



**ÍNDICE DE HÍGADO GRASO EN MUJERES ADULTAS DEL ESTADO
CARABOBO, VENEZUELA. ASOCIACIÓN CON SÍNDROME METABÓLICO Y
RIESGO CARDIOMETABÓLICO.**

Nelina Ruiz-Fernández^{1,2}, Doris Nobrega³

- 1. Departamento de Morfofisiopatología. Escuela de Bioanálisis, sede Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Venezuela. E-mail: nruiz@uc.edu.ve. ORCID: [0000-0001-6047-4417](https://orcid.org/0000-0001-6047-4417)**
- 2. Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVESNUT). Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Venezuela.**
- 3. Departamento de Ciencias Básicas. Escuela de Bioanálisis, sede Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Venezuela. E-mail: dmnobrega@uc.edu.ve. ORCID: [0000-0001-8113-1683](https://orcid.org/0000-0001-8113-1683)**

CORRESPONDENCIA: Nelina Ruíz-Fernández, Calle acuario (88-20, Urb. Trigal Norte, Valencia, Estado Carabobo, Venezuela. Teléfono: +582418426674.

E-mail: nruiz@uc.edu.ve

RESUMEN

El índice de hígado graso (IHG) es un buen predictor de la presencia de esteatosis hepática. evaluar el IHG y su asociación con síndrome metabólico (SM), componentes individuales del SM, riesgo cardiometabólico (RCM) y factores de riesgo cardiometabólico no integrados en la



definición de SM, en un grupo de mujeres adultas venezolanas. Estudio transversal en 114 mujeres adultas del Estado Carabobo, Venezuela. Se midió presión arterial, indicadores antropométricos y bioquímicos de RCM. Se calculó el IHG y el índice cardiometabólico (ICMet) como indicador de RCM. Se estableció el SM, sus componentes individuales y el riesgo cardiovascular según puntaje de Framingham. El 21,9% de las mujeres presentaron IHG alto (≥ 60). En comparación con el grupo de mujeres con IHG bajo (< 30), las mujeres con IHG ≥ 60 mostraron valores significativamente superiores de colesterol total (CT), colesterol-LDL, colesterol noHDL, triglicéridos (TGL), ácido úrico, índice CT/colesterol-HDL, índice colesterol-LDL/colesterol-HDL, índice TGL/colesterol-HDL, ICMet, puntaje de Framingham y riesgo cardiovascular. El riesgo de IHG alto se asoció a obesidad central, hipertrigliceridemia, presión arterial elevada, glicemia alterada, RCM elevado y riesgo cardiovascular medio-alto; al ajustar por edad, condición de posmenopausia y concentración de CT, apareció asociado con el SM y se mantuvo su asociación con presión arterial elevada, número de componentes individuales de SM y RCM elevado. Resultados similares se encontraron para IHG intermedio (30-59). El IHG se asoció a SM, elevado RCM y a otros factores de riesgo cardiometabólico. Las mujeres con IHG ≥ 30 deben ser monitoreadas.

PALABRAS CLAVE: Hígado graso; Síndrome metabólico; Factores de riesgo; Enfermedades cardiovasculares.



**FATTY LIVER INDEX IN ADULT WOMEN OF CARABOBO STATE,
VENEZUELA. ITS ASSOCIATION WITH METABOLIC SYNDROME AND
CARDIOMETABOLIC RISK.**

ABSTRACT

The Fatty Liver Index (FLI) is a good predictor for the presence of hepatic steatosis. to evaluate the FLI and its association with metabolic syndrome (MS), individual components of MS, cardiometabolic risk (CMR) and cardiometabolic risk factors not integrated in the unified definition of MS, in a group of Venezuelan adult women. A cross-sectional study in 114 adult women from Carabobo State, Venezuela. Blood pressure, anthropometric parameters and biochemical markers of CMR were measured. The FLI and the cardiometabolic index (CMetI) as an indicator of CMR were calculated. SM, its individual components and cardiovascular risk according to Framingham score were established. 21.9% of the women showed high FLI (≥ 60). In comparison with the group of women in low IHG (< 30), women with IHG ≥ 60 showed significantly higher values of total cholesterol (TC), LDL-cholesterol, non-HDL cholesterol, triglycerides (TGL), uric acid, TC/cholesterol-HDL ratio, LDL-cholesterol/HDL-cholesterol ratio, TGL/HDL-cholesterol ratio, CMetI, Framingham score and cardiovascular risk. The risk of high FLI was associated with central obesity, hypertriglyceridemia, elevated blood pressure, impaired glycemia, elevated CMR and medium-high cardiovascular risk; when adjusting for age, postmenopausal condition and TC, it appeared associated with MS and its association with high blood pressure, number of individual components of MS and elevated CMR was maintained. Similar results were found for intermediate values of FLI (30-59). In adult women,



the FLI was associated with MS, elevated CMR and other cardiometabolic risk factors. Women with an IHG ≥ 30 should be followed up.

KEYWORDS: Fatty liver; Non-alcoholic fatty liver disease; Metabolic syndrome; Risk factors; Cardiovascular diseases.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una patología compleja y multifactorial definida por la presencia de esteatosis o exceso de grasa en más del 5% de los hepatocitos de acuerdo a análisis histológicos. Comprende un espectro de condiciones patológicas, desde esteatosis simple hasta esteatohepatitis no alcohólica, con o sin cirrosis y carcinoma hepatocelular. El consumo excesivo de alcohol (> 20 g/día en mujeres o > 30 g/día en hombres) excluye EHGNA(1). Younossi et al.(2) han establecido que su prevalencia global es de 25%, siendo Suramérica (30%) y Medio Oriente las regiones más afectadas (32%). Los

individuos portadores de factores de riesgo como sobrepeso/obesidad central, dislipidemia aterogénica, insulinorresistencia, presión arterial elevada y diabetes mellitus tipo 2, todos ellos asociados conceptualmente en lo que se conoce como síndrome metabólico (SM), exhiben alto riesgo de EHGNA(3).

La EHGNA es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en todo el mundo, pero además contribuye a elevar el riesgo cardiometabólico (RCM) al incrementar el riesgo de desarrollo de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular(4). La principal causa de muerte de los pacientes con EHGNA son los eventos



cardiovasculares(5). Por ser una entidad de amplio espectro clínico, radiológico y anatomopatológico, su detección depende tanto de la metodología diagnóstica utilizada como de la población estudiada. Los métodos diagnósticos más utilizados son: ecografía abdominal, espectroscopía por resonancia magnética nuclear, medición de enzimas hepáticas y biopsia hepática que se considera el “gold standard”(3). Ahora bien, para restringir la realización de biopsias hepáticas así como el uso de estudios imagenológicos, se han diseñado varios índices predictivos de EHGNA que emplean parámetros antropométricos, clínicos y bioquímicos de uso rutinario, entre ellos, uno de los más conocidos por sus siglas en inglés, es el Fatty Liver Index (FLI)(6). El FLI o Índice de Hígado Graso (IHG) desarrollado por Bedogni et al.(6) es un indicador simple y preciso para evaluar

esteatosis hepática no alcohólica (hígado graso no alcohólico) en la población general, reportándose como el de mejor valor predictivo para EHGNA diagnosticada ultrasonográficamente, con grandes ventajas en cuanto a costos y accesibilidad(7).

Empleando ultrasonido hepático se ha informado una frecuencia de EHGNA del 50% en un grupo de obesos del estado de Mérida, Venezuela(8). Sin embargo, la revisión de la literatura revela que no se tienen datos de la aplicación del IHG en la población venezolana, desconociéndose la posible frecuencia de EHGNA a través de dicho índice. Considerando todo lo anteriormente planteado, el presente estudio tuvo como propósito principal evaluar el IHG y su asociación con SM, componentes individuales del mismo y RCM en un grupo de mujeres adultas del Estado Carabobo,



Venezuela. Adicionalmente, se exploró su asociación con factores de riesgo cardiometabólico individuales no integrados en la definición unificada de SM.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, correlacional y transversal, de muestreo no probabilístico e intencional, en el cual se incluyeron 114 mujeres adultas de un total de 168 que asistieron a jornadas de atención de salud y despistaje de enfermedades cardiovasculares que fueron organizadas en un centro público de salud del Municipio Naguanagua, Estado Carabobo-Venezuela y por la Iglesia Adventista del Séptimo Día en el Municipio Valencia, Estado Carabobo-Venezuela, entre julio 2015 y diciembre 2016. Los criterios de inclusión del estudio fueron: edad entre 18 y 65 años, aparentemente sana, sin síntomas de procesos infecciosos/inflamatorios agudos

y que contaran con todas las evaluaciones previstas.

Se excluyó del estudio toda mujer adulta que presentara uno o más de los siguientes criterios: antecedente personal de enfermedad cardiovascular, hipertensión no controlada, diagnóstico de cáncer, insuficiencia renal o hepática, cirugía o trauma mayor reciente, enfermedades autoinmunes/inflamatorias crónicas, depresión, enfermedad tiroidea o suprarrenal, bajo tratamiento con insulina, corticoides o psicotrópicos así como terapia de reemplazo hormonal, bajo régimen de pérdida de peso, embarazo o lactancia.

El protocolo de estudio fue aprobado por la Dirección del Centro Público de Salud del Municipio Naguanagua y por el Departamento de Salud de la Iglesia Adventista del 7mo día, Central de



Valencia-Venezuela, además contó con el aval institucional de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo. Se cumplieron los lineamientos expresados en el Código de Ética para la Vida de la República Bolivariana de Venezuela y en la Declaración de Helsinki en su última versión. Se solicitó consentimiento informado por escrito a todas las mujeres incluidas en el estudio, una vez explicados los objetivos y detalles del mismo, y se respondieron sus preguntas.

Se aplicó a cada participante un instrumento de recolección de datos para obtener información personal, antecedentes personales de enfermedades cardiometabólicas, datos biomédicos relevantes, hábito tabáquico, consumo de bebidas alcohólicas y tratamiento farmacológico.

Se realizó una evaluación antropométrica en la que se determinó el peso y la talla, usando una balanza previamente calibrada (Marca Health Meter, precisión= 0,1g) y una cinta métrica no extensible (precisión= 0,1cm) adosada a la pared, respectivamente. Además, se midió la circunferencia de cintura (CC), utilizando una cinta métrica, entre la cresta iliaca y el último arco costal, con el sujeto en bipedestación al final de la espiración no forzada. Las mediciones se realizaron sin zapatos y con ropa mínima. El IMC se calculó a partir de la relación peso (Kg)/ talla (m²). Las mujeres estudiadas se ubicaron en tres categorías: normopeso, sobrepeso y obesidad según IMC(9). Se definió obesidad abdominal cuando la CC fue ≥ 80 cm(10).

La presión arterial (PA) se determinó empleando el método auscultatorio, con un esfigmomanómetro de mercurio calibrado



siguiendo las recomendaciones internacionales, con tres (03) tomas de la PA en posición sentada, separadas por intervalos de 5 minutos entre cada toma y se registró el promedio de los tres valores. Se definieron como diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) cifras de presión arterial sistólica (PAS) > 140 mmHg y/o de presión arterial diastólica (PAD) > 90 mmHg para el momento del examen y/o cuando la paciente refirió tratamiento hipotensor (11).

Previo ayuno de 12 horas, se extrajeron 10 mL de sangre venosa en el pliegue del codo. Se determinaron niveles séricos de colesterol total (CT), colesterol-HDL (HDLc) (previa precipitación), triglicéridos (TGL), glicemia y ácido úrico (AU) mediante métodos enzimáticos-colorimétricos. El colesterol-LDL (LDLc) se estimó empleando la conocida fórmula

de Friedewald. Las enzimas hepáticas Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO), Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP) y Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT) se determinaron por métodos cinéticos. Se calculó la relación TGO/TGP. Todas las mediciones se realizaron en forma manual utilizando un espectrofotómetro OMEGA IV. Se calcularon los índices aterogénicos de riesgo cardiovascular CT/HDLc y LDLc/HDLc, la relación TGL/HDLc y el colesterol no HDL (ColnoHDL = CT-HDLc). Los criterios diagnósticos aplicados fueron los siguientes: CT elevado > 200 mg/dL(12); LDLc elevada > 130 mg/dL(12); índice CT/HDLc elevada > 4,5(13); índice LDLc/HDLc elevada > 3,0(13); relación TGL/HDLc elevada > 3,5(14) y colesterol no HDL elevado \geq 130 mg/dL(15).



También se determinó el Índice Cardiometabólico (ICMet) propuesto por Wakabayashi y Daimon⁽¹⁶⁾, como el producto de la relación TGL/HDLc y el índice CC/talla. Considerando que por el momento no existen puntos de corte para ICMet, se calculó el percentil 85 de este índice en la muestra estudiada. Participantes con valores iguales o mayores de dicho percentil, fueron consideradas en elevado RCM. Adicionalmente se estableció el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular en 10 años a través del puntaje de Framingham, aplicando el modelo simplificado propuesto por Wilson et al.⁽¹⁷⁾. Las pacientes fueron clasificadas en riesgo cardiovascular bajo cuando el puntaje < 10%, en riesgo moderado entre 10 y 20 % y en riesgo alto cuando fue superior a 20%⁽¹⁷⁾.

La presencia de Síndrome Metabólico (SM) se estableció según definición armonizada o unificada (10). Se definió diabetes de acuerdo al criterio de la American Diabetes Association⁽¹⁸⁾. El IHG (FLI, *Fatty Liver Index*) fue aplicado como indicador predictor de la presencia de estatois hepática o hígado graso no alcohólico (HGNA), sin requerir estudios ultrasonográficos. Este índice fue calculado aplicando la ecuación diseñada por Bedogni et al.⁽⁶⁾ que considera las cifras de TGL, IMC, GGT y CC. Sus valores oscilan entre 0 y 100. Las participantes fueron clasificadas en tres grupos de acuerdo al IHG: valores < 30 o IHG bajo se definieron como ausencia de HGNA (sensibilidad del 87% y likelihood ratio negativa = 0,2), valores \geq 60 o IHG alto se definieron como presencia de HGNA (especificidad del 86% y likelihood ratio positiva = 4,3), las



pacientes con valores comprendidos entre 30-59 se definieron como IHG intermedio(6). Se calcularon estadísticos descriptivos de tendencia central y dispersión, mediana y rango intercuartílico, frecuencias absolutas y relativas. Se verificó la distribución normal de las variables estudiadas mediante test de Kolmogorov-Smirnov. Se empleó el análisis de varianza de una sola vía (ANOVA) y la Prueba de Kruskal Wallis, según el caso, para detectar si existieron diferencias en las variables estudiadas según IHG y las pruebas de Bonferroni y U de Mann Whitney como test post hoc para comparar las categorías de IHG entre sí. Se aplicó la prueba de Chi cuadrado para asociar la frecuencia de factores de riesgo cardiometabólico, índice cardiometabólico elevado y riesgo cardiovascular de Framingham al IHG. Mediante análisis de

regresión logística (con o sin ajuste por edad, posmenopausia y concentración de CT), se estimaron para las categorías intermedia y alta del IHG las razones de oportunidad u odds ratios (OR) asociados a SM, componentes y número de componentes individuales de SM, y elevación del ICMet y del riesgo cardiovascular para diez años. Se empleó el método de selección por pasos hacia delante para la introducción/remoción de las variables en el modelo de regresión. Se consideró un nivel de significancia de $p < 0,05$. Se empleó el software Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistics, SPSS, Chicago, IL, USA) en su versión 20.0.0 para Windows.

RESULTADOS

La muestra estudiada (n=114) presentó una edad media de $42,1 \pm 12,3$ años, ubicándose 51,8% de las mujeres en el grupo etario de

42 o más años y 31,3% fueron posmenopáusicas. Según IMC, 46,5% de las mujeres presentaron exceso de peso (21,9% sobrepeso y 24,6% obesidad). Al momento de la evaluación solo dos mujeres se diagnosticaron como diabéticas según glicemia en ayunas, mientras que 30,7% fue hipertensa. Se registró que 1,8% y 27,2% de las mujeres recibían tratamiento hipoglicemiante y tratamiento hipotensor, respectivamente. El consumo de alcohol fue informado por 32,5% de las mujeres estudiadas, quienes indicaron en su totalidad mantener una ingesta ocasional (una o menos veces a la semana),

relacionada a eventos sociales y consistente en 1-2 bebidas/ocasión. El hábito tabáquico fue registrado en 15,8% de las mujeres.

En el grupo total, la mediana del IHG fue 23,77 (9,34-47,30) y 21,9% de las mujeres presentaron un $IHG \geq 60$. La Figura 1 muestra la distribución del índice según grupo etario, observándose una asociación significativa entre IHG y edad ($p=0,001$), donde las mujeres de 42 o más años mostraron mayor frecuencia de IHG intermedio y alto.

La mayoría de las variables estudiadas mostraron variación significativa de acuerdo a las categorías de IHG (tabla 1).

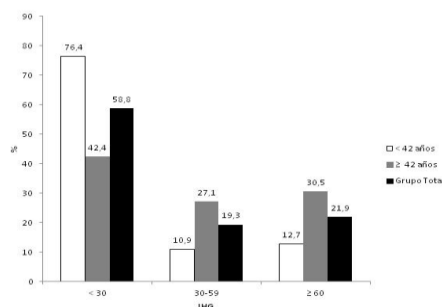


Figura 1. Distribución del índice de hígado graso en la muestra total y según grupo etario. Porcentajes calculados con base al número total de mujeres en la muestra y en cada grupo etario. $n=114$. IHG: índice de hígado graso.

Tabla 1. Variables antropométricas, clínicas, bioquímicas y puntajes de riesgo de acuerdo al Índice de Hígado Graso.

Variable	Grupo total (n=114)	IHG			p ^a
		< 30 (n= 67)	30-59 (n= 22)	≥ 60 (n= 25)	
Edad (años)	42,1±12,3	37,9±12,3	45,7±7,3**	50,0±10,8***	< 0,001
Peso (Kg)	63,4 (55,8-72,1)	58,0 (51,2-62,5)	66,7 (63,2-71,0)***	81,7 (75,1-99,8)***	< 0,001
Talla (m)	1,60 (1,55-1,64)	1,61 (1,56-1,65)	1,57 (1,54-1,63)	1,60 (1,52-1,63)	0,088
IMC (Kg/m ²)	24,6 (21,5-29,9)	21,9 (20,8-24,4)	26,2 (24,7-28,7)***	32,3 (30,8-37,3)***	< 0,001
CC (cm)	87,1±13,3	79,8±8,5	89,6±6,5***	104,4±11,4***	< 0,001
PAS (mmHg)	110,0 (100,0-122,2)	109,0 (100,0-113,0)	115,5 (107,8-122,2)**	127,0 (109,5-137,0)***	< 0,001
PAD (mmHg)	70,0 (63,8-80,0)	70,0 (61,0-78,0)	78,5 (70,0-80,2)**	80,0 (69,5-90,0)**	< 0,001
Glicemia (mg/dL)	82,0 (74,0-89,6)	81,0 (71,9-86,0)	84,0 (75,0-89,6)	89,0 (78,5-98,0)**	0,001
CT (mg/dL)	175,3±44,0	160,8±35,2	188,8±41,9*	202,2±51,6***	< 0,001
HDLc (mg/dL)	40,0 (33,0-47,0)	41,6 (33,0-47,0)	37,3 (32,0-43,2)	38,2 (32,4-47,6)	0,630
LDLc (mg/dL)	111,7 (85,9-145,1)	98,8 (83,0-118,6)	137,0 (102,1-154,4)**	143,0 (101,4-167,4)**	0,001
ColnoHDL (mg/dL)	134,0±41,6	119,7±33,9	148,0±38,2*	160,1±47,2**	< 0,001
TGL (mg/dL)	76,5 (53,0-120,0)	60,0 (48,0-88,0)	82,5 (62,0-130,2)*	110,0 (81,5-166,8)***	< 0,001
AU (mg/dL)	3,2 (2,5-4,0)	2,82 (2,3-3,7)	3,1 (2,5-3,6)	4,0 (3,4-5,3)***	< 0,001
TGO (U/L)	18,0 (12,8-25,6)	18,0 (13,0-26,2)	20,2 (12,2-27,7)	16,3 (12,0-25,2)	0,712
TGP(U/L)	17,6 (11,1-26,5)	16,0 (11,0-23,5)	20,3 (12,4-27,0)	19,3 (10,9-29,6)	0,429
Índice TGO/TGP	1,09 (0,85-1,27)	1,11 (0,90-1,37)	1,03 (0,78-1,20)	0,98 (0,78-1,16)	0,083
GGT (U/L)	13,6 (8,5-20,0)	10,7 (7,4-17,0)	17,2 (11,8-25,2)**	16,4 (12,4-31,0)**	< 0,001
Índice CT/HDLc	4,2 (3,4-4,9)	3,8 (3,2-4,6)	4,5 (3,8-5,8)*	4,8 (4,0-5,5)**	0,002
Índice LDLc/HDLc	2,7 (2,1-3,4)	2,4 (1,9-3,2)	3,0 (2,3-4,3)*	2,9 (2,4-3,8)**	0,013
Índice TGL/HDLc	1,9 (1,3-3,1)	1,6 (1,2-2,3)	2,0 (1,5-3,4)*	2,7 (2,2-4,1)***	< 0,001
ICMet	1,04 (0,63-1,73)	0,80 (0,54-1,14)	1,13 (0,9-2,0)**	2,0 (1,39-2,54)***	< 0,001
Puntaje de Framingham	1,0 (-9,0-8,0)	-6,0 (-11,0-4,0)	2,5 (-1,0-10,0)**	8,0 (3,0-10,5)***	< 0,001
Riesgo de Framingham para 10 años (%)	2,0 (1,0-7,0)	1,0 (1,0-4,0)	3,0 (1,8-10,0)**	5,0 (2,5-10,0)***	< 0,001

Los datos son expresados como Media ± Desviación Estándar o Mediana (Rango intercuartílico). ^a p asociada a Prueba de Kruskal Wallis o Análisis de Varianza, según el caso.

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 para comparación IHG ≥ 60 vs. <30, Prueba post-hoc de Bonferroni o U Mann Whitney, según el caso.

† p<0,05, †† p<0,01, ††† p<0,001 para comparación IHG ≥ 60 vs. 30-59, Prueba post-hoc de Bonferroni o U Mann Whitney, según el caso.

IHG = Índice de Hígado Graso; IMC = Índice de Masa Corporal; CC = Circunferencia de Cintura; PAS = Presión Arterial Sistólica, PAD = Presión Arterial Diastólica; CT = Colesterol Total; HDLc = Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDLc = Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; ColnoHDL = colesterol no HDL. TGL = Triglicéridos; AU = Ácido Úrico; TGO = Transaminasa glutámico oxalacética; TGP = Transaminasa Glutámico Pirúvica; GGT = Gamma glutamil transpeptidasa; ICMet = Índice Cardiometaabólico.

Se encontraron valores estadísticamente superiores de edad, peso, IMC, CC, PAS, PAD, glicemia, CT, LDLc, ColnoHDL, TGL, AU, índice TGO/TGP, GGT, índice

CT/HDLc, índice LDLc/HDLc, índice TGL/HDLc, ICMet, puntaje de



Framingham y riesgo de Framingham para 10 años en el grupo de pacientes que mostraron un

IHG ≥ 60 , respecto del grupo con IHG < 30 .

En general, el grupo de mujeres con IHG= 30-59 presentó diferencias similares al contrastarlas con aquellas que mostraron un IHG < 30 . Cuando se compararon los grupos de IHG alto versus IHG intermedio, el primero mostró cifras significativamente superiores de peso, IMC, CC, PAS, TGL, AU e ICMet,

La distribución de la frecuencia de factores cardiometabólicos, de RCM elevado y riesgo cardiovascular para 10 años en la muestra total y según categorías del IHG se muestra en la Tabla 2. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la elevación de IHG y CC elevada, TGL elevados, PA elevada y glicemia alterada. También el número de

componentes individuales de SM presentes se encontró asociado con el IHG. La frecuencia de mujeres con SM, RCM elevado según ICMet y riesgo cardiovascular medio y alto para 10 años según puntaje de Framingham fue estadísticamente mayor al incrementarse el IHG. La frecuencia de HTA, CT elevado, LDLc elevado, índice TGL/HDLc elevado y ColnoHDL alto se asoció a la elevación de IHG.

El análisis de regresión logística sin ajuste demostró que los OR para IHG ≥ 60 fueron significativamente más elevados para las pacientes con obesidad central, hipertrigliceridemia, elevación de la presión arterial, glicemia alterada, RCM elevado y riesgo cardiovascular medio-alto; los OR también se incrementaron a medida que aumentó el número de componentes individuales de SM presentes (Tabla 3). Al



ajustar por edad, condición de posmenopausia y concentración de CT, el IHG apareció asociado con el SM y además se mantuvo su asociación con la presión arterial elevada, número de componentes individuales de SM y RCM elevado.

De forma similar, para el IHG entre 30-59 (intermedio) se encontraron OR significativamente elevados entre las mujeres con CC elevada, presión arterial elevada y riesgo cardiovascular medio-alto, incrementándose al aumentar el número de componentes individuales de SM presentes; el SM también tendió a asociarse a IHG intermedio (Tabla 3). Al ajustar por edad, condición de posmenopausia y concentración de CT, solo se mantuvo significativa la asociación con el riesgo cardiovascular medio-alto.

DISCUSIÓN

Esta investigación tuvo como propósito fundamental evaluar el IHG como indicador de HGNA y su relación con SM y RCM en un grupo de mujeres adultas del Estado Carabobo. Se encontró que 21,9% de las mujeres presentaron un $IHG \geq 60$. Tal frecuencia coincide con la prevalencia reportada para EHGNA en población hispánica y en países occidentales, la cual oscila entre 20 y 30%(3) aunque menor a lo estimado en Suramérica(2). También nuestra frecuencia fue más baja en comparación con lo antes registrado en el Estado Mérida-Venezuela(8), lo cual puede ser explicado por dos condiciones, una relacionada al hecho de que se trató de un grupo de obesos en su totalidad y otra concerniente al método de diagnóstico empleado.

Arshad et al.(19) encontraron que la frecuencia de EGHNA entre 2007-2014 fue



24,4% en mujeres adultas estadounidenses, siendo más elevada para las féminas mayores de 44 de años, hallazgo que coincide con la asociación entre IHG y edad observada en el presente estudio. El sexo femenino no se considera un factor de riesgo para EHGNA ya que los estrógenos desempeñan un papel protector, elevándose la prevalencia de la enfermedad después de la menopausia. Múltiples factores estarían implicados en ello, incluyendo alteraciones de la composición corporal, distribución de la grasa, alteraciones hormonales y metabólicas asociadas a la postmenopausia así como la enfermedad del ovario poliquístico(19). No obstante es probable que el exceso de peso y la desregulación metabólica que le acompaña sean los mayores factores que expliquen la asociación entre IHG y edad, en este sentido, en esta investigación tanto el

sobrepeso/obesidad como el SM se asociaron significativamente a la edad (datos no mostrados).

En las mujeres participantes de este estudio, valores de $IHG \geq 60$ se asociaron a presencia de SM, a cuatro de sus componentes individuales y al número de componentes presentes. Estos hallazgos son consistentes con los reportados por otros autores(20-22) aplicando el IHG u otros métodos diagnósticos. En este orden de ideas, Cheng et al.(23) concluyeron que el IHG es un indicador útil para reconocer SM en individuos con y sin EHGNA.

Al evaluar los componentes individuales del SM en asociación a la elevación del IHG, se observó que los OR más elevados se correspondieron con la obesidad central y la hipertrigliceridemia, hecho que se explica en parte por la interacción de CC y TGL, variables incluidas en la ecuación de



cálculo del IHG, con el factor independiente (IHG). Excluyendo la obesidad central y la hipertrigliceridemia, la glicemia alterada fue el componente del SM no involucrado en dicha ecuación que mostró el mayor OR para $IHG \geq 60$, seguida de la presión arterial elevada que incluso también se asoció significativamente a IHG entre 30 y 59 (intermedio), mientras que la disminución del HDLc no se identificó como un factor asociado a la elevación de IHG, hallazgo que Caballería et al.(20) previamente informaron en españoles, aunque otros investigadores(22) si han demostrado tal asociación.

La relación entre EHGNA y SM es compleja y probablemente bidireccional. En principio, se entendió la EHGNA como la manifestación o componente hepático del SM, sin embargo, hoy por hoy, colectivamente la literatura apunta más bien

a que la EHGNA puede ser precursora/causa pero también consecuencia del SM, generándose un círculo vicioso donde la insulinoresistencia tendría un papel patogénico aunque no suficiente para el desarrollo de la EHGNA, participando también factores ambientales (dieta hipocalórica, sedentarismo, tabaquismo), el background genético/epigenético predisponente y disbiosis de la microbiota intestinal(4,24). Dentro de esa relación bidireccional, precisamente sobresalen aquellos componentes individuales que esta investigación evidenció con mayor asociación a IHG elevado, la glicemia y presión arterial alterada. Asimismo, la frecuencia de HTA se incrementó significativamente al elevarse el IGH. Evidencias clínicas y experimentales sugieren que la EHGNA puede preceder y/o



promover el desarrollo de la HTA, la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular (ECV) a través de un conjunto de mediadores proinflamatorios, proaterogénicos, profibrinogénicos y oxidativos(4,24).

En línea con ese cuerpo de evidencias antes mencionado(4), se evidenció una asociación significativa entre IHG alto y RCM elevado según ICMet y entre IHG alto y riesgo cardiovascular medio-alto para 10 años según puntaje de Framingham. Previamente, Gastaldelli et al. (25) demostraron que valores elevados de IHG en población caucásica europea estuvieron asociados a mayor puntuación de riesgo de Framingham y aumento del grosor de la íntima media carotídea. Por su parte, Hong et al.(26) probaron en un grupo de pacientes sin ECV que la EHGNA y el SM tuvieron un impacto sinérgico sobre marcadores de

aterosclerosis subclínica. Olubanwo et al.(27) informaron que el IHG fue capaz de predecir la incidencia de ECV en hombres, independientemente de factores metabólicos y de otra índole.

Interesantemente, el estudio de Olubanwo et al. (27) también mostró que los valores intermedios de IHG (entre 30-59) fueron igualmente asociados a la incidencia de ECV, sugiriendo que los individuos con IHG intermedio igualmente están en mayor riesgo cardiovascular. Tal evidencia es concordante con observaciones registradas en el presente trabajo, donde el OR para riesgo cardiovascular medio-alto, con y sin ajuste por covariables, fue significativamente elevado en grupo de mujeres que presentó IHG entre 30-59. Además, los valores intermedios de IHG se asociaron a CC elevada y presión arterial elevada; también tendieron a asociarse al



SM. En conjunto nuestros resultados tienen importantes implicaciones para las estrategias de monitoreo y seguimiento de la salud cardiometabólica, sugiriendo que no solo las mujeres con IHG alto deben ser vigiladas. Las mujeres con $IHG \geq 30$ deberán ser orientadas a la adopción de medidas preventivas o correctivas (según el caso) dirigidas a mejorar su pronóstico relacionado a la evolución de la enfermedad hepática en sí misma y al desarrollo de enfermedades cardiometabólicas.

El objetivo secundario de este estudio fue evaluar la asociación del IHG con otros factores de riesgo cardiometabólico individuales no integrados en la definición unificada de SM. Al aumentar el IHG la concentración de CT, LDLc, ColnoHDL y los índices CT/HDLc, LDLc/HDLc y TGL/HDLc se incrementaron significativamente, adicionalmente la

frecuencia de CT elevado, LDLc elevado, índice TGL/HDLc elevado y ColnoHDL alto se asoció a la elevación de IHG. Estos hallazgos se corresponden con los obtenidos por otros estudios (28-30) y confirman que no solo la dislipidemia aterogénica recogida en los criterios de SM condicionaría el alto RCM en el cual se encuentran las mujeres con aumento del IHG. La elevación de la relación TGL/HDLc fue esperada puesto que este índice constituye un marcador sucedáneo de insulinoresistencia(14) que, como ya se mencionó, está inmersa en la patogénesis de la EHGNA. Por su parte, el ColnoHDL es un factor bien establecido de riesgo cardiovascular que mide la concentración de las lipoproteínas aterogénicas que contienen apolipoproteína B (LDL, VLDL, IDL, quilomicrones y Lp(a)), su aumento predice el inicio de la EHGNA en la



población general y reflejaría una desregulación de la homeostasis del colesterol(31).

Por último, aunque manteniéndose dentro de los límites normales, las concentraciones de AU fueron significativamente superiores entre las mujeres con aumento del IHG. Anteriormente, la relación entre valores normales de AU y la presencia de EHGNA (diagnosticada por ultrasonografía) fue informada por otros autores(32), demostrando incluso una asociación más fuerte entre mujeres. Un reciente meta-análisis concluyó que los niveles elevados de AU se asocian independientemente con la ocurrencia EHGNA, donde la disfunción endotelial, el estrés oxidativo, la insulinoresistencia y la inflamación serían los mecanismos mediadores(33).

Es necesario indicar que la presente investigación presenta varias limitaciones

derivadas de aspectos metodológicos. Se trató de un estudio de corte transversal en el cual no es posible dilucidar relaciones de causa-efecto. En segundo lugar, el IHG no es una medida directa de la acumulación de grasas en los hepatocitos, por lo que podría existir sub o sobrestimación de la condición de HGNA. En tercer lugar, el tamaño muestral del estudio es pequeño por lo que sus resultados no pueden ser extrapolados a la población general, aunque los mecanismos biológicos que explican los mismos son plausibles. En cuarto lugar, el autoreporte del consumo de alcohol y hábito tabáquico frecuentemente está sujeto a subestimación.

Los hallazgos del presente estudio permiten concluir que, de acuerdo al IHG, la EHGNA fue prevalente en el grupo de mujeres estudiadas. El incremento de IHG se asoció al SM, a elevado RCM y a factores de RCM



individuales no integrados en la definición unificada de SM. Exceptuando la obesidad central y la hipertrigliceridemia, la glicemia y la presión arterial alterada resultaron los componentes del SM más fuertemente asociados al IHG. Los resultados indican que las mujeres con $IHG \geq 30$ deben ser sometidas a seguimiento e incluidas en programas de salud cardiometabólica. Estudios prospectivos deben confirmar los resultados de este estudio.

AGRADECIMIENTOS

A la Agencia Adventista de Desarrollo y Recursos Asistenciales (ADRA), en especial al personal integrante del Departamento de Salud de la Iglesia Adventista del Séptimo Día, Central de Valencia-Carabobo, Venezuela quienes facilitaron materialmente la logística y espacio necesario para realizar las sesiones de despistaje previstas.

Al personal directivo, médico y de enfermería del Ambulatorio Dr. Miguel Franco por su apoyo y colaboración durante las jornadas de despistaje realizadas.

REFERENCIAS

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64(6):1388-1402.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64(1):73-84.



3. Castro L, Silva G. Hígado graso no alcohólico. Rev Med Clin Condes 2015;26(5):600-612.
4. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? J Hepatol 2018;68(2):335-352.
5. Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? Eur Heart J 2012;33(10):1190-200.
6. Bedogni G, Ballentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. BMC Gastroenterology 2006;6:33.
7. Zhu J, He M, Zhang Y, Li T, Liu Y, Xu Z, et al. Validation of simple indexes for nonalcoholic fatty liver disease in western China: a retrospective cross-sectional study. Endocr J 2018;65(3):373-381.
8. Gaviria G, Uzcátegui L, Gómez R, Uzcátegui E, Baptista T, Martínez D, et al. Frecuencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con síndrome metabólico: estudio poblacional en el Municipio Libertador del Estado Mérida. MedULA 2012;21(1):18-25.
9. Organización Mundial de la Salud. El Estado Físico: Uso e Interpretación de la Antropometría. WHO Technical Report Series, 854. Ginebra: World Health Organization; 1995. (Fecha de acceso: 18 de junio de 2020). Disponible en: [HYPERLINK "http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42132/WHO_TRS_854_spa.pdf;jsessionid=6FC4A30C4FE2956CF4B11829C1FF3B79?sequence=1.%20"](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42132/WHO_TRS_854_spa.pdf;jsessionid=6FC4A30C4FE2956CF4B11829C1FF3B79?sequence=1.%20)



- http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42132/WHO_TRS_854_spain.pdf;jsessionid=6FC4A30C4FE2956CF4B11829C1FF3B79?sequence=1.
10. 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):1640-1645.
 11. Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo J, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-2572.
 12. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation* 2002;106(25):3143-3421.
 13. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:757-765.



14. McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005;96(3):399-404.
15. Expert Dyslipidemia Panel, Grundy SM. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. *J Clin Lipidol* 2013;7(6):561-565.
16. Wakabayashi I, Daimon T. The "cardiometabolic index" as a new marker determined by adiposity and blood lipids for discrimination of diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2015;438:274-278.
17. Wilson P, D'Agostino R., Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel W. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97(18):1837-1847.
18. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41 Suppl1:S13-S27.
19. Arshad T, Golabi P, Paik J, Mishra A, Younossi ZM. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the female population. *Hepatol Commun* 2019;3(1):74-83.
20. 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(1):24-32.



21. Lee SW, Lee TY, Yang SS, Peng YC, Yeh HZ, Chang CS. The association of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in a Chinese population. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017;16(2):176-180.
22. Van den Berg EH, Amini M, Schreuder TC, Dullaart RP, Faber KN, Alizadeh BZ, et al. Prevalence and determinants of non-alcoholic fatty liver disease in lifelines: A large Dutch population cohort. *PLoS One* 2017;12(2):e0171502.
23. Cheng YL, Wang YJ, Lan KH, Huo TI, Huang YH, Su CW, et al. Fatty liver index and lipid accumulation product can predict metabolic syndrome in subjects without fatty liver disease. *Gastroenterol Res Pract* 2017;2017:9279836.
24. Lim S, Taskinen MR, Borén J. Crosstalk between nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic syndrome. *Obes Rev* 2019; 20(4):599-611.
25. Gastaldelli A, Kozakova M, Hojlund 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(5):1537-1544.
26. Hong H, Hwang S, Ryu J, Yoo H, Seo J, Kim S. The synergistic impact of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome on subclinical atherosclerosis. *Clin Endocrinol* 2016;84(2):203-209.
27. Olubamwo O, Virtanen J, Voutilainen A, Kauhanen J, Pihlajamäki J, Tuomainen TP. Association of fatty



- liver index with the risk of incident cardiovascular disease and acute myocardial infarction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30(9):1047-1054.
28. Wu KT, Kuo PL, Su SB, Chen YY, Yeh ML, Huang CI, et al. Nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Lipidol* 2016;10(2):420-425.e1.
29. Du T, Sun X, Yuan G, Zhou X, Lu H, Lin X, et al. Sex differences in the impact of nonalcoholic fatty liver disease on cardiovascular risk factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27(1):63-69.
30. Peng K, Mo Z, Tian G. Serum Lipid Abnormalities and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adult Males. *Am J Med Sci* 2017;353(3):236-241.
31. Zelber-Sagi S, Salomone F, Yeshua H, Lotan R, Webb M, Halpern Z, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol independently predicts new onset of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2014;34(6):e128-135.
32. Hwang IC, Suh SY, Suh AR, Ahn HY. The relationship between normal serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci* 2011;26(3):386-391.
33. Zhou Y, Wei F, Fan Y. High serum uric acid and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem* 2016;49(7-8):636-642.