




Estructura y función ventriculares en la enfermedad de hígado graso no alcohólica

Dra. Gianina Cristiana Moise¹, Dr.C. Ionuț Donoiu² y Dr.C. Ion Rogoveanu³

¹ Doctorando, University of Medicine and Pharmacy. Craiova, Romania.

² Servicio de Cardiología, University of Medicine and Pharmacy. Craiova, Rumanía.

³ Servicio de Gastroenterología, University of Medicine and Pharmacy. Craiova, Rumanía.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 1 de febrero de 2020
Aceptado: 18 de marzo de 2020

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Abreviaturas

EHGNA: enfermedad del hígado graso no alcohólica

RESUMEN

La enfermedad del hígado graso no alcohólica se asocia al síndrome metabólico y a la enfermedad cardiovascular a través de múltiples vías patogénicas, que incluyen la resistencia a la insulina, la alteración del metabolismo lipídico, inflamación y disfunción endotelial. Estos mecanismos conducen a remodelación cardíaca, aterosclerosis y un aumento potencial de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. En esta breve revisión se abordan las relaciones de la enfermedad del hígado graso no alcohólica con el síndrome metabólico y su impacto en las pruebas de imagen y en los marcadores bioquímicos de función ventricular.

Palabras clave: Enfermedad del hígado graso no alcohólica, Esteatosis hepática, Función cardíaca, Ecocardiografía

Ventricular structure and function in non-alcoholic fatty liver disease

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease is associated with metabolic syndrome and cardiovascular disease through multiple pathogenic pathways including insulin resistance, altered lipid metabolism, inflammation and endothelial dysfunction. These mechanisms lead to cardiac remodeling, atherosclerosis, and potentially increased cardiovascular morbidity and mortality. In this short review we address the relationships of non-alcoholic fatty liver disease with metabolic syndrome and their impact on imaging and biochemical markers of ventricular function.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, Hepatic steatosis, Cardiac function, Echocardiography

INTRODUCCIÓN

La enfermedad del hígado graso no alcohólica (EHGNA) comprende un amplio espectro de trastornos hepáticos no relacionados con el consumo de alcohol en cantidades que podrían inducir daño hepático. Su diagnóstico se basa en los siguientes criterios¹:

1. Esteatosis hepática en pruebas de imágenes o histología.
2. Ausencia de consumo significativo de alcohol.
3. Ausencia de otras causas de esteatosis.

 I Donoiu

Department of Cardiology
Craiova University of Medicine and
Pharmacy, 2 Petru Rareș Street,
200349 Craiova, Romania.
Correo electrónico:
ionut.donoiu@umfcv.ro

4. Ausencia de otras causas de enfermedad hepática crónica.

La EHGNA se subdivide en hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica, y tiene una prevalencia de hasta un 35%. Su relación con los componentes del síndrome metabólico ha despertado el interés en varios estudios debido a su supuesta contribución en el desarrollo y la progresión de la enfermedad cardiovascular².

Relación fisiopatológica entre el síndrome metabólico y la disfunción cardíaca

Los componentes del síndrome metabólico son obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina, hipertensión arterial y dislipidemia (**Tabla 1**)³.

Estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad es un factor predictivo para el desarrollo de síndrome metabólico y EHGNA. Múltiples mecanismos contribuyen a la disfunción ventricular izquierda en la obesidad, entre los que se encuentran la lipotoxicidad asociada con esteatosis cardíaca y lipoapoptosis, la alteración del metabolismo de los ácidos grasos, la sobreproducción de citocinas cardiopresoras y la fibrosis miocárdica^{4,6}. La obesidad aumenta la resistencia a la insulina, la que —a su vez— estimula el crecimiento de los miocitos y la fibrosis intersticial; además, la insulina provoca retención de sodio y activa al sistema nervioso simpático que puede afectar el rendimiento cardíaco^{5,6}. Esta retención de sodio incrementa la presión arterial, lo que —secundariamente— causa daño del tejido y fibrosis miocárdicas, y deterioro de la función ventricular izquierda, en respuesta a la sobrecarga de presión. Iacobellis *et al.*⁷ han demostrado que la resistencia a la insulina observada en pacientes obesos, en ausencia de diabetes mellitus, se asocia a cambios geométricos y aumento de la masa ventricular izquierda. Sin embargo, no todos los estudios

realizados en pacientes no diabéticos apoyan estos resultados. Cuando se ajustaron los datos para el índice de masa corporal y los niveles de presión arterial, la resistencia a la insulina dejó de ser un determinante independiente de la masa ventricular izquierda⁸.

Hoy en día existe suficiente evidencia para demostrar que los pacientes con EHGNA tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, debido a la asociación entre EHGNA y ciertos marcadores de disfunción vascular subclínica, como el grosor íntima-media de la arteria carótida⁹. En cambio, la información sobre alteraciones de la función cardíaca en pacientes con EHGNA es limitada y controvertida.

Estudios recientes han mostrado una mayor prevalencia de remodelación ventricular izquierda y, en consecuencia, disfunción diastólica en pacientes con síndrome metabólico. Estos estudios han incluido a pacientes con obesidad o hipertensión arterial, o ambas, que son factores de riesgo independientes para el desarrollo de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Por lo tanto, no está claro si esta alteración de la función diastólica es una consecuencia de la hipertensión arterial alta y la obesidad, o del efecto de la resistencia a la insulina en el miocardio. Actualmente hay pocos datos sobre los cambios en la estructura y función del ventrículo izquierdo en pacientes normotensos, no diabéticos, con síndrome metabólico e hígado graso no alcohólico.

Indicadores de disfunción ventricular izquierda en las pruebas de imagen en la EHGNA

La estructura y función del ventrículo izquierdo se evalúa actualmente mediante ecocardiografía (convencional, doppler tisular y rastreo de puntos [*speckle-tracking*]) y resonancia magnética (RM). Debido a la naturaleza progresiva del remodelado

Tabla 1. Definición del síndrome metabólico según la Federación Internacional de Diabetes³.

Parámetro	Diagnóstico de síndrome metabólico con 3 o más de estos criterios
Glucosa	Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L) o diagnóstico de diabetes
HDL colesterol	Hombres < 40 mg/dL (1,0 mmol/L), mujeres < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) o tratamiento farmacológico para el colesterol HDL bajo
Triglicéridos	≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L) o tratamiento farmacológico para la hipertrigliceridemia
Obesidad	Circunferencia de la cintura ≥ 94 cm (hombres) o ≥ 80 cm (mujeres)
Hipertensión	Tensión arterial $\geq 130/85$ mmHg o uso de tratamiento antihipertensivo

miocárdico patológico, la detección temprana de la disfunción miocárdica en las etapas subclínicas es de gran importancia, para poder adoptar medidas que prevengan su progresión hacia la insuficiencia cardíaca.

La ecocardiografía Doppler tisular (TDI) es el método más sencillo y fiable para evaluar los cambios subclínicos en la función ventricular izquierda. Mediante esta técnica se puede cuantificar en tiempo real la velocidad máxima de movimiento de la región de interés durante el ciclo cardíaco. La resonancia magnética nuclear (RMN), por su parte, se conoce como un método preciso y reproducible de calcular los volúmenes cardíacos y la fracción de eyección, independientemente de la anatomía del paciente, por lo que es uno de los métodos más innovadores de diagnóstico por imagen del corazón, pero es menos accesible debido a su alto costo.

La investigación en este campo ha evidenciado que los pacientes con EHGNA presentan un aumento de la masa ventricular izquierda, del espesor relativo de la pared de este ventrículo y de su volumen diastólico final^{10,11}. Además, se ha demostrado que los pacientes con esta enfermedad hepática no alcohólica presentan una relajación diastólica temprana reducida (velocidad e' tisular), una relación E/A reducida y un patrón de llenado ventricular izquierdo prolongado (relación E/e'), que implican la presencia de una disfunción diastólica subclínica subyacente¹¹⁻¹². Por otra parte, con la utilización de las técnicas de *speckle-tracking*, se ha encontrado que los pacientes con enfermedad hepática no alcohólica tienen una función sistólica longitudinal (*strain* longitudinal) del ventrículo izquierdo reducida, a pesar de tener una fracción de eyección normal¹³. La asociación entre la EHGNA y estos cambios ecocardiográficos a nivel del ventrículo izquierdo parece ser independiente de las diferentes variables metabólicas, donde se incluyen las que corresponden a los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. El *strain* miocárdico, mediante la técnica ecocardiográfica de *speckle-tracking*, es un importante predictor de morbilidad y mortalidad. Identificar la disfunción subclínica del ventrículo izquierdo a través de estos métodos puede ayudar a la identificación de pacientes con enfermedad hepática no alcohólica que tienen mayor riesgo cardiovascular^{14,15}.

Van Wagner *et al.*¹³ demostraron un aumento del volumen de la aurícula izquierda asociado de forma independiente con la enfermedad hepática no alcohólica, después de ajustar la estimación por los

factores de riesgo tradicionales, incluida la obesidad. El volumen de la aurícula izquierda es un indicador de la gravedad de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, y el tamaño de esta aurícula ha demostrado ser un potente predictor de eventos cardiovasculares en ciertas afecciones, como el infarto de miocardio, la estenosis aórtica grave y la insuficiencia cardíaca crónica. Por lo tanto, el volumen de la aurícula izquierda puede representar, en el futuro, un predictor de insuficiencia cardíaca sintomática en pacientes con EHGNA.

Actualmente son limitados los datos existentes sobre los cambios en la estructura y función del ventrículo izquierdo en pacientes normotensos, no diabéticos, con síndrome metabólico y enfermedad del hígado graso no alcohólica, porque la mayoría de los estudios han incluido a pacientes diabéticos. Algunas investigaciones (**Tabla 2**)^{10-13,16-18} han demostrado que los pacientes no diabéticos con enfermedad hepática no alcohólica presentan un deterioro precoz de la función diastólica del ventrículo izquierdo^{10,11}. Fotbolcu *et al.*¹¹ analizaron a 35 pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólica, normotensos, no diabéticos, y encontraron que tenían deterioro de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo; sin embargo, este estudio tiene sus limitaciones, debido al reducido número de pacientes y el hecho de no poder descartar lesión isquemia asintomática (silente) porque a estos pacientes no se les realizó prueba de esfuerzo antes de su inclusión.

Perseghin *et al.*¹⁹ mostraron que los pacientes varones no diabéticos con un aumento del contenido de grasa intrahepático, determinado por espectroscopia de RMN, tenían un deterioro significativo del metabolismo energético miocárdico (cociente bajo de creatina fosfato / ATP tisular) en comparación con aquellos con un menor contenido intrahepático de grasa. En cualquier caso, estos cambios en el metabolismo energético miocárdico se han detectado por resonancia magnética cardíaca, a pesar de la existencia de cambios similares en la morfología y función del ventrículo izquierdo. En un estudio con resonancia magnética en pacientes varones con diabetes mellitus tipo 2, sin isquemia miocárdica inducible, Rijzewijk *et al.*²⁰ encontraron que aquellos con mayor contenido intrahepático de grasa tenían una reducción en la perfusión miocárdica y un nivel disminuido del cociente creatina fosfato/ATP a nivel miocárdico, mientras que los cambios en la morfología y función del ventrículo izquierdo eran similares. Lautamäki *et al.*²¹, en un estudio con pacientes

Tabla 2. Estudios de ecocardiografía en adultos con enfermedad de hígado graso no alcohólica.

Autores	Características de los pacientes	Hallazgos
Goland S <i>et al.</i> ¹⁰	38 ptes sin DM, con EHGNA, pareados por edad y sexo con 25 controles.	Aumento del índice de masa del VI. Mayor prevalencia de disfunción diastólica. e' reducida asociada independientemente con EHGNA.
Fotbolcu H <i>et al.</i> ¹¹	35 ptes sin DM, normotensos, con EHGNA vs. 30 controles.	Mayor prevalencia de disfunción sistólica y diastólica (mediante TDI).
Fallo F <i>et al.</i> ¹²	48 ptes con EHGNA, no obesos, sin DM y con HTA de diagnóstico reciente, no tratada, vs. 38 controles	Mayor prevalencia de disfunción diastólica correlacionada con el grado de esteatosis.
VanWagner <i>et al.</i> ¹³	2713 participantes (10% con EHGNA)	Los ptes con EHGNA tuvieron menor velocidad de la onda de relajación diastólica temprana (e'), mayor presión de llenado del VI y peor SLG absoluto. Tras ajustar por factores de riesgo de IC o IMC, la EHGNA se mantuvo asociada a remodelación y disfunción miocárdicas subclínicas.
Mantovani <i>et al.</i> ¹⁶	222 ptes con DM tipo 2 (158 tenían EHGNA).	La EHGNA se asoció con una probabilidad tres veces mayor de presentar disfunción diastólica leve o moderada del VI, después de ajustar las variables de confusión.
Bonapace <i>et al.</i> ¹⁷	50 ptes con DM tipo 2 (32 tenían EHGNA)	Mayor prevalencia de disfunción diastólica del VI. No hubo diferencias respecto a la masa del VI y su función sistólica.
Trovato <i>et al.</i> ¹⁸	660 individuos con y 791 sin EHGNA	Masa del VI significativamente mayor en la EHGNA. FEVI levemente reducida sólo en hombres con EHGNA. No hubo diferencia significativa en la relación E/A.

DM, diabetes mellitus; e', velocidad diastólica temprana expresada por la onda e' del anillo mitral (Doppler tisular); EHGNA, enfermedad de hígado graso no alcohólica; HTA. Hipertensión arterial; IC, insuficiencia cardíaca; ptes, pacientes; SLG, deformidad (*strain*) longitudinal global; VI, ventrículo izquierdo.

diabéticos tipo 2 y cardiopatía isquémica conocida, encontraron que los pacientes con mayor contenido intrahepático de grasa tenían una capacidad coronaria funcional reducida (menor reserva de flujo coronario); sin embargo, en ese estudio no se evaluó la función ventricular izquierda.

Por otra parte, Rijzewijk *et al.*²² mostraron que el nivel de grasa intramiocárdica, detectada por espectroscopia de RMN, fue significativamente mayor en hombres con diabetes tipo 2 que en sujetos no diabéticos del grupo control y esto se asoció a una alteración de la función diastólica ventricular izquierda, evaluada mediante resonancia magnética cardíaca. Curiosamente, los mismos autores también observaron una asociación significativa entre el contenido de grasa en el hígado y a nivel miocárdico. En cambio, McGavock *et al.*²³ mostraron que, aunque la acumulación de grasa intramiocárdica fue mayor en pacientes con diabetes tipo 2, no hubo asociación significativa entre la esteatosis miocárdica y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

o el llenado diastólico precoz.

Estos hallazgos sugieren la compleja relación existente entre la enfermedad de hígado graso no alcohólica, la esteatosis miocárdica y la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, por lo que se necesita más investigación para dilucidar los mecanismos mediante los cuales la EHGNA podría contribuir al desarrollo de la disfunción diastólica. En esta situación, es muy importante que los pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólica tengan un control riguroso de los factores de riesgo cardiovascular, así como un seguimiento esmerado para prevenir la disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo.

Indicadores de disfunción ventricular derecha en las pruebas de imagen en la EHGNA

Aunque la enfermedad de hígado graso no alcohólica está claramente asociada con el deterioro de la función ventricular izquierda y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, su impacto en la fun-

ción ventricular derecha sigue siendo incierto. Algunos pacientes con enfermedad hepática no alcohólica presentan disnea, baja tolerancia al esfuerzo y edemas periféricos, lo que sugiere que la función ventricular derecha debe evaluarse en todos estos pacientes. El aumento del tamaño del hígado puede afectar anatómicamente la función ventricular derecha; además, el incremento de la precarga debido a la elevada presión venosa hepática puede contribuir a la aparición de disfunción ventricular derecha.

Hay pocos estudios que han evaluado la función ventricular derecha por ecocardiografía en la EHGNA y han incluido a un reducido número de pacientes. Bekler *et al.*²⁴ compararon 32 individuos con EHGNA (59% con esteatosis hepática grado I y 41% con grados II-III) con un grupo control de 22 sujetos sin esteatosis hepática. La función sistólica y diastólica del ventrículo derecho fue evaluada mediante ecocardiografía convencional y con Doppler tisular. La función global de este ventrículo se evaluó mediante el índice de rendimiento miocárdico (IRM). No hubo diferencias en el diámetro de la cavidad ni en los parámetros Doppler estándar entre ambos grupos, pero los parámetros de Doppler tisular fueron menores (Ea y Ea/Aa), mientras que el tiempo de relajación isovolumétrica y el índice de rendimiento miocárdico fueron significativamente mayores en el grupo estudio. Además, el grado de hepatoesteatosis se correlacionó positivamente con el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo derecho ($r=0,295$; $p=0,03$) y el índice de rendimiento miocárdico ($r=0,641$; $p<0,001$).

Además de los parámetros ecocardiográficos convencionales, existen nuevas técnicas como la ecocardiografía con *speckle-tracking* que pueden detectar disfunción ventricular derecha subclínica. Sunbul *et al.*²⁵ demostraron que la disfunción ventricular derecha es frecuente en pacientes con EHGNA, aunque los parámetros ecocardiográficos convencionales, como la TAPSE (excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo) conserva un valor normal; sin embargo, el *strain* longitudinal global (SLG) del ventrículo derecho está disminuido en aproximadamente la mitad de los pacientes con esta enfermedad. Por otra parte, la puntuación o índice de esteatohepatitis no alcohólica es un predictor independiente de disfunción ventricular derecha en pacientes con EHGNA; no obstante, no se puede descartar la posibilidad de que la fibrosis hepática sea una consecuencia más que una causa de la disfunción ventricular derecha.

Biomarcadores de lesión y disfunción miocárdicas en pacientes con EHGNA

Las troponinas (T e I) y el NT-proBNP (fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B) son biomarcadores con un valor establecido en la identificación de daño miocárdico y disfunción cardíaca. Las troponinas se utilizan ampliamente en los servicios de urgencia para diagnosticar el infarto agudo de miocardio; sin embargo, estudios recientes han demostrado que los niveles bajos de troponinas cardíacas de alta sensibilidad (*hs-cTnT* y *hs-cTnI*) pueden reflejar un daño miocárdico subclínico crónico, y mejorar la predicción de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria estable, y también en aquellos sin enfermedad cardiovascular clínicamente evidente, es decir, asintomática. El NT-proBNP secretado por los miocitos cardíacos en respuesta al aumento del estrés parietal y de la presión de llenado ventricular, es también un biomarcador de la disfunción ventricular subclínica, que se asocia con la mortalidad cardiovascular.

Estos marcadores de lesión y disfunción miocárdica han sido estudiados en las enfermedades hepáticas, especialmente en la cirrosis²⁶ y hay un estudio que evaluó a pacientes con EHGNA. Lazo *et al.*²⁷ encontraron, en un análisis transversal de 8668 participantes del *Atherosclerosis Risk in the Communities (ARIC) Study*, sin evidencia clínica de enfermedad cardiovascular, que los niveles elevados de enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y gamma-glutamil transpeptidasa [GGT]) se asociaron significativa e independientemente con concentraciones detectables ($hs-cTnT > 3$ ng/L) y elevadas ($hs-cTnT 14$ ng/L) de troponina T. Contrariamente a lo esperado, los niveles de ALT y AST tuvieron una correlación inversa con el NT-proBNP, lo que sugiere un escaso deterioro cardíaco en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólica. Los autores propusieron un mecanismo plausible alternativo para explicar esta asociación inversa: los efectos metabólicos directos del BNP (péptido natriurético cerebral) que comprenden un aumento de la biogénesis mitocondrial, lipólisis del tejido adiposo, y el fenómeno de oscurecimiento (*browning*) de las células grasas. Cabe señalar que en este estudio, el diagnóstico de EHGNA no se basó en imágenes, sino en las enzimas hepáticas como marcadores alternativos.

CONCLUSIONES

La enfermedad de hígado graso no alcohólica puede producir disfunción ventricular izquierda o derecha a través de complejas interrelaciones con la resistencia a la insulina, el metabolismo lipídico, y las moléculas proinflamatorias, trombogénicas y vasoactivas. Las técnicas de imagen no invasiva como la ecocardiografía y la resonancia magnética, así como los biomarcadores, son útiles para la detección temprana de disfunción ventricular sistólica o diastólica en estos pacientes, lo que facilita la rápida aplicación de las estrategias terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67(1):328-57.
2. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):948-63.
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16):1640-5.
4. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, Racette SB, Waggoner AD, Kisrieva-Ware Z, *et al.* Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation*. 2004;109(18):2191-6.
5. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation*. 2004;110(19):3081-7.
6. Di Bello V, Santini F, Di Cori A, Pucci A, Palagi C, Delle Donne MG, *et al.* Obesity cardiomyopathy: Is it a reality? An ultrasonic tissue characterization study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(8): 1063-71.
7. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relationship of insulin sensitivity and left ventricular mass in uncomplicated obesity. *Obes Res*. 2003;11(4):518-24.
8. Miyazato J, Horio T, Takishita S, Kawano Y. Fasting plasma glucose is an independent determinant of left ventricular diastolic dysfunction in nondiabetic patients with treated essential hypertension. *Hypertens Res*. 2002;25(3):403-9.
9. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1341-50.
10. Goland S, Shimoni S, Zornitzki T, Knobler H, Azoulay O, Lutaty G, *et al.* Cardiac abnormalities as a new manifestation of non-alcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(10): 949-55.
11. Fotbolcu H, Yakar T, Duman D, Karaahmet T, Tigen K, Cevik C, *et al.* Impairment of the left ventricular systolic and diastolic function in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiol J*. 2010;17(5):457-63.
12. Fallo F, Dalla Pozza A, Sonino N, Lupia M, Tona F, Federspil G, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(9):646-53.
13. VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, Carr JJ, Lima JA, *et al.* Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology*. 2015;62(3):773-83.
14. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Moller JE, Velazquez EJ, *et al.* Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2365-73.
15. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009; 2(5):356-64.
16. Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, Bonapace S, Lipari P, Pichiri I, *et al.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Independently Associated with Early Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS One* [Internet]. 2015 [citado 14 Ene 2020];10(8):e0135329. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135329>

17. 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.
18. Trovato FM, Martines GF, Catalano D, Musumeci G, Pirri C, Trovato GM. Echocardiography and NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease). *Int J Cardiol.* 2016;221:275-9.
19. 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(1):51-8.
20. Rijzewijk LJ, Jonker JT, van der Meer RW, Lubberink M, de Jong HW, Romijn JA, *et al.* Effects of hepatic triglyceride content on myocardial metabolism in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(3):225-33.
21. Lautamäki R, Borra R, Iozzo P, Komu M, Lehtimäki T, Salmi M, *et al.* Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291(2):E282-90.
22. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, Bax JJ, Hammer S, *et al.* Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(22):1793-9.
23. McGavock JM, Lingvay I, Zib I, Tillery T, Salas N, Unger R, *et al.* Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation.* 2007;116(10):1170-5.
24. Bekler A, Gazi E, Erbag G, Binnetoglu E, Barutcu A, Sen H, *et al.* Right ventricular function and its relationship with grade of hepatosteatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Cardiovasc J Afr.* 2015;26(3):109-13.
25. Sunbul M, Kivrak T, Durmus E, Akin H, Aydin Y, Ergelen R, *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis score is an independent predictor of right ventricular dysfunction in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Cardiovasc Ther.* 2015;33(5):294-9.
26. Mihailovici AR, Donoiu I, Gheonea DI, Mirea O, Târtea GC, Buşe M, *et al.* NT-proBNP and echocardiographic parameters in liver cirrhosis - Correlations with disease severity. *Med Princ Pract.* 2019;28(5):432-41.
27. Lazo M, Rubin J, Clark JM, Coresh J, Schneider AL, Ndumele C, *et al.* The association of liver enzymes with biomarkers of subclinical myocardial damage and structural heart disease. *J Hepatol.* 2015;62(4):841-7.