



Revisión

La adiposidad como factor de riesgo del hígado graso no alcohólico; revisión sistemática

Arturo Jiménez-Cruz¹, Luis Mario Gómez-Miranda², Glenda Díaz Ramírez³, Nuris Yohana Carvalí Meza¹ y Montserrat Bacardí-Gascón¹

¹Universidad Autónoma de Baja California. Facultad de Medicina y Psicología. ²Universidad Autónoma de Baja California. Escuela de Deportes. ³CISALUD. UABC. USA.

Resumen

Introducción: Se ha descrito que la adiposidad es un factor de riesgo del hígado graso no alcohólico (HGNA).

Objetivo: Realizar una revisión sistemática de estudios prospectivos que evaluaran la asociación de indicadores de adiposidad con el desarrollo del HGNA.

Metodología: Se revisaron todos los artículos originales encontrados en inglés y en español publicados de enero de 2005 a diciembre de 2013, en la base de datos de MEDLINE/PubMed, de estudios prospectivos con una duración igual o mayor a un año de seguimiento. La calidad de los artículos fue evaluada mediante los criterios de GRADE.

Resultados: La población total estudiada fue de 10.640 (6.394 hombres y 4.246 mujeres), y el rango de edad fue de 20-88 años. Cumplieron con los criterios de inclusión cinco estudios prospectivos, y el seguimiento osciló entre uno y siete años. Los criterios de diagnóstico utilizados fueron la ultrasonografía (4) y la tomografía computarizada (1). Los OR de IMC, circunferencia de cintura y ganancia de peso oscilaron entre 1,19 a 1,43, 1,04 a 2,15 y 1,21 a 1,57 respectivamente.

Conclusión: Se observó una relación consistente entre los indicadores de adiposidad y el HGNA.

(Nutr Hosp. 2014;29:771-775)

DOI:10.3305/nh.2014.29.4.7216

Palabras clave: Adiposidad. HGNA. Obesidad. Circunferencia de cintura. Índice de masa corporal.

ADIPOSIITY AS A RISK FACTOR OF NON ALCOHOLIC FAT DIESEASE; SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Introduction: Adiposity has been described as a risk factor of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Objective: To conduct a systematic review of prospective studies assessing risk factors of adiposity indicators for developing NAFLD.

Methodology: All prospective studies in English and Spanish from January 2005 to December 2013 published in the database MEDLINE/PubMed, with a follow up greater than or equal to one year were reviewed. The quality of the articles was assessed using GRADE criteria.

Results: Total study population was 10,640 (6,394 men and 4,246 women), and the age range was 20-88 years. Five prospective studies met the inclusion criteria and the follow-up ranged from one to seven years. The diagnostic criteria used were ultrasonography (4) and computed tomography (1). The OR of BMI, waist circumference and weight gain ranged from 1.19 to 1.43, 1.04 to 2.15 and 1.21 to 1.57, respectively.

Conclusion: A consistent relationship between adiposity indicators and NAFLD was observed.

(Nutr Hosp. 2014;29:771-775)

DOI:10.3305/nh.2014.29.4.7216

Key words: Adiposity. NAFLD. Obesity. Waist circumference. Body mass index.

Introducción

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es la afección hepática más común en los Estados Unidos, con

una prevalencia de aproximadamente 5% en la población general, y de 25 a 75% en la población obesa o con diabetes mellitus tipo 2^{1,2}. Por lo que constituye un importante problema de salud pública. En China se ha descrito una prevalencia de 11,7% en adultos y 1,3% en niños de 7 y 18 años de edad³. En México, se ha descrito una prevalencia de alrededor de 17% en población asintomática¹.

Se estima que en pacientes con obesidad, diabetes o dislipidemia, la prevalencia podría superar al 50%⁴. En Cuba, mediante muestras de biopsia hepá-

Correspondencia: Montserrat Bacardí Gascón.
Av. Universidad, 14418.
Unidad Universitaria.
22390 Otay. Tijuana. B. C. México.
E-mail: ajimenez@uabc.edu.mx

Recibido: 14-XII-2013.
Aceptado: 18-XII-2013.

tica confirmaron 36% de HGNA en personas con obesidad⁵.

Existen revisiones sistemáticas que demuestran que el consumo de bebidas azucaradas está directamente relacionado con la ganancia de peso en diferentes grupos de edad, lo que podría convertirse en un factor para desarrollar HGNA^{6,7}. Así mismo, se ha señalado que la obesidad abdominal, la obesidad, la diabetes tipo 2 y las dislipidemias, también son factores predictores de HGNA⁸⁻¹¹. Varios autores sugieren que la obesidad central parece ser el factor de riesgo de mayor importancia para HGNA^{1,12,13}.

Asimismo se considera que debido al aumento en el número de niños y adolescentes con obesidad, la incidencia de HGNA podría incrementar en las próximas décadas². Huang describió una prevalencia de 3 a 10%, en niños sin sobrepeso, de 25% y 76% en niños con sobrepeso y obesidad respectivamente².

Por otro lado se ha reportado una prevalencia de esteatosis hepática mayor en latinos que en blancos no hispanos y afroamericanos, independientemente de la edad y género.

En población latina se observó una prevalencia de HGNA de 45%; 1,4 veces más frecuente que en blancos no hispanos y 1.9 veces más que en afroamericanos¹⁴. En el estudio de Browning y cols., (2004) evaluaron la prevalencia de esteatosis hepática en 2.287 pacientes de diferentes grupos étnicos; el 34% presentó esteatosis hepática, 45% en hispanos 33% en blancos no hispanos y 24% en negros¹⁵.

En un grupo de cohorte, Williams y cols. (2011) mediante biopsia hepática, confirmaron una mayor prevalencia de HGNA en hispanos, que alcanzaron 58%, seguido por los caucásicos con 44%, y 35% entre los afroamericanos¹⁶. Se han realizado diversas estrategias para disminuir el HGNA, pero no han sido concluyentes¹⁷.

Se ha observado que el HGNA aumenta la resistencia a la insulina, la diabetes, la obesidad y el síndrome metabólico⁴. En individuos con SM, se observó una prevalencia del HGNA de 83% (IC 95% 77,6-88,2%), mayor en hombres (87%; IC 95% 80,9-92,9%) que en mujeres (76,1%; IC 95% 66,1-86,0%)¹⁸.

Lu y cols., (2013), realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar la asociación entre el HGNA y enfermedades cardiovasculares. En ese trabajo se analizaron seis estudios. Se observó que las personas con HGNA tienen riesgos más altos, OR de 1,88 (IC 95%, 1,68 a 2,01, $P < 0,001$), para desarrollar enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, esta revisión sólo incluyó dos estudios prospectivos. No hemos encontrado revisiones sistemáticas recientes de estudios prospectivos que evalúen el efecto de la adiposidad sobre el desarrollo de HGNA¹⁹.

El objetivo de este estudio es realizar una revisión sistemática de estudios prospectivos que evaluaran el efecto de indicadores de adiposidad con el desarrollo del hígado graso no alcohólico (HGNA), publicados de enero de 2005 al 31 de octubre 2013.

Metodología

Se revisaron todos los artículos originales encontrados en inglés y en español publicados de enero de 2005 a octubre de 2013, en la base de datos de MEDLINE/PubMed, de estudios prospectivos con una duración igual o mayor a un año de seguimiento, sobre la asociación entre los indicadores de adiposidad y el desarrollo de HGNA en población adulta. Se realizó la búsqueda con las siguientes palabras clave: “risk factor of NAFLD” and “prospective studies”, “Hyperinsulinemia” and “Non alcoholic Fatty Liver Disease” and “prospective studies”, “obesity” and “Non alcoholic Fatty Liver Disease” and “prospective studies”, “body mass index” and “Nonalcoholic fatty liver disease” and “prospective studies”, “Metabolic syndrome” and “Nonalcoholic fatty liver disease” and “prospective studies”.

La calidad de los artículos fue evaluada mediante los criterios de GRADE^{20,21}. Los artículos fueron evaluados por tres investigadores independientes (GDR, LMGM y NYCM). Cuando no existía consenso se discutía y obtenía consenso con otros dos investigadores (MBG y AJC).

Resultados

Cumplieron con los criterios de inclusión cinco estudios prospectivos, en los que participaron individuos de 20 a 88 años, el seguimiento osciló entre uno y siete años, los criterios de diagnóstico utilizados fueron la ultrasonografía y la tomografía computarizada. La población total fue 17.545 (10.748 hombres y 6.797 mujeres) individuos. Dos estudios fueron realizados en China, uno en Corea, uno en Japón y uno en Israel (tabla I).

Xu y cols. (2013), realizaron un estudio prospectivo para evaluar los factores de riesgo del HGNA en personas no obesas. El seguimiento fue de cinco años y se observó que 494 (8,88%) personas desarrollaron HGNA. Los factores de riesgo asociados con el HGNA fueron el IMC 1,22 (1,13-1,32, $p < 0,001$) y la CC 1,08 (1,06-1,1, $p < 0,001$)²² (tabla I).

Zelber-Sagi y cols. (2012), evaluaron una sub-muestra de 147 pacientes con hígado normal. Los sujetos que presentaron HGNA después de siete años de seguimiento tenían al inicio del estudio mayor índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (CC), colesterol total, triglicéridos, cociente insulina/HOMA, leptina, y menores niveles de adiponectina. La hiperinsulinemia en ayunas (insulina > 25 IU/ml) fue cinco veces más frecuente al inicio del estudio entre los que presentaban HGNA (50,0% vs 9,2%, $p < 0,001$). Los participantes presentaron un OR de 1,21 para IMC y 1,11 para ganancia de peso²³ (tabla I).

En el estudio realizado por Xu y cols. (2010), dividieron los grupos en quintiles de acuerdo a los niveles de ácido úrico en suero (AUS). Se observó que los ni-

Tabla I
Efecto de los indicadores de adiposidad sobre la incidencia de HGNA

Referencia	Edad (años)	Seguimiento (años)	Diagnóstico de NAFLD	Población	Factor de riesgo (enfermedad)	Odds ratio de NAFLD (HGNA) (IC 95%)
Xu y cols., 2013 China	45.0±12.4	5	Ultrasonido	M: 4354 F: 2551	IMC Circunferencia de cintura	1.43 (1.29-1.58) 1.26 (1.10-1.15)
Zelber-Sagi y cols., 2012 Israel	57.8 ± 9.9	7	Ultrasonido	M: 70 F: 77	IMC Circunferencia de cintura Ganancia de peso	1.20 (1.07-1.35) 1.07 (0.98-1.16) 1.21 (1.11-1.33)
Xu y cols., 2010 China	44.4 12.7	3	Ultrasonido	M: 4492 F: 2398	IMC Circunferencia Cintura	1.19 (1.17-1.22) 1.04 (1.03-1.06)
Yoo y cols., 2010 Corea	52.8±14.6	1	Tomografía computarizada	M=138 F: 318	Obesidad abdominal Masculino Circunferencia Cintura Relación estatura-cintura Masa grasa del tronco Grasa visceral Femenino Circunferencia Cintura Relación estatura-cintura Masa grasa del tronco Grasa visceral	 2.15 (1.37-3.36) 1.96 (1.29-2.98) 2.87 (1.74-4.75) 2.34 (1.50-3.66) 2.67 (1.85-3.82) 3.01 (2.05-4.44) 3.12 (2.11-4.59) 4.25 (2.62-6.90)
Hamaguchi y cols., 2005 Japón	47.6 ±	1	Ultrasonido	M: 1694 F: 1453	Ganancia de peso Masculino Femenino	 1.51 (1.40-1.63) 1.62 (1.39-1.89)

IC: Intervalo de confianza. M: Masculino. F: Femenino. SREBF-2: Factor de unión al elemento regulador de esteroides. IMC: Índice de Masa Corporal. TG: Triglicéridos. HOMA: Evaluación del modelo homeostático. SP: Sobre peso.

veles de AUS en la Q5 presentaron mayor riesgo que los de Q1 (Q5 vs Q1 IC 95% 2,40, 1,89-3,04, $p < 0,001$). Además, observaron que tener un IMC mayor de $22,40 \pm 2,71$, fue un factor de riesgo de desarrollar HGNA (1,19, 1,17-1,22, $p < 0,001$)²⁴ (tabla I).

Yoo y cols. (2010), observaron que los hombres tenían 2,9 veces más probabilidad de desarrollar HGNA por cada incremento de 1 Desviación estándar de masa grasa en el tronco, y que las mujeres tenían 4,3 veces más probabilidad de desarrollar HGNA por cada incremento de 1 SD de la grasa visceral⁶ (tabla I).

En el estudio de Hamaguchi y cols. (2005), observaron que los individuos con SM al inicio del estudio tenían más riesgo de desarrollar HGNA (OR ajustado: hombres 4,00 (95% CI, 2,63 - 6,08) y mujeres 11,20 (95% CI, 4,85 - 25,87)²⁵ (tabla I).

Discusión

El principal resultado de esta revisión de estudios prospectivos fue una relación consistente entre indica-

dores de adiposidad y el HGNA. En tres estudios se evaluó el IMC y la circunferencia de cintura como indicador de riesgo para desarrollar HGNA, en uno la circunferencia de cintura, la grasa visceral y la masa grasa del tronco, y en un estudio la ganancia de peso. En los estudios de más seguimiento (3 a 5 años), se observó un riesgo consistente entre la circunferencia de cintura y el IMC con el HGNA.

En los resultados de esta revisión, se observaron otros factores que influyen en el desarrollo de HGNA, como el síndrome metabólico, el HOMA, la hiperglucemia, la grasa visceral, y los triglicéridos elevados. Relaciones consistentes con otros trabajos^{11,17,26,27}.

La alta incidencia de HGNA en individuos con sobrepeso, obesidad y obesidad abdominal es una señal de alarma para una población con alta prevalencia de obesidad. Además de los riesgos cardiovasculares que provoca la obesidad, el HGNA está asociada a un mayor riesgo de resistencia a la insulina, hiperlipidemia, hipertensión, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares²⁸⁻³¹. Este círculo vicioso, además de las implicaciones sanitarias, los costos directos e indirectos

ocasionados por las alteraciones metabólicas convierten a la obesidad y el HGNA, en un problema prioritario en poblaciones con alta prevalencia de obesidad infantil y del adulto. Lo que a su vez demanda investigaciones específicas para determinar los factores y las intervenciones más eficaces para prevenir esta pandemia.

Entre las debilidades de este estudio están el hecho de que solamente se encontraron cinco estudios con dos diferentes métodos de diagnóstico, tiempo de seguimiento, e indicadores de adiposidad. Esta heterogeneidad no permitió realizar un metaanálisis. Además varios estudios son de cohorte retrospectivos.

Entre las fortalezas del estudio se puede considerar que la calidad de los estudios es buena, no se encontraron problemas de direccionalidad, de riesgo de sesgos, de precisión, ni de sesgo de publicación. Lo anterior indica que los indicadores de adiposidad son factores de riesgo para desarrollar HGNA desde una evidencia baja a moderada.

En conclusión, se observó una relación consistente entre los indicadores de adiposidad y el HGNA.

Referencias

- Lizardi Cervera J, Becerra Laparra I, Chávez Tapia NC, Ramos Ostos ME, Uribe Esquivel M. Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática. *Rev Gastroenterol Mex* 2006; Oct-Dic; 71 (4).
- Huang SC, Yang YJ. Serum retinol-binding protein 4 is independently associated with pediatric NAFLD and fasting triglyceride level. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013 Feb; 56 (2): 145-50.
- Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Ma JX, Lu LG, Shi SL, Chen MH, Hu PJ. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. *World J Gastroenterol* 2007 Dec 21; 13 (47) : 6419-24.
- Bernal Reyes R. Hígado graso no alcohólico. *Revista de Gastroenterología de México* 2011; (Supl. 1) (76): 156-8.
- Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liverdisease. *Circulation* 2008 Jul 15; 118 (3): 277-83.
- Yoo HJ, Park MS, Lee CH, Yang SJ, Kim TN, Lim KI, Kang HJ, Song W, Yeon JE, Baik SH, Choi DS, Choi KM. Cutoff points of abdominal obesity indices in screening for non-alcoholic fatty liver disease in Asians. *Liver Int* 2010 Sep; 30 (8): 1189-96.
- Pérez Lorenzo M, Duarte Castillo N, Montero González T, Franco Estrada S, Winograd Lay R, Brizuela Quintanilla RA. Prevalencia del hígado graso no alcohólico en muestras de biopsias hepáticas. *Rev Cub Med Mil* 2006; 35 (4): 1-8.
- Gómez Miranda LM, Jiménez-Cruz A, Bacardí-Gascón M. Estudios aleatorizados sobre el efecto del consumo de bebidas azucaradas sobre la adiposidad en adolescentes y adultos. Revisión sistemática. *Nutr Hosp* 2013; 28 (6): 1792-6.
- Jiménez Cruz A, Gómez Miranda LM, Bacardí-Gascón M. Estudios aleatorizados sobre el consumo de bebidas azucaradas sobre la adiposidad en menores de 16 años. Revisión sistemática. *Nutr Hosp* 2013; 28 (6): 1797-801.
- Kumashiro N, Erion DM, Zhang D, Kahn M, Beddow SA, Chu X, Still SD, Gerhard GS, Han X, James Dziura, Kitt Falk Petersen, Varman T. Samuel, Gerald I. Shulman Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Biological Sciences - Medical Sciences* 2011; 108 (39) 16381-85.
- Rhee EJ, Lee WY, Cho YK, Kim BI, Sung KC. Hyperinsulinemia and the development of nonalcoholic Fatty liver disease in nondiabetic adults. *Am J Med* 2011 Jan; 124 (1): 69-76.
- Candia R, Riquelme A, Baudrand R y cols. Potential role of over expression of 11 α -hydroxysteroid dehydrogenase Type 1 in visceral adipose tissue and portal hypercortisolism in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. Sesión de trabajos libres orales presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. 736.
- Estep JM, Sharma H, Vernon G y cols. Expression level of IL-20, mTOR, IL-13RA1, and SEMA4C are increased in the visceral adipose tissue of patients with non-alcoholic steatohepatitis while there is decrease in the expression levels of their regulatory miRNAs. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, Il. Tu 1905.
- Mohanty SR, Troy TN, Huo D. Influence of ethnicity on histological differences in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2009 Apr; 50 (4): 797-804.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: of ethnicity. *Hepatology* 2004 Dec; 40 (6): 1387-95.
- Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM Shaw J, Contreras M, Landt CT, Harrison SA. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011 Jan; 140 (1): 124-31.
- De Luis DA, Aller R, Izaola O, González Sagrado M, Conde R. Efecto de dos dietas hipocalóricas en los niveles de transaminasas y resistencia a la insulina en pacientes obesos con hígado graso no alcohólico. *Nutr Hosp* 2010; 25: 5.
- Castro Martínez MG, Banderas Lares DZ, Ramírez Martínez JC, Escobedo de la Peña J. Prevalencia de hígado graso no alcohólico en individuos con síndrome metabólico. *Cir* 2012; 80: 128-33.
- Lu H, Liu H, Hu F, Zou L, Luo S, and Sun L. Independent Association between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol* 2013; Article ID 124958, 7 pages.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence –study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011 Apr; 64 (4): 407-15.
- Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, Atkins D, Kunz R, Brozek J, Montori V, Jaeschke R, Rind D, Dahm P, Meerpohl J, Vist G, Berliner E, Norris S, Falck-Ytter Y, Murad MH, Schünemann HJ. GRADE Working Group., GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64 (12): 1311-6.
- Xu C, Yu C, Ma H, Xu L, Miao M and Li Y. Prevalence and Risk Factors for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Nonobese Chinese Population: the Zhejiang Zhenhai Study. *Am J Gastroenterol* 2013; Aug108 (8): 1299-304.
- Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomai A, Web M, Harrari G, Buch A, Nitzan Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol* 2012 May; 56 (5): 1145-51.
- Xu C, Yu C, Xu L, Miao M, Li Y. High Serum Uric Acid Increases the Risk for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Prospective Observational Study. 2010; PLoS ONE Jul14;5 (7): e11578.
- Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, Omatsu T, Nakajima T, Sarui H, Shimazaki M, Kato T, Okuda J, Ida K. The Metabolic Syndrome as a Predictor of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Intern Med* 2005 Nov; 143 (10): 722-8.
- Musso G, Cassader M, Bo S, De Michieli F, Gambino R. Sterol Regulatory Element-Binding Factor 2 (SREBF-2) Predicts 7-Year NAFLD Incidence and Severity of Liver Disease and Lipoprotein and Glucose Dysmetabolism. *Diabetes* 2013 Apr; 62 (4): 1109-20.

27. Hong HC, Hwang SY, Choi H Y, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM. The Relationship between Sarcopenia and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Korean Sarcopenic Obesity Study. *Hepatology* 2013 Aug 31. [Epub ahead of print]
28. Targher G and Byrne CD. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: a Novel Cardiometabolic Risk Factor for Type 2 Diabetes and Its Complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Feb; 98 (2): 483-95.
29. Ghamar-Chehreh ME, Khedmat H, Amini M, Taheri S. Predictive value of having positive family history of cardiovascular disorders, diabetes mellitus, dyslipidemia, and hypertension in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Acta Med Iran* 2013 May 30; 51 (5): 307-13.
30. Ahmed MH, Barakat S, Almobarak AO. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease: Has the Time Come for Cardiologists to Be Hepatologists? *J Obes* 2012; 2012: 483135.
31. Targher G, Bertolini L, Poli F, Rodella S, Scala L, Tessari R, Zenari L, Falezza G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2005 Dec; 54 (12): 3541-6.