7 ± 5.5	< 0.01
Glucemia (mg/dl)**	163.7 ± 67.7	156.1 ± 65.9	0.69
Triglicéridos (mg/dl)**	307.6 ± 178.5	261.1 ± 107.17	0.60
Colesterol (mg/dl)	37.1 ± 9.3	36.6 ± 12.8	0.87
Riesgo aterogénico (si:no)	16/11	16/2	0.06
<i>Euro-score</i> ≥ 0.05 (si:no)	1/33	21/0	< 0.01
HGNA (si/no)	15/19	5/16	1.21

IMC: índice de masa corporal.

*Resultados expresados como media ± desviación estándar.

*El riesgo cardiovascular se determinó por la suma de riesgo aterogénico elevado la *euro-score*.

**se realizó con análisis de Mann-Whitney de acuerdo a la distribución de datos.

nal con diseño transversal analítico y comparativo. Se incluyó a pacientes consecutivos de la consulta y hospitalización de Medicina Interna del hospital con diagnóstico reciente de SM, de acuerdo con los criterios propuestos por la NCEP-ATPIII², sin consumo de medicamentos potencialmente hepatotóxicos e ingesta alcohólica menor a 30 g al día. Se explicó a los pacientes el carácter voluntario de participación y retiro del estudio, y se eliminó a aquellos con información incompleta para el análisis.

Después de que firmaron el consentimiento de informado, se obtuvo una historia clínica completa, muestras sanguíneas para determinar pruebas de función hepática y perfil de lípidos, además de ultrasonido hepático. Se consideró la presencia de HGNA en los casos que mostraban una ecogenicidad hepática aumentada y elevación de aminotransferasas mayor a 2 veces el límite superior. El riesgo cardiovascular se estimó por 2 evaluaciones: el índice aterogénico, considerando riesgo cardiovascular elevado si el colesterol total/HDL era > 4.5 y/o colesterol LDL/HDL > 3, y la escala de riesgo (*euro-score*) considerando un riesgo elevado a partir de un puntaje ≥ a 5¹⁰. La descripción estadística de los resultados se presentó con la media y desviación estándar. El análisis estadístico se realizó mediante prueba de *T* de *student*, *U* de Mann-Whitney y χ^2 de acuerdo con la naturaleza de las variables. Se usó la asociación y correlación de Pearson de variables mediante riesgo relativo y análisis de regresión múltiple, considerando una significancia estadística cuando $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyó a 58 pacientes y se eliminó a 3 por no contar con datos suficientes para el análisis. Finalmente se analizaron 55 pacientes, cuyas características se muestran en el **tabla 1**.

El 36% de los pacientes con SM mostraron evidencia de HGNA. En esta subpoblación, 33% de los pacientes contaban con riesgo cardiovascular conjunto, 58% estimado mediante el índice aterogénico y 20% estimado mediante *euro-score*.

La asociación entre HGNA y el riesgo cardiovascular conjunto presentó un riesgo relativo (RR) de 0.5, IC de 95% = 0.23-1.26, $p = 0.1$; mientras que la asociación entre HGNA con un índice aterogénico elevado fue de RR = 0.82, IC de 95% = 0.48-1.41, $p = 0.3$, y con *euro-score* ≥ 5, fue de RR = 0.48, IC de 95% = 0.15-1.51, $p = 0.1$. De acuerdo al análisis de regresión múltiple, el HGNA se correlacionó principalmente con el IMC ($r = 0.445$) y el nivel de triglicéridos ($r = 0.326$), lo que muestra una correlación poco significativa con el índice aterogénico y la escala *euro-score*.

DISCUSIÓN

Se ha sugerido que el HGNA puede ser un marcador indirecto de riesgo cardiovascular elevado, ya que los pacientes que lo padecen presentan modificaciones anatómicas y funcionales a nivel coronario, así como en el pronóstico clínico cardiovascular^{11,12}. En el Departamento de Medicina Interna se atienden varios pacientes con SM y datos sugerentes de HGNA, cuyo riesgo cardiovascular subclínico es poco evaluable. Por

lo que exploramos, la hipótesis de que la presencia de HGNA confiere mayor riesgo cardiovascular en pacientes con SM.

Al evaluar a pacientes consecutivos, identificados con SM, se encontró que aproximadamente un tercio presentaba HGNA, de manera similar a otros reportes encontrados en la literatura¹³. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes no presentaba riesgo cardiovascular elevado; mientras que más de la mitad de pacientes sin HGNA mostraba riesgo cardiovascular. Tampoco se encontró una asociación significativa entre la presencia de HGNA y el riesgo cardiovascular elevado.

Las posibles explicaciones para estos resultados incluyen: 1) la evaluación del riesgo cardiovascular se realizó mediante 2 métodos distintos, cuya interpretación puede ser poco comparable. Así, se encontró que hasta 58% de pacientes con HGNA mostraban un índice aterogénico elevado, pero sólo 20% mostraban euroscore sugerente de riesgo cardiovascular, 2) los estudios que sugieren que el HGNA refleja riesgo cardiovascular se han realizado en población abierta, diabéticos y pacientes con daño hepático avanzado de distinta etiología; sin embargo, el significado del HGNA dentro un conjunto de riesgos cardiovasculares como el SM no es todavía claro, 3) se debe considerar la posible influencia de variables como la edad, el sexo, el IMC y la dislipidemia sobre el riesgo cardiovascular y la aparición de HGNA en nuestra población, por su posible participación sugerida por el análisis poblacional y el de regresión múltiple, en menor grado.

De acuerdo a los análisis de los datos, se sugiere una interpretación cuidadosa de los resultados y se propone que el conjunto de factores que conforman al SM podría modificar el significado del HGNA como reflejo particular del riesgo cardiovascular, sin embargo, se deben realizar más estudios para esclarecer los hallazgos.

CONCLUSIONES

Aproximadamente un tercio de pacientes con SM presenta HGNA, cuya prevalencia de riesgo cardiovascular determinada a través del riesgo aterogénico y una escala de riesgo cardiovascular no se modifican, o bien, se incrementa discretamente el riesgo aterogénico. No se puede descartar la influencia de variables como la edad, el sexo, el IMC y la dislipidemia sobre la presencia de HGNA y riesgo cardiovascular en la población estudiada. ●

El HGNA es una condición generalmente benigna, que se caracteriza por la acumulación de lípidos en las células del hígado y se puede identificar mediante ultrasonografía convencional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alberti FG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-53.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol. *JAMA.* 2001;285(19):2486-97.
3. Arslan U, Türkoğlu S, Balcioglu S, Tavil Y, Karakan T, Cengel A. Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2007;18(6):433-6.
4. Treeprasertsuk S, Lopez-Jimenez F, Lindor KD. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Coronary Artery Disease. *Dig Dis Sci.* 2010 May 13.
5. Utzschneide KM, Kahn SE. Review: The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4753-61.
6. Angulo P. Non Alcoholic fatty liver disease. *Rev Gastroenterol Mex.* 2005;70 Suppl 3:52-6.
7. Angulo P. Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutr Rev.* 2007;65(6 Pt 2):S57-63.
8. Videla LA, Rodrigo R, Araya J and Poniachik J. Insulin resistance and oxidative stress interdependency in non-alcoholic fatty liver disease. *Trends Mol Med.* 2006;12(12): 555-8.
9. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, Ríos-Torres JM, Franco A, et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res.* 2004;35(1):76-81.
10. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987-1003.
11. 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 Feb 7.
12. 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 Feb 9.
13. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis.* 2010;28(1):155-61.