

## Hígado graso no alcohólico como señal de aterosclerosis

### Non-alcoholic fatty liver as a sign of atherosclerosis

Dr. C Regino Piñeiro Lamas; Dr.Cs José Emilio Fernández-Brito Rodriguez

Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis de la Habana (CIRAH). La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

Los pacientes con Hígado Graso No Alcohólico (HGNA), presentan un incremento en la mortalidad por enfermedad coronaria aterosclerótica, siendo la misma, la segunda causa más frecuente de muerte en los pacientes con HGNA. En general, el Engrosamiento de la Íntima Media Carotídea (EIMC), el cual constituye una evidencia de aterosclerosis subclínica, es mayor en los pacientes con HGNA que en las personas sanas. Los individuos con HGNA están en riesgo de aterosclerosis carotídea, independientemente de la presencia del Síndrome Metabólico y de factores clásicos de riesgo coronario aterosclerótico, por lo tanto la detección del HGNA, nos debe alertar de la existencia del incremento del riesgo de enfermedad aterosclerótica.

**Palabras clave:** hígado graso no alcohólico; aterosclerosis.

---

#### ABSTRACT

Patients with non alcoholic fatty liver (NAFLD) present an increase in mortality due to atherosclerotic coronary disease, being this, the second most common cause of death in patients with (NAFLD). In general, the intima-media thickening, which constitutes an evidence of subclinical atherosclerosis, is higher in patients with NAFLD than in healthy people. The individuals with NAFLD are at risk of suffering from carotid atherosclerosis independently of both the presence of Metabolic Syndrome and classical factors of atherosclerotic coronary risk. That's why the detection of NAFLD should alert us to the existence of an increase in the risk of suffering from atherosclerotic disease.

**Key words:** Non alcoholic fatty liver, atherosclerosis.

## INTRODUCCIÓN

Durante mucho tiempo se pensó que la esteatosis hepática, era siempre una condición de evolución benigna. El Hígado Graso No Alcohólico (HGNA) se presenta en 15-25 % de la población general <sup>1</sup> y en la mayoría de los pacientes con factores de riesgo metabólicos como obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Es la causa más frecuente de enfermedad hepática en la asistencia primaria y en el niño obeso. <sup>2-3</sup> La insulinoresistencia tanto hepática, como sistémica, es el factor patogénico clave de la acumulación de grasa hepática. <sup>4</sup> El HGNA produce en exceso, múltiples factores aterogénicos; glucosa, lipoproteínas (VLDL), citoquinas inflamatorias y factores de coagulación; como el Inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1). <sup>5-6</sup>

Una vez que se establece la esteatosis hepática, el HGNA puede evolucionar a una Estrato-Hepatitis No Alcohólica (EHNA), aproximadamente en el 10-25 % de los casos <sup>7</sup> y finalmente a la cirrosis. Factores como el estrés oxidativo y el proceso inflamatorio crónico (Producido por adipocinas inflamatorias), pueden promover el daño hepatocelular, inflamación y enfermedad progresiva hepática. <sup>8</sup> La predicción de este progreso, se ha relacionado con los niveles elevados de triglicéridos y de aminotransferasas. <sup>9</sup> El diagnóstico del HGNA se puede lograr con estudios imagenológicos (el más utilizado es el ultrasonido hepático), sin embargo para saber la etapa en que se encuentra la enfermedad, se requiere de biopsia hepática. <sup>10</sup> Los pacientes con HGNA incluso sin Síndrome Metabólico, presentan alto riesgo de aterosclerosis. <sup>11</sup> El objetivo de esta revisión fue resumir los conocimientos actuales de la relación del HGNA y la aterosclerosis.

## DESARROLLO

El HGNA, se ha incrementado en la actualidad, por el aumento de la obesidad y la diabetes tipo 2, causando aumento en la morbilidad y mortalidad relacionada con el hígado. Puede ser debida a numerosas causas, pero la inmensa mayoría, ocurre en obesos o se presenta con los otros componentes del Síndrome Metabólico. (Hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 etc <sup>12</sup>

Los pacientes con HGNA, presentan un incremento en la mortalidad por enfermedad coronaria aterosclerótica. <sup>13-14</sup> Se señala que la enfermedad coronaria, es la segunda causa más frecuente de muerte en las personas con HGNA. <sup>15</sup> Se ha observado al comparar estos pacientes con controles, una mayor prevalencia de placas coronarias calcificadas y no calcificadas, mayor prevalencia de estenosis coronaria no obstructiva, mayor insulinoresistencia y mayores niveles de triglicéridos. El HGNA por ello, parece ser un fuerte predictor de aterosclerosis coronaria independientemente de la presencia de otros indicadores del Síndrome Metabólico, por lo que puede ser útil en la estratificación del riesgo coronario. <sup>11</sup>

El HGNA es muy común en las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y se asocia con mayor prevalencia de afectación coronaria, independientemente de los factores de riesgo clásicos; control glucémico, medicamentos y rasgos del Síndrome Metabólico. Los pacientes con HGNA y DM2 tienen mayor prevalencia, no solo de afectaciones coronarias sino también de enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica, que los Diabéticos sin HGNA. <sup>16</sup> Se han realizado estudios de cohorte en pacientes con DM2, para valorar la asociación entre HGNA y enfermedad renal crónica y retinopatía. Los pacientes diabéticos con HGNA tienen mayor de retinopatía no proliferativa y proliferativa y enfermedad renal crónica, que los diabéticos sin HGNA. <sup>17</sup> Se ha señalado, que los pacientes diabéticos tipo 2 con HGNA, tienen mayor engrosamiento de la íntima media carotídea (EIMC) que aquellos

diabéticos que no tienen HGNA y que el Síndrome Metabólico es más prevalente en los diabéticos que tienen HGNA.<sup>18</sup>

En general, el EIMC es mayor en los pacientes con HGNA que en los controles.<sup>19-20</sup> Los individuos con HGNA están en riesgo de aterosclerosis carotídea, independientemente de la presencia del Síndrome Metabólico y de factores clásicos de riesgo cardiovascular, por lo tanto la detección del HGNA, nos debe alertar de la existencia del incremento del riesgo de enfermedad coronaria aterosclerótica.<sup>21</sup> Es por eso que se recomienda la medición rutinaria del EIMC en los pacientes con HGNA.<sup>14</sup>

Se ha señalado relación entre el EIMC, con el grado de esteatosis o de necroinflamación, (esteatohepatitis), sugiriéndose que la severidad de la histopatología hepática entre los pacientes con HGNA, está fuertemente asociada con la aterosclerosis temprana, independientemente de los factores de riesgo clásicos.<sup>22-24</sup> Otros estudios señalan que el HGNA se asocia con rigidez arterial (valorada por la medición de la velocidad del pulso carotídeo y femoral) y disfunción endotelial.<sup>25, 26</sup>

La acumulación de grasa en los depósitos viscerales, es un predictor más confiable para enfermedad coronaria que el Índice de Masa Corporal (IMC). La grasa visceral secreta varias moléculas bioactivas conocidas como adipocinas.<sup>27</sup> Estudios han planteado, que cambios en estas adipohormonas como serían; los niveles elevados de leptina, y TNF alfa y los bajos niveles de adiponectina pueden ser marcadores de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).<sup>28-30</sup> Estos hallazgos apoyan la interacción entre adipocinas y la patogénesis del HGNA.

El HGNA es un componente del Síndrome Metabólico (SM),<sup>31</sup> y se considera la manifestación hepática de este síndrome, con la insulinoresistencia como el principal mecanismo patogénico. Los pacientes con SM e HGNA, tienen mayor IMC, circunferencia de cintura, niveles de triglicéridos, menor concentración del HDL-Colesterol, coronario angiografía con mayor afectación, que los pacientes con SM sin HGNA. Por lo que se plantea que la presencia de HGNA en el SM se asocia a mayor afectación coronaria. Debe investigarse la presencia de HGNA en todo paciente con SM para el seguimiento de posible afectación coronaria.<sup>32</sup> Estudios recientes, han señalado que las transaminasas hepáticas, se asocian a componentes del SM como; la obesidad central, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensión arterial. Se ha señalado que la elevación de niveles de transaminasas hepáticas en las mujeres con HGNA, predice la aterosclerosis coronaria, independientemente de la presencia del SM.<sup>33</sup>

Los mecanismos patológicos de la obesidad, se asemejan a los de la aterosclerosis, como el estado inflamatorio crónico.<sup>34</sup> La obesidad y la inflamación están integradas a procesos en la patogénesis de la insulinoresistencia, diabetes, aterosclerosis e HGNA.<sup>35</sup> La producción local de citoquinas proaterogénicas por el tejido adiposo perivascular, es de particular interés, lo cual puede proveer de un nuevo mecanismo que relacione la obesidad y la aterosclerosis.<sup>36</sup>

Se han comparado biomarcadores plasmáticos de inflamación y de disfunción endotelial (Proteína C reactiva, factor von Willebrand, Inhibidor del activador del plasminógeno-1) en individuos con y sin HGNA. La actividad de estos marcadores fue mayor en los sujetos con HGNA. Este último grupo tenía valores significativamente mayores de Índice de Masa Corporal, grasa visceral, tensión arterial, insulinoresistencia, niveles de insulina, triglicéridos, enzimas hepáticas y mayor disminución del HDL colesterol, planteándose que el incremento de biomarcadores de inflamación y disfunción endotelial en presencia de HGNA, está mediado por la acumulación de grasa visceral.<sup>37</sup>

Los pacientes con HGNA tienen incremento de la enzima hepática alanina aminotransferasas (AAT), la cual es un marcador de HGNA y se asocia a insulinoresistencia independientemente de otros factores metabólicos.<sup>38</sup> En estudios de cohorte, el factor predictivo de AAT en eventos coronarios parece ser independiente de los factores tradicionales de riesgo y del SM.<sup>39-40</sup> Otros autores no han encontrado esta asociación.<sup>41</sup> Se necesitan, más estudios para confirmar estos resultados.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con HGNA aún sin Síndrome Metabólico, están en mayor riesgo de aterosclerosis coronaria. La detección de HGNA por ultrasonido abdominal nos debe alertar sobre el incremento de aterosclerosis. Futuros estudios deberán realizarse para seguir aclarando algunos aspectos en la relación del HGNA y la aterosclerosis.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Abel T, Fehér J. [Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk] *Orv Hetil.* 2008; 149(28): 1299-305.
- 2- Papandreou D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nutr.* 2007; 26(4): 409-15.
- 3 Pacheco Torres L, Piñeiro R, Fragoso T, Valdés MC, Martínez R. Hígado graso no alcohólico en niños obesos. *Rev Cubana Pediatr [revista en la Internet].* 2006 Mar [citado 2012 Mar 23] ; 78(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312006000100002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312006000100002&lng=es).
- 4- Piñeiro R, Pacheco L, Díaz L. Insulin resistance. The cause of fatty liver disease in obese adolescents. *Journal Pediatric Gastroenterology Nutrition (JPGN) Suppl.* 2003; 37 (3): 343.
- 5-Edens MA, Kuipers F, Stolk RP. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular disease risk markers. *Obes Rev.* 2009; 10(4): 412-9.
- 6-Ardigò D, Franzini L, Valtueña S, Numeroso F, Piatti PM, Monti L, Reaven GM, .The increase in plasma PAI-1 associated with insulin resistance may be mediated by the presence of hepatic steatosis. *Atherosclerosis.* 2010; 208(1): 240-5.
- 7-Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, De Minicis S, Yki-Järvinen H, Svegliati-Baroni G. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis.* 2010; 42(5): 320-30.
- 8-Adams LA, Angulo P Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease *Diabet Med.* 2005; 22(9): 1129-33.
- 9-Kashyap SR, Diab DL, Baker AR, Yerian L, Bajaj H, Gray-McGuire C, Schauer PR, Gupta M, Feldstein AE, Hazen SL, Stein CM. *Obesity (Silver Spring).* 2009 ; 17(9): 1696-701.

- 10- Papandreou D, Rousso I, Mavromichalis I..Update on non-alcoholic fatty liver disease in children. *Clin Nutr.* 2007;26(4):409-15.
- 11-Assy N, Djibre A, Farah R, Grosovski M, Marmor A.Presence of coronary plaques in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology.* 2010;254(2):393-400.
- 12-Qureshi K, Abrams GA. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(26):3540-53.
- 13-Björnsson E.The clinical aspects of non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2008;54(1):7-18.
- 14-Sookoian S, Pirola CJ.Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review.*J Hepatol.* 2008;49(4):600-7.
- 15-Lizardi-Cervera J, Aguilar-Zapata D.Nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease. *Ann Hepatol.* 2009;8 Suppl 1:S40-3.
- 16-Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G.Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1212-8.
- 17-Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Day C, Muggeo M.Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 2008 ;51(3):444-50.
- 18-Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Zenari L, Zoppini G, Falezza G.Non-alcoholic fatty liver disease is associated with carotid artery wall thickness in diet-controlled type 2 diabetic patients. *J Endocrinol Invest.* 2006 ;29(1):55-60.
- 19-Karakurt F, Carlioglu A, Koktener A, Ozbek M, Kaya A, Uyar ME, Kasapoglu B, Ilhan A.Relationship between cerebral arterial pulsatility and carotid intima media thickness in diabetic and non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Endocrinol Invest.* 2009 ;32(1):63-8.
- 20-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(5):1045-50.
- 21-Choi SY, Kim D, Kang JH, Park MJ, Kim YS, Lim SH, Kim CH, Lee HS..[Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor of cardiovascular disease: relation of non-alcoholic fatty liver disease to carotid atherosclerosis]. *Korean J Hepatol.* 2008;14(1):77-88.
- 22- Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, Cigolini M, Falezza G, Arcaro G.Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care.* 2006 ;29(6):1325-30.
- 23-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(2):581-6
- 24-Targher G.Non-alcoholic fatty liver disease, the metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease: the plot thickens. *Diabet Med.* 2007 ;24(1):1-6.
-

- 25-Vlachopoulos C, Manesis E, Baou K, Papatheodoridis G, Koskinas J, Tiniakos D, Aznaouridis K, Archimandritis A, Stefanadis C. Increased arterial stiffness and impaired endothelial function in nonalcoholic Fatty liver disease: a pilot study. *Am J Hypertens.* 2010; 23(11):1183-9.
- 26-Salvi P, Ruffini R, Agnoletti D, Magnani E, Pagliarani G, Comandini G, Praticò A, Borghi C, Benetos A, Pazzi P Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: the Cardio-GOOSE study *J Hypertens.* 2010; 28(8):1699-707.
- 27-Rosin BL. The progression of cardiovascular risk to cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2007; 8 Suppl 4: S3-8.
- 28-Krawczyk K, Szczesniak P, Kumor A, Jasinska A, Omulecka A, Pietruczuk M, Orszulak-Michalak D, Sporny S, Malecka-Panas EJ Physiol Adipohormones as prognostic markers in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Pharmacol.* 2009; 60 Suppl 3: 71-5.
- 30-Jarrar MH, Baranova A, Collantes R, Ranard B, Stepanova M, Bennett C, Fang Y, Elariny H, Goodman Z, Chandhoke V, Younossi ZM Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27(5): 412-21.
- 31-Khashab MA, Liangpunsakul S, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008; 10(1): 73-80.
- 32-Alper AT, Hasdemir H, Sahin S, Ontürk E, Akyol A, Nurkalem Z, , Erdinler I, Gürkan K. The relationship between nonalcoholic fatty liver disease and the severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2008 ; 36(6): 376-81.
- 33- Adibi P, Sadeghi M, Mahsa M, Rozati G, Mohseni M. Prediction of coronary atherosclerotic disease with liver transaminase level. *Liver Int.* 2007; 27(7): 895-900.
- 34-Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2009 ; 6(6): 399-409.
- 35-Blüher M. The inflammatory process of adipose tissue. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008 ; 6(1): 24-31.
- 36-Calabro P, Yeh ET. Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ. *Subcell Biochem.* 2007; 42: 63-91.
- 37-Targher G, Bertolini L, Scala L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med.* 2005 ; 22(10): 1354-8.
- 38-Wang CC, Lin SK, Tseng YF, Hsu CS, Tseng TC, Lin HH, Wang LY, Kao JH Elevation of serum aminotransferase activity increases risk of carotid atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24(8): 1411-6.
- 39-Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CD, Heine RJ, Diamant M. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study Atherosclerosis. 2007 ; 191(2): 391-6.

40-Wang CC, Lin SK, Tseng YF, Hsu CS, Tseng TC, Lin HH, Wang LY, Kao JH. Elevation of serum aminotransferase activity increases risk of carotid atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(8):1411-6.

41-Koskinen J, Magnussen CG, Kähönen M, Loo BM, Marniemi J, Jula A, Saarikoski LA, Huupponen R, Viikari JS, Raitakari OT, Juonala M. Association of liver enzymes with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann Med.* 2012;44(2):187-95.

Recibido: 10/03/2012.

Aceptado: 25/03/2012.

**DrC. Regino Piñeiro Lamas.**

Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis de la Habana (CIRAH). La Habana, Cuba. E mail: [rpineiro@infomed.sld.cu](mailto:rpineiro@infomed.sld.cu)