



FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA,
DERMATOLOGÍA Y PSIQUIATRÍA

TESIS DOCTORAL

RIESGO VASCULAR EN EL PACIENTE
ALCOHÓLICO

Geraldine Quintero Platt

La Laguna, Tenerife

Octubre 2016



FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA,
DERMATOLOGÍA Y PSIQUIATRÍA

RIESGO VASCULAR EN EL PACIENTE ALCOHÓLICO

Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Medicina

Geraldine Quintero Platt

La Laguna, Tenerife

Octubre 2016

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su apoyo incondicional.

Al Dr. Emilio González Reimers, por su orientación y su dedicación como director de esta tesis. Pero sobre todo por ser excelente clínico y también por iniciar a los residentes en el mundo de la investigación. No es frecuente encontrar médicos que cumplan labores de docencia, asistencia e investigación con tanto entusiasmo.

Al Dr. Melchor Rodríguez Gaspar por su apoyo como codirector durante la realización de esta tesis y por su enseñanza de temas tan amplios como la hipertensión arterial y diabetes. Basta con pasar consulta un día con el Dr. Melchor para darse cuenta de que el capítulo sobre diabetes del Harrison es sólo la punta del iceberg.

Al Dr. Santolaria por su apoyo como Jefe de Servicio de Medicina Interna y sobre todo por transmitir a varias generaciones de médicos una visión humana de la Medicina, algo que en muchos otros sitios se ha ido perdiendo.

A los adjuntos y residentes del servicio de Medicina Interna que en definitiva fueron los médicos responsables de los pacientes incluidos en este estudio y que sin su labor y colaboración no hubiera sido posible llevarlo a cabo.

A Cande por su ayuda y por sus consejos sobre organización y logística. Sin su orientación no hubiera sido posible acabar este trabajo.

A María José de La Vega y Elisa Espelosín por su paciencia y su orientación en la recolección y organización de las muestras de sangre. También por el tiempo que dedicaron fuera de su horario laboral a la determinación de las moléculas medidas en este trabajo.

Al Dr. Pedro Abreu por su ayuda en la determinación de MDA.

Al personal de Enfermería de la sexta planta y del Hospital de Día de Infecciones, en especial a Inma, por su colaboración en la extracción de muestras.

A Violeta, a la Dra. M. Ángeles Gómez y al servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Canarias por su ayuda en la realización de las DXA.

A Rosi, Sergio y Juvenal por su colaboración en asegurar el seguimiento de los pacientes incluidos en este estudio.



El triunfo de Baco, 1629

Diego Velázquez

Museo del Prado, Madrid

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ADH: Alcohol deshidrogenasa

ADN: ácido desoxirribonucleico

ALDH: Aldehído deshidrogenasa

ATP III: Adult Treatment Panel III

BMP: proteínas morfogenéticas del hueso

cAMP: AMP cíclico

Ca: Calcio

CYP: citocromo

DM: Diabetes mellitus

DXA: absorciometría con rayos X de doble energía

EAP: Enfermedad arterial periférica

EKG: electrocardiografía

ELISA: Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas

ERK: Quinasa regulada por señales extracelulares

ET-1: Endotelina-1

FA: Fibrilación auricular

FGF-23: Factor de crecimiento de fibroblastos 23

HDL: Lipoproteína de alta densidad

HIF-1: Factor inducible por hipoxia-1

HTA: Hipertensión arterial

HVI: Hipertrofia ventricular izquierda

ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1

IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1

IL: Interleuquina

ITB: índice tobillo-brazo

LDL: Lipoproteína de baja densidad

LPL: Lipoproteínlipasa

LPS: Lipopolisacárido

MCP-1: Proteína quimotáctica de monocitos-1

MDA: malondialdehído

MMP: Metaloproteinasas

MMCK: creatín quinasa

MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa

NAD: Nicotín-adenín dinucleótido

NADH: Nicotín-adenín dinucleótido reducido

NADP: Nicotín-adenín dinucleótido fosfato

NADPH: Nicotín-adenín dinucleótido fosfato reducido

NF κ B: Factor nuclear kappa B

NO: óxido nítrico

iNOS: óxido nítrico sintetasa inducible

OC: Osteocalcina

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Proteína C reactiva

PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas

PK: proteín quinasa

PON: Paraoxonasas

PTH: Hormonas paratiroidea

RANK: receptor activador del factor nuclear κ B

RANKL: ligando del receptor activador del factor nuclear κ B

ROS: especies reactivas de oxígeno

SAM: s-adenosilmetionina

TG: Triglicéridos

TGF- β : Transforming growth factor- β

TNF- α : Factor de necrosis tumoral- α

VCAM-1: molécula de adhesión celular vascular-1

VHC: Virus de la hepatitis C

VMF: Vasodilatación mediada por flujo

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Definición de trastorno por consumo de alcohol	2
1.2 Efectos sistémicos del alcohol.....	4
1.3 Metabolismo hepático del alcohol	5
1.4 Estrés oxidativo y lesión hepática	9
1.5 Estrés oxidativo y enfermedad cardiovascular en alcohólicos	13
1.6 Enfermedad cardiovascular y alcoholismo	16
1.7 Marcadores bioquímicos clásicos de riesgo vascular	39
1.8 Eje hueso-riñón-corazón: papel de moléculas derivadas del osteocito sobre el riesgo cardiovascular	50
1.8.1. Osteocalcina	51
1.8.2. Osteopontina	53
1.8.3. Proteínas morfogenéticas del hueso (BMP).....	54
1.8.4. Osteoprotegerina	54
1.8.5. Vía de señalización Wnt y sus inhibidores: esclerostina	55
1.9 Eje FGF-23- α Klotho	57
2. OBJETIVOS	68
3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	71
3.1. Descripción de la muestra	72
3.2. Datos de los pacientes recogidos en la historia clínica	73
3.2.1. Datos generales	73
3.2.2. Factores de riesgo relacionados con enfermedad vascular	73

3.2.3. Parámetros relacionados con el consumo de alcohol	74
3.2.4. Parámetros relacionados con la función hepática	74
3.2.5. Valoración nutricional	76
3.2.6. Medición del índice tobillo-brazo	78
3.2.7. Valoración de calcificaciones vasculares	78
3.2.8. Determinación de nuevas moléculas relacionadas con el osteocito	79
3.3 Método estadístico	83
3.4 Aspectos éticos	84
4. RESULTADOS	85
4.1 Parte I. Descripción de factores de riesgo vascular en nuestra población	86
4.2 Parte II. Relación entre factores de riesgo vascular y otras variables medidas.....	88
4.2.1. Hipertensión arterial	88
4.2.2. Diabetes mellitus	97
4.2.3. Fibrilación auricular	104
4.2.4. Hipertrofia ventricular izquierda	108
4.2.5. Miocardiopatía dilatada	110
4.2.6. Síndrome metabólico	113
4.2.7. Tabaquismo	118

4.3. Parte III. Relación entre marcadores bioquímicos y otras variables medidas.....	131
4.3.1. FGF-23	131
4.3.2. α -Klotho	150
4.3.3. Esclerostina	156
4.3.4. TGF- β	167
4.3.5. Osteocalcina	176
4.3.6. Vitamina D	179
4.3.7. PTH intacta	191
4.3.8. Homocisteína	197
4.3.9. Colesterol total, HDL-c, LDL-c	205
4.3.10. Triglicéridos	213
4.3.11. Vitamina B12.....	217
4.3.12. Ácido úrico	223
4.4. Parte IV. Relación de marcadores bioquímicos de riesgo vascular entre sí.....	232
4.5. Parte V. Calcificación vascular, arteriopatía periférica y mortalidad en pacientes alcohólicos	246
4.5.1. Calcificaciones vasculares	246
4.5.1.1. Calcificaciones en radiografía de tórax	246
4.5.1.2. Calcificaciones en TAC de tórax	253

4.5.1.3. Calcificaciones en TAC de abdomen	258
4.5.2. Arteriopatía periférica: Índice tobillo-brazo	264
4.5.3. Mortalidad.....	270
5. Discusión	288
6. Conclusiones.....	315
7. Bibliografía	319

INTRODUCCIÓN

Consumo de alcohol en España y definición de trastorno por consumo de alcohol

El alcohol es la droga más consumida en nuestro medio, con datos recogidos para el Plan Nacional de Drogas que demuestran que el 64,4% de la población ha consumido alcohol en los últimos 30 días y el 10% lo ha consumido diariamente en el mismo período de tiempo. (Observatorio Español de la Droga y Toxicomanías 2015). El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales V (DSM-V) (American Psychiatric Association 2013) define al trastorno por consumo de alcohol como aquel que provoca deterioro o malestar significativo y que se manifiesta por dos de los siguientes hechos en un plazo de 12 meses:

1. Consumo de alcohol en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado de lo previsto.
2. Asociado a un deseo persistente o esfuerzos fracasados de disminuir o abandonar el consumo de alcohol.
3. Inversión de mucho tiempo bebiendo o recuperándose de los efectos del alcohol.
4. Ansias de consumir alcohol.
5. Consumo de alcohol que lleva al incumplimiento de deberes en el trabajo, escuela u hogar.
6. Consumo continuado de alcohol a pesar de sufrir problemas con amigos o familiares.
7. El consumo de alcohol provoca el abandono o reducción de actividades sociales o profesionales.
8. Consumo recurrente de alcohol en situaciones en las que provoca un riesgo físico.
9. Se continúa con el consumo de alcohol a pesar de que esté contribuyendo a empeorar problemas físicos o psicológicos.
10. Tolerancia: Tener que beber una mayor cantidad de alcohol para alcanzar el mismo efecto o un efecto reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de alcohol.

11. Abstinencia: después de que se van los efectos de alcohol se comienzan a notar síntomas como insomnio, temblores, náuseas, sudoración, palpitaciones, convulsiones o alucinaciones.

Al menos 2 de estos hechos indican la existencia de un trastorno por consumo de alcohol y es catalogado como leve cuando hay 2-3 síntomas, moderado cuando hay 4-5 síntomas y grave cuando hay 6 o más síntomas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) (Babor, Higgins-Biddle & Saunders, 2001) ha desarrollado una herramienta denominada Test de Identificación de los Trastornos Debidos al Consumo de Alcohol (AUDIT por sus siglas en inglés) que se emplea como método sencillo para identificar pacientes con patrones nocivos de consumo de alcohol. El Plan Nacional de Drogas estima que el 5% de la población (1.600.000 personas de 15 a 64 años de edad) tiene un consumo de alcohol de riesgo (AUDIT \geq 8). En Canarias, en los últimos 30 días se ha emborrachado el 6,9% de la población con edades comprendidas entre 15 y 64 años y en esta misma franja de edad el 14,7% ha consumido alcohol en forma de atracón (“binge drinking”) (Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías 2015) ¹

La OMS considera que el consumo de alcohol es el tercer factor de riesgo más importante para desarrollar enfermedad y discapacidad y que es el primer factor de riesgo en países con ingresos medios. Describen que el alcohol es el factor etiológico principal de 60 enfermedades y que puede influir en el desarrollo de 200 enfermedades más (World Health Organization. 2011). En 2011 la mortalidad total atribuible al alcohol en España fue del 10% y del 30% incluyendo la mortalidad por accidentes de tráfico. Además, las intoxicaciones etílicas agudas supusieron hasta el 1,1% de las urgencias hospitalarias. (Pulido et al. 2016) En un estudio realizado por Rehm *et al* se señala que los

1. A lo largo de este trabajo se hará referencia al consumo de alcohol en forma de atracón con su terminología en inglés: “binge drinking”. Además, para referirnos a las unidades de bebida consumidas utilizaremos también el término en inglés “drink”.

Efectos sistémicos del alcohol

Como describe Saul (Saul 1995), el etanol es una pequeña molécula soluble en agua y grasas que atraviesa todos los tejidos del cuerpo y tiene efectos sistémicos. El hígado es el órgano principal donde se metaboliza el alcohol. Después de la hepatopatía relacionada con la infección crónica por VHC, el alcohol es la causa más frecuente de hepatopatía crónica en la mayoría de los países industrializados. Rocco *et al* (Rocco et al. 2014) describen que todos los individuos expuestos de manera crónica al alcohol desarrollan esteatosis hepática pero sólo algunos de éstos desarrollan cirrosis hepática.

Varios estudios demuestran que la cantidad de alcohol consumida y la duración del consumo se relacionan de forma íntima con la cirrosis. Se ha demostrado que el consumo diario de 60-80 gramos de alcohol al día durante 10 años o más en varones o 20 gramos al día en mujeres lleva al desarrollo de hepatopatía avanzada en <40% de los casos (Rocco et al. 2014). Lelbach (Lelbach 1974) estudió 319 pacientes en Alemania y calculó la cantidad de alcohol consumido por hora en 24 horas. En su estudio los pacientes con función hepática normal consumieron mucho menos alcohol que aquellos con cirrosis. Aquellos que tenían alteraciones en la función hepática sin llegar a tener cirrosis habían consumido alcohol a tasas intermedias. Además, encontró que los pacientes con cirrosis habían estado bebiendo cantidades tóxicas de alcohol por una media de más de 17 años.

Por otra parte, se ha demostrado que el riesgo de desarrollar cirrosis aumenta de manera más acelerada en mujeres que en varones al ir aumentando la cantidad de alcohol consumida (Mann, Smart, and Govoni 2003). Este fenómeno se ha explicado a través de diversos mecanismos. Por una parte los niveles gástricos de alcohol deshidrogenasa, la enzima que metaboliza el etanol, pueden ser más bajos en mujeres que en varones. Esto resultaría en concentraciones más altas de alcohol en

sangre en mujeres para una cantidad equivalente de alcohol. Otra posible explicación es que los estrógenos pueden aumentar la susceptibilidad del hígado a sufrir lesiones inducidas por alcohol. En un estudio realizado por Corrao *et al* se demostró que el 98.1% de los casos de cirrosis en varones y sólo el 67% de los casos de cirrosis en mujeres podían ser atribuídos al consumo de alcohol, infección por virus de hepatitis B e infección por virus de hepatitis C. Este hallazgo sugiere que los factores de riesgo para desarrollar cirrosis pueden ser más complejos en mujeres que en varones (Corrao 1998). El alcohol actúa de forma sinérgica con el virus de hepatitis B, virus de hepatitis C, VIH, esteatohepatitis no alcohólica y enfermedades como la hemocromatosis para promover la progresión de lesión hepática inducida por alcohol (Rocco et al. 2014).

Metabolismo hepático del alcohol

El metabolismo hepático del etanol se lleva a cabo a través de una vía oxidativa y otra vía no oxidativa. El 90% del etanol se metaboliza a través de la vía oxidativa (Cederbaum 2012):

Vía primaria

En esta vía interviene la alcohol deshidrogenasa (ADH) que se encuentran en el citosol de la células. Las ADH de los mamíferos son metaloenzimas diméricas y cada subunidad tiene una masa molecular de 40000 Dalton. La ADH presente en la mucosa gástrica oxida bajas dosis de etanol antes de que éste alcance la circulación sistémica. La efectividad de este metabolismo de “primer paso” del etanol disminuye en pacientes consumidores de alcohol de forma crónica debido a la lesión de la mucosa gástrica inducida por el alcohol.

Los pasos principales de la vía primaria están mediados por la alcohol deshidrogenasa (ADH) que transforma el etanol en acetaldehído y la acetaldehído deshidrogenasa (ALDH) que transforma el acetaldehído en acetato. Los productos finales son acetaldehído, acetato y niveles altos

de NADH. En el primer paso se transfiere un hidrogenión desde el etanol hasta la NAD⁺ (nicotinamida adenina dinucleótido). Debido a esta reacción se produce un aumento de equivalentes reducidos y hay un incremento importante en la relación NADH/NAD hepática que produce consecuencias metabólicas a nivel hepático. Los cambios en el cociente NADH/NAD⁺ pueden afectar reacciones mitocondriales y afectar la expresión génica en el núcleo. El consumo de NAD requiere oxígeno adicional que se obtiene de la sangre arterial pero no se puede suministrar de forma adecuada a todo el hígado. De esta manera el consumo de alcohol resulta en una hipoxia significativa de los hepatocitos perivenulares que son los primeros en demostrar evidencia del daño inducido por el consumo crónico de alcohol (Rocco et al. 2014).

El exceso de NADH además promueve la formación de lactato a partir del piruvato y puede llevar a la acidosis láctica. Se puede considerar que los alcohólicos crónicos frecuentemente están en una situación de acidosis metabólica compensada (a través de hiperventilación). La acidemia reduce la excreción urinaria de ácido úrico con hiperuricemia secundaria. La disminución de los niveles de piruvato puede disminuir la gluconeogénesis y llevar a la hipoglucemia. Las hipoglucemias en pacientes alcohólicos a menudo son exacerbadas por ingestas inadecuadas de alimentos. La NADH también inhibe el ciclo de Krebs y la oxidación de ácidos grasos. La inhibición de la oxidación de ácidos grasos favorece la esteatosis hepática y el hígado responde aumentando la síntesis proteica y exportando lípidos en forma de lipoproteínas resultando en dislipemia que puede contribuir a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

Por otra parte, el acetaldehído lesiona el hígado tras desencadenar inflamación, remodelación de la matriz extracelular y tras estimular la fibrogénesis. Además, se une de manera covalente a proteínas y ADN llevando a la producción de moléculas inmunogénicas (malondialdehído o MDA)

en el hepatocito. El acetaldehído estimula la vía del TGF- β en las células estrelladas hepáticas para crear un ambiente profibrogénico y proinflamatorio (Cederbaum 2012)

Dicker et al estudió el efecto del consumo crónico de alcohol sobre la producción microsomal de especies reactivas de oxígeno dependientes de NADH. Compararon estos resultados con aquellos obtenidos al utilizar el NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato: una coenzima que también tiene poder reductor). Encontraron una producción de radicales libres que aumentó en un 50% tras emplear el NADH como cofactor en comparación con el 100% de aumento que se obtuvo tras utilizar el NADPH como cofactor en ratas expuestas de forma crónica al alcohol (Dicker et al. 1992).

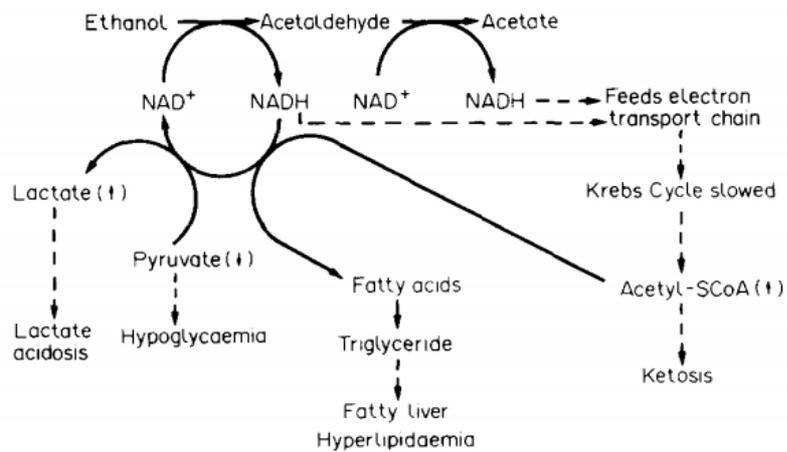


Figura 1. Metabolismo del etanol

Además, el acetaldehído promueve la muerte celular al deplecionar los niveles de glutatión reducido, induciendo la peroxidación lipídica y aumentando el efecto tóxico de los radicales libres. El acetaldehído se une a la

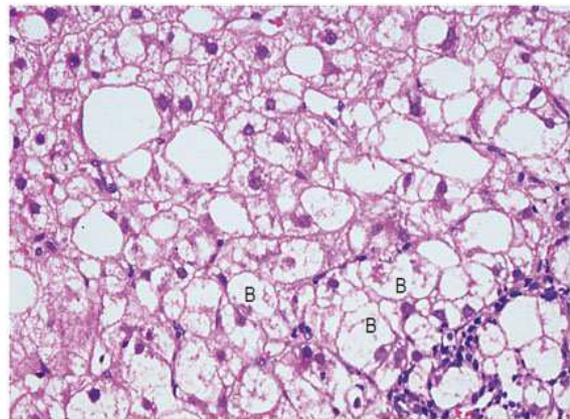


Figura 2. Hepatocitos balonizados.

tubulina de los microtúbulos y bloquea la secreción de proteínas. Este aumento en proteínas, lípidos, agua y electrolitos hace que los hepatocitos aumenten de tamaño (fenómeno conocido como balonización hepatocelular, una característica de la hepatopatía alcohólica). El acetaldehído además atraviesa la placenta e inhibe la metilación del ADN fetal contribuyendo al síndrome alcohólico fetal (Saul 1995).

Oxidación de etanol dependiente de la catalasa

La catalasa es una enzima con un grupo hem que se encuentra en los peroxisomas de las células. En condiciones normales cataliza la eliminación de peróxido de hidrógeno pero también puede oxidar el alcohol. Esta vía está limitada por las bajas tasas de generación de peróxido de hidrógeno en condiciones fisiológicas y parece tener un papel insignificante en la oxidación hepática del etanol. La catalasa se encuentra en los peroxisomas de células del sistema nervioso central. El acetaldehído generado por la oxidación dependiente de catalasa en el sistema nervioso central puede tener un papel en el desarrollo de tolerancia al alcohol quizás a través de interacciones con catecolaminas (Cederbaum 2012).

Oxidación microsomal del etanol

Los citocromos P450s son una familia de enzimas que tienen un grupo hem que participan en la oxidación de esteroides, ácidos grasos y diversas sustancias presentes en el ambiente. Los niveles más altos de citocromo P450 se encuentran en el hígado, principalmente en el retículo endoplásmico (fracción microsomal). También se pueden encontrar en las mitocondrias (Cederbaum 2012).

Varios citocromos P450s son inducidos por sus sustratos. En este sentido, ocurre mayor oxidación de alcohol a mayor concentración en sangre de etanol y esto se debe en gran parte al papel

que tiene el CYP2E1 en el metabolismo del alcohol. Los niveles de CYP2E1 se incrementan por la ingesta crónica de etanol a través de un mecanismo que incluye la protección de la enzima contra la proteólisis mediado por un proteasoma (Cederbaum 2012). La inducción de este sistema contribuye a la tolerancia al etanol en pacientes alcohólicos y también influye sobre el metabolismo de otras drogas. Incluso, puede convertir varias sustancias en metabolitos altamente tóxicos. Por ejemplo, cantidades terapéuticas de paracetamol (2.4 a 4 g/día) pueden producir lesión hepática en alcohólicos. Los efectos del paracetamol y el etanol son sinérgicos ya que ambos deplecionan los niveles de glutatión, una molécula antioxidante. El CYP2E1 también genera especies reactivas de oxígeno que promueven la lesión celular a través de la inactivación de enzimas y la peroxidación de lípidos. En alcohólicos la depleción hepática del alfa tocoferol (vitamina E, un antioxidante), potencia este efecto. Por otra parte, con el consumo a corto plazo de alcohol se inhibe el metabolismo de algunos fármacos ya que compite de forma directa con el CYP2E1 (Saul 1995).

Estrés oxidativo y lesión hepática

La hepatopatía alcohólica se caracteriza por esteatosis precoz, inflamación y necrosis (también llamado esteatohepatitis). También ocurren alteraciones en la composición de la matriz extracelular con activación de células estrelladas y en algunos pacientes la enfermedad progresa eventualmente a fibrosis y cirrosis. A nivel molecular intervienen factores de crecimiento, citoquinas y moléculas generadas por el estrés oxidativo. Parola *et al* comenta que al igual que para la aterosclerosis, se han propuesto moléculas asociadas al estrés oxidativo que pueden intervenir en la progresión hacia fibrosis hepática (Parola and Robino 2001). Las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS y RNS), pueden ser productos del metabolismo celular normal y es el desequilibrio con un exceso de prooxidantes y un déficit de antioxidantes lo que se define como estrés oxidativo. Como explica Arteel (Arteel 2003), en el alcohólico se ven dos fenómenos: 1. Peroxidación lipídica

inducida por la exposición crónica al alcohol (Di Luzio 1966) y 2. Déficit de antioxidantes por malabsorción y dietas pobres.

En 1985 Tsukamoto *et al* publicaron los resultados de un estudio donde administraron una infusión intragástrica continua de etanol a ratas sometidas a una dieta líquida baja en grasas. La ingesta de etanol fue aumentada progresivamente desde el 32% de las calorías totales hasta el 41.4% para mantener altos niveles de alcohol en sangre. A pesar de los bajos niveles de grasa en la dieta, las ratas sometidas a infusión de alcohol mostraron infiltración grasa severa a nivel hepático. Además, tras 30 días de intoxicación, un tercio de las ratas demostró necrosis focal con un infiltrado mononuclear en las áreas centrolobulillares hepáticas. El grado de esteatosis se correlacionó de manera significativa con la media de alcohol en sangre (Tsukamoto et al. 1985). Estos hallazgos sugieren la importancia del papel de la lesión oxidativa en la patogénesis de la hepatopatía alcohólica (Albano 2007).

Knecht *et al* utilizaron la espectroscopia para detectar radicales libres en la bilis de ratas expuestas a etanol según el protocolo de Tsukamoto y con una dieta alta en grasas. Un espectro de menor intensidad se objetivó en ratas expuestas a una dieta alta en grasas pero sin etanol. La destrucción de las células de Kupffer empleando cloruro de gadolinio disminuyó en un 50% la formación de radicales en las ratas expuestas a etanol + dieta alta en grasas. Este modelo implica a las células de Kupffer en el desarrollo de lesión inducida por alcohol en un proceso que puede involucrar la producción directa de ROS por estas células o a través el efecto indirecto de otros mediadores sobre las células del parénquima (Knecht et al. 1995).

Nanji *et al* describen en ratas el efecto que tienen distintos tipos de grasa sobre la lesión hepática inducida por alcohol. Encontraron que las ratas expuestas a grasas saturadas no tuvieron

lesión hepática mientras que las que estuvieron expuestas a aceite de maíz tuvieron lesión hepática moderada y las expuestas a aceite de pescado tuvieron lesión hepática grave. Posiblemente esto puede explicarse por la mayor susceptibilidad de los ácidos grasos poliinsaturados a los ROS. Además, el etanol indujo la producción de ARNm de glutatión peroxidasa y catalasa en todos los grupos pero sobre todo en el grupo expuesto a aceite de pescado. A la vez encontraron una correlación positiva entre los niveles de ARNm de catalasa y los niveles de dienos conjugados y de H₂O₂ (Nanji *et al*, 1995). Estos hallazgos sugieren que la peroxidación lipídica pudiera ser responsable de la toxicidad hepática del etanol. En 1995, Nanji et al estudiaron ratas expuestas a etanol durante 6 semanas (con biopsias hepáticas que mostraban esteatosis y necrosis) y luego las sometieron a tratamiento con aceite de palma (grasas saturadas). Objetivaron una mejoría importante de la histología con disminución de la peroxidación lipídica y de la actividad de CYP 2E1. En este grupo se encontraron niveles más bajos de ácidos grasos omega-3. Los autores atribuyen la reversión de la lesión hepática a la regulación a la baja de la peroxidación lipídica por parte de las grasas saturadas (Nanji, Sadrzadeh, et al. 1995).

Por otra parte, varios autores han comentado el efecto protector de compuestos antioxidantes en la prevención de la lesión hepática inducida por alcohol. Kono *et al* estudiaron el efecto de un inhibidor de la NADPH oxidasa (DPI o sulfato de difenileneiodonio) en ratas sometidas a dietas con alto contenido en grasas y expuestas a etanol siguiendo el protocolo de Tsukamoto. La administración de etanol por vía enteral produjo esteatosis, inflamación leve y necrosis hepática. Si bien las concentraciones de etanol en orina fueron iguales en las ratas expuestas a etanol solo o etanol + DPI, en aquellas ratas expuestas a DPI las alteraciones hepáticas objetivadas por anatomía patológica fueron más leves. La administración de DPI también frenó la formación de radicales libres, la actividad NF-kappaB y la expresión de TNF- α en el hígado (Kono et al., 2001). El

mismo grupo de investigadores demostró también la utilidad de un compuesto denominado ebselen (un compuesto orgánico que contiene selenio) y encontraron que dicho compuesto bloquea el aumento en la concentración sérica de nitratos y nitritos causado por el alcohol (Kono, Arteel, et al. 2001).

Ahora bien, los prooxidantes involucrados en la lesión hepática inducida por alcohol se pueden originar en diversas células (Arteel 2003):

- *Prooxidantes derivados de células inflamatorias:* Las células de Kupffer, neutrófilos y linfocitos se pueden estimular de manera inapropiada y generar ROS a través de reacciones catalizadas por NADPH oxidasa, óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), xantina oxidasa y mieloperoxidasas.
- *Prooxidantes derivados del hepatocito:* Se ha sugerido como sitio de generación de radicales libres el CYP2E1 (que puede ser inducido por etanol) y mitocondrias. De hecho, se ha demostrado que la sobreexpresión de CYP2E1 aumenta el estrés oxidativo en las células.
- *Prooxidantes derivados de otras células no parenquimatosas:* Las células estrelladas producen cantidades más bajas de ROS que participan en la señalización intracelular. En este sentido, los ROS inducen la producción del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), un mitógeno potente de las células estrelladas que puede tener un papel importante en la fibrogénesis (Muriel 2009).

Al efecto de los ROS generados en las células hepáticas, se suma el efecto que tiene el alcohol de estimular la movilización del hierro libre que acepta o dona electrones para generar radicales libres (reacción de Fenton) (Arteel 2003). De hecho, se ha demostrado que el consumo de alcohol tiene un efecto hepatotóxico aditivo en pacientes con hemocromatosis (Adams and Agnew 1996).

El efecto final del estrés oxidativo es generar lesión celular a través de la modificación de moléculas del organismo que a la vez altera los procesos biológicos. Además, los prooxidantes pueden amplificar sus señales modificando las cascadas de señalización dentro de la célula que incluyen moléculas como quinasas, factores de transcripción (factor inducible por hipoxia-1 o HIF-1, factor nuclear κ B o NF κ B) y moduladores de la apoptosis (caspasas, Bad, Bcl-2). El NF κ B es un mediador en la respuesta inflamatoria en las células de Kupffer y estimula la expresión de genes proinflamatorios como factor de necrosis tumoral α (TNF- α) (Arteel 2003).

A nivel de las células estrelladas la peroxidación lipídica estimula la transactivación del promotor del gen del colágeno α 2 por parte del NF κ B. Esto ocurre a través de la estimulación de una cascada de quinasas que incluyen PKC, PI3K y PKB/Akt. La peroxidación lipídica también se asocia a una mayor producción de la citoquina profibrogénica TGF- β por parte de las células de Kupffer. Estos eventos ilustran cómo el estrés oxidativo también conlleva eventualmente a la fibrosis y cirrosis hepática (Albano 2007).

Estrés oxidativo y enfermedad cardiovascular en alcohólicos

Efectos sobre el cardiomiocito

Ya se ha discutido cómo el consumo de alcohol se asocia a un aumento en el estrés oxidativo. Sin embargo, este efecto no sólo se limita al hígado sino que también tiene repercusiones sistémicas. En concreto nos interesa estudiar los efectos que tiene el alcoholismo sobre el sistema cardiovascular. En el 2003 Aberle et al estudiaron el efecto del acetaldehído (metabolito del etanol) sobre la contractilidad celular en cultivos de miocitos. El acetaldehído disminuyó la amplitud de acortamiento celular, la velocidad máxima de acortamiento/estiramiento y prolongó la duración de estiramiento de los miocitos. También se objetivó un aumento en malondialdehído (MDA), el

producto final de la peroxidación lipídica. Los efectos mecánicos del acetaldehído fueron inhibidas por un inhibidor de la peroxidación lipídica (hidroxitolueno butilado), por el inhibidor del CYP2E1 (dialil disulfuro) y por un inhibidor de la xantina oxidasa (alopurinol) (Aberle and Ren 2003).

Además, Tanaka *et al* demostraron que los ROS pueden inducir hipertrofia de cardiomiocitos en ratas adultas. Estimularon cultivos de cardiomiocitos con endotelina-1 (ET-1) y fenilefrina y midieron niveles intracelulares de ROS originados por la NADH/NADPH oxidasa. Aumentaron los ROS intracelulares, así como la actividad de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK). El tratamiento antioxidante de los cardiomiocitos bloqueó el aumento de ROS, la activación de ERK y la hipertrofia de los cardiomiocitos (Tanaka, Honda, and Takabatake 2001). Sin embargo, se necesitan más estudios en modelos animales de alcoholismo para dilucidar el papel de los ROS en el remodelado cardiaco.

Efectos sobre el endotelio

El estrés oxidativo también tiene repercusiones a nivel endotelial en pacientes alcohólicos. El endotelio es un tejido diana que es lesionado por ROS y por lipoproteínas oxidadas. La disfunción endotelial lleva a eventos clínicos como enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica (Lucas et al, 2005) . Liu et al estudiaron los efectos de la exposición al etanol de un cultivo de células endoteliales obtenidas de vena umbilical humana. Encontraron que la exposición al etanol a bajas dosis resultó en una inducción rápida (en menos de 10 minutos) de la fosforilación de Akt que se pudo inhibir mediante inhibidores de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K). Esta vía llevó a la fosforilación de la I κ B- α lo cual resultó en una activación (hasta 3 veces mayor actividad) del NF- κ B. Por otro lado, la incubación de este cultivo de células con dosis altas de alcohol llevó a la activación de la caspasa-3 resultando en apoptosis medido mediante la

fragmentación del ADN. Estos resultados demuestran que la exposición a concentraciones bajas de alcohol activa la supervivencia celular promocionando la vía PI3K/Akt pero que la exposición a concentraciones altas de alcohol activa la apoptosis (Liu et al. 2002).

Ahora bien, se ha demostrado que el alcohol relaja las arterias pulmonares bovinas a través del aumento de la liberación basal y estimulada del óxido nítrico (NO) (Greenberg et al. 1993). En aorta bovina se demostró que el alcohol aumenta la actividad de la NO sintetasa (NOS) (Hendrickson et al. 1999). Además de este efecto mediado por NO, se ha demostrado que el alcohol aumenta los niveles de HDL-colesterol y esto a la vez mejora la función endotelial. Por otra parte, se ha identificado actividad de alcohol deshidrogenasa (ADH) en el endotelio humano y esto ha llevado a concluir que la ingesta regular de alcohol puede aumentar la actividad de la ADH y generar un ambiente reductor en el endotelio lo cual antagonizaría la oxidación de lipoproteínas. Sin embargo, estos efectos positivos pueden ser revertidos tras la ingesta de alcohol a dosis tóxicas después del cual puede ocurrir lesión vascular (Puddey et al. 2001). El origen de esta lesión es multifactorial y será desarrollado más adelante (Puddey et al. 2001):

- El alcohol aumenta la presión arterial y esto puede alterar la dilatación de las arterias de resistencia como se discutirá más adelante.
- El alcohol es un prooxidante y se han demostrado concentraciones mayores de LDL oxidada en pacientes bebedores.
- El alcohol puede promocionar la apoptosis inducida por oxisteroles (componentes del LDL-colesterol oxidado) .
- El alcohol lleva a la liberación de ROS que pueden alterar la vasodilatación.

Enfermedad cardiovascular y alcoholismo

Estudios epidemiológicos y efectos beneficiosos del alcohol sobre el sistema cardiovascular

Estudios epidemiológicos sugieren que existe una asociación en forma de U o J entre el consumo de alcohol y la incidencia de varios tipos de enfermedad isquémica como infarto de miocardio y enfermedad cerebrovascular. Cantidades pequeñas de alcohol han demostrado tener un efecto protector frente a enfermedad cardiovascular mientras que el consumo de cantidades tóxicas constituye un factor de riesgo vascular. El alcohol tiene propiedades aterogénicas y antiaterogénicas que parecen ser dependientes de dosis lo cual explica los efectos variables según la dosis consumida.

En 1991 se publicó un estudio de casos y controles que comparó controles seleccionados de forma aleatoria y casos de pacientes que habían fallecido de cardiopatía isquémica. Encontraron que en los varones con infarto de miocardio y en los que habían fallecido de cardiopatía isquémica era más probable que nunca hubieran sido bebedores en comparación con los controles. Encontraron que los bebedores tuvieron una reducción de hasta un 40% en el riesgo de enfermedad arterial coronaria fatal y no fatal en comparación con aquellos que nunca habían bebido (Jackson, Scragg, and Beaglehole 1991).

Gronbaek et al realizaron un estudio longitudinal en Dinamarca incluyendo 6644 varones y 8010 mujeres seguidos a lo largo de 5 años y evaluaron el riesgo de muerte de acuerdo a la cantidad de alcohol consumida y a los cambios en esta cantidad. Los sujetos que regularmente bebían 1 a 6 “drinks” a la semana tenían un menor riesgo relativo para mortalidad por cualquier causa en comparación con no bebedores (riesgo relativo de 1.29) y con bebedores de más de 13 “drinks” a la semana (riesgo relativo de 1.32). En cuanto a mortalidad por cardiopatía isquémica, los que bebían poco tenían menor mortalidad en comparación con los que bebían mucho o los que bebían nada.

Además, encontraron una reducción en el riesgo relativo para mortalidad en sujetos que pasaron de no beber a beber poco. Sin embargo, la mortalidad por cáncer aumentó en todos los grupos que bebían mucho (Morten Gronbaek et al. 2004).

Los mismos autores estudiaron la relación entre mortalidad y los distintos tipos de alcohol. Encontraron una relación en forma de J entre mortalidad y consumo total de alcohol. Comparado con no bebedores, los que bebían poco y que no bebían vino tuvieron un riesgo relativo para mortalidad por cualquier causa de 0.9 mientras que aquellos que bebían vino tenían un riesgo relativo de 0.66. Los que bebían mucho pero no vino tenían un mayor riesgo de muerte por cualquier causa que aquellos que bebían vino. Además, los sujetos que bebían vino tenían una mortalidad por cardiopatía isquémica y por cáncer significativamente menor que aquellos que no bebían vino. Estos datos sugieren que el vino puede tener un efecto beneficioso que se añade al efecto que tiene el etanol a dosis bajas (M Gronbaek et al. 2000).

El estudio Bruneck (Kiechl et al. 1998) fue un estudio prospectivo que valoró la aterosclerosis y los factores de riesgo para su desarrollo. Incluyó sujetos con edades comprendidas entre 40 y 79 años y demostraron que la asociación entre el consumo de alcohol regular y la incidencia de aterosclerosis carotídea (aterogénesis precoz) tuvo forma de J ya que los bebedores ligeros tenían un menor riesgo que los bebedores de alcohol a dosis tóxicas y que los no bebedores. Sin embargo, el riesgo de aterosclerosis en pacientes bebedores de más de 100 gramos de etanol al día sobrepasó claramente el riesgo de aterosclerosis en fumadores importantes. La asociación entre consumo regular de alcohol y la incidencia de estenosis carotídea (aterogénesis avanzada) también tuvo forma de U.

En un metanálisis realizado por Di Castelnuovo et al incluyendo 34 estudios corroboran la relación en forma de J entre alcohol y mortalidad tanto en varones como en mujeres. El consumo de hasta 4 “drinks” al día en varones y 2 “drinks” al día en mujeres se relacionó de manera inversa con mortalidad por cualquier causa. Dosis más altas de alcohol se asociaron a una mayor mortalidad (Di Castelnuovo et al. 2006). Los mecanismos que apoyan esta asociación incluyen mayores niveles de HDL colesterol y mayor fibrinólisis, menor agregación plaquetaria y efectos beneficiosos sobre la función endotelial y sobre la inflamación. Estruch et al realizaron un ensayo clínico para evaluar los efectos del vino y la ginebra sobre biomarcadores inflamatorios de aterosclerosis en sujetos que consumieron 30 g de etanol al día durante 28 días. Tras el consumo de cualquiera de las dos bebidas disminuyó el fibrinógeno plasmático y los niveles de IL-1 α . El vino disminuyó las concentraciones plasmáticas de PCR, VCAM-1 (molécula de adhesión celular vascular-1) e ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1) (Estruch et al. 2004).

El consumo de alcohol en sujetos sanos resulta en una mejoría de la función endotelial y este efecto puede estar mediado por otros componentes además del etanol. Karatzi et al estudiaron 15 pacientes con enfermedad arterial coronaria documentada mediante arteriografía e ingirieron 250 ml de vino tinto o de vino tinto sin alcohol. El vino tinto sin alcohol resultó en mayor vasodilatación mediada por flujo que el vino tinto normal. Este estudio sugiere que los beneficios sobre el endotelio pueden estar mediados por flavonoides y polifenoles que se encuentran en el vino y no por el etanol (Karatzi et al. 2004).

Por otra parte, varios estudios sugieren un efecto favorable del consume de alcohol sobre el perfil lipídico, sobre todo en cuanto al aumento en los niveles de HDL. Veenstra et al estudiaron sujetos que bebieron 3 copas de vino tinto con la cena. Encontraron que una hora después aumentaron los niveles de HDL en un 11.5%. Sin embargo, este efecto fue transitorio y se atenuaba

al día siguiente. Sin embargo, el consumo de alcohol a dosis tóxicas lleva a una pérdida de este efecto beneficioso y a una elevación de los niveles de homocisteína (Veenstra et al. 1990). Por lo que el consumo moderado de alcohol es beneficioso para el perfil lipídico y disminuye el riesgo de mortalidad cardiovascular pero el consumo de alcohol a dosis tóxicas tiene el efecto contrario (Kloner and Rezkalla 2007).

Efectos perjudiciales del alcohol sobre el sistema cardiovascular

El alcohol puede afectar el sistema cardiovascular de cuatro maneras: 1. El consumo de cantidades tóxicas de alcohol se asocia a miocardiopatía dilatada. Este proceso es reversible con la abstinencia al alcohol o incluso con la reducción en la cantidad de alcohol consumida (Urbano-Marquez et al. 1989). 2. Se asocia con arritmias (usualmente fibrilación auricular), en especial cuando se trata de “binge drinking”. La aparición de arritmias puede precipitar infartos de miocardio y muerte súbita (Sidorenkov et al. 2011). 3. El alcohol parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial (Klatsky et al. 1977). Sin embargo, Gillman et al estudiaron una cohorte de 139 varones jóvenes y encontraron que la presión arterial sistólica más baja (en promedio) la tenían aquellos sujetos que consumían 1-3 “drinks” al día (hasta 60 g de etanol) (Gillman et al. 1995) y 4. Se asocia a mayor ateromatosis. A continuación se irá desarrollando cada punto.

Miocardiopatía alcohólica

Desde hace varias décadas se sabe que el alcohol es cardiotóxico y que el efecto del alcohol sobre el cardiomiocito es dependiente de dosis. En un estudio que comparaba pacientes alcohólicos con controles sanos, los primeros tenían una fracción de eyección menor, un diámetro mayor al final de la diástole y una mayor masa ventricular izquierda (Urbano-Marquez et al. 1989). Se estudiaron ratas Wistar expuestas a una dieta donde el alcohol constituyó el 36% de la ingesta calórica total y

encontraron cambios ultraestructurales en cardiomiocitos. Estos cambios incluían desorganización miofibrilar, vacuolas intracelulares gigantes, edema mitocondrial, gránulos de lipofucsina e infiltración lipídica (Tsipenkova et al. 1986).

También se han descrito cambios metabólicos como una disminución en la actividad de enzimas respiratorias y de la lactato deshidrogenasa, una disminución en la β oxidación de ácidos grasos y un aumento en la actividad de la alcohol deshidrogenasa (ADH). La oxidación del alcohol por la ADH provoca acumulación de acetaldehído que se ha asociado a una alteración en la síntesis proteica. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que la inhibición de la síntesis proteica ventricular (tanto de proteínas contráctiles como no contráctiles) puede estar mediada también directamente por el alcohol. Adicionalmente la oxidación del acetaldehído genera ROS que producen peroxidación lipídica y lesión de organelas a través de la oxidación de residuos de aminoácidos. Estos eventos eventualmente producen lesión miocárdica (Siddiq et al. 1993).

Fibrilación auricular

El consumo de cantidades tóxicas de alcohol es un factor de riesgo para el desarrollo de arritmias como fibrilación auricular. La promediación de la onda P se utiliza para cuantificar la duración del tiempo de conducción auricular y es un predictor de fibrilación auricular paroxística. Se cuantifica mediante una técnica no invasiva denominada electrocardiografía de señal promediada y su principal aplicación clínica es identificar a pacientes con riesgo de desarrollar fibrilación auricular. La fibrilación auricular es un ritmo de reentrada que depende de un retraso en la conducción auricular para su desarrollo. En este sentido, la promediación de la onda P permite identificar el sustrato de la génesis de las arritmias de reentrada (miocardio auricular con heterogeneidad eléctrica, diferentes velocidades de conducción y períodos refractarios cortos). La prolongación del tiempo de

conducción auricular es un marcador del desarrollo de fibrilación auricular. Este fenómeno se ha identificado en sujetos sanos expuestos al alcohol y en antiguos bebedores diagnosticados de fibrilación auricular paroxística (Steinbigler et al. 2003).

En pacientes alcohólicos se piensa que algunos de los mecanismos que pueden explicar una mayor incidencia de fibrilación auricular incluyen un estado hiperadrenérgico, disminución del tono vagal y alteraciones hidroelectrolíticas (Kloner and Rezkalla 2007). Greenspon et al evaluaron 14 pacientes con antecedentes de arritmias asociadas al consumo de alcohol y los sometieron a un estudio electrofisiológico tras administrarles 90 ml de whiskey 80°. Diez pacientes desarrollaron arritmias incluyendo taquicardias auriculares o ventriculares sostenidas y no sostenidas. El alcohol también produjo acortamiento del ciclo cardiaco y prolongación del intervalo H-V (Greenspon and Schaal 1983). Otros estudios han demostrado además que el consumo de alcohol a dosis tóxicas también se asocia a arritmias ventriculares y muerte súbita (Kupari and Koskinen 1998).

Los ROS también juegan un papel importante en la fisiopatología de la fibrilación auricular en pacientes alcohólicos. Los metabolitos oxidativos como el glutatión reducido y la cisteína se asocian a la fibrilación auricular crónica. Sin embargo, no se encontró asociación entre fibrilación auricular y marcadores inflamatorios elevados como PCR. Esto resalta la importancia del estrés oxidativo y no la inflamación en la persistencia de fibrilación auricular (Neuman et al. 2007).

Se ha descrito que la NADPH oxidasa de las células de Kupffer es la responsable de generar ROS que contribuyen a producir la lesión hepática en los alcohólicos. La lesión hepática que se observa tras la exposición al alcohol no se aprecia en ratones “knockout” que carecen de una subunidad de esta oxidasa. Otros eventos en la cadena del estrés oxidativo como la activación del NF- κ B y el aumento del mRNA de TNF- α tampoco están presentes en los ratones knockout

(Neuman et al. 2007). Lin et al estudiaron muestras de aurícula izquierda y vena pulmonar de conejos expuestos a peróxido de hidrógeno. Demostraron que el estrés oxidativo indujo un aumento en la fuerza de contracción y a una disminución en la duración del potencial de acción lo cual llevó a la aparición de fibrilación auricular (Lin et al. 2010). Estos eventos son inhibidos por eliminadores (“scavengers”) de radicales libres como el ácido ascórbico o la N-acetilcisteína, que ha sido empleado en ensayos clínicos para la prevención de fibrilación auricular (Gu et al. 2012). La información de estos estudios puede ser extrapolada al estrés oxidativo que ocurre en alcohólicos.

También se han descrito cambios mecánicos en la actividad de miofibrillas en asociación con el estrés oxidativo. Concretamente la disfunción contráctil puede ser secundaria a modificaciones oxidativas de la creatinquinasa (MM-CK) por parte de radicales de nitrato formados a través de la reacción de NO con aniones superóxido. Mihm et al han demostrado que pacientes con fibrilación auricular tienen una disminución de la velocidad máxima de reacción de la MM-CK y también tienen cambios en la expresión genética de la isoforma de miosina. Estos pacientes suelen tener una forma de miosina de baja velocidad de reacción (β -miosina). Además, el nivel de modificación por nitratos de la MM-CK se correlaciona de manera inversa con su velocidad máxima y de forma directa con el cambio de isoforma de miosina. Estos hallazgos demuestran la vulnerabilidad de las miofibrillas al estrés oxidativo (Mihm et al. 2001).

Hipertensión arterial

El alcoholismo es un factor de riesgo para desarrollar hipertensión arterial. Los estudios epidemiológicos demuestran una relación en forma de U entre hipertensión arterial y consumo de alcohol (Klatsky et al. 1977). El umbral para el aumento en el riesgo es variable: la ingesta de 3-5 “drinks” al día se asoció a mayor presión arterial en un estudio realizado en 1998. En un estudio

australiano encontraron hipertensión arterial en el 10.4% de sujetos que consumían tres vasos de cerveza al día mientras que la prevalencia de hipertensión en aquellos que no consumían alcohol fue del 2.6% (Arkwright et al. 1982).

En el Estudio Internacional de Sodio, Potasio y Presión Arterial (INTERSALT) se midieron cifras de presión arterial tras el consumo de alcohol durante 7 días. En varones que bebieron más de 500 ml de alcohol a la semana encontraron un aumento en las cifras de presión arterial sistólica y diastólica en 4.6 y 3 mmHg, respectivamente, en comparación con no bebedores. El “binge drinking” se asoció a una mayor presión arterial que el consumo habitual de alcohol (Marmot et al. 1994).

La hipertensión arterial se relaciona a la vez con hipertrofia ventricular izquierda. En el estudio Framingham se evaluaron 1980 varones y 2511 mujeres sin enfermedad cardiovascular y se midió la masa ventricular izquierda mediante ecocardiografía. Encontraron que el consumo de alcohol se relaciona de forma directa con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en varones pero no en mujeres. Al estratificar según tipo de bebida, la HVI se asoció al consumo de cerveza y vino tanto en mujeres como en varones y los licores sólo se asociaron a HVI en varones (Manolio et al. 1991).

El mecanismo mediante el cual el alcohol puede aumentar la presión arterial puede estar en relación con la estimulación del sistema nervioso simpático (Kloner and Rezkalla 2007). En un estudio en ratas expuestas al alcohol se demostró que la hipertensión se asoció a un aumento precoz en la secreción de catecolaminas seguida de un aumento tardío de angiotensina II (Da Silva et al. 2013).

La hipertensión arterial relacionada con el consumo de alcohol puede alterar la dilatación de las arterias de resistencia mediada por NO a través de 3 mecanismos: 1. Puede haber una disminución de la síntesis de NO en endotelio, 2. Se puede acelerar la degradación de NO en el endotelio y 3. El aumento en la presión arterial puede alterar la arquitectura de los vasos de resistencia y disminuir su capacidad para dilatación (Kelm et al. 1996).

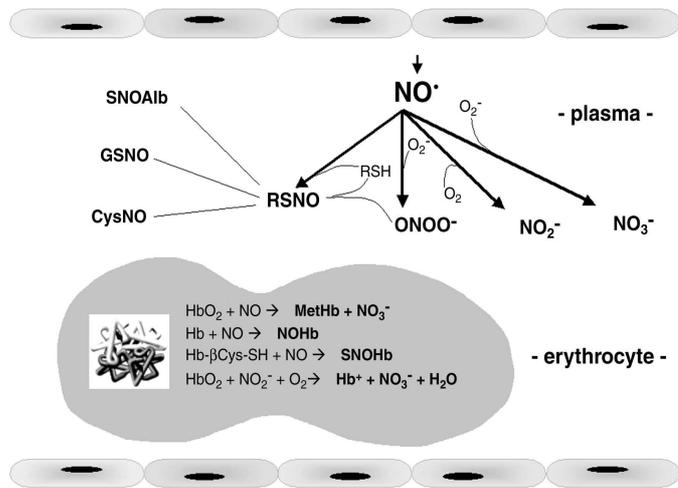


Figura 3. Producción de óxido nítrico en el endotelio.

El óxido nítrico es una de las moléculas principales que participa en la regulación del tono vascular y tiene un papel fundamental en la lesión endotelial en el paciente alcohólico. En condiciones normales, el NO alcanza el músculo liso vascular por difusión y produce vasodilatación. Pero en situaciones de estrés oxidativo como el alcoholismo, el NO reacciona con el superóxido, deplecionando NO del músculo liso vascular y generando peroxinitritos que pueden lesionar las células vasculares. En este sentido, Zima et al estudiaron pacientes alcohólicos y en ellos encontraron niveles más altos de los metabolitos del NO (nitritos y nitratos) (Zima et al. 2001).

Sin embargo, el efecto del consumo de alcohol sobre el óxido nítrico no deja de ser un tema controvertido. El equilibrio entre los factores oxidantes y antioxidantes vasculares tiene un papel importante en la determinación de la presión arterial y la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) puede ser uno de los factores elementales involucrados en este proceso. La óxido nítrico sintetasa inducible es una isoforma de la NOS que normalmente está ausente en células en reposo pero que puede ser inducida por citoquinas y productos bacterianos. La inducción de la transcripción de iNOS está regulada por citoquinas y el lipopolisacárido (LPS), que pueden activar proteín-quinasas y

factores de transcripción como kappa B. Además, la expresión de iNOS también parece estar mediada por cAMP (AMP cíclico) (Zhao et al. 1997).

Zhao et al demostraron que el etanol puede disminuir la producción de mRNA de iNOS y de la propia enzima. Ellos estudiaron el efecto del etanol y de un análogo del cAMP llamado dibutilil AMP cíclico (DB-cAMP) sobre la producción de mRNA de iNOS y proteína iNOS en macrófagos alveolares de ratas. Encontraron que el etanol disminuye el aumento en la producción de mRNA de iNOS y de la expresión de la proteína iNOS mediado por LPS. Sin embargo, el tratamiento con etanol no afectó al incremento en mRNA de iNOS mediado por DB-cAMP pero sí que disminuyó la cantidad de proteína iNOS producida en macrófagos alveolares. Encontraron que existen dos vías para la inducción de la transcripción de iNOS en ratas: la primera es una vía estimulada por citoquinas y LPS que se asocia a una respuesta inflamatoria y que puede ser inhibida por el etanol. Por otra parte, el etanol inhibe el incremento en proteína iNOS mediado por DB-cAMP sin afectar las concentraciones de mRNA de iNOS lo cual sugiere que el etanol actúa a nivel post-transcripción para inhibir la producción de la propia proteína iNOS (Zhao et al. 1997).

Por otra parte, Husain et al estudiaron el efecto del etanol sobre la presión arterial en ratas. Se aisló la aorta torácica en ratas expuestas al alcohol y encontraron que la exposición al etanol durante 12 semanas se relacionó con mayor presión arterial y mayor inflamación a nivel de aorta (mayor expresión de angiotensina II, TNF- α , COX-2 y MCP-1). Sin embargo, la expresión de óxido nítrico y de iNOS fue significativamente menor en el grupo expuesto al alcohol. Concluyen que el aumento de la presión arterial asociada al consumo crónico de alcohol se asocia a una disminución del sistema endotelial de generación de óxido nítrico (Husain et al. 2011).

Sin embargo, Durante et al más bien demostraron que el etanol aumenta la producción de iNOS. Los autores incubaron células de músculo liso vascular con IL-1 β lo cual provocó la liberación de nitrito. La IL-1 β también aumentó la concentración de mRNA de iNOS. El etanol potenció el efecto de la IL-1 β sobre la producción de mRNA de iNOS e incrementó la producción de nitritos en células de músculo liso vascular. Este efecto no se pudo reproducir en ausencia de IL-1 β . Los autores demostraron que la capacidad del etanol de aumentar las concentraciones de óxido nítrico pueden en parte explicar los efectos cardiovasculares beneficiosos asociados al consumo moderado de alcohol (Durante et al. 1995).

Otro de los factores involucrado en la patogénesis de la hipertensión arterial en el paciente alcohólico es la endotelina. Di Gennaro et al midieron la vasodilatación mediada por flujo (VMF) en la arteria braquial de pacientes alcohólicos en condiciones basales y después de un período de abstinencia al alcohol de 9 ± 7 meses (Di Gennaro et al. 2012). Esta técnica se basa en la liberación endotelial de NO que causa vasodilatación en respuesta a un aumento en la fuerza de cizallamiento tangencial inducida por isquemia transitoria (que se produce con un manguito neumático). La VMF corresponde al porcentaje de cambio de diámetro de la arteria humeral entre la situación basal y el aumento máximo del diámetro inducida por NO (Arrebola-Moreno et al. 2012). Di Gennaro et al encontraron una alteración en VMF en alcohólicos con mayor presión arterial sistólica y diastólica y mayores cifras de endotelina-1 que en controles. Después del período de abstinencia la VMF seguía alterada y los niveles de endotelina-1 permanecían elevados (Di Gennaro et al. 2012).

Bruno et al encontraron mayores niveles de endotelina en pacientes cirróticos Child C que en controles. Sin embargo, no encontraron diferencias en los niveles de endotelina en pacientes con enfermedad hepática menos grave (Child A y B) en comparación con controles. Los autores

concluyen que quizás los niveles elevados de endotelina son una consecuencia de los trastornos hemodinámicos que ocurren en fases avanzadas de cirrosis (Bruno et al. 2000).

Se ha demostrado que las células estrelladas del hígado tienen una respuesta contráctil a la endotelina. Incluso, la lesión hepática puede activar a las células estrelladas para dar lugar a un fenotipo más similar al de los miofibroblastos con aumento en la contractilidad y disminución de la vitamina A. Bauer et al estudiaron el efecto del consumo de alcohol (empleando el modelo Lieber-DeCarli en ratas Sprague-Dawley) sobre la expresión de α -actina (una proteína del músculo liso) y la contractilidad sinusoidal. Tras la exposición al alcohol encontraron mayor expresión de α -actina y mayor contractilidad sinusoidal como respuesta a una infusión de endotelina-1. Estos datos indican que el consumo crónico de alcohol inicia la activación de células estrelladas en el hígado (Bauer et al. 1995).

Además, se ha descrito un aumento en las concentraciones de endotelina-1 en ratas expuestas al alcohol y se ha propuesto que es quizás esta molécula vasoconstrictora la responsable de disminuir la perfusión pancreática, contribuyendo a la patogénesis de la pancreatitis crónica alcohólica (Foitzik et al. 1998).

Atherosclerosis

El reclutamiento de monocitos tiene un papel importante en el desarrollo de aterosclerosis y consiste en una serie de eventos que incluyen atracción de monocitos, rodamiento y adhesión firme. El receptor para la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) denominado CCR2 tiene un papel fundamental en el reclutamiento de monocitos durante el proceso de aterosclerosis. La P-selectina facilita el rodamiento de monocitos y puede expresarse en la superficie celular a los minutos de reconocer citoquinas. El TNF- α promueve la expresión de moléculas de adhesión en las células

endoteliales, el rodamiento, el reclutamiento y activación de células inflamatorias y el inicio de la cascada inflamatoria de la pared arterial.

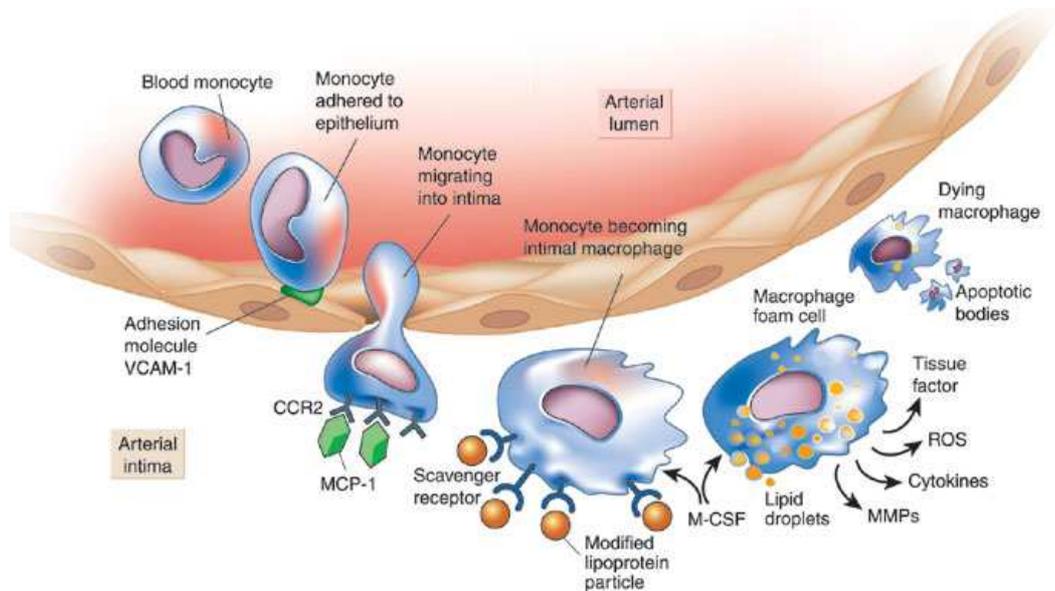


Figura 4. Fisiopatología de la aterosclerosis

En la figura se muestran los pasos en el reclutamiento de tagocitos mononucleares a la placa aterosclerótica. Los monocitos penetran la pared arterial gracias al efecto de quimioquinas como el MCP-1 y su receptor CCR2. Una vez en la íntima el monocito adquiere características de macrófago y expresa receptores “scavenger” que unen partículas de lipoproteína oxidadas dando lugar a células espumosas que a la vez secretan citoquinas proinflamatorias que amplifican la respuesta inflamatoria local. El macrófago produce metaloproteinasas (MMP) que degradan la matriz extracelular. Se forma así la placa aterosclerótica. En su centro, los macrófagos mueren por apoptosis dando lugar a la necrosis en el centro de la lesión (Libby 2002).

Se ha demostrado que beber en forma de atracón puede precipitar isquemia o infarto de miocardio. El primer paso en el metabolismo del alcohol es la oxidación del etanol para formar acetaldehído (reacción catalizada por la alcohol deshidrogenasa). El acetaldehído tiene varios efectos in vivo como vasodilatación, aumento de la frecuencia cardiaca y disminución de la presión arterial.

Redmond et al estudiaron el efecto del alcohol sobre la aterosclerosis. Los autores trataron monocitos y células endoteliales obtenidas de vena umbilical humana con acetaldehído. Encontraron que el acetaldehído aumentó de forma dosis-dependiente el número de monocitos que expresaban CCR2. También aumentó la expresión de P-selectina y de su receptor y la secreción de TNF- α . La inhibición de la P-selectina o del TNF- α utilizando anticuerpos atenuó la adhesión de monocitos mediada por acetaldehído. Estos efectos del acetaldehído explican en parte la mayor incidencia de enfermedad coronaria en pacientes que consumen cantidades tóxicas de alcohol (Redmond et al. 2009).

Además, el alcohol es un prooxidante. Croft et al demostraron que en varones bebedores predominantemente de cerveza (60 g de alcohol al día), se aumenta la capacidad de oxidación del LDL-colesterol. Siguió a 27 bebedores habituales de cerveza que fueron estudiados durante períodos donde consumían cerveza con alto contenido de alcohol y períodos donde consumían cerveza con bajo contenido de alcohol (4.9 vs 0.9% alcohol, respectivamente) y encontraron que durante la fase de alto contenido de alcohol aumentó la capacidad del LDL-colesterol para oxidarse. Esto ocurrió a pesar de una disminución del ácido araquidónico y de un aumento del ácido palmítico, un cambio en la composición de ácidos grasos que teóricamente debía disminuir la capacidad de oxidación del LDL. Los autores concluyen que el efecto final de las bebidas alcohólicas es favorecer la oxidación del LDL-colesterol (mayor actividad prooxidante que antioxidante del alcohol) (Croft et al. 1996).

También se han descrito anticuerpos anti LDL oxidado (oxLDL) que participan en la aterogénesis. Zima et al estudiaron IgG oxLDL y 4 anticuerpos antifosfolípidos (anticardiopina, antifosfatidilserina, antifosfatidiletanolamina y antifosfatidilcolina). Encontraron que los niveles de anti-oxLDL no variaban en pacientes alcohólicos pero que los niveles de oxLDL sí que eran

mayores en alcohólicos. En definitiva los radicales libres aumentan la modificación oxidativa del LDL y este es uno de los mecanismos más importantes que aumenta el riesgo vascular en pacientes alcohólicos (Zima et al. 2001).

En este punto merece la pena mencionar el papel del TGF- β como estabilizador de la placa de ateroma. El TGF- β es el prototipo de molécula perteneciente a una familia de citoquinas. La familia TGF- β consiste en TGF- β , activinas, inhibinas y proteínas morfogenéticas del hueso (BMP) que afectan varios procesos biológicos como la proliferación celular, diferenciación, migración, adhesión, apoptosis y producción de matriz extracelular. Todos ejercen su acción a través de receptores serin/treonin quinasas y a través de factores de transcripción Smad. Además, las mutaciones en TGF- β producen patologías vasculares como malformaciones arteriovenosas, aneurismas, hipertensión, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular (Pardali and ten Dijke 2012).

Sin embargo, el efecto del TGF- β en el sistema cardiovascular es ambiguo. Por una parte se ha considerado como una citoquina protectora por ser anti-aterogénico y por ser un factor estabilizador de la placa de ateroma. El TGF- β influye sobre la activación de células T y macrófagos, así como sobre la proliferación de células de músculo liso vascular. Se ha postulado que una disminución en la producción de esta citoquina puede desestabilizar la placa de ateroma (Dabek et al. 2006).

Sin embargo, se ha descrito que el TGF- β tiene un papel importante en algunas enfermedades cardiovasculares relacionadas con fibrosis. Recordemos que el TGF- β es también un regulador central en la enfermedad hepática crónica y que contribuye a la progresión de la enfermedad hepática desde la inflamación hasta fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. En el hígado el TGF- β es el mediador de la activación de células hepáticas estrelladas y de fibroblastos y a través de sus acciones lleva a la generación de miofibroblastos y al depósito de matriz extracelular (Dooley and ten Dijke

2012). Un fenómeno similar ocurre en el miocardio. La expresión de TGF- β aumenta en modelos experimentales de infarto de miocardio y de hipertrofia cardiaca, así como en pacientes con miocardiopatía hipertrófica o dilatada. A través de sus efectos sobre cardiomiocitos, células del mesénquima y células del sistema inmunológico, el TGF- β tiene un papel importante en el remodelado cardiaco y en la fibrosis. También modula el metabolismo de la matriz extracelular en el corazón sobrecargado por presión. Tras un infarto, el TGF- β inactiva macrófagos inflamatorios y promueve la transdiferenciación de miofibroblastos y la síntesis de matriz extracelular a través de vías de señalización dependientes de Smad3. En este sentido, el TGF- β puede tener un papel fundamental en la transición desde la fase inflamatoria del infarto de miocardio a la fase de formación de cicatriz. Se ha planteado un posible papel del TGF- β como blanco terapéutico en pacientes con insuficiencia cardiaca pero dados los efectos pleiotrópicos de esta molécula y a los posibles efectos negativos de la inhibición del TGF- β , no han sido efectivos los esfuerzos para crear estrategias terapéuticas basadas en el TGF- β (Dobaczewski, Chen, and Frangogiannis 2011).

Calcificaciones vasculares ateroscleróticas y no ateroscleróticas

La calcificación vascular ocurre frecuentemente en lesiones ateroscleróticas de tal manera que la medición de calcificaciones en ciertos territorios vasculares (por ejemplo, la medición de calcificación de arterias coronarias empleando tomografía computarizada) se ha convertido en una manera de medir el grado de aterosclerosis en determinados vasos. Las calcificaciones vasculares reducen la elasticidad aórtica y arterial lo cual da lugar a alteraciones como hipertensión arterial, estenosis aórtica, hipertrofia de cavidades cardiacas, isquemia miocárdica y de miembros inferiores e insuficiencia cardiaca congestiva. Actualmente se considera que la calcificación vascular es un proceso patobiológico que guarda muchos aspectos en común con la formación ósea embrionaria. La pérdida de elasticidad de las arterias se asocia a mayor trabajo cardiaco con hipertrofia ventricular

izquierda, disfunción diastólica e insuficiencia cardíaca. En las arterias coronarias los depósitos de calcio debilitan las respuestas vasomotoras y alteran la estabilidad de las placas ateroscleróticas (Demer and Tintut 2008).

Al igual que en la mineralización ósea, en el proceso de calcificación vascular participan vesículas formadas por nanopartículas unidas a fosfolípidos sobre las que se organizan cristales gracias al papel de anexinas, sialoproteínas del hueso y fosfatidilserina. En las calcificaciones vasculares se encuentran estas vesículas en los depósitos de calcio de la media y de la íntima (Tanimura et al. 1983). Las arterias calcificadas y cultivos de células vasculares también expresan proteínas de la matriz ósea y factores reguladores como osteopontina, sialoproteína ósea, osteonectina y osteocalcina. Las células que son capaces de producir matriz mineralizada y que pueden llevar a cabo diferenciación osteoblástica incluyen: 1) pericitos en microvasos 2) células pericito-like en la íntima de la aorta 3) células de músculo liso vascular en la media y 4) miofibroblastos en la adventicia (Demer and Tintut 2008). La forma predominante de metaplasia en la vasculatura humana es la ósea y se encuentran etapas transicionales entre calcificación amorfa y tejido óseo maduro (Hunt et al. 2002). Incluso, también se ha encontrado cartílago ectópico en las calcificaciones vasculares humanas (Tse et al. 1999). Al igual que en el tejido esquelético, en los depósitos vasculares de calcio también ocurre remodelado (St Hilaire et al. 2016). Por ejemplo, de la misma manera que pueden modificar la masa ósea (Wang et al. 2016), el tratamiento con hipolipemiantes disminuye la progresión de calcificaciones coronarias y valvulares (Callister et al. 1998).

Las calcificaciones arteriales se clasifican de acuerdo a criterios histopatológicos. Los depósitos pueden tener una estructura osteomórfica, condromórfica o amorfa. Etiológicamente las

calcificaciones además pueden ser clasificadas como metastásica (secundarias a un producto calcio fósforo sistémico elevado) o distróficas (son patológicas pero no metastásicas).

Desde el punto de vista anatómico se pueden encontrar calcificaciones ateroscleróticas de la íntima que ocurren de manera parcheada o puede haber calcificación de la media que tiene un patrón más difuso y que es independiente de la aterosclerosis. En las arteriolas este proceso se denomina calcifilaxis y tradicionalmente se asocia a la uremia (Demer and Tintut 2008), aunque también se ha descrito en alcohólicos (Sheckman and Klassen 1974). En cambio, inductores de la fibrogénesis como el TGF β ejercen un papel protector, estabilizante de la placa, al “cubrir” el área inestable con tejido fibroso (Toma and McCaffrey 2012).

La calcificación aterosclerótica es la forma más común de vasculopatía cálcica. La aterosclerosis clásica se define histopatológicamente por depósitos de lípidos en la íntima que inicialmente forman estrías grasas. Posteriormente se forman placas que llevan a la obliteración de la luz del vaso. La estabilidad de la placa depende de la presencia de una capa fibrosa gruesa y de un núcleo pequeño de lípidos. La rotura de la placa parece estar causado por angiogénesis en la adventicia de las arterias coronarias lo cual lleva a la formación de un hematoma intramural y rotura de la capa fibrosa (Amann 2008).

La calcificación en las lesiones ateroscleróticas parece ser secundaria a la inducción de la diferenciación osteogénica en subpoblaciones de células vasculares. Este proceso está mediado por factores inflamatorios como lipoproteínas modificadas y citoquinas. Los estímulos aterogénicos como citoquinas proinflamatorias y lípidos oxidados promueven la osteogénesis y calcificación de la matriz en cultivos de células vasculares (Parhami et al. 1997), ejerciendo el TNF- α un papel primordial en la diferenciación de la fibra muscular lisa de la pared muscular hacia osteoblasto

(Buendia et al. 2015). El TNF- α activa las cascadas de señalización Wnt y Msx2, regulando al alza la expresión de los factores de transcripción Runx2 y osterix. El Runx2 incrementa la expresión de osteocalcina, esclerostina y RANKL; el osterix, de otras proteínas como sialoproteína ósea y fosfatasa alcalina (Leopold 2015). Los niveles elevados de glucosa y el estrés oxidativo (Mody et al. 2001) también promueven la calcificación vascular.

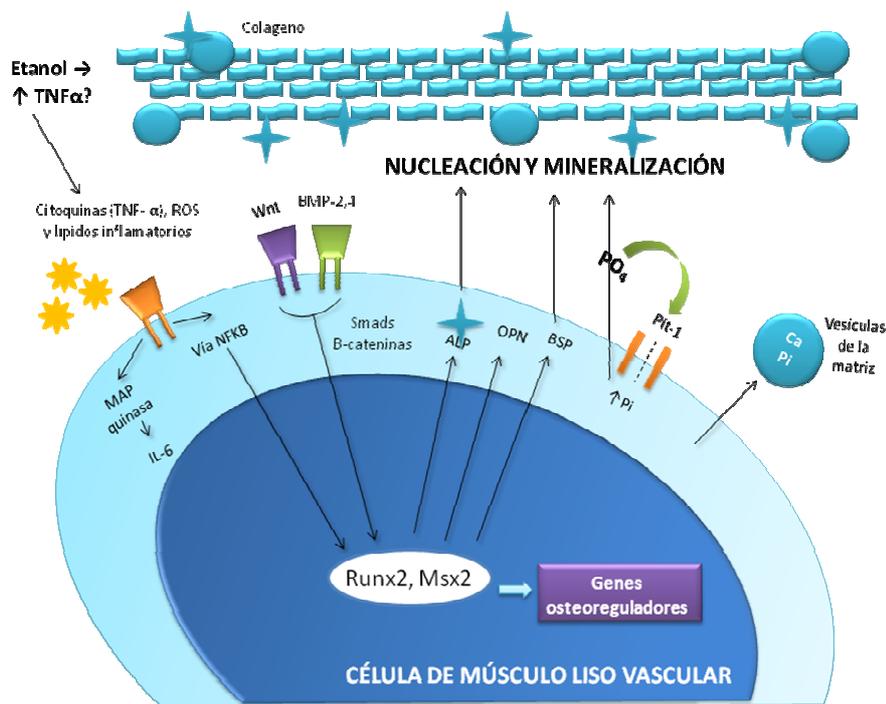


Figura 5. Procesos involucrados en la calcificación vascular.

Por otra parte, también puede ocurrir calcificación de la media. Mientras que la calcificación de la íntima se asocia con placas ateroscleróticas, la calcificación de la media (VCm) se asocia con distintas entidades que conducen a esa consecuencia final común. La esclerosis de la media de Monckeberg es la variante más común de VCm, se localiza en las arterias de las extremidades y frecuentemente se asocia a diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica. Comparados con pacientes con calcificación de la íntima, los pacientes con calcificación de la media eran más jóvenes, tenían menos factores de riesgo convencionales para aterosclerosis, mayor prevalencia de trastornos del

metabolismo calcio-fósforo y más años recibiendo hemodiálisis (Lanzer et al. 2014). Inicialmente se pensó que la calcificación de la media era un proceso benigno ya que no era estenótica o trombogénica, pero actualmente se sabe que está asociada a mayor mortalidad cardiovascular (London 2003).

En la pared arterial los depósitos de calcio asociados a VCm pueden ser percibidos como cuerpos extraños. Por eso se forman granulomas dentro de la media que muchas veces contienen células gigantes multinucleadas. También pueden estar presentes componentes inflamatorios como células espumosas y linfocitos. En fases avanzadas, las calcificaciones grandes pueden inducir cambios secundarios en la íntima como hiperplasia subendotelial con mayor número de miofibroblastos, fibroblastos y fibrocitos y ulceraciones en la íntima. Los sitios con calcificación de la media pueden ser lugares donde se produce trombosis localmente, o pueden romperse y generar embolias periféricas (Lanzer et al. 2014).

En pacientes con insuficiencia renal crónica los procesos dependientes de Runx2/Cbfa1 tienen un papel importante en el desarrollo de calcificación. En estos pacientes el fosfato inorgánico promueve la diferenciación osteogénica de células de músculo liso vascular a través de la inducción de un transportador de fosfato dependiente de sodio (Pit-1) y la inducción de la vía Runx2/Cbfa1 (Jono et al. 2000). El Cbfa1 es un factor de diferenciación osteoblástico que puede ser inducido por uremia. Por esto motivo, algunos autores sugieren que las intervenciones para reducir los niveles de fosfato puede retrasar la progresión de calcificaciones vasculares en pacientes con insuficiencia renal crónica (Demer and Tintut 2008). Por otra parte, Towler et al han demostrado un proceso que favorece la calcificación de la media que está regulado por la vía BMP-2/Msx2/Wnt y que se induce como respuesta a la obesidad y la inflamación (Towler 2003). La calcificación de la media además se

asocia a mayor expresión de marcadores proinflamatorios como PCR. Esto sugiere que este tipo de calcificación puede estar asociado a inflamación localizada de la pared vascular (Amann 2008).

La calcificación de la media de arterias musculares se conoce como esclerosis de Monckeberg y se ha asociado a un exceso de adrenalina, hipervitaminosis D, sobrestimulación del sistema nervioso autónomo y a otros procesos como diabetes, enfermedad renal crónica y osteoporosis (Amann 2008). También se ha visto calcificación de la media en el contexto de edad avanzada, hiperparatiroidismo, alteraciones de la vitamina D, déficit de vitamina K, tratamiento con antagonistas de la vitamina K, enfermedad de Kawasaki, β talasemia, artritis reumatoide, síndrome de Marfan y en la calcifilaxis. En la calcifilaxis la calcificación de la media se asocia a necrosis cutánea extensa y lesiones musculares debido a oclusiones trombóticas, fibrosis endovascular y calcificaciones metastásicas de arterias pequeñas. Todas estas características están ausentes en las demás variantes de calcificación de la media (Lanzer et al. 2014). En la calcifilaxis, actualmente conocida como arteriopatía urémica cálcica, se ven afectadas las arteriolas. Afecta a pacientes con insuficiencia renal crónica, especialmente aquellos que reciben warfarina. Histopatológicamente se caracteriza por calcificación parcheada de la media de arteriolas con proliferación de la íntima, oclusión trombótica, fibrosis, inflamación y necrosis. En la dermis la necrosis grasa también facilita el depósito de calcio. La inmunohistoquímica ha demostrado la expresión de BMP-4 en estas lesiones (Griethe et al. 2003). La warfarina puede afectar la calcificación a través del bloqueo de proteínas gamma-carboxiladas que regulan la mineralización (como la osteocalcina). En modelos animales, la vitamina K a altas dosis inhibe los depósitos de calcio inducidos por warfarina (Price, Faus, and Williamson 1998).

La calcifilaxis también se ha descrito en otras patologías en ausencia de insuficiencia renal como en casos de hiperparatiroidismo primario, malignidad, enfermedades del tejido conectivo y

hepatopatía alcohólica (Nigwekar et al. 2008). Goli et al describieron el caso de un paciente con cirrosis hepática de origen alcohólica que desarrolló calcifilaxis. Ellos plantean que los niveles bajos de proteína C y proteína S (factores anticoagulantes de producción hepática) en estos pacientes puede tener un papel en el desarrollo de esta enfermedad en pacientes cirróticos (Goli et al. 2005). Ferreres et al también describen el desarrollo de calcifilaxis en una paciente cirrótica sin insuficiencia renal. Atribuyen la calcifilaxis a niveles bajos de proteína C, S, así como a la administración endovenosa repetida de albúmina (Ferreres et al. 2006).

El alcoholismo se asocia a lesión vascular lo cual tiene repercusiones clínicas. Romelsjo et al siguieron a casi 50000 varones en Suecia durante 25 años y encontraron que los bebedores de alcohol tenían un mayor riesgo relativo (no ajustado) para mortalidad, infarto de miocardio e ictus. Estos riesgos aumentaron de forma significativa en bebedores de más de 15 gramos de etanol al día (Romelsjö and Leifman 1999). Sin embargo, antes de que ocurran estos eventos clínicos se produce lesión vascular que puede ser medida de manera no invasiva. En este sentido, es importante destacar el papel del índice tobillo-brazo (ITB) como método no invasivo de detectar enfermedad arterial periférica.

Índice tobillo-brazo como marcador de aterosclerosis

El ITB es la razón entre la presión arterial sistólica medida en el tobillo y aquella medida en la arteria braquial (Aboyans et al. 2012). Fue descrita por primera vez por Winsor en 1950 y no sólo permite diagnosticar de manera no invasiva la enfermedad arterial periférica en miembros inferiores sino que también se ha demostrado que es un indicador de aterosclerosis en otros vasos y también es un marcador pronóstico de eventos cardiovasculares. Mukamal et al estudiaron pacientes mayores en Estados Unidos y encontraron que beber 1-13 “drinks” por semana se asocia a un menor riesgo

de hospitalización por enfermedad arterial periférica pero beber más de esa cantidad no se asocia a un menor riesgo. Es decir, este estudio muestra una relación en forma de U entre cantidad de alcohol consumido y enfermedad arterial periférica (Mukamal et al. 2008).

Yeboah *et al* han descrito la utilidad de la medición del índice tobillo-brazo (ITB) en la predicción de aparición de enfermedad arterial coronaria en una cohorte de pacientes con un riesgo intermedio de sufrir eventos cardiovasculares (calculados en base a la escala de Framingham) (Yeboah et al. 2012). Encontraron que el ITB fue un predictor independiente de la incidencia de enfermedad arterial coronaria y de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. En su estudio también midieron la calcificación coronaria mediante tomografía computarizada y encontraron que este marcador proporcionó una discriminación superior que los demás marcadores incluidos en el estudio. Sin embargo, la medición del ITB se puede realizar a la cabecera del paciente y es una prueba no invasiva que proporciona datos sobre enfermedad vascular.

Aboyans et al describen que el punto de corte usado más frecuentemente para hablar de EAP es ≤ 0.9 basándose en estudios que tienen un 90% de sensibilidad y especificidad para detectar EAP en comparación con la angiografía (Aboyans et al. 2012). Sin embargo, diversos estudios demuestran que este punto de corte tiene escasa sensibilidad diagnóstica, ya que el ITB por encima de 1.3 ha sido asociado con factores de riesgo cardiovascular. Allison et al estudiaron una cohorte de 279 a los que se les midió ITB y se les calculó calcificación coronaria mediante tomografía computarizada. Encontraron que la relación entre calcificación coronaria e ITB seguía una curva en forma de U, con una menor puntuación de calcificación coronaria en aquellos pacientes con ITB entre 1 y 1.09 (Allison et al. 2006). Estos mismos autores encontraron que un ITB ≥ 1.4 se asociaba a diabetes, sexo masculino y mayor circunferencia abdominal. Los pacientes con ITB altos también tenían un mayor riesgo de úlceras en pie y neuropatía periférica (Allison et al. 2008).

Por último, Criqui et al examinaron 565 pacientes y detectaron 67 pacientes con enfermedad arterial periférica diagnosticada mediante la determinación del índice tobillo-brazo y encontraron que el riesgo de mortalidad por cualquier causa a los 10 años en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) en comparación con aquellos sin EAP fue de 3.1. El riesgo relativo de mortalidad por enfermedad cardiovascular fue de 5.9 y de 6.6 para mortalidad por enfermedad coronaria. En un análisis adicional además encontraron que la mortalidad por causas cardiovasculares era 15 veces superior en aquellos pacientes con enfermedad arterial periférica grave y sintomática (Criqui et al. 1992).

Marcadores bioquímicos clásicos de riesgo vascular

Colesterol total, LDL colesterol y HDL colesterol

La aterogénesis es un proceso multifactorial pero la alteración en el metabolismo lipoproteico es uno de los mecanismos patogénicos fundamentales. La estimación del riesgo coronario basado únicamente en las concentraciones de LDL colesterol no es suficiente, por lo que han surgido índices aterogénicos calculados a partir de las concentraciones de lipoproteínas que reflejan de mejor manera las interacciones metabólicas entre las distintas fracciones lipídicas (Millán et al. 2009). En esta sección comentamos los índices de fracciones lipídicas usados en la práctica clínica.

Relación colesterol total/HDL o índice de Castelli: Un aumento en la concentración de colesterol total y una disminución en la concentración de HDL se asocia a aterogénesis. En un metanálisis de 4 estudios Gordon et al demostraron que un aumento en HDL en 1 mg/dl se asoció a una disminución de riesgo cardiovascular en un 2-3% (Gordon et al. 1989). En 1982 Fielding et al demostraron que el HDL actúa como un receptor de colesterol celular, participando en el primer paso del transporte inverso del colesterol. Este proceso se define como el transporte de colesterol

desde células periféricas por HDL y apoA-I pobre en lípidos gracias a la ayuda de moléculas transportadores de lípidos como el transportador dependiente de la unión de ATP A1 y G1 (ABCA1 y ABCG1) y el receptor de tipo “scavenger” B-I (SR-BI). Finalmente se transportan lípidos al hígado para su eventual excreción a través de heces en forma de ácidos biliares o esteroides (Vergeer et al. 2010). En el proceso de aterogénesis los macrófagos en la pared vascular aceptan LDL oxidado y forman células espumosas. El transporte de colesterol desde los macrófagos hasta el hígado para su excreción mediada por HDL y apoA-I es un mecanismo que explica el efecto protector de estas fracciones lipídicas.

La relación colesterol total/HDL tiene alto poder para discriminar para la presencia de enfermedad arterial coronaria. Millán et al establecen como puntos de corte para hablar de mayor riesgo aterogénico cuando esta relación está por encima de 5 en varones y por encima de 4.5 en mujeres. Además, para ilustrar el valor de este parámetro en la estimación de riesgo cardiovascular plantean el siguiente ejemplo: un paciente con colesterol total de 231 mg/dl y colesterol HDL de 42 mg/dl tendría un índice colesterol total/HDL de 5.5 lo cual indicaría riesgo aterogénico elevado. Sin embargo, con el mismo nivel de colesterol total y un HDL de 60 mg/dl tendría un índice de 3.8 que se encuentra por debajo del punto de corte (Millán et al. 2009).

Relación LDL/HDL colesterol: Es un índice similar al índice colesterol total/HDL ya que las dos terceras partes del colesterol en plasma se encuentra en forma de LDL. Se ha establecido el punto de corte para hablar de mayor riesgo aterogénico cuando se encuentra por debajo de 3.5 en varones y de 3 en mujeres (Millán et al. 2009). En un estudio llevado a cabo en Helsinki este índice fue un predictor importante para el riesgo cardiovascular, sobre todo en pacientes con triglicéridos por encima de 200 mg/dl. Fue este grupo el que se benefició del tratamiento con gemfibrozilo con una reducción en un 71% de eventos coronarios (Manninen et al. 1992).

Ahora bien, el etanol contribuye a la oxidación de la LDL (Schroder et al. 2006) pero puede incrementar los niveles de HDL. Kervinen et al demostraron que el acetaldehído modifica los residuos de lisina de la apoproteína B, oxidando de esta manera a las LDL (Kervinen et al. 1991). La LDL es captada por macrófagos y se forman células espumosas que formarán parte de la placa de ateroma. En cuanto a las concentraciones de HDL, De Oliveira e Silva et al estudiaron apolipoproteínas en controles y sujetos expuestos a alcohol. Encontraron que en sujetos expuestos a etanol hay mayor concentración de los componentes del HDL (HDL-C, apolipoproteína a-I y II) posiblemente debido a una mayor producción hepática de apoA inducida por etanol (De Oliveira e Silva et al. 2000).

El HDL no sólo participa en el transporte inverso del colesterol sino que también dispone de proteínas antioxidantes denominadas paraoxonasa. La paraoxonasa 1 (PON1) es una enzima hidrolítica que inhibe la oxidación del LDL y tiene varios sustratos. Se expresa principalmente en el hígado y es la responsable de la mayor parte de las propiedades antioxidantes del HDL (Litvinov, Mahini, and Garelnabi 2012). A pesar de que no se conoce el sustrato endógeno principal de la PON1, las lactonas son un posible candidato. En este sentido, las paraoxonasa pueden hidrolizar la homocisteína-tiolactona como se muestra en la figura adaptada (Lou-Bonafonte et al. 2015). Como discutiremos más adelante, la hiperhomocisteinemia se ha asociado a mayor riesgo vascular. Incluso, se ha demostrado que la aspirina y el salicilato (el producto del catabolismo de la aspirina que actúa como “scavenger” de radicales libres) puede estimular la transcripción de PON1, posiblemente explicando parte del efecto beneficioso de la aspirina sobre el riesgo de eventos cardiovasculares (Santanam and Parthasarathy 2007). Existen estudios que demuestran que el consumo moderado de alcohol aumenta la actividad de las paraoxonasa (Sierksma et al. 2002) pero los niveles de PON1 están disminuidos en alcohólicos (Marsillach et al. 2007).

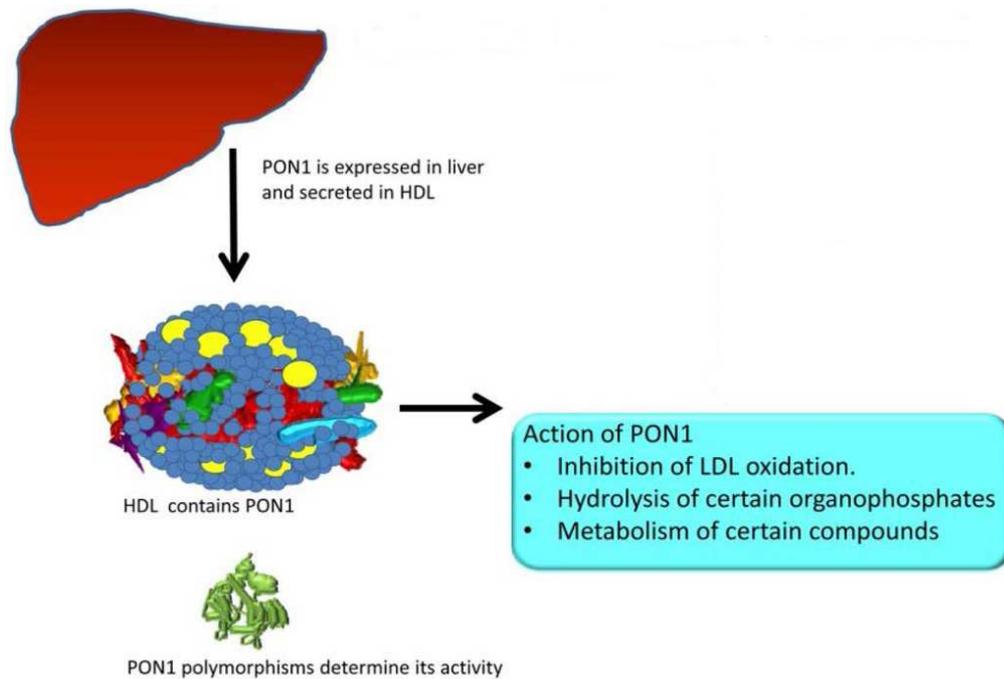


Figura 6. Acciones de las paraoxonasas.

Triglicéridos

La hipertrigliceridemia es una alteración metabólica debida al aumento en la síntesis de lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones, VLDL), una disminución en el catabolismo de estas partículas o una combinación de ambos mecanismos. El consumo de alcohol produce un aumento en la síntesis hepática de triglicéridos y de lipoproteínas ricas en triglicéridos. Además, el alcohol estimula la lipólisis en el tejido graso lo cual provoca una mayor llegada de ácidos grasos al hígado (Bessembinders et al. 2011).

El papel de la hipertrigliceridemia como “marcador” de riesgo vascular es un tema controvertido. Un metanálisis reciente evaluó a más de 300000 sujetos sin enfermedad vascular. Después de ajustar por edad y sexo, los triglicéridos (TG) mostraron una asociación fuerte con enfermedad cardiovascular e ictus isquémico. Sin embargo, después de ajustar para otros factores de

riesgo, por HDL-C y LDL-C, las asociaciones de triglicéridos con enfermedad cardiovascular e ictus ya no fueron significativas (Di Angelantonio et al. 2009).

La sobrecarga de triglicéridos no es una característica clásica de las lesiones ateroscleróticas en humanos debido a que su producto final, los ácidos grasos libres, son una fuente de energía para los miocitos. Sin embargo, los remanentes de partículas de lipoproteínas (asociadas al metabolismo de los triglicéridos) sí que se asocian a la formación de células espumosas. A pesar de que las lipoproteínas ricas en triglicéridos contienen menos ésteres de colesterol que las partículas de LDL, hay estados como la diabetes mellitus mal controlada donde puede aumentar la fracción de ésteres de colesterol en estas partículas. Además, la acción de la lipoproteína lipasa sobre las lipoproteínas que contienen triglicéridos puede generar ácidos grasos que pueden producir una respuesta patológica en macrófagos y células endoteliales. La Apo CIII contenida en estas lipoproteínas también promueven respuestas proaterogénicas en los macrófagos y células endoteliales (Miller et al. 2011).

Los efectos de la hipertrigliceridemia se asocian también a los efectos del aumento del LDL-C y a la disminución del HDL-c ya que las tres situaciones suelen coexistir. Los triglicéridos son un determinante importante de la heterogeneidad del tamaño de las partículas de LDL. A mayor concentración de triglicéridos, menor tamaño de las moléculas de LDL (ya que derivan de las VLDL ricas en triglicéridos). Las partículas pequeñas de LDL son menos susceptibles a la eliminación a través del receptor de LDL y además son más susceptibles a la oxidación lo cual aumenta su aterogenicidad (Kannel and Vasan 2009). De esta manera podemos concluir que los triglicéridos no son directamente aterogénicos pero representan un marcador importante de riesgo cardiovascular ya que se asocian a partículas remanentes aterogénicas y a Apo CIII (Miller et al. 2011). La apo CIII es una apoproteína inhibitoria de la lipoproteinlipasa (LPL), presente en las VLDL. Al inhibir a la LPL,

incrementan la vida media de las VLDL (transportadoras de triglicéridos). Las apo CIII se asocian a un incremento de riesgo coronario (Kohan 2015).

Hiperuricemia

En pacientes alcohólicos, los niveles elevados de ácido úrico se han asociado a la inhibición de la excreción renal del urato por parte del ácido láctico, así como al alto contenido de purinas en algunos tipos de bebidas alcohólicas (Yamanaka 1996). Varios estudios epidemiológicos han señalado la asociación entre los niveles altos de ácido úrico y varias enfermedades cardiovasculares incluyendo hipertensión arterial, síndrome metabólico, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, demencia vascular, preeclampsia y enfermedad renal. Esta asociación no sólo se ve con hiperuricemia franca sino también con niveles de ácido úrico en el límite alto de lo normal (Niskanen et al. 2004). Se ha demostrado en modelos animales que la hiperuricemia leve produce hipertensión arterial y que el tratamiento con un inhibidor de la xantina oxidasa o un agente uricosúrico disminuyó los niveles de ácido úrico y la presión arterial (Mazzali et al. 2001). En estos modelos se demostró que la hipertensión se debió a vasoconstricción renal mediado por ácido úrico asociado a una disminución de los niveles endoteliales de óxido nítrico con activación del sistema renina-angiotensina. A lo largo del tiempo se desarrolla enfermedad renal microvascular con histología compatible con arterioloesclerosis, la lesión renal clásica asociada a la hipertensión arterial esencial. Esta lesión se desarrolló incluso al controlar la hipertensión arterial con un diurético, lo cual sugiere que el ácido úrico puede producir enfermedad microvascular independiente de la hipertensión (Feig et al. 2008).

Hiperhomocisteinemia

La hiperhomocisteinemia se ha descrito como un factor de riesgo para aterosclerosis. La homocisteinuria es una enfermedad genética causada por un déficit de la cistationin β sintetasa o por una forma mutante de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Se caracteriza por cifras elevadas de homocisteína y cursa con alteraciones esqueléticas como osteoporosis y una tendencia a aterosclerosis y tromboembolismo venoso prematuro (Anagnostis et al. 2009).

La homocisteína es un factor de riesgo independiente para aterosclerosis. Zhang et al demostraron que los niveles elevados de homocisteína se asocia a rigidez en la pared arterial (medido por velocidad de la onda de pulso a nivel carotídeo-femoral y carotídeo-radial) en pacientes ancianos en China (S. Zhang et al. 2014). En cuanto a los efectos de la homocisteína a nivel celular y molecular, Pang et al demostraron que la homocisteína indujo de manera significativa la expresión de la proteína C reactiva en células de músculo liso vascular tanto in vitro como in vivo. Por otra parte, la homocisteína estimuló la generación de aniones superóxido en células de músculo liso vascular. Los anticuerpos anti IL-1 β y anti-IL-6 disminuyeron la expresión de PCR inducida por homocisteína. Estos resultados demuestran que la homocisteína puede iniciar una respuesta inflamatoria en células de músculo liso vascular estimulando la producción de PCR, un proceso que a la vez está mediado por ROS (Pang et al. 2014).

Por otra parte, Liao et al plantean que la hiperhomocisteinemia aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular a través de un mecanismo donde participan niveles bajos de HDL colesterol. Observaron que en pacientes con enfermedad coronaria los niveles en plasma de homocisteína se correlacionaron de forma negativa con HDL colesterol y apolipoproteína A1. También encontraron que en ratones deficientes en cistationin β sintetasa y apolipoproteína E había menores niveles de HDL colesterol y una menor salida de colesterol desde macrófagos a plasma. Estos hallazgos sugieren que la hiperhomocisteinemia inhibe el transporte inverso de colesterol

reduciendo el HDL circulante (Liao et al. 2006). La hiperhomocisteinemia también está involucrada en el desarrollo de aterosclerosis acelerada probablemente por su carácter pro-oxidante (Sauls et al. 2007).

Sin embargo, la relación causal entre hiperhomocisteinemia y enfermedad cardiovascular no ha podido ser confirmada mediante ensayos clínicos que consisten en el tratamiento con homocisteína. Bønaa et al demostraron en el ensayo NORVIT que el tratamiento con ácido fólico, con o sin altas dosis de vitamina B6, no disminuyó el riesgo de enfermedad cardiovascular recurrente o muerte después de un infarto de miocardio. Recordemos aquí que tanto el ácido fólico como la vitamina B6 están fuertemente involucrados en el metabolismo de la homocisteína como se muestra en la figura (Fernández-Rodríguez et al. 2016).

De hecho, sugieren que este tratamiento puede ser dañino después de un infarto de miocardio o tras la colocación de stent coronario por lo que no recomiendan su uso. Describen que el ácido fólico puede afectar la función endotelial y promover la proliferación de células de músculo liso vascular lo cual puede facilitar la reestenosis de stent coronarios. Por otra parte, describen que altas dosis de vitamina B6 pueden afectar de manera adversa el remodelado vascular y llevar a tasas mayores de complicaciones y mortalidad en pacientes con enfermedad cardiovascular (Bønaa et al. 2006).

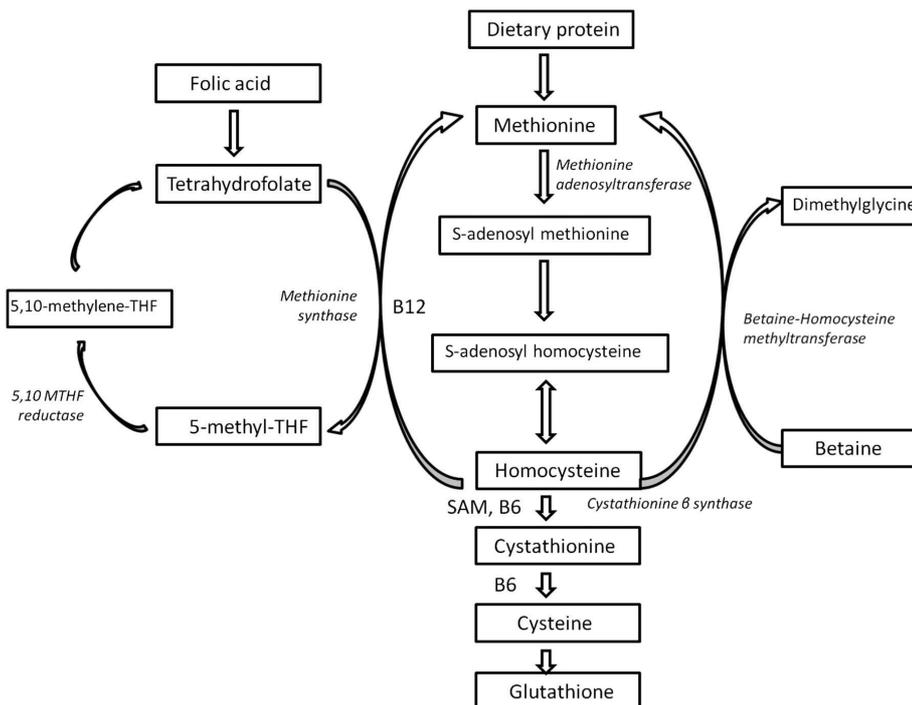


Figura 7. Metabolismo de la homocisteína.

Blasco et al estudiaron pacientes alcohólicos y encontraron que la hiperhomocisteinemia moderada era común en este tipo de pacientes, principalmente en aquellos con lesión hepática; comentan que si bien el déficit de ácido fólico puede jugar un papel, la lesión hepática inducida por el alcohol (a través de alteraciones en el metabolismo de la metionina) es el mecanismo más importante en la determinación de niveles elevados de homocisteína en pacientes alcohólicos (Blasco et al. 2005). También es importante señalar que el alcohol y el acetaldehído interfieren notablemente en el metabolismo de la homocisteína, por lo que la hiperhomocisteinemia es frecuente en estos pacientes. La generación de ROS por el metabolismo del etanol altera la actividad de la adenosil transferasa de metionina (MAT1A) bloqueando la formación de s-adenosilmetionina (SAM). Debido a que el SAM es un cofactor para la β sintetasa de cistationina, se altera también el catabolismo de la

homocisteína. Por otra parte, el acetaldehído inhibe la actividad de la sintetasa de metionina. Todos estos mecanismos llevan a un aumento en la homocisteína.

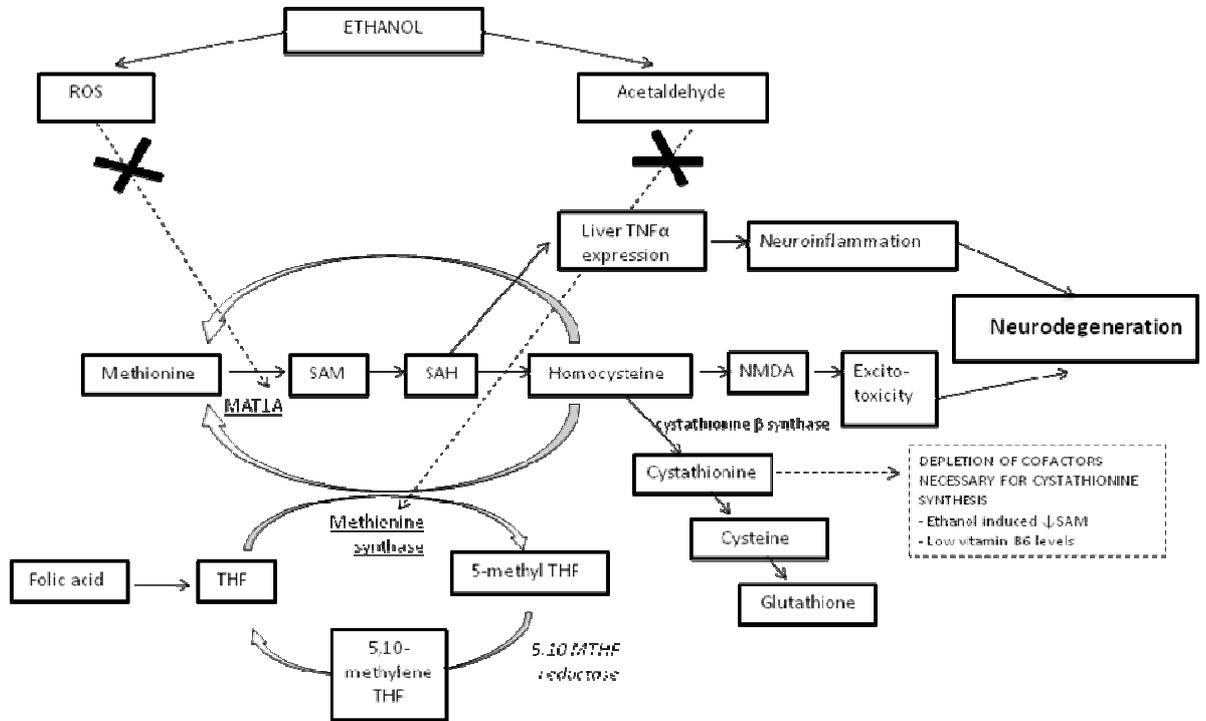


Figura 8. Efectos del etanol sobre el metabolismo de la homocisteína.

A esta situación metabólica alterada que se ve en pacientes alcohólicos se añaden factores que contribuyen a mayor riesgo cardiovascular. El etanol contiene 7 calorías por gramo y un estudio realizado en Corea del Sur que estudió a 8600 sujetos encontró que en consumo de más de 20 gramos de etanol al día se asoció a una mayor circunferencia abdominal en comparación con los no bebedores (Ryu et al. 2010). Además, la exposición crónica al alcohol inhibe la señalización por la insulina y por el factor de crecimiento insulina-like (IGF-1) en el hígado y en el cerebro. Estas alteraciones producidas por el alcohol generan resistencia a la insulina. Así, las células son incapaces de transmitir de manera adecuada señales a través de la vía Erk/MAPK, necesaria para la síntesis de ADN y la regeneración hepática. Tampoco transmiten señales a través de la vía de la

fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), que promueve el crecimiento, supervivencia celular, utilización de glucosa, plasticidad y metabolismo energético. El consumo crónico de alcohol también produce esteatohepatitis, que a su vez induce insulinoresistencia hepática y el estrés oxidativo (de la Monte et al. 2012).

El síndrome metabólico, definido por la ATP III como aumento en la circunferencia abdominal (>102 cm en varones y >88 cm en mujeres), hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl), disminución en las cifras de HDL (<40 mg/dl en varones y <50 mg/dl en mujeres), hipertensión arterial y glucemia en ayunas alterada (≥ 110 mg/dl), se asocia a mayor riesgo cardiovascular y mayor riesgo de enfermedades como esteatosis hepática, apnea obstructiva del sueño y algunos tipos de neoplasias (Grundy et al. 2004). Baik et al estudiaron 3833 sujetos sin síndrome metabólico al inicio del estudio y encontraron una mayor incidencia de síndrome metabólico en los bebedores, especialmente en aquellos que bebían más de 30 gramos de etanol al día (sobre todo si bebían licores) (Baik and Shin 2008). A estas alteraciones metabólicas que se ven en el alcohólico se añaden las consecuencias de una dieta inadecuada. El alcohol puede llegar a constituir el 48% de la ingesta calórica diaria en pacientes alcohólicos con una disminución del porcentaje de ingesta de hidratos de carbono, proteínas y energía en comparación con controles (Sarin et al. 1997).

Recientemente se ha descrito la relación del riesgo vascular con hormonas relacionadas con la homeostasis del hueso. Como acabamos de comentar, las células de la pared vascular sufren una transformación osteogénica por influencia de múltiples factores, entre ellos el TNF- α . Debemos recordar que el consumo crónico de alcohol, por varios mecanismos, provoca un incremento de TNF- α , que podría jugar un papel, por lo tanto, en la diferenciación de fibras musculares lisas vasculares en células osteogénicas, ahora sensibles al eje metabólico que regula la homeostasis ósea. Éste está alterado en el alcohólico, ya que en estos pacientes se han descrito enfermedades óseas

siendo la más importante la osteoporosis. El etanol inhibe la síntesis ósea pero en la patogénesis de la osteoporosis en el alcohólico también participa la desnutrición, malabsorción, enfermedad hepática, el aumento en las citoquinas proinflamatorias, la miopatía y neuropatía alcohólica y el mayor riesgo de traumatismos (Gonzalez-Reimers et al. 2015). En un estudio piloto estudiamos los niveles de esclerostina en 31 pacientes. Como veremos más adelante, la esclerostina es un inhibidor de la vía Wnt/ β -catenina que inhibe la función osteoblástica (en definitiva, la esclerostina disminuye la masa ósea). Encontramos niveles más altos de esclerostina en pacientes que en controles y los niveles de esclerostina se correlacionaron con una disminución de marcadores de formación ósea y un aumento de los marcadores de degradación ósea. Dada la posibilidad de que el riesgo vascular en alcohólicos esté relacionado con alteraciones en el eje hueso-sistema cardiovascular, en la siguiente sección procederemos a comentar las moléculas de producción ósea que recientemente se han vinculado con riesgo vascular y cuyo estudio en el alcohólico es objetivo principal del presente trabajo.

Eje hueso-riñón-corazón: papel de moléculas derivadas del osteocito sobre el riesgo cardiovascular

La enfermedad coronaria y la osteoporosis son enfermedades frecuentes que suelen coexistir, sobre todo en pacientes ancianos. Se ha propuesto que esta coexistencia no sea casual sino que existan mecanismos de causalidad que expliquen el desarrollo de las dos enfermedades en un sujeto. Desde hace décadas se sabe que las fracturas vertebrales se suelen asociar a calcificación aórtica y existen experimentos que demuestran mecanismos celulares y moleculares comunes que dan lugar a estos dos procesos. En primer lugar, hay muchas semejanzas entre la mineralización del tejido óseo y la calcificación de las paredes vasculares (Eastell, Newman, and Crossman 2010). La hidroxiapatita,

el componente principal de la fase mineral del hueso, también se encuentra en depósitos de calcio en lesiones ateroscleróticas (Schmid et al. 1980).

Además, se han objetivado células con potencial osteoblástico u osteoclástico en la pared arterial y proteínas de matriz celular como proteínas gamma carboxiglutamato (GLa), osteopontina y proteínas morfogenéticas del hueso (BMP, especialmente BMP-2) (Shanahan et al. 1994). En segundo lugar, varios ensayos clínicos demuestran la utilidad de fármacos en el tratamiento de la osteoporosis que además disminuyen el riesgo de enfermedad vascular (por ejemplo, el lasofoxifene disminuye el riesgo de ictus y enfermedad coronaria, además de disminuir la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales) (Eastell, Newman, and Crossman 2010). En esta sección revisaremos el papel de varias moléculas relacionadas con el metabolismo óseo en el desarrollo de enfermedad vascular.

Osteocalcina

Las proteínas GLa forman parte de una familia de proteínas que se unen a minerales y que incluye la osteocalcina, varios factores de coagulación (factor VII y IX) y factores anticoagulantes (proteínas C y S) (Anagnostis et al. 2009). Los residuos de GLa se unen e incorporan calcio a los cristales de hidroxiapatita. La deficiencia de proteínas GLa en ratones lleva a calcificación vascular extensa, calcificación del cartílago y osteoporosis lo cual sugiere que las alteraciones en estas proteínas resultan en mineralización anormal de huesos y arterias (Luo et al. 1997). Ogawa-Furuya et al demostraron que los niveles de osteocalcina estaban relacionadas de forma inversa con calcificación de la aorta abdominal en varones diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2 (Ogawa-Furuya et al. 2013). Estudios anteriores ya habían demostrado una relación inversa entre osteocalcina y resistencia a la insulina. De hecho, se ha demostrado en modelos animales que la osteocalcina

estimula la secreción de insulina a través de señalización mediada por osteoblastos (Iki et al. 2012). En modelos experimentales se ha visto que la activación de receptores de insulina en osteoblastos por la insulina aumenta la secreción de osteocalcina y aumenta su bioactividad a través de su decarboxilación. Por otra parte, la osteocalcina poco decarboxilada activa receptores de osteocalcina en células β y regula la secreción de insulina (Pi et al. 2013).

La decarboxilación de la osteocalcina disminuye la afinidad para la unión a la hidroxiapatita. La osteocalcina poco carboxilada muestra características similares a las de las hormonas como la liberación siguiendo un patrón circadiano y la síntesis en forma de molécula pre-pro. La osteocalcina poco carboxilada puede tener un papel importante en la regulación del metabolismo energético ya que favorece la proliferación de células beta pancreática y aumenta la secreción y la sensibilidad a la insulina. Por lo tanto, el tejido óseo parece tener un efecto directo sobre el metabolismo energético. Los ratones “knockout” para osteocalcina muestran un fenotipo caracterizado por disminución de la secreción y sensibilidad a la insulina, disminución de la proliferación de células beta y aumento en la masa grasa. Por lo tanto, era más probable encontrar resistencia a la insulina en estos ratones y también desarrollaban obesidad precozmente, incluso siguiendo una dieta normal (Schwetz et al. 2012).

Zhang et al estudiaron 461 pacientes en China sometidos a coronariografía y encontraron que los niveles de osteocalcina fueron significativamente menores en el grupo con enfermedad arterial coronaria. Además, a mayor gravedad de la enfermedad coronaria, menores niveles de osteocalcina. Desde el punto de vista metabólico, también encontraron una correlación inversa entre osteocalcina y la glucemia en ayunas, glucemia postprandial y hemoglobina glicosilada (Y. Zhang et al. 2010). Un estudio más reciente en una cohorte de 1290 pacientes no encontró asociación entre enfermedad

cardiovascular y osteocalcina tras ajustar para otros factores de riesgo en la cohorte (Hwang et al. 2015).

Osteopontina

La osteopontina es una glicoproteína de la matriz ósea que tiene un papel en la migración de osteoclastos al hueso en el proceso de resorción ósea. También se ha asociado con calcificaciones arteriales en pacientes con aterosclerosis avanzada (Anagnostis et al. 2009). Minoretti et al estudiaron la relación entre enfermedad coronaria y niveles de osteopontina. Midieron niveles de esta molécula en pacientes con angina estable y enfermedad arterial coronaria documentada a través de coronariografía. Siguió a 799 pacientes durante una mediana de 2.7 años y encontraron que los niveles de osteopontina predicen de manera independiente el desarrollo de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio no fatal y muerte por causas cardiovasculares) en pacientes con angina estable (Minoretti et al. 2006).

La osteopontina también tiene un papel importante en el remodelado cardíaco tras un infarto de miocardio. Después de un infarto de miocardio se forma una cicatriz que repercute sobre la morfología y función cardíaca. Debido a la falta de flexibilidad de la cicatriz, la contracción del corazón supone un estrés mecánico constante sobre el miocardio viable que rodea a la cicatriz. El estrés mecánico y la angiotensina II liberada por cardiomiocitos lesionados pueden activar a los fibroblastos para formar miofibroblastos que son capaces de proliferar y sintetizar matriz extracelular. El depósito de matriz extracelular tiene efectos negativos sobre la función cardíaca y eventualmente lleva a la insuficiencia cardíaca. El cambio en las propiedades de los fibroblastos es iniciado por el transforming growth factor (TGF)- β que además estimula la expresión de osteopontina (Zahradka 2008). Varios estudios demuestran que la expresión de osteopontina se

relaciona con la aparición de hipertrofia cardíaca, probablemente secundario a la activación de fibroblastos (Graf et al. 1997).

Proteínas morfogenéticas del hueso (BMP)

Las BMP son factores de crecimiento que inducen la formación de hueso y cartílago y pertenecen a la superfamilia de transforming growth factor (TGF)- β . Estos factores de crecimiento tienen un papel importante en la diferenciación de osteoblastos y sus acciones intracelulares están mediadas por proteínas Smad. Los ratones con déficit de Smad6 presentan metaplasia del cartílago y calcificación aórtica. Se ha demostrado también expresión de BMP-2 en la pared vascular en casos de calcificaciones ateroscleróticas (Anagnostis et al. 2009).

El BMP-2 es necesario para la diferenciación osteogénica de las células del mesénquima, incluyendo las células de músculo liso vascular. Su efecto se lleva a cabo junto al Msx2, un factor de transcripción que controla la diferenciación osteoblástica y la mineralización del cráneo en desarrollo. Los ratones con déficit de Msx2 tienen un déficit de osteoblastos y presentan un síndrome de osteoporosis con recambio óseo bajo. El BMP-2 también estimula otro factor de transcripción llamado osterix (Osx) que dirige la diferenciación de los osteoblastos, aumenta la expresión de fosfatasa alcalina y es necesario para la mineralización ósea. El Msx2 también puede actuar a través de la vía Wnt/LRP5 (Anagnostis et al. 2009).

Osteoprotegerina

Otro marcador del remodelado óseo es la osteoprotegerina (OPG) que es un miembro de la familia de receptores de factor de necrosis tumoral (TNF) y regula la osteoclastogénesis inhibiendo la resorción ósea mediada por el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL). La osteoprotegerina se secreta principalmente por células de origen osteoblástico pero

también se ha descrito su secreción en células de músculo liso de arterias coronarias y en células endoteliales (Anagnostis et al. 2009). La osteoprotegerina se une principalmente a dos ligandos: el RANKL y TRAIL (ligando inductor de apoptosis relacionada con el factor de necrosis tumoral). Tras la unión con RANKL, la osteoprotegerina inhibe la activación de osteoclastos y promueve la apoptosis de osteoclastos mientras que tras la unión de OPG con TRAIL se previene la apoptosis de células tumorales. Hay estudios recientes que sugieren un papel de la OPG con la aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares a través de la amplificación de los efectos adversos de la inflamación (Montagnana et al. 2013).

Browner et al estudiaron 490 mujeres y encontraron que los niveles de osteoprotegerina eran 30% mayores en mujeres con diabetes que en aquellos sin diabetes. Además, los niveles de OPG estuvieron relacionados con mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular (Browner et al. 2001). Schoppet et al estudiaron 522 varones sometidos a coronariografía y encontraron niveles más altos de OPG en pacientes con enfermedad coronaria que en aquellos sin ella. Además, la OPG se correlacionó de manera positiva con la gravedad de la enfermedad coronaria y con la edad (Schoppet et al. 2003). La activación del factor nuclear kappa B parece ser uno de los eventos más importantes que relaciona la aterosclerosis con osteoporosis y puede ser inducido por varios estímulos como $\text{TNF-}\alpha$, LDL, moléculas oxidantes y estímulos inmunes. La inducción de NFkB tiene efectos proaterogénicos sobre la pared vascular (Anagnostis et al. 2009).

Vía de señalización Wnt y sus inhibidores: esclerostina

La vía de señalización canónica Wnt (wingless-type) tiene un papel importante en la homeostasis ósea. Es una vía que se activa mediante la unión de una proteína Wnt con un receptor de la familia Frizzled y un correceptor que es la proteína relacionada con el receptor de LDL (LRP)-

5 y LRP6. La activación de la vía Wnt inicia una cascada intracelular de eventos que lleva a la estabilización de la β catenina y a su traslocación al núcleo donde desencadena la expresión de genes relacionados con el desarrollo óseo (Anagnostis et al. 2009).

El efecto de esta vía sobre el hueso está mediado por la estimulación de células progenitoras con proliferación de preosteoblastos, inducción de la osteoblastogénesis, inhibición de la apoptosis de osteoblastos y osteocitos y atenuación de la osteoclastogénesis. De esta manera, la activación de Wnt tiene beneficios tanto anabólicos como anticatabólicos.

Los ligandos Wnt se han implicado en la regulación de la calcificación patológica de los vasos, así como a la diferenciación osteoblástica de células de músculo liso vascular in vitro (Mikhaylova et al. 2007). La inhibición de la señalización Wnt mediada por el estrés oxidativo se ha relacionado con la edad avanzada y es la inhibición de esta vía lo que puede contribuir al desarrollo de enfermedades asociadas a la edad avanzada como la osteoporosis, aterosclerosis, resistencia a la insulina y dislipemia (Anagnostis et al. 2009). Una mutación en el correceptor LRP6 se identificó en una familia con enfermedad arterial coronaria precoz, síndrome metabólico y osteoporosis (Mani et al. 2007).

Los inhibidores de la señalización Wnt como la esclerostina se unen a correceptores LRP5/6 e inhiben su asociación con Wnt. Los niveles altos de esclerostina se han asociado a edad avanzada, diabetes, sexo masculino y niveles bajos de PTH. Además, los niveles de esclerostina van aumentando a medida de que progresa la enfermedad renal crónica. Se ha demostrado un aumento en la expresión de esclerostina durante la calcificación de células de músculo liso vascular.

Brandenburg et al estudiaron 67 pacientes sometidos a hemodiálisis de manera crónica y midieron calcificaciones coronarias y en válvula aórtica a través de tomografía computarizada.

Encontraron una asociación entre los niveles de esclerostina y la enfermedad calcificante de la válvula aórtica en estos pacientes. Realizaron un análisis de válvulas aórticas calcificadas en 10 sujetos y encontraron una expresión importante de esclerostina con mayor cantidad de mRNA de esclerostina en válvulas calcificadas que en válvulas de controles (Brandenburg et al. 2013).

Ahora bien, se puede especular que, al igual que en el hueso, la expresión de esclerostina en los vasos por células parecidas a los osteocitos puede servir como una señal de retroalimentación negativa sobre los osteoblastos. En este sentido el aumento en la expresión de inhibidores de la vía Wnt en vasos con calcificación puede ser una respuesta defensiva para evitar que continúe la osificación (Viaene et al. 2013). Viaene et al estudiaron 100 pacientes en hemodiálisis y los siguieron de forma prospectiva determinando niveles de esclerostina y fosfatasa alcalina específica de hueso (BsAP). Encontraron que los niveles altos de esclerostina se asociaron a una mayor supervivencia pero cuando se incluyó la fosfatasa alcalina específica de hueso en un análisis de regresión de Cox, esta molécula desplazó a la esclerostina en el modelo final. El efecto beneficioso de los niveles altos de esclerostina que aumentan la supervivencia puede reflejar una atenuación de la calcificación vascular (mediado por la respuesta defensiva mencionada arriba) (Viaene et al. 2013).

Eje FGF-23- α klotho

El fósforo es un mineral que se consume comúnmente en los alimentos y se suele asociar con el oxígeno para formar fosfato. El fosfato se distribuye de forma amplia a través del organismo y es un factor importante para la formación ósea. También está involucrado en la señalización celular, metabolismo energético, síntesis de ácidos nucleicos y en el mantenimiento del equilibrio ácido-base. El equilibrio fisiológico del fosfato se mantiene gracias a las interacciones del intestino delgado,

hueso, glándula paratiroides y los riñones. Cualquier alteración en alguno de estos órganos altera los niveles de fósforo.

Hasta el 70% del fosfato en la dieta se absorbe en el intestino delgado y es captado por las células. La cantidad restante se excreta a través de la orina, de tal manera que tras la administración intestinal de fosfato aparece fosfaturia sin cambios en la concentración plasmática de fosfato, incluso en animales sometidos a paratiroidectomía. Este hallazgo sugiere la existencia de un sensor de fosfato que puede enviar una señal hormonal que estimula la excreción urinaria de fósforo tras una carga intestinal de fosfato. El transporte transepitelial del fosfato en el intestino y en el riñón se lleva a cabo a través de proteínas de la familia cotransportadora de sodio/fosfato (NaPi-2a, NaPi-2b, NaPi-2c). Varios factores endocrinos como la hormona paratiroidea (PTH), los metabolitos activos de la vitamina D y el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) pueden controlar de forma directa o indirecta la actividad de estos cotransportadores (Razzaque 2009).

La PTH es uno de los reguladores más potentes del metabolismo del fosfato. La PTH puede suprimir la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal disminuyendo la actividad de cotransportadores de sodio/fosfato. Esta reducción se logra internalizando las proteínas NaPi desde la superficie de las células del túbulo proximal hacia el interior de la célula. La PTH también puede movilizar fosfato desde el hueso hacia la sangre, posiblemente a través del aumento de la resorción ósea mediada por osteoclastos. Además, la PTH aumenta la producción de 1,25-dihidroxitamina D3 (calcitriol) induciendo la expresión renal de la 1 α hidroxilasa. Esto a la vez afecta la absorción intestinal de fosfato.

En el año 2000 Yamashita et al publicaron los resultados de un estudio donde en ratones aíslan un nuevo tipo de factor de crecimiento de fibroblastos que denominan FGF23. De la familia FGF,

el FGF-23 se parece más a FGF-21 y FGF-19 (aproximadamente 24% y 22% de identidades de aminoácidos, respectivamente). El gen del FGF-23 humano se encuentra en el cromosoma 12p13. Yamashita et al describieron por primera vez expresión de mRNA de FGF-23 en cerebro y timo de ratones adultos. Concretamente encontraron que el FGF-23 se expresa de forma preferente en el núcleo ventrolateral del tálamo (Yamashita et al. 2000). Ese mismo año se describe una forma de raquitismo hipofosfatémico con herencia autosómica dominante (ADHR) caracterizado por concentraciones séricas bajas de fósforo, raquitismo, osteomalacia, deformidades en extremidades inferiores, talla baja, dolor óseo y abscesos dentales. En esta nueva forma de ADHR describen una mutación en el gen del FGF-23 (“Autosomal Dominant Hypophosphataemic Rickets Is Associated with Mutations in FGF23.” 2000).

En el 2004 Shimada et al demostraron que el FGF-23 es un regulador potente del metabolismo de la vitamina D y del fosfato. Administraron FGF-23 recombinante a animales paratiroidectomizados y encontraron que tras la administración de FGF-23 hubo una reducción en los niveles séricos de fosfato y de calcitriol. La reducción en el fosfato sérico se acompañó de una reducción en el mRNA renal del cotransportador sodio/fosfato NaPi-2a. Durante todo el experimento no objetivaron aumentos en los niveles de PTH. El FGF-23 también disminuyó el mRNA renal para la 1 α hidroxilasa y aumentó el mRNA de la 24 hidroxilasa (Shimada et al. 2004).

El FGF-23 es una proteína de 30 kD que es capaz de suprimir la expresión de NaPi-2^a y NaPi-2^c, bien sea directamente o afectando la actividad de la PTH la cual induce la excreción urinaria de fosfato reduciendo las actividades de ambos cotransportadores. Como se acaba de comentar, los ratones que sobreexpresan FGF-23 tienen hipofosfatemia debido a la supresión de los cotransportadores NaPi renales, así como a los bajos niveles de calcitriol y defectos en la deposición mineral ósea. El FGF-23 también suprime la expresión renal de 1 α hidroxilasa lo cual resulta en una

disminución de la producción de calcitriol. Además, el FGF-23 aumenta la síntesis de la enzima catabólica 24-hidroxilasa, disminuyendo así la actividad del calcitriol. La disminución en la actividad de la vitamina D puede inducir la secreción de PTH y favorecer la fosfaturia (Razzaque 2009).

Los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada tienen niveles altos de FGF-23. A pesar de niveles elevados de FGF-23 los pacientes con enfermedad renal crónica suelen desarrollar hiperfosfatemia. La incapacidad del FGF-23 para reducir o normalizar los niveles séricos de fosfato en pacientes con enfermedad renal crónica puede desencadenar el desarrollo de un hiperparatiroidismo secundario. Se piensa que los niveles de FGF-23 pueden estar elevados en pacientes con enfermedad renal crónica debido a una disminución en el aclaramiento y a un aumento en la producción de FGF-23 como respuesta a la hiperfosfatemia (Razzaque 2009).

Imanishi et al estudiaron pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis y encontraron que los niveles de FGF-23 guardaron relación con los niveles de fosfato inorgánico, PTH, calcio corregido y duración de la hemodiálisis (Imanishi et al. 2004). Por otra parte, Ferrari et al estudiaron 29 varones sanos y los sometieron a una dieta baja en fosfato y a quelantes del fósforo, seguido de una dieta alta en fosfato incluyendo suplementos. Encontraron niveles significativamente más bajos de FGF-23 con la dieta baja en fosfato y luego el FGF-23 aumentó tras la carga de fosfato por vía oral. Los cambios en los niveles de FGF-23 además se correlacionaron de forma positiva con la excreción urinaria de fosfato y de forma negativa con los cambios en la reabsorción máxima de fosfato y de calcitriol a nivel tubular renal. Estos datos sugieren que los niveles de FGF-23 regulan la homeostasis del fosfato como respuesta a cambios en la ingesta de fosfato y de manera independiente de la PTH (Ferrari et al. 2005).

En pacientes con enfermedad renal crónica, Nishi et al encontraron que la administración de calcitriol endovenoso disminuyó la PTH sérica y aumentó los niveles de FGF-23 por lo que postulan que los niveles altos de FGF-23 en estos pacientes puede ser en parte atribuido a la dosis acumulada de vitamina D exógena (Nishi et al. 2005). Como el FGF-23 puede suprimir la actividad de la vitamina D, los niveles aumentados de FGF-23 en pacientes con enfermedad renal crónica puede reducir la actividad de la vitamina D y eventualmente facilitar el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario compensatorio. Como se discutirá más adelante, diversos estudios sugieren una asociación entre niveles altos de FGF-23 y una mayor mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica, especialmente aquellos sometidos a hemodiálisis (Razzaque 2009).

Ahora bien, los osteoblastos y osteocitos probablemente sean la fuente principal de FGF-23 circulante in vivo. La secreción de FGF-23 en hueso se estimula por la vitamina D y por el aumento del fosfato extracelular. La señalización mediante el receptor FGFR1 parece estar involucrada en la regulación de la secreción de FGF-23 en osteoblastos y osteocitos pero las vías intracelulares que regulan este proceso aún son desconocidas (Erben 2016).

La unión del FGF-23 a las células requiere un complejo de receptores que incluye receptores de FGF y la proteína transmembrana α klotho (Klotho). Los receptores FGF son receptores tirosin quinasa que llevan a la fosforilación de moléculas tras su activación mediada por unión a su ligando. Existen 4 tipos de FGFR (FGFR1, 2, 3 y 4) pero se piensa que el FGF-23 actúa a través de un complejo FGFR-1c/Klotho aunque Klotho también se puede unir a FGFR3 y 4. Klotho es una proteína transmembrana que se asemeja a la familia de las β glicosidasas. Los sitios principales de expresión de Klotho son los túbulos renales proximales y distales, el plexo coroideo en el sistema nervioso central y las glándulas paratiroides (Erben 2016).

Klotho fue descrito originalmente como un factor anti-envejecimiento. En 1997, Kuro-o et al describieron un defecto en la expresión del gen klotho en ratones. Se desarrollaba un síndrome que se asemeja al envejecimiento en humanos incluyendo un acortamiento de la vida, infertilidad, aterosclerosis, atrofia cutánea, osteoporosis y enfisema (Kuro-o et al. 1997). Sin embargo, tras la ablación de la señalización mediada por vitamina D empleando ratones que carecían de un receptor de vitamina D (VDR) desapareció el fenotipo de envejecimiento en ratones con déficit de Klotho y FGF-23 (Hesse et al. 2007). Los ratones con déficit de Klotho y FGF-23 producen cantidades excesivas de vitamina D debido a que no existe el efecto supresor del FGF-23 sobre la actividad de la 1 α hidroxilasa renal. Por este motivo actualmente se piensa que el fenotipo de envejecimiento precoz que se ve en ratones sin Klotho y FGF-23 se debe a una intoxicación por vitamina D que provoca hipercalcemia e hiperfosfatemia grave con disfunción orgánica. Ichikawa et al describieron el caso de una paciente de 13 años con una mutación en el gen klotho que presentó calcinosis tumoral grave, una enfermedad caracterizada por calcificaciones ectópicas y vasculares. También presentó hiperfosfatemia e hipercalcemia (Ichikawa et al. 2007).

La función de la proteína Klotho es aún un tema controvertido. Se han propuesto tres grandes funciones: 1. Una función hormonal del Klotho soluble 2. Una función enzimática como glucosidasa y 3. Una función como correceptor para el FGF-23. Se ha descrito una función del Klotho soluble en riñón, corazón y vasos. También se ha descrito como inhibidor de la señalización de la insulina pero aún no se ha identificado el receptor para el Klotho soluble. Sin embargo, queda claro que el Klotho unido a la membrana celular sirve como correceptor para el FGF-23 y aumenta en unas 20 veces la afinidad del FGF23 para su receptor FGFR (Erben 2016).

Si bien el déficit de α Klotho se ha asociado a envejecimiento acelerado, aterosclerosis y calcificaciones vasculares, otros autores han encontrado elevación “paradójica” de α Klotho en

situaciones de estrés. Nakanishi et al estudiaron niveles de α klotho en varones por encima de 40 años que acudieron a un control médico. Encontraron niveles más altos de α klotho soluble y de IL-6 en fumadores que en los que nunca habían fumado. Este resultado resultó paradójico ya que el α klotho se ha descrito como una molécula anti envejecimiento y el tabaquismo acelera el envejecimiento. Los autores describen que esta correlación positiva sugiere la posibilidad de que el aumento en los niveles de α klotho soluble sea una respuesta compensatoria a un aumento de estrés mediado por el tabaquismo. Además, encontraron que los niveles de α Klotho eran muy altos en pacientes con inflamación relacionada con el estrés (niveles de IL-6 en pacientes fumadores y en aquellos sometidos a pocas horas de sueño y estrés psicológico). Ellos concluyen que el aumento de α Klotho soluble es una respuesta compensatoria al estrés y que el α Klotho actúa como una molécula antiinflamatoria (Nakanishi et al. 2015).

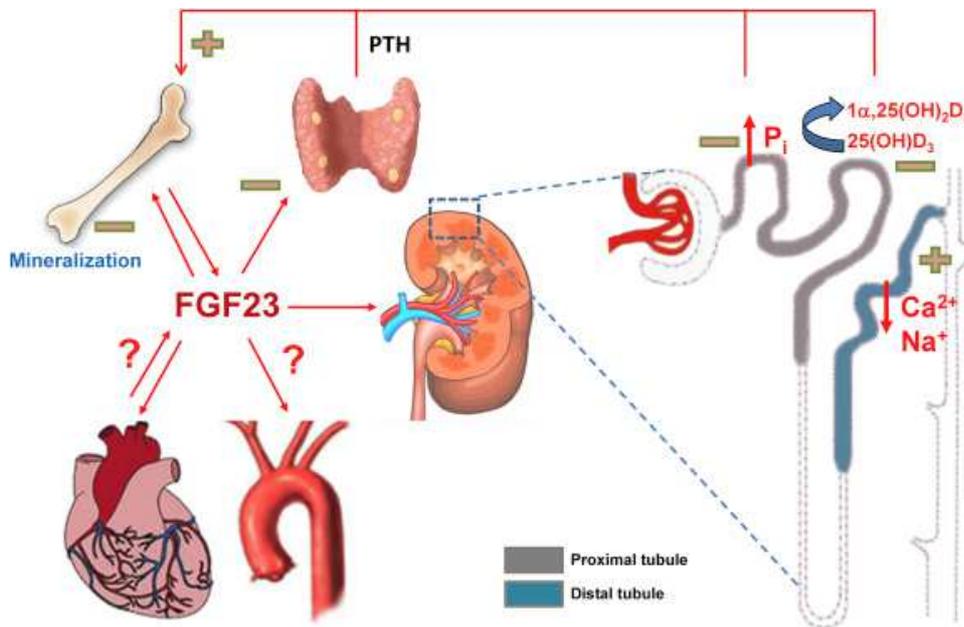


Figura 9. Acciones del FGF-23.

En la imagen que se muestra arriba (adaptado de Erben et al, 2016) se ilustra la función pleiotrópica del FGF-23. Como se menciona anteriormente el FGF-23 se produce en hueso por los osteoblastos y osteocitos y su secreción se estimula por el fosfato, la PTH y el calcitriol. El FGF-23 actúa de manera independiente en los túbulos renales proximal y distal inhibiendo la reabsorción de fosfato y la expresión de 1α hidroxilasa (necesaria para la síntesis de vitamina D). En los túbulos distales, el FGF-23 aumenta la reabsorción de calcio y sodio, lo que puede contribuir indirectamente a la calcificación vascular y puede producir sobrecarga hídrica sistémica con efectos negativos sobre el corazón. Además, el FGF-23 inhibe la secreción de PTH a través de un mecanismo dependiente de α klotho. El FGF-23 también induce hipertrofia de cardiomiocitos. También se cree que el miocardio puede expresar FGF-23 después de un infarto agudo de miocardio o en el contexto de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con enfermedad renal crónica.

Efectos del FGF-23/a Klotho sobre el sistema cardiovascular

Los niveles de FGF-23 se relacionan de forma directa con la progresión de la enfermedad renal crónica, con hipertrofia ventricular izquierda, calcificaciones vasculares y mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica (Erben 2016). En el 2008 Gutiérrez et al estudiaron niveles de FGF-23 en una cohorte de 10044 pacientes que iban a iniciar tratamiento con hemodiálisis. Encontraron que los niveles altos de FGF-23 al inicio de la hemodiálisis se asocian de manera independiente con mortalidad (Gutiérrez et al. 2008). Kendrick et al midieron niveles de FGF-23 en pacientes con enfermedad renal crónica y encontraron que en comparación con el cuartil más bajo de FGF-23, los cuartiles sucesivos se asociaron a un mayor riesgo de muerte, eventos cardiovasculares y al inicio de hemodiálisis crónica (Kendrick et al. 2011). Por otra parte, se ha demostrado en una cohorte de 3879 pacientes con enfermedad renal crónica estadios 2 a 4 que las cifras altas de FGF-23 son un factor de riesgo independiente para enfermedad renal crónica estadio

5 en pacientes con función renal relativamente preservada. También fue un factor de riesgo independiente para mortalidad a lo largo de todo el espectro de enfermedad renal crónica (T et al. 2011).

También se ha descrito que el FGF-23 es un factor de riesgo independiente para mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular en pacientes con función renal normal que fueron sometidos a coronariografía (Brandenburg et al. 2014). Ahora bien, ¿qué mecanismo explica la asociación con niveles altos de FGF-23 y mayor riesgo cardiovascular? Se ha descrito que el FGF-23 puede promover de forma indirecta enfermedad cardiovascular y enfermedad renal contribuyendo a la retención de sodio y agua. Andrukhova et al administraron FGF-23 recombinante en ratones y se indujo un aumento en la reabsorción de sodio en el túbulo distal con expansión de la volemia, hipertensión e hipertrofia cardíaca de manera dependiente del sodio administrado en la dieta. El inhibidor de la reabsorción de sodio clorotiazida anula la expansión de volumen mediada por FGF-23 y la hipertrofia cardíaca (Andrukhova et al. 2014). Por otra parte, Grabner et al demostraron que la unión del FGF-23 al receptor de FGF (FGFR4) en cardiomiocitos estimula la señalización fosfolipasa C γ /calcineurina/factor nuclear de células T activadas y lleva a la hipertrofia de miocitos cardíacos. Un anticuerpo que bloquea el FGFR4 inhibe la hipertrofia cardíaca inducida por FGF-23 en ratas con enfermedad renal crónica (Grabner et al. 2015).

Kirkpantur et al midieron niveles de FGF-23 en 128 pacientes en hemodiálisis crónica a los que se les realizó ecocardiografía. Encontraron una correlación positiva con el índice de masa ventricular izquierda (LVMI) y con el índice de performance miocárdico (un índice calculado mediante ecocardiografía Doppler que evalúa la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo y que se calcula sumando el tiempo de relajación isovolumétrica con el de contracción y dividiéndolo entre el tiempo de eyección) (Kirkpantur et al. 2011). Faul et al también estudiaron pacientes con

enfermedad renal crónica sometidos a ecocardiografía y encontraron niveles más altos de FGF-23 a menor fracción de eyección, mayor índice de masa ventricular izquierda y mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda (Faul et al. 2011).

Aún no se sabe si el FGF-23 puede actuar directamente sobre las células vasculares. Scialla et al cuantificaron el calcio en las arterias coronarias y aorta torácica mediante tomografía computarizada en 1501 pacientes con enfermedad renal crónica. No encontraron asociación entre los niveles de FGF-23 y la prevalencia o gravedad de la calcificación coronaria tras realizar análisis multivariantes. En células de músculo liso vascular de humanos y de ratones vieron que el FGF-23 no tuvo ningún efecto sobre la calcificación inducida por fosfato, ni siquiera en presencia de α Klotho soluble. Los autores concluyen que el FGF-23 no se asocia a calcificación arterial y que no promueve la calcificación vascular en modelos experimentales (Scialla et al. 2013). Sin embargo, Jimbo et al demostraron que el FGF-23 aumentó la calcificación vascular inducida por fosfato en anillos aórticos de ratas urémicas promoviendo la diferenciación osteoblástica que involucra a la vía de señalización ERK1/2 (Jimbo et al. 2014).

Además, el FGF-23 puede inducir disfunción endotelial interfiriendo con la vasodilatación mediada por óxido nítrico (Erben 2016). Como se mencionó arriba, se ha descrito el efecto antienviejimiento del α Klotho y en este sentido se ha propuesto que el α Klotho puede tener un efecto cardioprotector. Sin embargo, a diferencia del FGF-23, no se encontró asociación entre α Klotho soluble y riesgo vascular en pacientes con enfermedad renal crónica en un estudio de cohorte (Seiler et al. 2014).

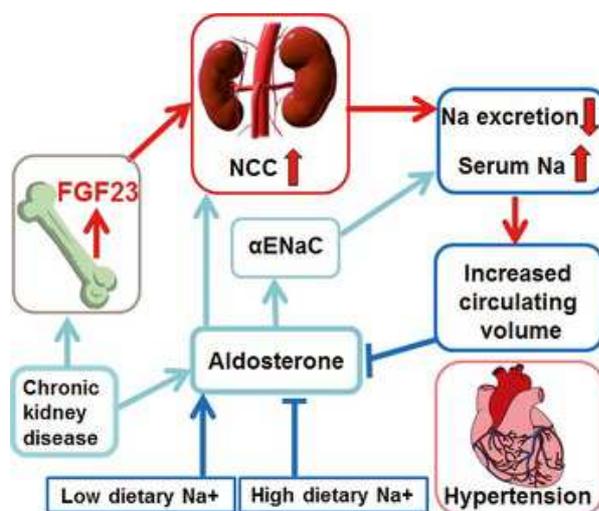


Figura 10. Efectos cardiovasculares del FGF-23.

En la imagen (adaptada de Andrukhova 2014) se muestra un modelo que ilustra el eje hueso-riñón-corazón mediado por el FGF-23. El FGF-23 aumenta la expresión del transportador sodio/cloruro de los túbulos renales distales (NCC). Esto lleva a retención de sodio, expansión de la volemia, hipertensión e hipertrofia cardíaca. Como un mecanismo contraregulator la hipernatremia y el aumento de la volemia disminuyen la secreción de aldosterona que regula a la baja la expresión de los canales de sodio renales (α -ENaC). En este modelo, una dieta baja en sodio aumenta el efecto hipertensivo del aumento de la señalización de FGF-23 ya que interfiere con la regulación a la baja de la aldosterona. En la enfermedad renal crónica se activan las vías de FGF-23 y aldosterona potencialmente estimulando la reabsorción de sodio mediada por NCC y α -ENaC en los túbulos renales distales con mayor expansión de volumen, hipertensión e hipertrofia cardíaca.

OBJETIVOS

Por lo tanto la idea ampliamente extendida en la población general acerca del presunto efecto beneficioso del alcohol sobre el riesgo vascular puede quedar en entredicho como acabamos de exponer. De especial interés son las nuevas moléculas recién comentadas activas no sólo en el hueso sino también en la pared vascular, que se calcifica en mayor o menor medida en muchos de estos pacientes. Dado que muchas de estas moléculas han sido aisladas recientemente, no existen estudios que analicen su comportamiento en el alcoholismo ni tampoco su relación con el riesgo vascular o con otros aspectos como el metabolismo óseo o la alteración cerebral en estos pacientes.

Partiendo de estas premisas hemos planteado el presente trabajo con los siguientes objetivos.

1. Describir el comportamiento del FGF-23, alpha-klotho, esclerostina, osteocalcina y TGF-beta en el paciente alcohólico, analizando su relación con:

a) La función hepática

b) La cuantía y duración de la ingesta etílica y marcadores relacionados con el consumo de alcohol

c) El estado nutricional

d) Respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica

2. Analizar la relación de FGF-23, alpha-klotho, esclerostina, osteocalcina y TGF-beta en el paciente alcohólico con otros factores de riesgo vascular como diabetes mellitus, dislipemia, hiperuricemia, hiperhomocisteinemia y, en general, con el síndrome metabólico.

3. Analizar la relación de FGF-23, alpha-klotho, esclerostina, osteocalcina y TGF-beta en el paciente alcohólico con manifestaciones clínicas y/o alteraciones biológicas derivadas de la lesión vascular como hipertensión arterial, fibrilación auricular, hipertrofia ventricular izquierda, índice tobillo-brazo alterado y calcificaciones de la pared vascular.

4. Analizar la relación de los citados factores con la mortalidad a corto plazo.

PACIENTES Y MÉTODOS

PACIENTES Y MÉTODOS

1. Descripción de la muestra

Hemos incluido 82 pacientes alcohólicos (es decir, varones que consumían más de 80 g de etanol al día y mujeres que consumían más de 40 gramos de etanol al día) ingresado en un servicio de Medicina Interna por complicaciones orgánicas relacionadas con el alcoholismo. La media de edad de los pacientes fue de 59.33 ± 11.11 años de edad. 78 de los pacientes eran varones (95.1%). Los pacientes habían sido bebedores de 179 ± 103 gramos de alcohol/día durante 34.54 ± 11.36 años.

Estadísticos

		Edad	GramosOH	Tiempo Consumo
N	Válidos	82	81	74
	Perdidos	0	1	8
Media		59.33	179.01	34.54
Mediana		60.00	200.00	33.50
Desv. típ.		11.113	103.276	11.363
Percentiles	25	51.75	100.00	30.00
	50	60.00	200.00	33.50
	75	67.00	200.00	40.00

Los diagnósticos al ingreso de los pacientes fueron: síndrome de abstinencia alcohólica en 31.7%; hepatitis aguda alcohólica en 19.5%; causas infecciosas (excluyendo peritonitis bacteriana espontánea) en 18.3%; hemorragia digestiva alta en 6.1%; causas cardiovasculares en 4.9%; peritonitis bacteriana espontánea en 2.4%; pancreatitis aguda alcohólica en 2.4%; encefalopatía de Wernicke-Korsakoff en 1.2%; otras causas en 13.5%.

Los pacientes fueron seguidos durante 14.42 ± 7.6 meses con un mínimo de seguimiento de 1 mes y un máximo de 26 meses.

También estudiamos 28 controles sanos de la población sanitaria de nuestro centro con una media de edad de 55 ± 16 años, no existiendo diferencias significativas con la edad de los pacientes estudiados ($t=-1.54$, $p=0.126$).

2. Datos de los pacientes recogidos en la historia clínica

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica exhaustiva, recogiendo con especial atención los siguientes datos:

A) Datos generales

- Edad
- Sexo
- Motivo de ingreso en Medicina Interna

B) Factores de riesgo relacionados con enfermedad vascular.

Se recogieron los datos en la primera entrevista clínica con el paciente y se registró el diagnóstico de hipertensión arterial, diabetes mellitus, síndrome metabólico, dislipemia, fibrilación auricular, miocardiopatía dilatada e hipertrofia ventricular izquierda. Se realizó ecocardiografía transtorácica sólo en aquellos pacientes en los que estaba clínicamente indicado. En la mayoría de los pacientes se determinó la presencia de hipertrofia ventricular izquierda en base a dos criterios electrocardiográficos según lo establecido por la Sociedad Europea de Hipertensión (“2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension.” 2013):

- Índice Sokolow-Lyon: Onda S en V1 + Onda R en V5 >3.5 mV

- Onda R en aVL > 1.1 mV

Si bien la sensibilidad descrita para los índices es baja (hasta una sensibilidad de 26.2% del índice de Sokolow-Lyon), la especificidad es alta (95%) (Alfakih et al., 2004) y se ha demostrado que los cambios en la repolarización se asocian a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (Levy, Salomon, D'Agostino, Belanger, & Kannel, 1994).

En cuanto a parámetros bioquímicos relacionados con riesgo vascular, todos los pacientes fueron sometidos a análisis rutinarios donde se midieron niveles de hemoglobina glicosilada, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos.

C) Parámetros relacionados con el consumo de alcohol

Se midieron parámetros bioquímicos relacionados con el consumo de alcohol como GGT, VCM y relación GOT/GPT mayor de 2. Además, se midió el tiempo de consumo de alcohol y la cantidad de alcohol (en gramos) consumida al día empleando la siguiente fórmula:

$$\text{GRAMOS DE ETANOL} = \frac{\text{cantidad de alcohol ingerida (ml)} \times \text{graduación de la bebida} \times 0.8}{100}$$

100

Para el cálculo se emplearon las siguientes graduaciones de las bebidas más comúnmente consumidas: Cerveza (5°), Vino (12°), Whisky (45°), Anis (36°), Ron (40°), Ginebra (40°).

D) Parámetros relacionados con la función hepática

Los pacientes se clasificaron en cirróticos y no cirróticos en base a criterios clínicos (la presencia de ascitis, encefalopatía, ginecomastia, circulación colateral, hepatoesplenomegalia, telangiectasias), analíticos (protrombina, albúmina, bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina, GGT) y ecográficos.

La ecografía de abdomen nos permitió identificar a pacientes con hígado con morfología cirrótica, esteatosis hepática o un hígado con morfología normal.

Los pacientes fueron clasificados según la escala Child-Pugh en base a los niveles de albúmina, bilirrubina, protrombina y la presencia o no de ascitis o encefalopatía hepática. Se considera un estadio A cuando tiene entre 5 y 6 puntos, B cuando tiene entre 7 y 9 puntos y C cuando tiene entre 10 y 15 puntos.

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve-Moderada	Refractaria
Bilirrubina mg/dl	≤2	2-3	>3
Albúmina g/dl	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Actividad de protrombina	Más de 50%	Entre 30-50%	Menos de 30%
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Dada la escasez de biopsias hepáticas en los sujetos estudiados y dada la dificultad para discernir en base a criterios clínicos la presencia de cirrosis en pacientes con enfermedad compensada, aplicamos la misma escala a toda la población, incluso a la no cirrótica.

E) Valoración del estado nutricional

- Índice de masa corporal expresado como el cociente entre el peso y la talla al cuadrado (Kg/m²). Clasificamos a los pacientes en distintas categorías de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (“Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies,” 2004).

-

Índice de masa corporal	Estado Nutricional
Por debajo de 18.5	Bajo peso
18.5-24.9	Peso normal
25-29.9	Sobrepeso
30-34.9	Obesidad grado I
35-39.9	Obesidad grado II
Más de 40	Obesidad grado III

- Circunferencia abdominal. Se midió la circunferencia abdominal utilizando el protocolo establecido por la Organización Mundial de la Salud. La medida se realiza en el punto medio entre el margen inferior de la última costilla palpable y la parte superior de la cresta ilíaca. Se consideró una circunferencia abdominal elevada en mujeres con una medición por encima de 88 cm y en varones con una medición por encima de 102 cm (“WHO | Waist circumference and waist-hip ratio,” 2008)
- Pliegue tricípital: Se empleó un plicómetro Holtain para la medición de pliegue cutáneo sobre la región posterior del brazo en la línea media acromial-radial.

- Pliegue abdominal: Se empleó un plicómetro Holtain para la medición de pliegue cutáneo a 5 cm del ombligo.
- Perímetro braquial
- Fuerza de prensión: Es un indicador de fuerza muscular y se mide empleando un dinamómetro de mano. Se utilizó un dinamómetro de marca Jamar (Sammons Preston, Rolyon, Bolingbrook, IL) y la fuerza de prensión (en Kg) fue medida 3 veces en cada mano del sujeto.
- Valoración nutricional subjetiva descrita por Santolaria et al (Hernández Plasencia et al, 1991). Se toman en cuenta 5 parámetros y se le asigna 0 al valor normal, 1 a atrofia-desnutrición leve y 2 a atrofia marcada. Se suman los parámetros y se obtiene un valor que cataloga a los pacientes en tres grupos: estado nutricional normal (entre 0 y 2), malnutrición moderada (entre 3 y 4) y malnutrición intensa (entre 5 y 10). Los parámetros evaluados son:
 1. Bola de Bichat: medida mediante la pérdida de volumen graso en las mejillas.
 2. Músculo temporal: medida mediante la pérdida de relleno de la fosa temporal.
 3. Masa muscular de miembros superiores: medida mediante la palpación de masa muscular en miembros superiores.
 4. Masa muscular de miembros inferiores: medida mediante la palpación de masa muscular en miembros inferiores.
 5. Grasa subcutánea abdominal: medida mediante la palpación de grasa subcutánea abdominal.

En los pacientes estudiados se encontró que 76.3% de ellos tenía desnutrición grave, 11.3% desnutrición leve-moderada y 12.5% tenían un estado nutricional normal.

- Composición corporal: Se cuantificó la masa grasa y masa magra en cada compartimento corporal utilizando absorciometría de rayos X de energía dual o DEXA (HOLOGIC QDR-2000; Waltham, MA, USA)

F) Medición del índice tobillo-brazo

El índice tobillo-brazo (ITB) se midió de acuerdo a las recomendaciones de American Heart Association (Aboyans et al., 2012). El paciente fue colocado en posición supina y se utilizó ultrasonido Doppler para determinar la presión arterial sistólica en cada brazo (presión arterial sistólica braquial) y cada pierna (presión arterial sistólica en la arteria tibial posterior y dorsal del pie). El ITB se calculó dividiendo la medición más alta de presión arterial sistólica recogida en miembros inferiores entre la más alta recogida en miembros superiores. Se diagnosticó enfermedad arterial periférica si el ITB era ≤ 0.9 . Adragao et al describen que los ITB elevados son falsos positivos que se dan en caso de arterias rígidas y poco compresibles (Adragao et al., 2012). Si bien la relación del ITB elevado con un mayor riesgo cardiovascular es menos constante que la de un ITB bajo, también definimos un ITB ≥ 1.3 como alterado. De acuerdo a estas mediciones los pacientes fueron clasificados en dos grupos: ITB normal (0.91.1.29) e ITB alterado (≤ 0.9 o ≥ 1.3).

G) Valoración de calcificaciones vasculares

Se realizó radiografía de tórax en todos los pacientes. Las calcificaciones en el arco aórtico fueron evaluadas de acuerdo al protocolo descrito por Li et al (Li et al., 2002) en donde se evaluó la presencia de calcificaciones del arco aórtico en radiografía de tórax y éstas a la vez fueron clasificadas como de ≤ 1 cm o >1 cm de longitud. De manera similar también se valoró la presencia de calcificaciones en aorta abdominal o arterias ilíacas visibles en radiografías de abdomen.

Sólo se realizó tomografía computarizada (TAC) de tórax y abdomen en aquellos pacientes donde estaba clínicamente indicado. Se utilizó un protocolo similar al descrito por Kim et al (Kim et al., 2013). Se valoró por separado la presencia de calcificaciones en la aorta torácica y abdominal. Se le asignó grado 0 a sujetos sin calcificaciones vasculares, grado 1 para calcificaciones que comprometen menos del 25% de la circunferencia del vaso, grado 2 para calcificaciones que comprometen hasta el 50% de la circunferencia del vaso, grado 3 para calcificaciones que comprometen hasta el 75% de la circunferencia del vaso y grado 4 para calcificaciones que comprometen hasta el 100% de la circunferencia del vaso.

H) Determinación de nuevas moléculas relacionadas con el osteocito y de citoquinas proinflamatorias

Como se mencionó arriba, todos los pacientes fueron sometidos a análisis de rutina. Sin embargo, también se midieron niveles de moléculas relacionadas con el osteocito, citoquinas proinflamatorias y productos de la peroxidación lipídica. Todas las muestras fueron almacenadas a -80°C después de centrifugar y posteriormente fueron analizadas.

- **FGF-23 HUMANA**

- Sensibilidad: 1.5 RU/ml
- Método: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) de segunda generación
- Tipo de muestra: plasma
- Nombre Casa comercial: Immutopics, Inc.
- Dirección: San Clemente, CA 92673 Tel. (800) 681-6665 Fax (949) 3699405 E-mail: clientservices@inmutopicsintl.com

- **ALFA-KLOTHO:**

- Sensibilidad: 6.15 pg/ml
- Método: Sandwich ELISA de fase sólida utilizando dos tipos de anticuerpos altamente específicos.
- Tipo de muestra: Suero
- Nombre Casa comercial: IBL Co., Ltd
- Dirección: E-mail: do-IBL@IBL-japan.co.jp

- **ESCLEROSTINA**

- Sensibilidad: LOD (0 pmol/l +3SD): 3.2pmol/l
- Método: Sandwich ELISA, HTRP/TMB
- Tipo de muestra: Suero
- Nombre Casa comercial: Biomedica Medizin produckte GmbH&Co KG
- Dirección: A-1210 Wien, Divischgasse 4. Tel.+43/1/291 07 45, FAX: +43/1/291 07 85, E-mail export@bmgrp.com

- **HUMAN TGF-B1:**

- Sensibilidad: 4.61 pg/ml
- Método: Sandwich ELISA cuantitativo
- Tipo de muestra: Suero
- Nombre Casa comercial: R&D Systems
- Dirección: 19 Barton Lane, Abindong Science Park, Abindong OX14 3NB, UK. Tel. +44(0)1235529449 Fax +44 (0) 1235533420. e-mail:info@RnDSystems.co.uk

- **OSTEOCALCINA**

- Sensibilidad: 0.1 ng/ml

- Método: análisis inmunométrico quimioluminiscente (IMMULITE)
- Tipo de muestra: Suero
- Nombre Casa comercial: Diagnostic Products Corporation
- Dirección: 5700 West 96th Street, Los Angeles, California 90045
- **PTH**
 - Sensibilidad: 3 pg/ml
 - Método: análisis ensayo secuencial inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida (IMMULITE-2000 PTH intacta)
 - Tipo de muestra: Suero
 - Nombre Casa comercial: Diagnostic Products Corporation
 - Dirección: 5700 West 96th Street, Los Angeles, California 90045
- **INTERLEUKIN-10:**
 - Sensibilidad: 1.0 pg/ml
 - Método: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA)
 - Tipo de muestra: Suero
 - Nombre Casa comercial: IBL International GMBH
 - Dirección: Flughafenstrasse 52a D-22335 Hamburg, Germany. Tel. +49 (0)40-5328910 Fax +49(0)4053289111 E-mail: IBL@IBL-International.com
- **INTERFERON-GAMMA:**
 - Sensibilidad: 0.99 pg/ml
 - Método: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA)
 - Tipo de muestra: Suero
 - Nombre Casa comercial: IBL International GMBH

- Dirección: Flughafenstrasse 52a D-22335 Hamburg, Germany. Tel. +49 (0)40-5328910 Fax +49(0)4053289111 E-mail: IBL@IBL-International.com

- **TUMOR NECROSIS FACTOR ALFA:**

- Sensibilidad: 5.0 pg/ml
- Método: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA)
- Tipo de muestra: Suero
- Nombre Casa comercial: IBL International GMBH
- Dirección: Flughafenstrasse 52a D-22335 Hamburg, Germany. Tel. +49 (0)40-5328910 Fax +49(0)4053289111 E-mail: IBL@IBL-International.com

- **INTERLEUKIN-4:**

- Sensibilidad:1.3 pg/ml
- Método: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA)
- Tipo de muestra: Suero
- Nombre Casa comercial: IBL International GMBH
- Dirección: Flughafenstrasse 52a D-22335 Hamburg, Germany. Tel. +49 (0)40-5328910 Fax +49(0)4053289111 E-mail: IBL@IBL-International.com

- **INTERLEUKIN-6:**

- Sensibilidad: 0.92 pg/ml
- Método: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA)
- Tipo de muestra: Suero
- Nombre Casa comercial: IBL International GMBH
- Dirección: Flughafenstrasse 52a D-22335 Hamburg, Germany. Tel. +49 (0)40-5328910 Fax +49(0)4053289111 E-mail: IBL@IBL-International.com

- Productos de peroxidación lipídica como malonildialdehído-MDA:

Se determinaron como sustancia reactiva al ácido tiobarbitúrico (TBARS) usando el método descrito por Ohkawa et al (Ohkawa, Ohishi, & Yagi, 1979). A un volumen de 0,2 ml de suero se le añadió 0,2 ml de H₃PO₄ y la reacción calorimétrica fue iniciada por la adición de 0,025 ml de una disolución 0,11 M de ácido tiobarbitúrico. Tras este paso las muestras se llevaron a una temperatura de 90°C durante 45 minutos. Una vez enfriados el complejo rosado se extrajo con 0,4 ml de n-butanol, durante 30 minutos en un rotamixer. Las fases acuosa y de butanol fueron separadas por centrifugación a 6000 g durante 10 minutos. A las alícuotas de la fase butanólica se les determinó su absorbancia a 535 nm en un espectrofotómetro de microplaca (Benchmark Plus, Bio-Rad, Hérculas, CA, USA). La recta de calibración fue preparada usando estándar de MDA (0-20 nmol/ml). Los coeficientes del análisis tanto intra como interensayo fueron 1,82 y 4,01%, respectivamente. El límite de detección se estableció en 0,079 nmol/ml (blancos + 3 desviaciones estándar) utilizando el método analítico descrito por Ohkawa con una absorbancia a una longitud de onda de 535 nm en un espectrofotómetro de microplaca (Benchmark Plus, Bio-Rad, Hérculas, CA, USA). Sensibilidad de 0,079 nmol/ml.

Método estadístico

Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para determinar si la distribución de las variables era o no paramétrica.

Para la comparación de dos variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado.

Para comparar variables cuantitativas se utilizó el test T de Student si la distribución era normal y en caso contrario se utilizó la U de Mann Whitney. Para comparar variables entre tres o

más grupos se utilizó análisis de varianza (ANOVA) en caso de variables paramétricas seguido de realización de pruebas post hoc (test Student-Newman-Keuls) y el test de Kruskal-Wallis en caso de variables con distribución no paramétrica.

Para analizar las relaciones existentes entre variables cuantitativas se utilizó R de Pearson en caso de variables con distribución paramétrica, y la Rho de Spearman en caso de variables no paramétricas.

Se realizó análisis de regresión logística y análisis multivariante para determinar qué variables guardan relación independiente con algunos de los desenlaces medidos en el estudio.

Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier para estudiar la supervivencia en función del tiempo. Para comparar las diferencias entre las curvas de supervivencia de dos grupos se utilizó el test log-rank (Mantel-Cox) y el test Gehan-Breslow-Wilcoxon. Para ajustar por posibles covariables se utilizó el modelo de regresión de Cox.

El análisis estadístico se realizó empleando el programa informático SPSS (Chicago, IL, USA).

G) Aspectos éticos

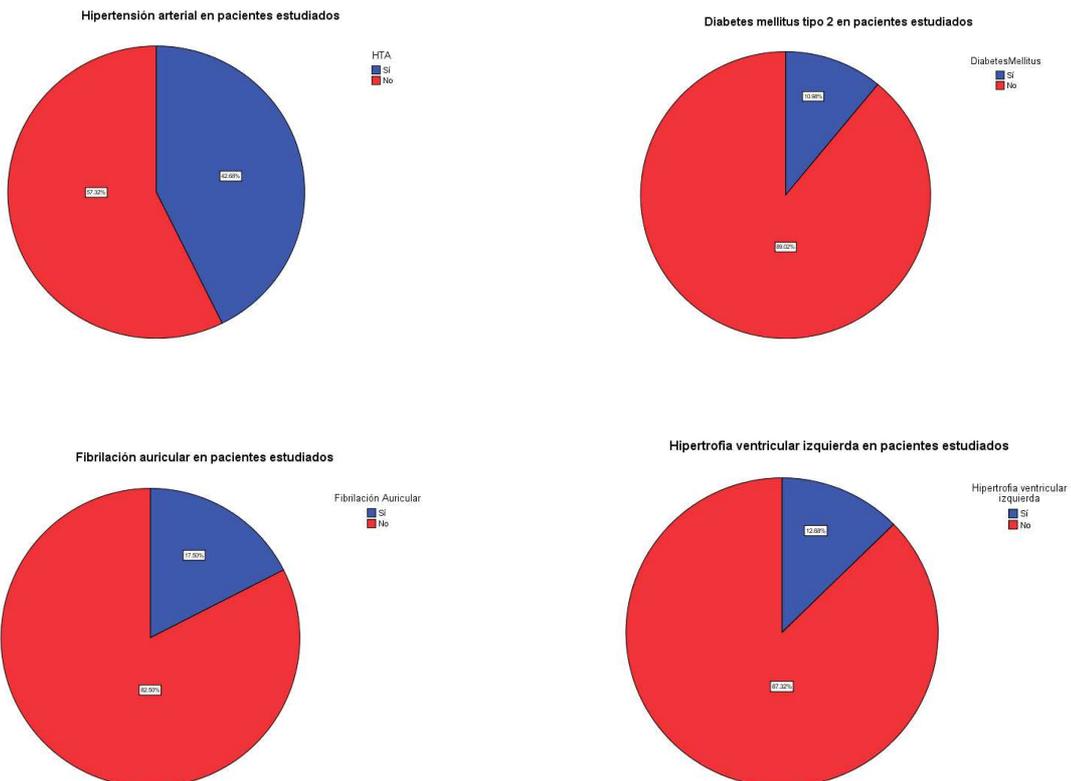
Este estudio se llevó a cabo de acuerdo a la Declaración de Helsinki (1964). Sólo tuvimos acceso a los datos de los pacientes incluidos en el estudio el doctorando, el director de la tesis y la codirectora. El proyecto fue aprobado por el comité ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias .

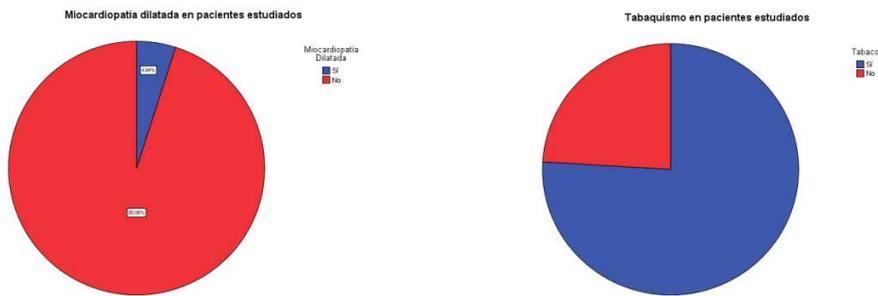
RESULTADOS

RESULTADOS

PARTE I. DESCRIPCIÓN DE FACTORES DE RIESGO VASCULAR EN NUESTRA POBLACIÓN

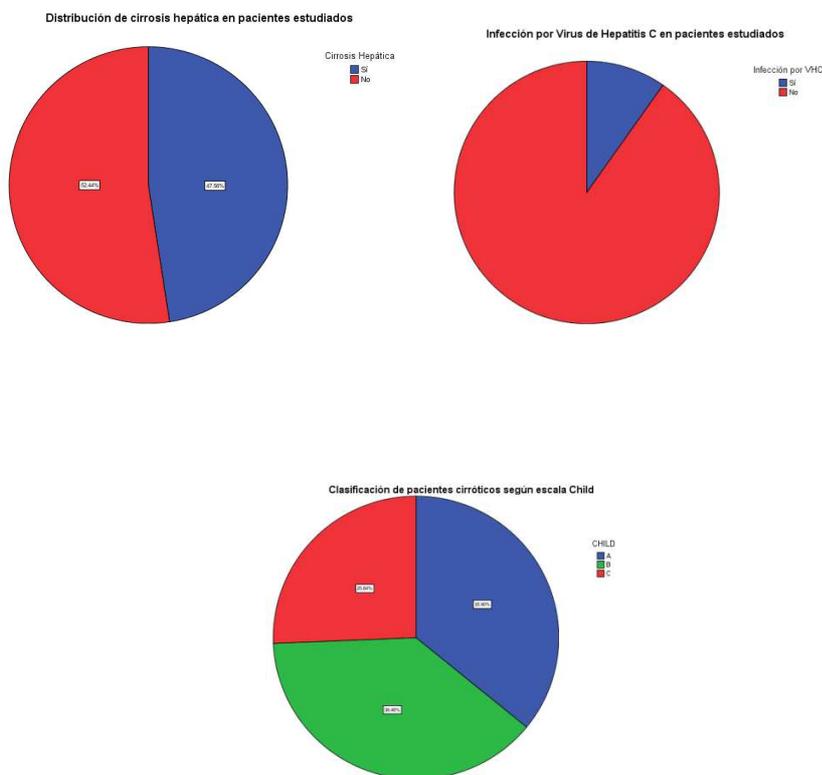
La edad media de nuestros pacientes fue de 59.3 ± 11.11 años con una mediana de 60 años y un rango intercuartílico comprendido entre 51.75 y 67 años pese a lo cual encontramos que 35 (42.7%) pacientes eran hipertensos, 9 (11%) diabéticos, 14 (17.1%) tenían fibrilación auricular, 9 (11%) hipertrofia ventricular izquierda y 4 (4.9%) miocardiopatía dilatada. Sesenta pacientes eran fumadores (73.2%) con un índice paquetes-año de 35.88 ± 32.14 .





DESCRIPCIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA EN NUESTRA POBLACIÓN

Treinta y nueve de los pacientes (47.6%) tenían cirrosis hepática diagnosticada en base a criterios clínicos, analíticos y ecográficos. De los pacientes cirróticos, 14 pacientes (35.9%) fueron clasificados como Child A, 15 (38.5%) como Child B y 10 (25.6%) como Child C. Ocho pacientes tenían infección crónica por virus de hepatitis C (9.8%) y 5 habían desarrollado cirrosis hepática.



PARTE II. RELACIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO VASCULAR Y OTRAS VARIABLES MEDIDAS

1. Hipertensión arterial.

Sexo, edad y consumo de alcohol

35 pacientes de un total de 82 (42.7%) presentaban hipertensión arterial, no existiendo asociación significativa entre hipertensión arterial y sexo. Encontramos diferencias estadísticamente significativas en pacientes con y sin hipertensión arterial con respecto a edad ($t=4.095$, $p < 0.001$) y tiempo de consumo de alcohol ($Z=2.649$, $p=0.008$).

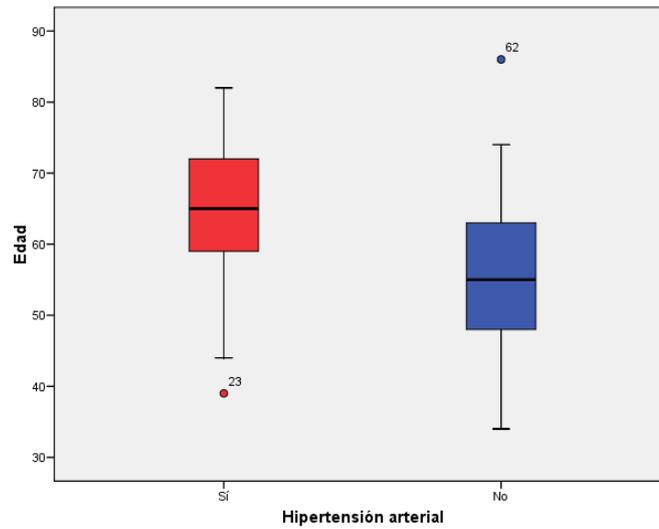
Estadísticos de grupo

	HTA	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	1	35	64.66	10.160	1.717
	2	47	55.36	10.173	1.484

Prueba de muestras independientes comparando edad en pacientes con y sin hipertensión arterial

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
Edad	.012	.912	4.095	80	.000	9.295	2.270	4.778	13.813
Se han asumido varianzas iguales			4.095	73.456	.000	9.295	2.270	4.772	13.818
No se han asumido varianzas iguales									

Distribución de edad en pacientes con y sin hipertensión arterial



Rangos

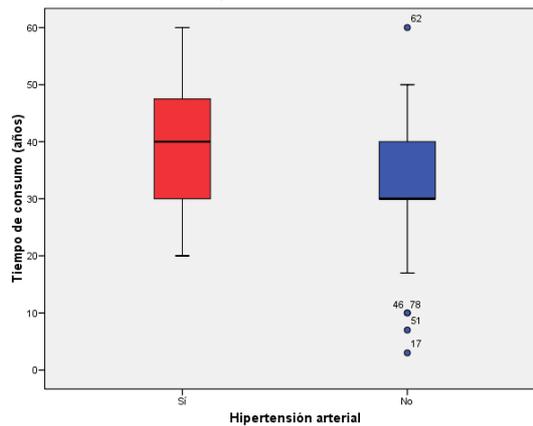
	HTA	N	Rango promedio	Suma de rangos
TiempoConsumo	1	31	45.11	1398.50
	2	43	32.01	1376.50
	Total	74		

Estadísticos de contraste

	Tiempo Consumo
U de Mann-Whitney	430.500
W de Wilcoxon	1376.500
Z	-2.649
Sig. asintót. (bilateral)	.008

a. Variable de agrupación: HTA

Distribución de tiempo de consumo de alcohol en pacientes con y sin hipertensión arterial



Sin embargo, en un análisis de regresión logística es la variable edad y no el tiempo de consumo la que se relaciona con la presencia de hipertensión arterial.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	Gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1(a) Edad	-.084	.027	9.540	1	.002	.920
Constante	5.354	1.662	10.373	1	.001	211.505

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Edad.

Variables que no están en la ecuación

	Puntuación	Gl	Sig.
Paso 1 Variables TiempoConsumo	.160	1	.690
Estadísticos globales	.160	1	.690

No existieron diferencias con respecto a gramos de alcohol consumidos diariamente. Tampoco existieron diferencias significativas en cuanto a VCM, GGT e índice GOT/GPT en pacientes con y sin hipertensión arterial. No encontramos relación alguna entre presión arterial sistólica o presión arterial diastólica y edad, sexo, tiempo de consumo, cantidad de alcohol consumida al día, GGT, VCM ni con el índice GOT/GPT.

Función hepática

En base a criterios clínicos, analíticos y ultrasonográficos establecimos que 39 de nuestros pacientes tenían cirrosis hepática y 43 no la tenían. La hipertensión arterial fue más frecuente en pacientes cirróticos que en no cirróticos (51.2% frente a 34.88%) aunque esta asociación no fue significativa. Tampoco encontramos una asociación entre hipertensión arterial y presencia de esteatosis hepática.

Tabla de contingencia HTA * Cirrosis Hepática

Recuento		Cirrosis Hepática		Total
		1	2	
HTA	1	20	15	35
	2	19	28	47
Total		39	43	82

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.248 ^b	1	.134		
Corrección por continuidad ^a	1.628	1	.202		
Razón de verosimilitudes	2.256	1	.133		
Estadístico exacto de Fisher				.180	.101
Asociación lineal por lineal	2.221	1	.136		
N de casos válidos	82				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 16.65.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre pacientes hipertensos y no hipertensos en cuanto a albúmina, protrombina, bilirrubina ni tampoco con la puntuación en la escala Child, ni con transaminasas, fosfatasa alcalina o GGT. Ni la tensión arterial sistólica ni la diastólica guardan relación con los parámetros de función hepática (albúmina, protrombina, bilirrubina y Child) ni con GGT y fosfatasa alcalina.

Composición corporal

Excluyendo pacientes con ascitis, encontramos relación entre hipertensión y circunferencia abdominal ($Z= 2.414$ $p= 0.016$) y mayores cifras de índice de masa corporal en pacientes hipertensos ($Z=2.53$ $p= 0.011$).

Rangos

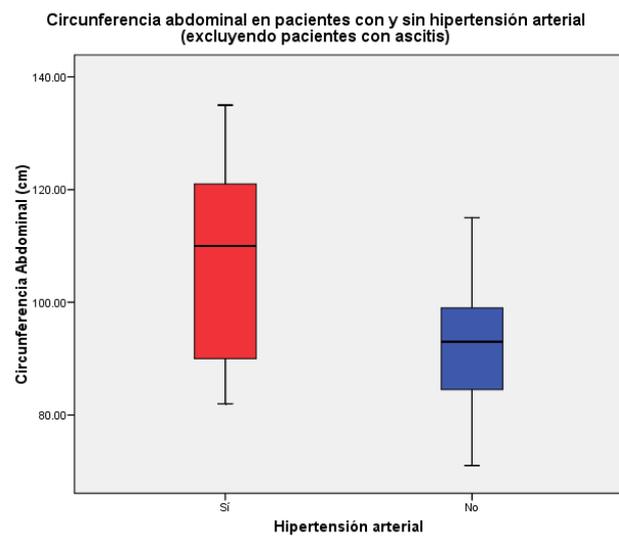
	HTA	N	Rango promedio	Suma de rangos
IMC	1	21	27.64	580.50
	2	23	17.80	409.50
	Total	44		
CircunAbdominal	1	13	26.92	350.00
	2	27	17.41	470.00
	Total	40		

Estadísticos de contraste^b

	Circun Abdominal
U de Mann-Whitney	92.000
W de Wilcoxon	470.000
Z	-2.414
Sig. asintót. (bilateral)	.016
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.015 ^a

a. No corregidos para los empates.

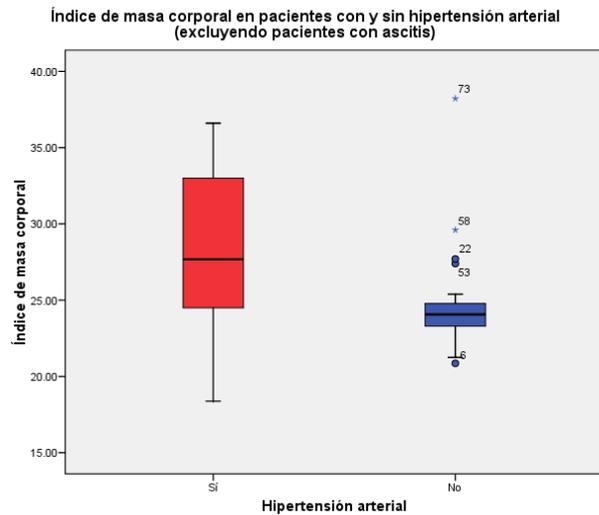
b. Variable de agrupación: HTA



Estadísticos de contraste^a

	IMC
U de Mann-Whitney	133.500
W de Wilcoxon	409.500
Z	-2.538
Sig. asintót. (bilateral)	.011

a. Variable de agrupación: HTA



No encontramos diferencias significativas en pliegue tricípital, perímetro braquial o pliegue abdominal entre pacientes hipertensos y no hipertensos. Tampoco encontramos diferencias entre pacientes hipertensos y no hipertensos y valoración nutricional subjetiva.

Los pacientes hipertensos presentaban mayor cantidad de grasa corporal ($t = 3.187$, $p = 0.002$) y mayor cantidad de grasa en tronco ($t = 2.99$, $p = 0.004$) (ambas variables con distribución normal).

Estadísticos de grupo

	HTA	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
trunkfat	1	31	13969.42	6049.143057	1086.45817
	2	31	9570.839	4738.069284	850.982365
totalfat	1	31	24387.74	10773.0997	1934.90583
	2	31	16903.26	8776.800188	1576.35985

Prueba de muestras independientes: masa grasa en tronco y masa grasa total en pacientes con y sin HTA

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error tip. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Masa grasa en tronco	Se han asumido varianzas iguales	3.898	.053	3.187	60	.002	4398.5806	1380.058814	1638.052	7159.109
	No se han asumido varianzas iguales			3.187	56.744	.002	4398.5806	1380.058814	1634.790	7162.371
Masa grasa total	Se han asumido varianzas iguales	1.624	.207	2.999	60	.004	7484.4839	2495.750578	2492.239	12476.73
	No se han asumido varianzas iguales			2.999	57.645	.004	7484.4839	2495.750578	2488.041	12480.93

Los hipertensos también presentaban mayor cantidad de masa grasa en pierna derecha ($Z = 2.92$, $p = 0.003$) e izquierda ($Z = 2.79$, $p = 0.005$), en brazo derecho ($Z=2.53$, $p=0.011$) e izquierdo ($Z=1.98$, $p= 0.047$). En cambio no hubo relación alguna con los parámetros de masa magra. Sin embargo, los pacientes hipertensos tenían menor fuerza de presión (handgrip) ($Z= 2.13$, $p= 0.034$).

Rangos

	HTA	N	Rango promedio	Suma de rangos
larmfat	1	31	36.05	1117.50
	2	31	26.95	835.50
	Total	62		
rarmfat	1	31	37.31	1156.50
	2	31	25.69	796.50
	Total	62		
rlegfat	1	31	38.19	1184.00
	2	31	24.81	769.00
	Total	62		
llegfat	1	31	37.90	1175.00
	2	31	25.10	778.00
	Total	62		

Estadísticos de contraste: comparación de masa grasa en pacientes con y sin HTA

	larmfat	llegfat	rarmfat	rlegfat
U de Mann-Whitney	339.500	282.000	300.500	273.000
W de Wilcoxon	835.500	778.000	796.500	769.000
Z	-1.985	-2.795	-2.534	-2.921
Sig. asintót. (bilateral)	.047	.005	.011	.003

a. Variable de agrupación: HTA

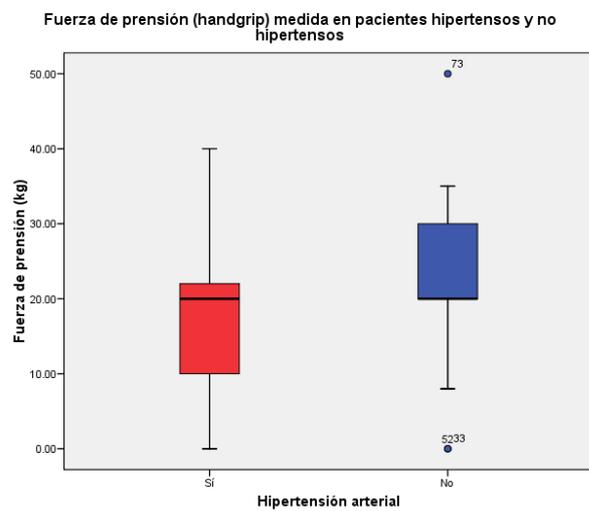
Rangos

	HTA	N	Rango promedio	Suma de rangos
HandgripNuevo	1	24	25.27	606.50
	2	37	34.72	1284.50
	Total	61		

Estadísticos de contraste^a

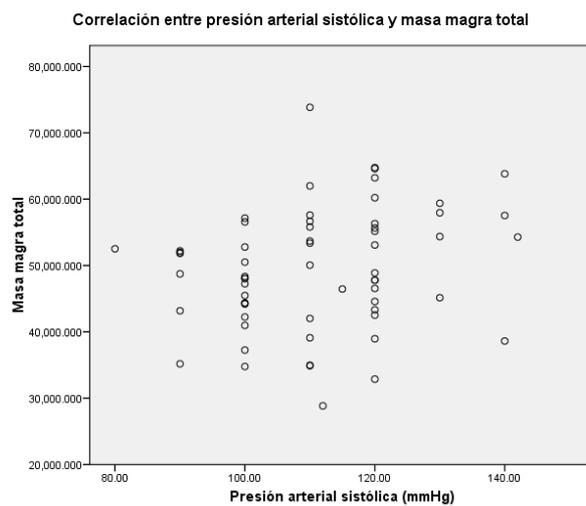
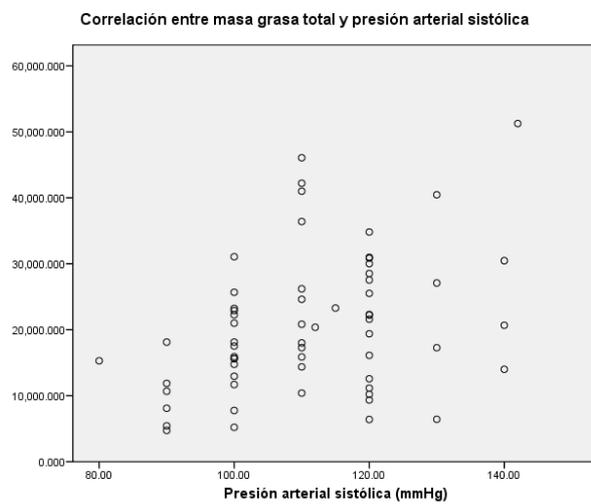
	Handgrip Nuevo
U de Mann-Whitney	306.500
W de Wilcoxon	606.500
Z	-2.079
Sig. asintót. (bilateral)	.038

a. Variable de agrupación: HTA



Encontramos asociación estadísticamente significativa entre presión arterial sistólica y masa grasa total ($p=0.342$, $p= 0.007$), masa grasa en tronco ($p = 0.343$, $p 0.006$), pierna izquierda ($p = 0.34$, $p =$

0.007), pierna derecha ($\rho = 0.354$, $p = 0.005$), brazo izquierdo ($\rho = 0.293$, $p = 0.021$) y brazo derecho ($\rho = 0.28$, $p = 0.029$). También encontramos relación estadísticamente significativa entre presión arterial sistólica y masa magra total ($\rho = 0.259$, $p = 0.042$), masa magra en brazo izquierdo ($\rho = 0.282$, $p = 0.026$), brazo derecho ($\rho = 0.261$, $p = 0.04$), pierna izquierda ($\rho = 0.026$, $p = 0.014$) y pierna derecha ($\rho = 0.31$, $p = 0.015$).



Respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica

No encontramos relación entre MDA, ferritina, PCR o citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-6, IL-4, IL-10, IFN-gamma) e hipertensión arterial.

2. Diabetes mellitus tipo 2

Sexo, edad y tiempo de consumo

Nueve pacientes de un total de 82 (8.1%) presentaban diabetes mellitus tipo 2, no existiendo asociación significativa entre diabetes mellitus y sexo. Se encontraron diferencias en pacientes diabéticos y no diabéticos con respecto a edad ($t= 2.85$, $p= 0.012$) y tiempo de consumo ($Z= 2.077$, $p= 0.038$) pero no con respecto a gramos de alcohol consumidos. Tampoco existieron diferencias significativas en cuanto a VCM, GGT e índice GOT/GPT en pacientes con y sin diabetes mellitus.

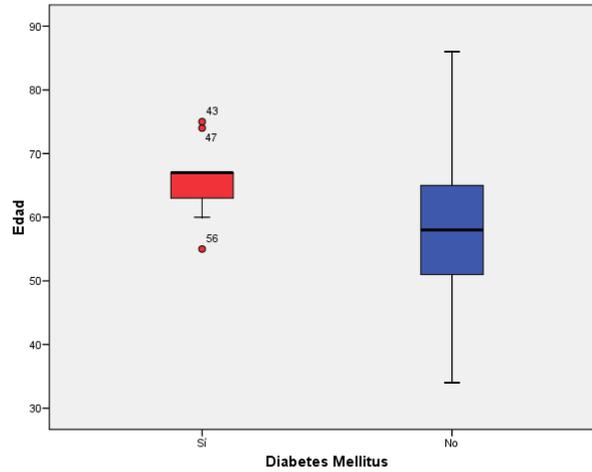
Estadísticos de grupo

	DiabetesMellitus	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	1	9	65.67	6.344	2.115
	2	73	58.55	11.351	1.328

Prueba de muestras independientes: comparación de edades en pacientes con y sin diabetes tipo 2

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error tip. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
Edad	Se han asumido varianzas iguales	4.084	.047	1.840	80	.070	7.119	3.870	-582	14.820
	No se han asumido varianzas iguales			2.850	15.295	.012	7.119	2.497	1.805	12.433

Distribución de edad en pacientes diabéticos y no diabéticos

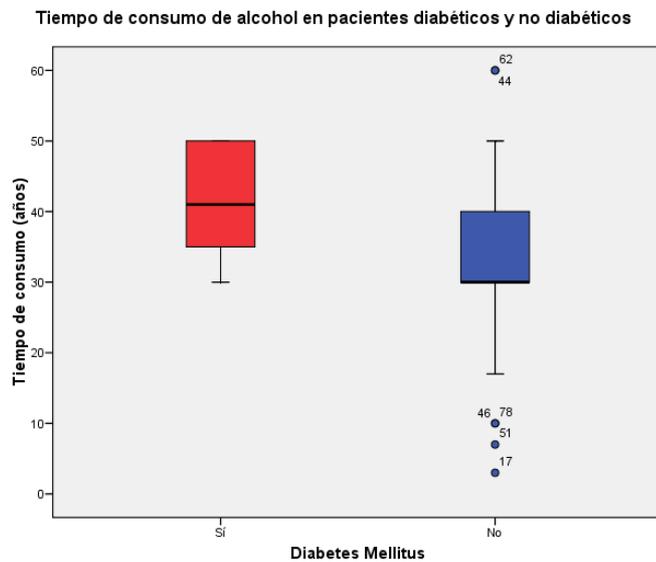


Rangos

	DiabetesMellitus	N	Rango promedio	Suma de rangos
TiempoConsumo	1	8	52.06	416.50
	2	66	35.73	2358.50
	Total	74		

	Tiempo Consumo
U de Mann-Whitney	147.500
W de Wilcoxon	2358.500
Z	-2.077
Sig. asintót. (bilateral)	.038

a. Variable de agrupación: DiabetesMellitus



No obstante, al realizar una regresión logística encontramos que ni edad ni tiempo de consumo de alcohol guardan relación independiente con diabetes mellitus.

Variables que no están en la ecuación

Paso	Variables	Edad	Puntuación	gl	Sig.
0		TiempoConsumo	2.904	1	.038
	Estadísticos globales		3.410	1	.065
			3.712	2	.156

Función hepática

En base a criterios clínicos, analíticos y ultrasonográficos establecimos que 39 de nuestros pacientes tenían cirrosis hepática y 43 no la tenían. La diabetes fue más frecuente en pacientes cirróticos que en no cirróticos (18% frente a 4.6%) aunque esta asociación no fue significativa. Cabe destacar que de los 9 pacientes diabéticos estudiados, 7 tenían cirrosis hepática. Tampoco encontramos una asociación entre hipertensión arterial y presencia de esteatosis hepática aunque los otros dos

pacientes diabéticos tenían esteatosis hepática. Ningún diabético tenía una morfología hepática normal por ecografía.

Tabla de contingencia Diabetes Mellitus * Cirrosis Hepática

Recuento		Cirrosis Hepática		Total
		1	2	
Diabetes Mellitus	1	7	2	9
	2	32	41	73
Total		39	43	82

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.701 ^a	1	.054		
Corrección por continuidad ^a	2.465	1	.116		
Razón de verosimilitudes	3.859	1	.049		
Estadístico exacto de Fisher				.078	.057
Asociación lineal por lineal	3.656	1	.056		
N de casos válidos	82				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4.28.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre pacientes diabéticos y no diabéticos en cuanto a albúmina, protrombina, bilirrubina ni tampoco con la puntuación en escala Child, ni con transaminasas o GGT. Sí se encontraron mayores niveles de fosfatasa alcalina en pacientes diabéticos que en no diabéticos ($Z=2.144$, $p=0.032$).

Composición corporal

Excluyendo pacientes con ascitis, encontramos mayores cifras de circunferencia abdominal ($Z=2.19$, $p=0.029$) y de índice de masa corporal ($Z=2.134$, $p=0.033$) en pacientes diabéticos frente a no diabéticos. No encontramos diferencias significativas en pliegue tricipital, perímetro braquial o pliegue abdominal entre pacientes diabéticos y no diabéticos. Sí encontramos mayor fuerza de prensión en pacientes no diabéticos ($Z=2.087$, $p=0.037$). No encontramos diferencias entre pacientes diabéticos y no diabéticos en cuanto a valoración nutricional subjetiva.

Rangos

	DiabetesMellitus	N	Rango promedio	Suma de rangos
IMC	1	7	32.00	224.00
	2	37	20.70	766.00
	Total	44		
CircunAbdominal	1	4	32.63	130.50
	2	36	19.15	689.50
	Total	40		

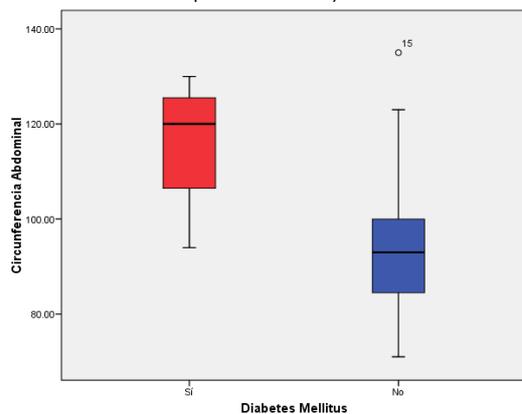
Variables antropométricas en pacientes diabéticos y no diabéticos

	Circunferencia Abdominal	IMC
U de Mann-Whitney	23.500	63.000
W de Wilcoxon	689.500	766.000
Z	-2.190	-2.134
Sig. asintót. (bilateral)	.029	.033
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.025 ^a	.032 ^a

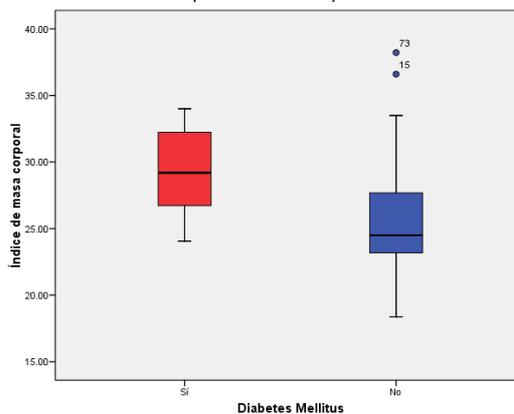
a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: DiabetesMellitus

Circunferencia abdominal en pacientes diabéticos y no diabéticos (excluyendo pacientes con ascitis)



Índice de masa corporal en pacientes diabéticos y no diabéticos (excluyendo pacientes con ascitis)



Los pacientes diabéticos presentaban mayor cantidad de grasa corporal ($t= 2.08$, $p= 0.042$) y de masa grasa en tronco ($t= 2.106$, $p= 0.039$) que los no diabéticos (ambas variables con una distribución normal). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los demás parámetros de composición corporal medidos por densitometría en pacientes diabéticos y no diabéticos.

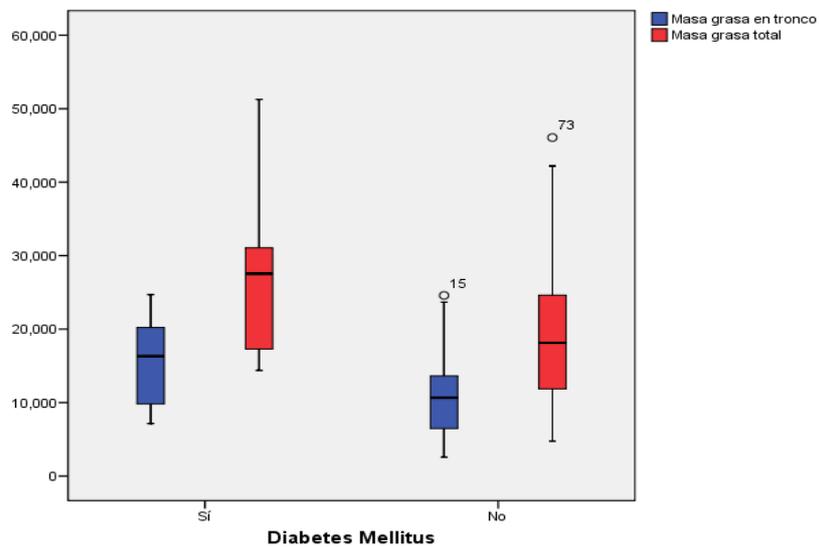
Estadísticos de grupo

	DiabetesMellitus	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
trunkfat	1	9	15449.67	6205.962395	2068.65413
	2	53	11145.30	5582.381273	766.799040
totalfat	1	9	27169.44	11830.8400	3943.61334
	2	53	19537.66	9896.749653	1359.42311

Prueba de muestras independientes: masa grasa total y masa grasa en tronco en diabéticos y no diabéticos

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error tip. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Masa grasa en tronco	Se han asumido varianzas iguales	.524	.472	2.106	60	.039	4304.3648	2043.998719	215.7586	8392.971
	No se han asumido varianzas iguales			1.951	10.319	.079	4304.3648	2206.198242	-590.802	9199.531
Masa grasa total	Se han asumido varianzas iguales	.303	.584	2.080	60	.042	7631.7841	3668.673456	293.3445	14970.22
	No se han asumido varianzas iguales			1.830	9.993	.097	7631.7841	4171.344792	-1663.50	16927.06

Masa grasa en tronco y masa grasa total en pacientes diabéticos y no diabéticos



Respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica

No encontramos relación entre MDA, PCR o citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-6, IL-4, IL-10, IFN-gamma) y diabetes mellitus. Sí encontramos una tendencia que no fue estadísticamente significativa a menores niveles de ferritina en pacientes diabéticos.

Rangos

	DiabetesMellitus	N	Rango promedio	Suma de rangos
Ferritina	1	9	25.72	231.50
	2	69	41.30	2849.50
	Total	78		

Estadísticos de contraste^a

	Ferritina
U de Mann-Whitney	136.500
W de Wilcoxon	231.500
Z	-1.939
Sig. asintót. (bilateral)	.052

a. Variable de agrupación: DiabetesMellitus

3. Fibrilación auricular

Sexo, edad y tiempo de consumo

Catorce pacientes (17.1%) tenían fibrilación auricular no existiendo diferencias en cuanto a sexo. Al comparar pacientes con y sin fibrilación auricular, encontramos diferencias en cuanto a edad ($t = 2.97$, $p = 0.008$) pero no encontramos diferencias en cuanto a tiempo de consumo y gramos de alcohol consumidos diariamente. Tampoco existieron diferencias significativas en cuanto a VCM, GGT e índice GOT/GPT en pacientes con y sin fibrilación auricular.

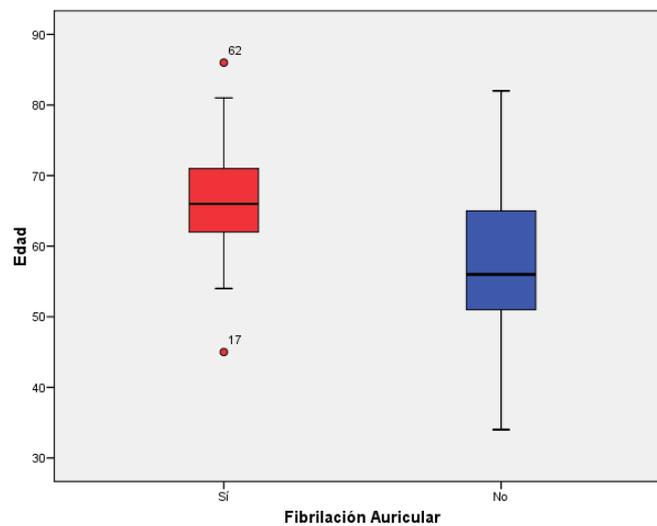
Estadísticos de grupo

	FibAuricular	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	1	14	66.79	10.245	2.738
	2	66	57.73	10.855	1.336

Prueba de muestras independientes: comparación de edad en pacientes con y sin fibrilación auricular

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias					95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error tip. de la diferencia	Inferior	Superior
Edad	Se han asumido varianzas iguales	.638	.427	2.862	78	.005	9.058	3.165	2.758	15.359
	No se han asumido varianzas iguales			2.973	19.706	.008	9.058	3.047	2.697	15.420

Distribución de edad en pacientes con y sin fibrilación auricular



Función hepática

El 13% de los pacientes cirróticos tenía fibrilación auricular mientras que esta cifra fue de 21.4% en pacientes no cirróticos (no significativo). Tampoco encontramos una asociación entre fibrilación auricular y presencia de esteatosis hepática.

Tabla de contingencia FibAuricular * CirrosisHepatica

Recuento

		CirrosisHepatica		Total
		1	2	
FibAuricular	1	5	9	14
	2	33	33	66
Total		38	42	80

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.945 ^b	1	.331		
Corrección por continuidad	.459	1	.498		
Razón de verosimilitudes	.959	1	.327		
Estadístico exacto de Fisher				.388	.250
Asociación lineal por lineal	.933	1	.334		
N de casos válidos	80				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6.65.

Encontramos mayores niveles de GPT ($Z= 2.43$, $p= 0.015$) y fosfatasa alcalina ($Z= 2.04$, $p= 0.041$) en pacientes sin fibrilación auricular que en aquellos con fibrilación auricular. También encontramos mayores niveles de GOT en pacientes con fibrilación auricular rozando la significación estadística. No encontramos asociación entre fibrilación auricular y niveles de albúmina, bilirrubina, protrombina, GGT o puntuación en la escala Child-Pugh.

Rangos

	FibAuricular	N	Rango promedio	Suma de rangos
GOT	1	14	29.75	416.50
	2	66	42.78	2823.50
	Total	80		
GPT	1	14	26.82	375.50
	2	66	43.40	2864.50
	Total	80		
FosfatasaAlcalina	1	14	29.00	406.00
	2	66	42.94	2834.00
	Total	80		

Estadísticos de contraste: enzimas hepáticas en pacientes con y sin fibrilación auricular

	GOT	GPT	Fosfatasa Alcalina
U de Mann-Whitney	311.500	270.500	301.000
W de Wilcoxon	416.500	375.500	406.000
Z	-1.906	-2.426	-2.039
Sig. asintót. (bilateral)	.057	.015	.041

a. Variable de agrupación: FibAuricular

Composición corporal

Excluyendo pacientes con ascitis, no encontramos asociación entre fibrilación auricular e índice de masa corporal. Sin embargo, sí que objetivamos mayores cifras de circunferencia abdominal en pacientes con fibrilación auricular aunque esto no llegó a ser estadísticamente significativo.

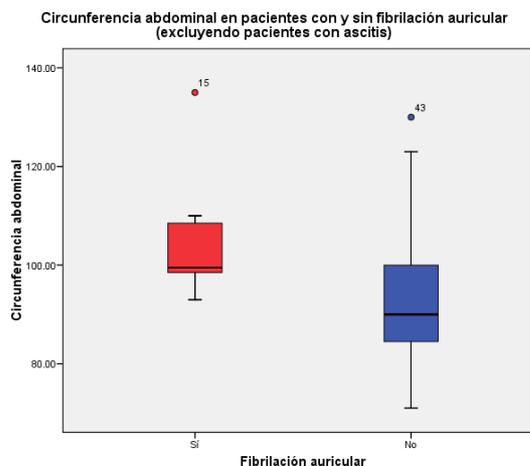
Rangos

	FibAuricular	N	Rango promedio	Suma de rangos
CircunAbdominal	1	8	26.88	215.00
	2	31	13.23	565.00
	Total	39		

Estadísticos de contraste ^b	
	Circun Abdominal
U de Mann-Whitney	69.000
W de Wilcoxon	565.000
Z	-1.915
Sig. asintót. (bilateral)	.055
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.057 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: FibAuricular



No encontramos asociación alguna entre fibrilación auricular y variables antropométricas como perímetro braquial, pliegue tricípital, pliegue abdominal, valoración nutricional subjetiva o fuerza de prensión. Tampoco encontramos asociación entre fibrilación auricular y los parámetros de masa grasa y masa magra medidos mediante densitometría.

Respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica

No encontramos relación entre MDA, PCR, ferritina o citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-6, IL-4, IL-10, IFN-gamma) y fibrilación auricular.

4. Hipertrofia ventricular izquierda

Sexo, edad y tiempo de consumo

Nueve pacientes tenían hipertrofia ventricular izquierda. No encontramos diferencias en cuanto a sexo, edad, tiempo de consumo, gramos de alcohol consumidos por día y marcadores del consumo de alcohol como VCM y GGT. La relación GOT/GPT fue algo mayor en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda pero la diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa ($Z= 1.83$, $p= 0.067$).

Función hepática

Cinco de los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda tenían cirrosis hepática, los otros cuatro pacientes no eran cirróticos. Tampoco encontramos una asociación entre hipertrofia ventricular izquierda y presencia de esteatosis hepática. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con y sin hipertrofia ventricular izquierda en cuanto a albúmina, protrombina, bilirrubina ni tampoco con la puntuación en escala Child, ni con transaminasas, fosfatasa alcalina o GGT.

Composición corporal

Excluyendo pacientes con ascitis, no encontramos asociación entre hipertrofia ventricular izquierda e índice de masa corporal. Sin embargo, sí que objetivamos mayores cifras de circunferencia abdominal en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda aunque esto no llegó a ser estadísticamente significativo.

Rangos

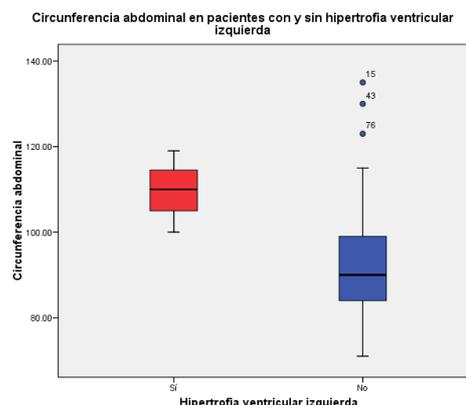
	HVI	N	Rango promedio	Suma de rangos
CircunAbdominal	1	3	26.17	78.50
	2	29	15.50	449.50
	Total	32		

Estadísticos de contraste^a

	Circun Abdominal
U de Mann-Whitney	14.500
W de Wilcoxon	449.500
Z	-1.877
Sig. asintót. (bilateral)	.051
Sig. exacta [2*] (Sig. unilateral)	.059 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: HVI



No encontramos asociación alguna entre hipertrofia ventricular izquierda y variables antropométricas como perímetro braquial, pliegue tricipital, pliegue abdominal, valoración nutricional subjetiva o fuerza de prensión. Tampoco encontramos asociación entre hipertrofia ventricular izquierda y los parámetros de masa grasa y masa magra medidos mediante densitometría.

Respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica

No encontramos relación entre MDA, ferritina, PCR o citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-6, IL-4, IL-10, IFN-gamma) e hipertrofia ventricular izquierda.

5.- Miocardiopatía dilatada

Sexo, edad y tiempo de consumo

Cuatro pacientes tenían miocardiopatía dilatada. Los 4 pacientes eran varones. No encontramos diferencias en cuanto a edad o gramos de alcohol consumidos al día pero sí que hubo una tendencia a mayor tiempo de consumo en pacientes con miocardiopatía dilatada ($Z=1.887$, $p=0.059$). No se objetivaron diferencias en cuanto a marcadores de consumo de alcohol como VCM, GGT o relación GOT/GPT.

Rangos

	Miocardopatía Dilatada	N	Rango promedio	Suma de rangos
Tiempo Consumo	1.00	4	56.00	224.00
	2.00	69	35.90	2477.00
	Total	73		

Estadísticos de contraste^b

	Tiempo Consumo
U de Mann-Whitney	62.000
W de Wilcoxon	2477.000
Z	-1.887
Sig. asintót. (bilateral)	.059
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.066 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: Miocardopatía Dilatada

Función hepática

Dos de los pacientes con miocardiopatía dilatada tenían cirrosis hepática y los otros dos tenían esteatosis hepática. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con y sin miocardiopatía dilatada en cuanto a puntuación en la escala Child, albúmina, protrombina, bilirrubina, fosfatasa alcalina o GGT.

Composición corporal

Excluyendo pacientes con ascitis, no encontramos asociación entre miocardiopatía dilatada y circunferencia abdominal o índice de masa corporal. No encontramos asociación alguna entre miocardiopatía dilatada y variables antropométricas como perímetro braquial, pliegue tricipital, pliegue abdominal, valoración nutricional subjetiva o fuerza de prensión. Tampoco encontramos

asociación entre miocardiopatía dilatada y los parámetros de masa grasa y masa magra medidos mediante densitometría.

Respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica

No encontramos relación entre PCR, MDA o citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-6, IL-4, IL-10, IFN-gamma) y miocardiopatía dilatada. Sí objetivamos menores niveles de ferritina en pacientes con miocardiopatía dilatada.

Rangos

	MiocardiopatíaDilatada	N	Rango promedio	Suma de rangos
Ferritina	1.00	4	13.63	54.50
	2.00	73	40.39	2948.50
	Total	77		

Estadísticos de contraste^b

	Ferritina
U de Mann-Whitney	44.500
W de Wilcoxon	54.500
Z	-2.330
Sig. asintót. (bilateral)	.020
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.015 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: MiocardiopatíaDilatada

5. Síndrome metabólico

Sexo, edad y tiempo de consumo

Quince pacientes fueron diagnosticados de síndrome metabólico. No encontramos diferencias en cuanto a sexo aunque sí vimos que los pacientes con síndrome metabólico eran mayores ($t=3.96$, $p<0.001$).

Estadísticos de grupo

	SdMetReal	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	1	15	65.73	6.386	1.649
	2	53	56.75	11.276	1.549

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
Edad	6.403	.014	2.943	66	.004	8.979	3.051	2.887	15.070
			3.969	41.011	.000	8.979	2.262	4.410	13.547

No encontramos diferencias en cuanto a gramos de alcohol consumidos, tiempo de consumo o VCM. Sí encontramos un índice GOT/GPT menor en pacientes con síndrome metabólico.

Rangos

	SdMetReal	N	Rango promedio	Suma de rangos
GOTGPT	1	15	21.90	328.50
	2	53	38.07	2017.50
	Total	68		
GGT	1	15	26.60	399.00
	2	53	36.74	1947.00
	Total	68		

Estadísticos de contraste^a

	GOTGPT	GGT
U de Mann-Whitney	208.500	279.000
W de Wilcoxon	328.500	399.000
Z	-2.796	-1.753
Sig. asintót. (bilateral)	.005	.080

a. Variable de agrupación: SdMetReal

Función hepática

Nueve de los 15 pacientes diagnosticados de síndrome metabólico tenían cirrosis hepática. Si bien no se observó una asociación estadísticamente significativa, esto implica que el 60% de los pacientes que tenían síndrome metabólico eran cirróticos vs el 41% de los pacientes sin síndrome metabólico.

Tabla de contingencia

Recuento		CirrosisHepatica		Total
		1	2	
SdMetReal	1	9	6	15
	2	22	31	53
Total		31	37	68

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.611 ^b	1	.204		
Corrección por continuidad ^a	.952	1	.329		
Razón de verosimilitudes	1.610	1	.205		
Estadístico exacto de Fisher				.248	.165
Asociación lineal por lineal	1.588	1	.208		
N de casos válidos	68				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6.84.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con y sin síndrome metabólico en cuanto a puntuación en la escala Child, albúmina, protrombina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, GPT o GGT. Sí encontramos menores niveles de GOT en pacientes con síndrome metabólico.

Rangos

	SdMetReal	N	Rango promedio	Suma de rangos
GOT	1	15	24.03	360.50
	2	53	37.46	1985.50
	Total	68		

Estadísticos de contraste^a

	GOT
U de Mann-Whitney	240.500
W de Wilcoxon	360.500
Z	-2.323
Sig. asintót. (bilateral)	.020

a. Variable de agrupación: SdMetReal

Composición corporal

No encontramos asociación alguna entre síndrome metabólico y variables antropométricas como perímetro braquial, pliegue tricipital, pliegue abdominal, valoración nutricional subjetiva o fuerza de prensión. Al analizar las variables de composición corporal encontramos que los pacientes con síndrome metabólico tienen menor masa magra en brazo izquierdo ($Z=2.313$, $p=0.021$) y una tendencia a una menor masa magra en brazo derecho ($Z=1.707$, $p=0.088$). Por otra parte, los pacientes con síndrome metabólico tienen mayor masa grasa en pierna izquierda ($Z=2.507$, $p=0.012$), en pierna derecha ($Z=2.399$, $p=0.016$), tronco ($Z=2.140$, $p=0.032$) y mayor masa grasa total ($Z=2.313$, $p=0.021$).

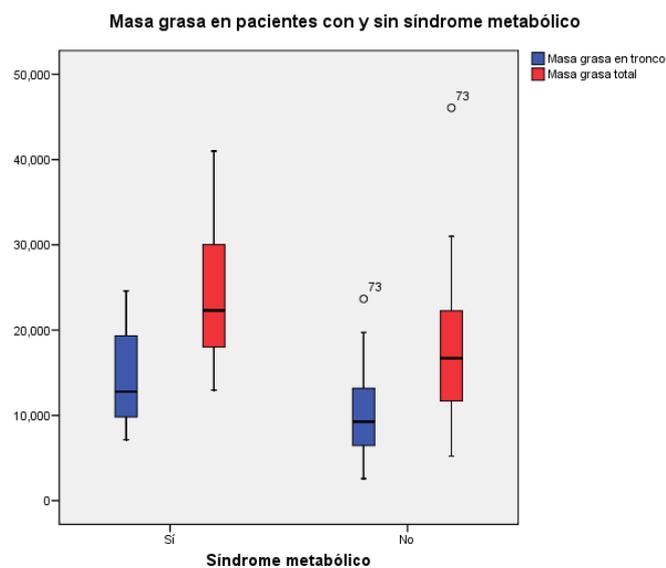
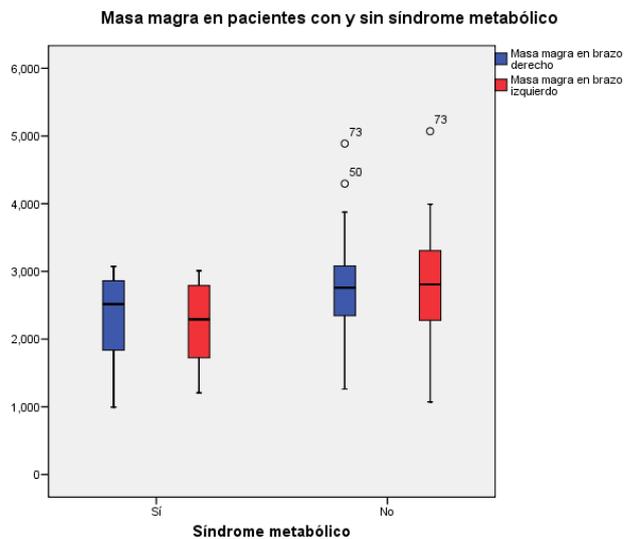
Rangos

	SdMetReal	N	Rango promedio	Suma de rangos
larmlean	1	13	17.77	231.00
	2	38	28.82	1095.00
	Total	51		
rarmlean	1	13	19.92	259.00
	2	38	28.08	1067.00
	Total	51		
llegfat	1	13	34.92	454.00
	2	38	22.95	872.00
	Total	51		
rlegfat	1	13	34.54	449.00
	2	38	23.08	877.00
	Total	51		
trunkfat	1	13	33.62	437.00
	2	38	23.39	889.00
	Total	51		
totalfat	1	13	34.23	445.00
	2	38	23.18	881.00
	Total	51		

Estadísticos de contraste^a

	larmlean	rarmlean	llegfat	rlegfat	trunkfat	totalfat
U de Mann-Whitney	140.000	168.000	131.000	136.000	148.000	140.000
W de Wilcoxon	231.000	259.000	872.000	877.000	889.000	881.000
Z	-2.313	-1.707	-2.507	-2.399	-2.140	-2.313
Sig. asintót. (bilateral)	.021	.088	.012	.016	.032	.021

a. Variable de agrupación: SdMetReal



Respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica

No encontramos relación entre PCR, MDA o citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-6, IL-4, IL-10, IFN-gamma) y síndrome metabólico. Sí objetivamos menores niveles de ferritina en pacientes con síndrome metabólico.

Rangos

	SdMetReal	N	Rango promedio	Suma de rangos
Ferrilina	1	14	21.32	298.50
	2	50	35.63	1781.50
	Total	64		

Estadísticos de contraste^a

	Ferritina
U de Mann-Whitney	193.500
W de Wilcoxon	298.500
Z	-2.542
Sig. asintót. (bilateral)	.011

^a. Variable de agrupación: SdMetReal

6. Tabaquismo

En nuestra serie el 75.9% de pacientes eran fumadores. Los pacientes tuvieron un índice paquetes-año (IPA) con una mediana de 30 y un rango intercuartílico entre 14.25 y 52.5.

A) Edad y sexo

78% de los varones eran fumadores mientras que el 25% de las mujeres eran fumadoras (Chi cuadrado=5.988, $p=0.041$). No encontramos diferencias de edad entre fumadores y no fumadores.

B) Relación con otros factores de riesgo vascular

1. Relación con hipertensión arterial. No encontramos relación alguna con la presencia o no de tabaquismo.

2. Relación con diabetes mellitus tipo 2. Encontramos que el 5% de los fumadores eran diabéticos mientras que el 26.3% de los no fumadores eran diabéticos (chi cuadrado=7.204, $p=0.017$). No obstante, no encontramos relación entre la presencia de tabaquismo y la hemoglobina glicosilada ni entre la presencia de diabetes y el IPA.

Tabla de contingencia

Recuento		DiabetesMellitus		Total
		1	2	
Tabaco	1	3	57	60
	2	5	14	19
Total		8	71	79

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7.204 ^b	1	.007		
Corrección por continuidad	5.052	1	.025		
Razón de verosimilitudes	6.079	1	.014		
Estadístico exacto de Fisher				.017	.017
Asociación lineal por lineal	7.113	1	.008		
N de casos válidos	79				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.92.

Al realizar un análisis de regresión logística (incluyendo las variables edad, hipertensión arterial, cirrosis hepática y tabaquismo) para ver qué variables guardan relación independiente con la diabetes mellitus, se selecciona en primer lugar la hipertensión arterial y en segundo lugar el tabaquismo.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	HTA	2.494	1.097	5.170	1	.023	12.115
	Constante	-1.182	1.322	.800	1	.371	.307
Paso 2 ^b	Tabaco	-1.674	.830	4.067	1	.044	.188
	HTA	2.302	1.117	4.250	1	.039	9.995
	Constante	1.419	1.895	.560	1	.454	4.132

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: HTA.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: Tabaco.

Variables que no están en la ecuación

			Puntuació		
			n	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad	.353	1	.552
		Tabaco	4.548	1	.033
		CirrosisHepatica	1.529	1	.216
	Estadísticos globales	6.465	3	.091	
Paso 2	Variables	Edad	.157	1	.692
		CirrosisHepatica	1.955	1	.162
	Estadísticos globales	2.098	2	.350	

3. Relación con síndrome metabólico. El 15.6% de los fumadores tenían síndrome metabólico mientras que el 40% de los no fumadores tenían síndrome metabólico (chi cuadrado=4.1, p=0.069).

Tabla de contingencia

		SdMetReal		Total
		1	2	
Tabaco	1	8	43	51
	2	6	9	15
Total		14	52	66

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.100 ^b	1	.043	.069	.052
Corrección por continuidad ^a	2.774	1	.096		
Razón de verosimilitudes	3.709	1	.054		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	4.038	1	.044		
N de casos válidos	66				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3.18.

Sin embargo, al realizar un análisis de regresión logística (incluyendo las variables edad, hipertensión arterial, cirrosis hepática y tabaquismo) para ver qué variables guardan relación independiente con el síndrome metabólico, sólo se selecciona la hipertensión arterial, quedando desplazado el tabaquismo.

VARIABLES EN LA ECUACIÓN

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	HTA	2.503	.730	11.766	1	.001	12.222
	Constante	-2.416	1.027	5.532	1	.019	.089

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: HTA.

VARIABLES QUE NO ESTÁN EN LA ECUACIÓN

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad	1.044	1	.307
		Tabaco	2.678	1	.102
		CirrosisHepatica	.478	1	.489
	Estadísticos globales		3.632	3	.304

4. Relación con fibrilación auricular. Relación con hipertensión arterial. No encontramos relación alguna con la presencia o no de tabaquismo.
5. Relación con hipertrofia ventricular izquierda. No encontramos relación alguna con la presencia o no de tabaquismo.
6. Relación con miocardiopatía dilatada. No encontramos relación alguna con la presencia o no de tabaquismo.

C) Relación con marcadores de consumo de alcohol y función hepática

No encontramos relación con marcadores de consumo de alcohol como VCM, GGT o relación GOT/GPT mayor de 2. Tampoco encontramos relación con los niveles de transaminasas o fosfatasa alcalina. No encontramos relación entre tabaquismo y cirrosis hepática o con la puntuación en la escala Child-Pugh (ni con los parámetros individuales de bilirrubina total, albúmina o protrombina).

D) Relación con función renal

No encontramos relación alguna entre el tabaquismo o IPA y función renal.

E) Relación con composición corporal

No encontramos relación alguna entre tabaquismo y el perímetro braquial, pliegue tricípital, pliegue abdominal o fuerza de prensión. Tampoco encontramos relación entre tabaco y la valoración nutricional subjetiva. Sin embargo, al excluir pacientes con ascitis sí que encontramos mayor circunferencia abdominal en pacientes no fumadores ($Z=2.384$, $p=0.017$), así como una tendencia a mayor índice de masa corporal en pacientes no fumadores. No encontramos relación alguna entre ambos parámetros y el IPA.

Rangos

	Tabaco	N	Rango promedio	Suma de rangos
CircunAbdominal	1	31	18.13	562.00
	2	9	28.67	258.00
	Total	40		
IMC	1	32	20.08	642.50
	2	11	27.59	303.50
	Total	43		

Estadísticos de contraste^b

	Circun Abdominal	IMC
U de Mann-Whitney	66.000	114.500
W de Wilcoxon	562.000	642.500
Z	-2.384	-1.712
Sig. asintót. (bilateral)	.017	.087
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.016 ^a	.087 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: Tabaco

F) *Relación con marcadores bioquímicos de riesgo vascular*

No encontramos relación del tabaquismo con los niveles de colesterol total, HDL, LDL, relación colesterol total/HDL, relación LDL/HDL, ácido úrico, homocisteína, vitamina D, PTHi o vitamina B12. Tampoco encontramos relación entre estos marcadores y el índice paquetes-año.

G) *Relación con marcadores inflamatorios y de peroxidación lipídica*

No encontramos relación entre tabaquismo y PCR, MDA, ferritina o TNF- α , IL-4, IL-6 o IFN-gamma. Sí que encontramos una relación inversa entre IPA y niveles de IL-10 ($p=0.283$, $p=0.025$).

H) *Marcadores con moléculas derivadas del osteocito*

No encontramos relación entre tabaquismo y los niveles de FGF-23, α -klotho u osteocalcina. Sí que encontramos niveles más altos de TGF- β en pacientes fumadores ($Z=3.229$, $p=0.001$) y niveles más bajos de esclerostina en fumadores ($Z=2.14$, $p=0.032$).

Rangos

	Tabaco	N	Rango promedio	Suma de rangos
TGFbeta1	1	47	36.35	1708.50
	2	16	19.22	307.50
	Total	63		
Esclerostina	1	51	32.32	1648.50
	2	19	44.03	836.50
	Total	70		

Estadísticos de contraste^a

	TGFbeta1	Esclerostina
U de Mann-Whitney	171.500	322.500
W de Wilcoxon	307.500	1648.500
Z	-3.229	-2.140
Sig. asintót. (bilateral)	.001	.032

a. Variable de agrupación: Tabaco

Al realizar una regresión logística binaria para que qué variables guardan relación con los niveles de TGF- β por encima de la mediana (incluyendo las variables edad, hipertensión arterial, puntuación en la escala Child-Pugh y tabaquismo), se selecciona en primer lugar Child, seguido de tabaquismo e hipertensión arterial como variables independientes.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	
Paso 1 ^a	Childabsoluto	-.575	.187	9.423	1	.002	.562
	Constante	3.665	1.186	9.558	1	.002	39.066
Paso 2 ^b	Tabaco	-1.634	.758	4.653	1	.031	.195
	Childabsoluto	-.544	.193	7.959	1	.005	.581
	Constante	5.457	1.539	12.576	1	.000	234.489
Paso 3 ^c	Tabaco	-1.530	.793	3.721	1	.054	.217
	HTA	1.228	.624	3.872	1	.049	3.415
	Childabsoluto	-.557	.192	8.425	1	.004	.573
	Constante	3.495	1.765	3.921	1	.048	32.936

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Childabsoluto.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: Tabaco.

c. Variable(s) introducida(s) en el paso 3: HTA.

Variables que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad	1.386	1	.239
		Tabaco	5.185	1	.023
		HTA	5.156	1	.023
		DiabetesMellitus	.850	1	.356
	Estadísticos globales	9.290	4	.054	
Paso 2	Variables	Edad	.299	1	.585
		HTA	4.056	1	.044
		DiabetesMellitus	.008	1	.929
	Estadísticos globales	4.530	3	.210	
Paso 3	Variables	Edad	.240	1	.624
		DiabetesMellitus	.318	1	.573
	Estadísticos globales	.542	2	.763	

Al realizar una regresión logística incluyendo las mismas variables para ver cuál de ellas guarda relación de forma independiente con los niveles de esclerostina por encima de la mediana, sólo se selecciona el Child, la edad y diabetes mellitus.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Childabsoluto	-.411	.152	7.355	1	.007	.663
	Constante	2.800	.999	7.848	1	.005	16.446
Paso 2 ^b	Edad	-.098	.032	9.552	1	.002	.907
	Childabsoluto	-.561	.180	9.773	1	.002	.571
	Constante	9.673	2.654	13.280	1	.000	15889.833
Paso 3 ^c	Edad	-.088	.032	7.780	1	.005	.916
	DiabetesMellitus	2.110	1.139	3.435	1	.064	8.250
	Childabsoluto	-.573	.180	10.134	1	.001	.564
	Constante	5.190	3.499	2.201	1	.138	179.534

- a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Childabsoluto.
 b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: Edad.
 c. Variable(s) introducida(s) en el paso 3: DiabetesMellitus.

Variables que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad	11.587	1	.001
		Tabaco	3.110	1	.078
		HTA	.357	1	.550
		DiabetesMellitus	7.253	1	.007
		Estadísticos globales	19.451	4	.001
Paso 2	Variables	Tabaco	1.284	1	.257
		HTA	1.204	1	.272
		DiabetesMellitus	4.321	1	.038
		Estadísticos globales	7.892	3	.048
Paso 3	Variables	Tabaco	.385	1	.535
		HTA	3.191	1	.074
		Estadísticos globales	3.711	2	.156

I) Relación con lesión vascular: arteriopatía periférica y calcificación vascular

No encontramos relación entre tabaquismo y alteración en el índice tobillo-brazo. Encontramos mayor IPA en pacientes con calcificaciones en radiografía de tórax ($Z=3.34$, $p=0.001$) y en pacientes con calcificaciones en TAC de abdomen ($Z=2.156$, $p=0.03$). Encontramos una tendencia a mayor IPA en pacientes con calcificaciones en TAC de tórax ($Z=1.857$, $p=0.065$).

Rangos

	CaRxToraxSINO	N	Rango promedio	Suma de rangos
IPA	1	22	50.20	1104.50
	2	52	32.13	1670.50
	Total	74		

Estadísticos de contraste^a

	IPA
U de Mann-Whitney	292.500
W de Wilcoxon	1670.500
Z	-3.336
Sig. asintót. (bilateral)	.001

a. Variable de agrupación: CaRxToraxSINO

Rangos

	CATACTORAXSINO	N	Rango promedio	Suma de rangos
IPA	1.00	28	22.73	636.50
	2.00	12	15.29	183.50
	Total	40		

Estadísticos de contraste^a

	IPA
U de Mann-Whitney	105.500
W de Wilcoxon	183.500
Z	-1.857
Sig. asintót. (bilateral)	.063
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.065 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: CATACTORAXSINO

Rangos

	CATACABDOMENSINO	N	Rango promedio	Suma de rangos
IPA	1.00	32	21.83	698.50
	2.00	7	11.64	81.50
	Total	39		

Estadísticos de contraste^a

	IPA
U de Mann-Whitney	53.500
W de Wilcoxon	81.500
Z	-2.156
Sig. asintót. (bilateral)	.031
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.030 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: CATACABDOMENSINO

Al realizar una regresión logística binaria para ver qué variable (entre edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, colesterol total, tabaquismo y puntuación en la escala Child) se relacionan de forma independiente con calcificaciones en radiografía de tórax sólo se selecciona edad y tabaquismo como variables que guardan relación independiente. Al analizar las calcificaciones en TAC de abdomen con las mismas variables, sólo se selecciona la edad, quedando desplazado el tabaquismo.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Edad	-.095	.029	10.772	1	.001	.909
	Constante	6.712	1.850	13.163	1	.000	822.140
Paso 2 ^b	Edad	-.115	.032	12.580	1	.000	.891
	Tabaco	1.678	.804	4.362	1	.037	5.357
	Constante	5.899	1.944	9.208	1	.002	364.572

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Edad.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: Tabaco.

Variables que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Tabaco	4.734	1	.030
		HTA	.491	1	.484
		DiabetesMellitus	.016	1	.901
		Childabsoluto	3.203	1	.073
		ColesterolT	.106	1	.745
		Estadísticos globales		7.724	5
Paso 2	Variables	HTA	.860	1	.354
		DiabetesMellitus	.442	1	.506
		Childabsoluto	2.708	1	.100
		ColesterolT	.190	1	.663
		Estadísticos globales		3.571	4

Al analizar tabaquismo y la severidad de calcificaciones vasculares encontramos que a mayor gravedad de las calcificaciones, mayor IPA. Esto fue cierto al estudiar calcificaciones en radiografía de tórax (Chi cuadrado=12.493, p=0.014), TAC de tórax (Chi cuadrado 10.128, p=0.038) y hubo una tendencia que no llegó a ser significativa en TAC de abdomen (Chi cuadrado=8.85, p=0.065).

Rangos

	CaRxTórax	N	Rango promedio
IPA	0	52	32.13
	1	8	46.19
	2	10	52.25
	3	3	59.00
	4	1	35.50
	Total	74	

Estadísticos de contraste^{a,b}

	IPA
Chi-cuadrado	12.493
gl	4
Sig. asintót.	.014

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: CaRxTórax

Rangos

	CaTACTorax	N	Rango promedio
IPA	0	12	15.29
	1	14	17.14
	2	8	27.75
	3	4	30.38
	4	2	26.50
	Total	40	

Estadísticos de contraste^{a,b}

	IPA
Chi-cuadrado	10.128
gl	4
Sig. asintót.	.038

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: CaTACTorax

Rangos

	CaTACAbdomen	N	Rango promedio
IPA	0	7	11.64
	1	9	18.22
	2	8	19.75
	3	6	20.33
	4	9	28.28
	Total	39	

Estadísticos de contraste^{a,b}

	IPA
Chi-cuadrado	8.853
gl	4
Sig. asintót.	.065

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: CaTACAbdomen

PARTE III. RELACIÓN ENTRE MARCADORES BIOQUÍMICOS Y OTRAS VARIABLES MEDIDAS

1. FGF-23

Sexo, edad y consumo de alcohol

Fueron determinados niveles de FGF-23 en 78 pacientes (mediana=141.93 RU/ml, rango intercuartílico = 66.57-381.1075 RU/ml) y en 27 controles (mediana=62.5 RU/ml, rango intercuartílico=53-86.33 RU/ml). Hubo diferencias significativas en los niveles de FGF-23 entre pacientes y controles ($Z=-3.941$, $p<0.001$).

Rangos

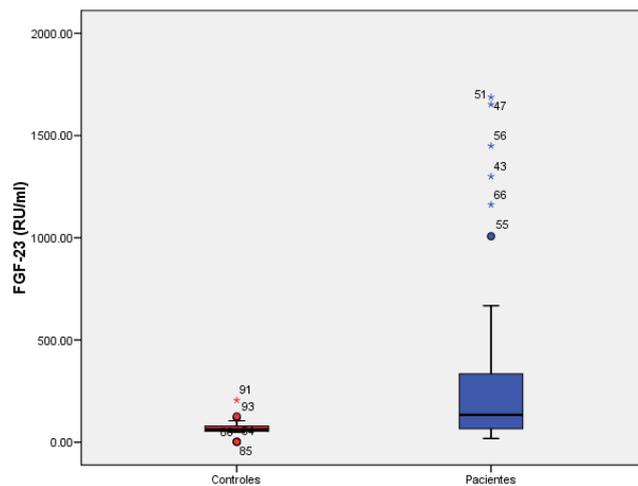
	CTRL	N	Rango promedio	Suma de rangos
FGF23	1	27	33.09	893.50
	2	78	59.89	4671.50
	Total	105		

Estadísticos de contraste^a

	FGF23
U de Mann-Whitney	515.500
W de Wilcoxon	893.500
Z	-3.941
Sig. asintót. (bilateral)	.000

a. Variable de agrupación: CTRL

Niveles de FGF-23 en pacientes y controles



Los niveles de FGF-23 en pacientes y controles guardaron relación estadísticamente significativa con la edad ($p= 0.29$, $p= 0.005$). Sin embargo, no se encontró relación significativa entre FGF-23 en pacientes y edad. No se observaron diferencias en niveles de FGF-23 en varones y mujeres. No objetivamos asociación entre FGF-23 y gramos de alcohol, duración del consumo, GGT, VCM o índice GOT/GPT.

Función hepática

36 pacientes tenían cirrosis hepática y los pacientes cirróticos tuvieron niveles más altos de FGF-23 que los no cirróticos ($Z=5.302$, $p<0.001$).

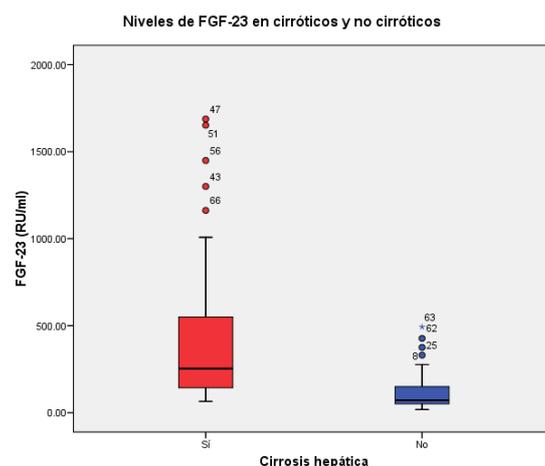
Rangos

	CirrosHepatica	N	Rango promedio	Suma de rangos
FGF23	1	36	54.19	1951.00
	2	42	26.90	1130.00
	Total	78		

Estadísticos de contraste

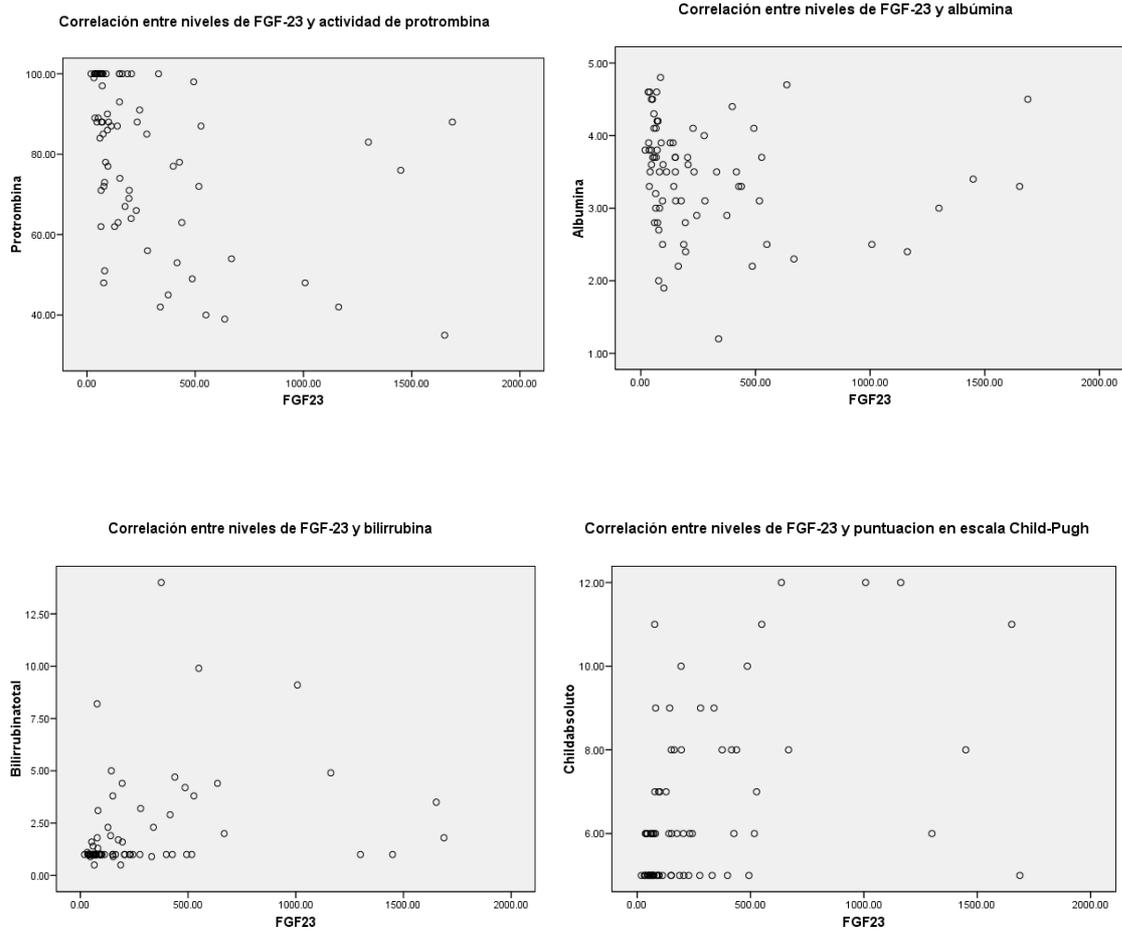
	FGF23
U de Mann-Whitney	227.000
W de Wilcoxon	1130.000
Z	-5.302
Sig. asintót. (bilateral)	.000

a. Variable de agrupación: CirrosisHepatica



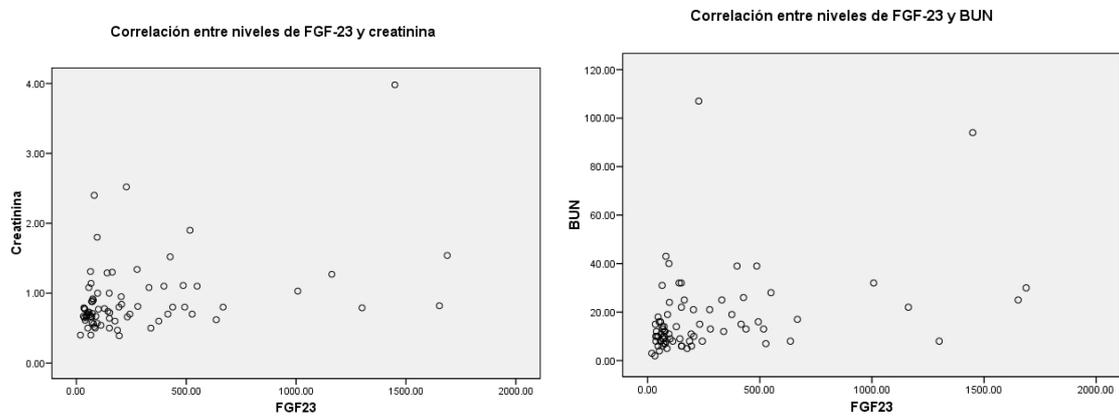
19 pacientes presentaban esteatosis hepática por criterios ecográficos aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de FGF-23 en pacientes con esteatosis al compararlos con pacientes con morfología hepática normal por ecografía.

En relación a función hepática se encontró una asociación entre niveles de FGF-23 y niveles de albúmina ($\rho = -0.37$, $p < 0.001$), bilirrubina ($\rho = 0.449$, $p < 0.001$); protrombina ($\rho = -0.58$, $p < 0.001$) y puntuación en escala Child-Pugh ($\rho = 0.513$, $p < 0.001$). Se objetivaron relaciones significativas entre FGF-23 y GOT ($\rho = 0.26$, $p = 0.024$) y fosfatasa alcalina ($\rho = 0.39$, $p < 0.001$).



Función renal

Los niveles de FGF-23 estuvieron relacionados de forma directa con creatinina ($\rho = 0.32$, $p = 0.004$) y BUN ($\rho = 0.41$, $p < 0.001$). Por otro lado objetivamos una relación inversa entre niveles de FGF-23 y niveles de calcio ($\rho = -0.272$, $p = 0.022$). No se observó correlación entre FGF-23 y niveles de magnesio y fósforo.



A fin de discernir si la relación entre FGF-23 y función hepática depende de la eventual alteración de la función renal posiblemente existente en los cirróticos, se realizaron estudios multivariantes. Por una parte se realizó una regresión logística entre valores de FGF-23 por encima y por debajo de la mediana introduciendo variables de función hepática (protrombina, albúmina, bilirrubina), edad y creatinina encontrando que únicamente la protrombina fue seleccionada como variable independiente en este análisis.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Protrombina	.051	.015	12.072	1	.001	1.053
	Constante	-4.132	1.239	11.132	1	.001	.016

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Protrombina.

Variables que no están en la ecuación

Paso	Variables		Puntuación	gl	Sig.
1	Edad		.256	1	.613
	Albumina		1.921	1	.166
	Bilirubinatotal		1.072	1	.300
	Creatinina		1.712	1	.191
	Estadísticos globales		5.735	4	.220

Igualmente, en un análisis de regresión múltiple introduciendo la protrombina, albúmina, bilirrubina, creatinina y edad observamos que únicamente la bilirrubina guarda relación estadísticamente significativa con los niveles de FGF-23. Por lo tanto podemos concluir que la relación existente entre FGF-23 y función hepática es independiente de la función renal.

Coefficientes^a

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	171.866	144.172		1.192	.237
	Bilirubinatotal	106.850	39.068	.299	2.735	.008

a. Variable dependiente: FGF23

Variables excluidas^b

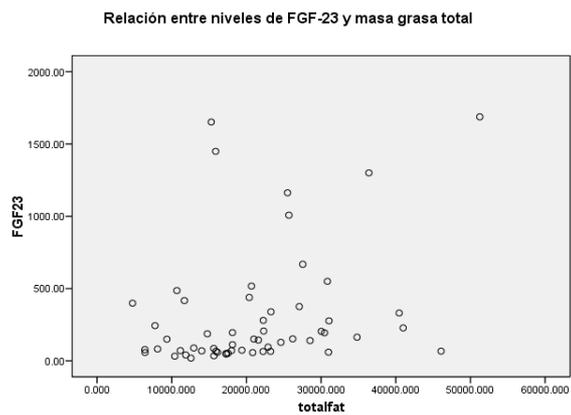
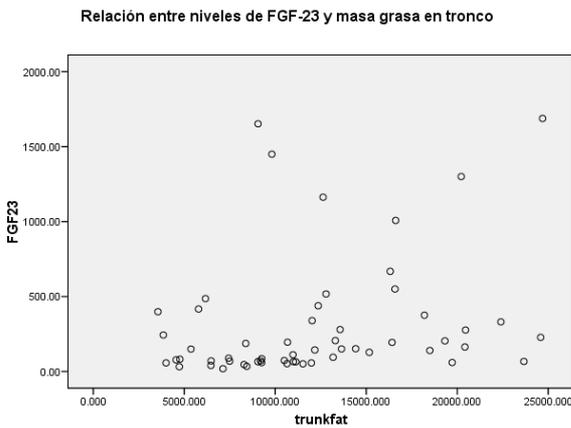
Modelo		Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad
						Tolerancia
1	Edad	.047 ^a	.418	.677	.048	.963
	Protrombina	.000 ^a	-.003	.998	.000	.589
	Creatinina	.197 ^a	1.820	.073	.206	.989
	Albumina	-.179 ^a	-1.601	.114	-.182	.940

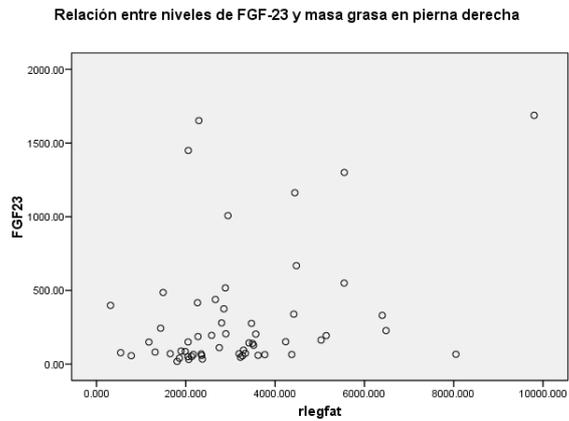
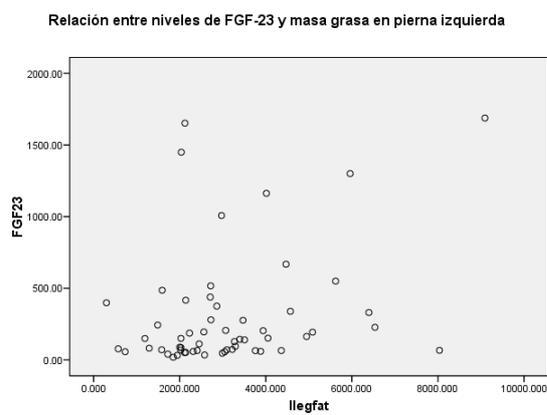
a. Variables predictoras en el modelo: (Constante), Bilirrubinatotal

b. Variable dependiente: FGF23

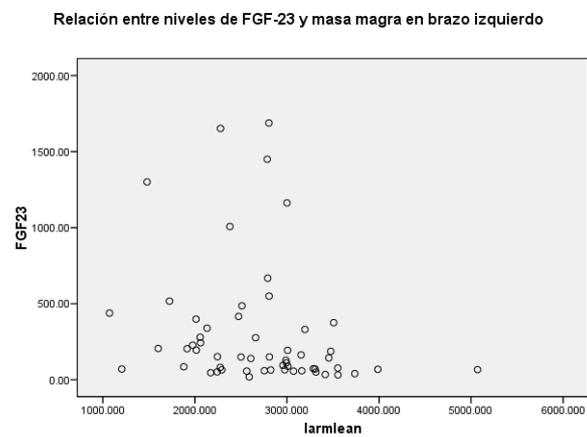
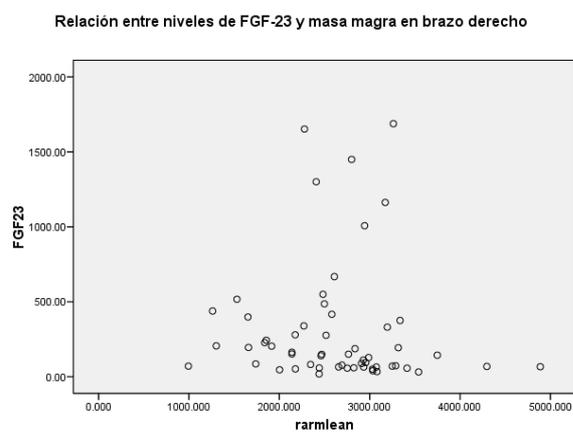
Composición corporal

Se objetivaron correlaciones estadísticamente significativas entre FGF-23 y masa grasa total ($\rho=0.334$, $p=0.01$), masa grasa en tronco ($\rho=0.359$, $p=0.005$), masa grasa en pierna izquierda ($\rho=0.305$, $p=0.019$) y masa grasa en pierna derecha ($\rho=0.305$, $p=0.019$).



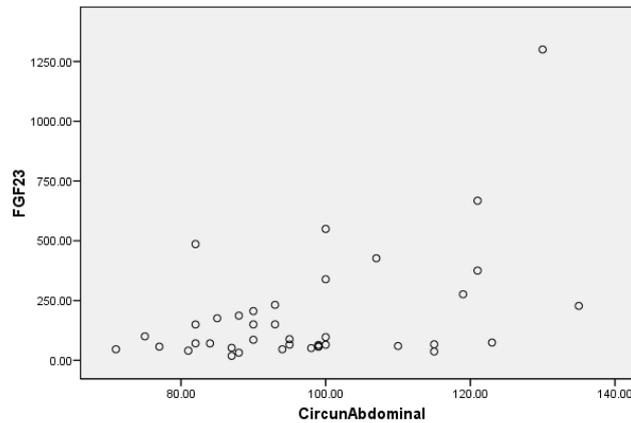


También se observó relación inversa entre niveles de FGF-23 y masa magra en brazo izquierdo ($\rho = -0.363$, $p = 0.005$) y brazo derecho ($\rho = -0.249$, $p = 0.058$). No encontramos relación alguna entre niveles de FGF-23 y pliegue tricipital, perímetro braquial, pliegue abdominal, valoración nutricional subjetiva o fuerza de prensión.



Además, excluyendo aquellos pacientes con ascitis, se objetivó una correlación significativa entre FGF-23 y circunferencia abdominal ($\rho = 0.34$, $p = 0.035$). No encontramos relación con índice de masa corporal.

Relación entre niveles de FGF-23 y circunferencia abdominal (excluyendo pacientes con ascitis).



En un análisis de regresión logística entre valores de FGF-23 por encima y por debajo de la mediana introduciendo como variables la creatinina, edad, masa grasa total, masa grasa en tronco, masa grasa en piernas y masa magra en brazo derecho e izquierdo, se demostró que masa grasa en tronco y masa magra en brazo izquierdo se relacionan de forma independiente con los niveles de FGF-23, desplazando a las variables edad y creatinina.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	lamlean	.001	.000	6.040	1	.014	1.001
	Constante	-3.308	1.313	6.350	1	.012	.037
Paso 2 ^b	trunkfat	.000	.000	6.515	1	.011	1.000
	lamlean	.001	.000	6.807	1	.009	1.001
	Constante	-1.854	1.391	1.776	1	.183	.157

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: lamlean.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: trunkfat.

Variables que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad	.124	1	.724
		trunkfat	7.269	1	.007
		totalfat	6.948	1	.008
		llegfat	5.622	1	.018
		rlegfat	5.515	1	.019
		rarmlean	.008	1	.928
		Creatinina	3.788	1	.052
Paso 2	Variables	Edad	1.541	1	.215
		totalfat	.016	1	.900
		llegfat	.040	1	.841
		rlegfat	.064	1	.800
		rarmlean	.146	1	.702
		Creatinina	2.306	1	.129
Estadísticos globales			5.805	6	.445

a. No se calculan los chi-cuadrado residuales a causa de las redundancias.

Quando se incluyeron parámetros de función hepática en la ecuación, el índice Pugh fue la primera variable seleccionada seguida de masa magra en brazo izquierdo y masa grasa total, estas tres variables fueron las únicas seleccionadas.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Childabsoluto	-.580	.190	9.340	1	.002	.560
	Constante	3.604	1.210	8.870	1	.003	36.741
Paso 2 ^b	larmlean	.001	.001	5.905	1	.015	1.001
	Childabsoluto	-.606	.200	9.160	1	.002	.545
	Constante	.310	1.735	.032	1	.858	1.363
Paso 3 ^c	totalfat	.000	.000	5.872	1	.015	1.000
	larmlean	.001	.001	6.529	1	.011	1.001
	Childabsoluto	-.652	.213	9.357	1	.002	.521
	Constante	2.137	1.945	1.206	1	.272	8.471

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Childabsoluto.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: larmlean.

c. Variable(s) introducida(s) en el paso 3: totalfat.

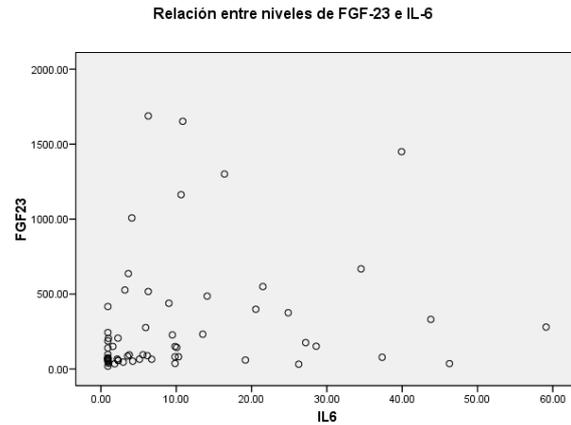
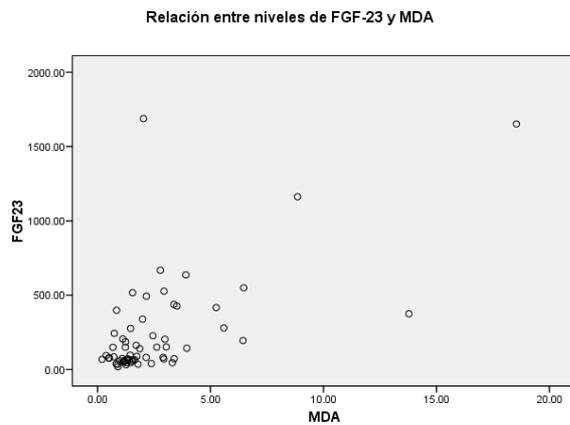
Variables que no están en la ecuación^a

			Puntuación	gl	Sig.		
Paso 1	Variables	Edad	1.513	1	.219		
		trunkfat	6.182	1	.013		
		totalfat	5.722	1	.017		
		llegfat	4.513	1	.034		
		rlegfat	4.225	1	.040		
		rarmlean	5.489	1	.019		
		larmlean	6.541	1	.011		
		Creatinina	3.553	1	.059		
		Protrombina	1.079	1	.299		
		Albumina	2.274	1	.132		
		Bilirrubinatotal	.030	1	.864		
Paso 2	Variables	Edad	.000	1	.988		
		trunkfat	7.005	1	.008		
		totalfat	7.077	1	.008		
		llegfat	5.847	1	.016		
		rlegfat	5.724	1	.017		
		rarmlean	.021	1	.883		
		Creatinina	3.203	1	.074		
		Protrombina	.000	1	.990		
		Albumina	2.585	1	.108		
		Bilirrubinatotal	.403	1	.525		
		Paso 3	Variables	Edad	1.358	1	.244
trunkfat	.131			1	.718		
llegfat	.114			1	.736		
rlegfat	.096			1	.756		
rarmlean	.950			1	.330		
Creatinina	1.374			1	.241		
Protrombina	.304			1	.581		
Albumina	2.659			1	.103		
Bilirrubinatotal	.280			1	.597		
Estadísticos globales					11.191	9	.263

a. No se calculan los chi-cuadrado residuales a causa de las redundancias.

Respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica

No encontramos relación entre FGF-23 y PCR, ferritina o TNF- α , IL-4, IL-10 o IFN-gamma. Sí encontramos una correlación directa entre niveles de FGF-23 y MDA ($\rho=0.464$, $p<0.001$) y IL-6 ($\rho=0.394$, $p=0.001$).



Enfermedad cardiovascular en pacientes alcohólicos y niveles de FGF-23

A. FGF-23 e hipertensión arterial. Encontramos niveles mayores de FGF-23 en pacientes hipertensos ($Z=2.607$, $p=0.009$).

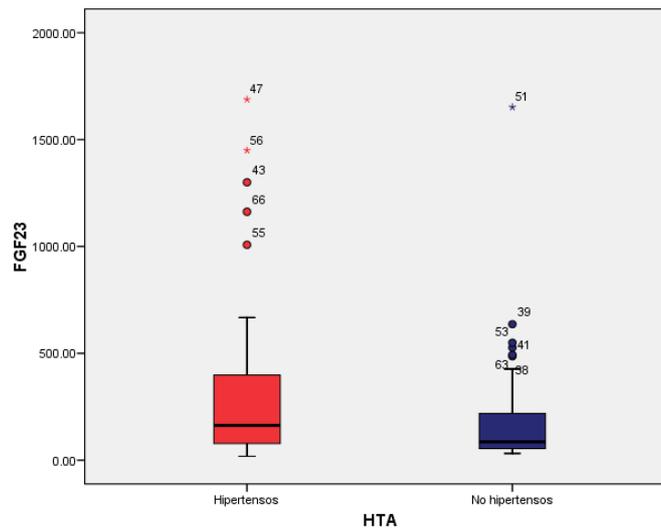
Rangos

	HTA	N	Rango promedio	Suma de rangos
FGF23	1	35	46.91	1642.00
	2	43	33.47	1439.00
	Total	78		

Estadísticos de contraste^a

	FGF23
U de Mann-Whitney	493.000
W de Wilcoxon	1439.000
Z	-2.607
Sig. asintót. (bilateral)	.009

a. Variable de agrupación: HTA



La relación entre hipertensión arterial y FGF-23 es independiente de los niveles de creatinina. Una regresión logística selecciona en primer lugar la puntuación en la escala Child-Pugh y en segundo lugar la hipertensión arterial como variables relacionadas de forma independiente con niveles de FGF-23 por encima de la mediana. Se desplazan las variables edad y creatinina.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso ^a 1	Childabsoluto	-.577	.174	11.063	1	.001	.561
	Constante	3.706	1.098	11.402	1	.001	40.703
Paso ^b 2	HTA	1.150	.529	4.716	1	.030	3.158
	Childabsoluto	-.598	.174	11.792	1	.001	.550
	Constante	2.073	1.274	2.646	1	.104	7.945

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Childabsoluto.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: HTA.

Variables que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	HTA	4.892	1	.027
		Edad	1.075	1	.300
		Creatinina	2.666	1	.102
	Estadísticos globales		6.100	3	.107
Paso 2	Variables	Edad	.009	1	.924
		Creatinina	1.400	1	.237
	Estadísticos globales		1.431	2	.489

Sin embargo, al incluir la variable diabetes y variables antropométricas que se relacionan con FGF-23 (masa magra en ambos brazos, masa grasa en ambas piernas, masa grasa en tronco y masa grasa total) se selecciona en primer lugar la puntuación en la escala Child-Pugh, seguido de diabetes, masa magra en brazo derecho y en cuarto lugar masa grasa total. Se desplaza la variable hipertensión arterial.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Childabsoluto	-.580	.190	9.340	1	.002	.560
	Constante	3.604	1.210	8.370	1	.003	36.741
Paso 2 ^b	Childabsoluto	-.627	.192	10.691	1	.001	.534
	DiabetesMellitus	2.637	1.139	5.364	1	.021	13.971
	Constante	-.992	2.384	.173	1	.677	.371
Paso 3 ^c	Childabsoluto	-.655	.201	10.605	1	.001	.520
	rarmlean	.001	.001	4.214	1	.040	1.001
	DiabetesMellitus	2.562	1.176	4.746	1	.029	12.957
	Constante	-3.456	2.724	1.610	1	.204	.032
Paso 4 ^d	Childabsoluto	-.686	.217	10.011	1	.002	.504
	rarmlean	.001	.001	5.340	1	.016	1.001
	totalfat	.000	.000	4.762	1	.029	1.000
	DiabetesMellitus	1.853	1.173	2.497	1	.114	6.377
	Constante	-.836	2.868	.085	1	.771	.434

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Childabsoluto.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: DiabetesMellitus.

c. Variable(s) introducida(s) en el paso 3: rarmlean.

d. Variable(s) introducida(s) en el paso 4: totalfat.

Variables que no están en la ecuación^a

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad	1.513	1	.219
		Creatinina	3.553	1	.059
		larmlean	6.541	1	.011
		rarmlean	5.489	1	.019
		trunkfat	6.182	1	.013
		totalfat	5.722	1	.017
		HTA	5.933	1	.015
		DiabetesMellitus	7.361	1	.007
Paso 2	Variables	Edad	.190	1	.663
		Creatinina	1.923	1	.166
		larmlean	4.411	1	.036
		rarmlean	4.510	1	.034
		trunkfat	3.495	1	.062
		totalfat	3.024	1	.082
		HTA	3.256	1	.071
Paso 3	Variables	Edad	.033	1	.856
		Creatinina	1.941	1	.164
		larmlean	.297	1	.586
		trunkfat	5.368	1	.021
		totalfat	5.459	1	.019
		HTA	3.143	1	.076
Paso 4	Variables	Edad	1.522	1	.217
		Creatinina	.379	1	.538
		larmlean	.019	1	.890
		trunkfat	.008	1	.927
		HTA	1.552	1	.213
Estadísticos globales			6.686	5	.245

a. No se calculan los chi-cuadrado residuales a causa de las redundancias.

B. FGF-23 y diabetes mellitus. Encontramos mayores niveles de FGF-23 en pacientes diabéticos que en no diabéticos ($Z=3.073$, $p=0.002$).

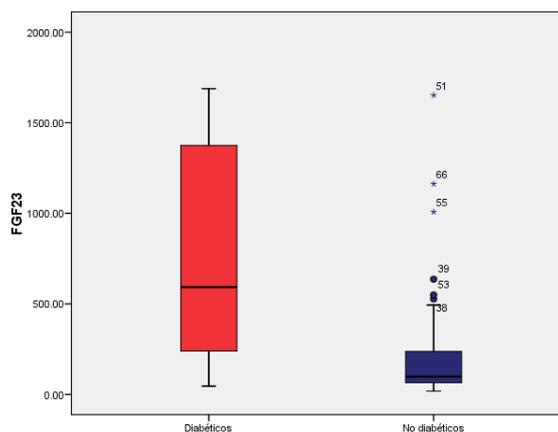
Rangos

DiabetesMellitus		N	Rango promedio	Suma de rangos
FGF23	1	9	51.33	552.00
	2	69	36.65	2529.00
	Total	78		

Estadísticos de contraste^a

	FGF23
U de Mann-Whitney	114.000
W de Wilcoxon	2529.000
Z	-3.073
Sig. asintót. (bilateral)	.002

a. Variable de agrupación: DiabetesMellitus



También objetivamos una relación estadísticamente significativa entre niveles de FGF-23 por encima de la mediana y diabetes mellitus ($p=0.029$ con estadístico exacto de Fisher). Sin embargo, no objetivamos asociación entre niveles de FGF-23 y hemoglobina glicosilada.

Tabla de contingencia FGFmed * DiabetesMellitus

Recuento		DiabetesMellitus		Total
		1	2	
FGFmed	1.00	8	31	39
	2.00	1	38	39
Total		9	69	78

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.155 ^b	1	.013		
Corrección por continuidad ^a	4.522	1	.033		
Razón de verosimilitudes	6.909	1	.009		
Estadístico exacto de Fisher				.029	.014
Asociación lineal por lineal	6.076	1	.014		
N de casos válidos	78				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4.50.

La variable diabetes mellitus aún fue seleccionada como un factor independiente cuando se realizó un análisis de regresión logística incluyendo creatinina, edad, función hepática y composición corporal. En este análisis la puntuación en la escala Child fue seleccionado primero, seguido de diabetes mellitus, masa magra en brazo derecho y en cuarto lugar masa gra

Variabes en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Childabsoluto	-.580	.190	9.340	1	.002	.560
	Constante	3.604	1.210	8.870	1	.003	36.741
Paso 2 ^b	Childabsoluto	-.627	.192	10.691	1	.001	.534
	DiabetesMellitus	2.637	1.139	5.364	1	.021	13.971
	Constante	-.992	2.384	.173	1	.677	.371
Paso 3 ^c	Childabsoluto	-.655	.201	10.605	1	.001	.520
	rarmlean	.001	.001	4.214	1	.040	1.001
	DiabetesMellitus	2.562	1.176	4.746	1	.029	12.957
	Constante	-3.456	2.724	1.610	1	.204	.032
Paso 4 ^d	Childabsoluto	-.686	.217	10.011	1	.002	.504
	rarmlean	.001	.001	5.840	1	.016	1.001
	totalfat	.000	.000	4.762	1	.029	1.000
	DiabetesMellitus	1.853	1.173	2.497	1	.114	6.377
	Constante	-.836	2.868	.085	1	.771	.434

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Childabsoluto.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: DiabetesMellitus.

c. Variable(s) introducida(s) en el paso 3: rarmlean.

d. Variable(s) introducida(s) en el paso 4: totalfat.

Variables que no están en la ecuación^a

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad	1.513	1	.219
		Creatinina	3.553	1	.059
		larmlean	6.541	1	.011
		rarmlean	5.489	1	.019
		trunkfat	6.182	1	.013
		totalfat	5.722	1	.017
		llegfat	4.513	1	.034
		rlegfat	4.225	1	.040
		DiabetesMellitus	7.361	1	.007
		Paso 2	Variables	Edad	.190
Creatinina	1.923			1	.166
larmlean	4.411			1	.036
rarmlean	4.510			1	.034
trunkfat	3.495			1	.062
totalfat	3.024			1	.082
llegfat	2.218			1	.136
rlegfat	1.956			1	.162
Paso 3	Variables			Edad	.033
		Creatinina	1.941	1	.164
		larmlean	.297	1	.586
		trunkfat	5.368	1	.021
		totalfat	5.459	1	.019
		llegfat	4.561	1	.033
		rlegfat	4.283	1	.039
		Paso 4	Variables	Edad	1.522
Creatinina	.379			1	.538
larmlean	.019			1	.890
trunkfat	.008			1	.927
llegfat	.001			1	.979
rlegfat	.009			1	.924
Estadísticos globales			3.175	6	.787

a. No se calculan los chi-cuadrado residuales a causa de las redundancias.

C. FGF-23 y síndrome metabólico. Encontramos niveles más altos de FGF-23 en pacientes con síndrome metabólico ($Z=2.338$, $p=0.019$).

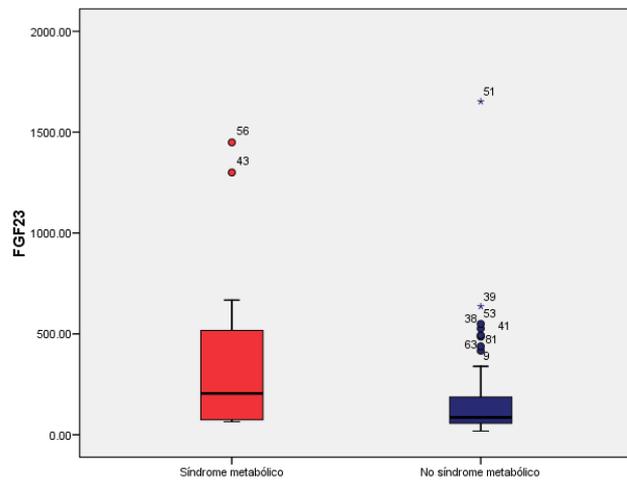
Rangos

	SdMetReal	N	Rango promedio	Suma de rangos
FGF23	1	15	42.33	635.00
	2	49	29.49	1445.00
Total		64		

Estadísticos de contraste^a

	FGF23
U de Mann-Whitney	220.000
W de Wilcoxon	1445.000
Z	-2.338
Sig. asintót. (bilateral)	.019

a. Variable de agrupación: SdMetReal



Al realizar una regresión logística para ver qué variables se relacionan de forma independiente con niveles de FGF-23 por encima de la mediana, se selecciona en primer lugar la puntuación en la escala Child y en segundo lugar la variable síndrome metabólico. Fueron desplazadas las variables edad, creatinina, y variables antropométricas relacionadas con el FGF-23 (masa magra en ambos brazos, masa grasa en ambas piernas, masa grasa en tronco y masa grasa total).

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Childabsoluto	-.854	.270	9.976	1	.002	.426
	Constante	5.538	1.669	11.004	1	.001	254.163
Paso 2 ^b	Childabsoluto	-.994	.290	11.762	1	.001	.370
	SdMetReal	2.241	.857	6.843	1	.009	9.405
	Constante	2.698	1.918	1.979	1	.160	14.855

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Childabsoluto.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: SdMetReal.

Variables que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad	.766	1	.382
		Creatinina	2.997	1	.083
		larmlean	5.320	1	.021
		rarmlean	6.177	1	.013
		trunkfat	4.302	1	.038
		totalfat	3.420	1	.064
		SdMetReal	7.800	1	.005
		llegfat	2.006	1	.157
		rlegfat	1.623	1	.203
		Paso 2	Variables	Edad	.119
Creatinina	.786			1	.375
larmlean	1.617			1	.203
rarmlean	2.930			1	.087
trunkfat	1.965			1	.161
totalfat	1.256			1	.262
llegfat	.299			1	.584
rlegfat	.219			1	.640

a. No se calculan los chi-cuadrado residuales a causa de las redundancias.

D. FGF-23 y fibrilación auricular. No encontramos diferencias en los niveles de FGF-23 en pacientes con y sin fibrilación auricular.

E. FGF-23 e hipertrofia ventricular izquierda. No encontramos diferencias en los niveles de FGF-23 en pacientes con y sin hipertrofia ventricular izquierda.

F. FGF-23 y miocardiopatía dilatada. No encontramos diferencias en los niveles de FGF-23 en los pacientes con y sin miocardiopatía dilatada.

2. α -Klotho

Sexo, edad y consumo de alcohol

Estudiamos niveles de α -Klotho en 76 pacientes (mediana 650.15 pg/ml, rango intercuartílico 468.82-931.823 pg/ml) y en 26 controles (mediana 535.2 pg/ml, rango intercuartílico 427.83-794.03 pg/ml). Los niveles de α -Klotho eran mayores en pacientes que en controles aunque no de forma significativa. No encontramos relación entre niveles de α -Klotho con edad. No objetivamos diferencias entre niveles de α -Klotho entre varones y mujeres. Tampoco encontramos relación entre α -Klotho y gramos de alcohol consumidos por día, tiempo de consumo, GGT y VCM.

Sí que encontramos correlación entre niveles de α -Klotho y el índice GOT/GPT ($\rho = 0.291$ $p = 0.011$). Al comparar pacientes con el índice GOT/GPT mayor de 2 con aquellos con un índice menor de 2, encontramos niveles mayores de α -Klotho en aquellos con un índice mayor de 2 ($Z = 2.685$ $p = 0.007$).

Rangos

	GOTGPTmasde2	N	Rango promedio	Suma de rangos
AlphaKlotho	1.00	12	54.21	650.50
	2.00	64	35.55	2275.50
	Total	76		

Estadísticos de contraste^a

	AlphaKlotho
U de Mann-Whitney	195.500
W de Wilcoxon	2275.500
Z	-2.685
Sig. asintót. (bilateral)	.007

a. Variable de agrupación: GOTGPTmasde2

Función hepática

Al comparar niveles de α -Klotho en pacientes cirróticos y no cirróticos encontramos que estaba mucho más elevado en los primeros, siendo las diferencias altamente significativas ($Z=5.06$ $p < 0.001$). Al comparar pacientes con esteatosis hepática con aquellos con morfología normal hepática por ecografía de abdomen no encontramos diferencias en cuanto a niveles de α -Klotho.

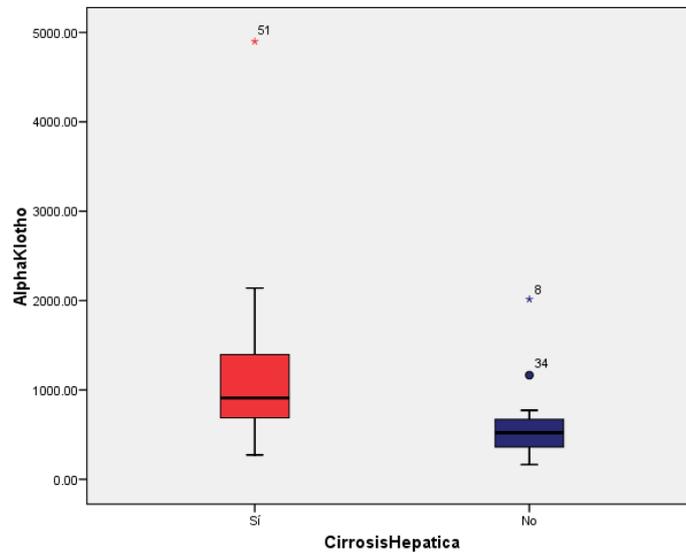
Rangos

	CirrosisHepatica	N	Rango promedio	Suma de rangos
AlphaKlotho	1	35	52.36	1832.50
	2	41	26.67	1093.50
	Total	76		

Estadísticos de contraste^a

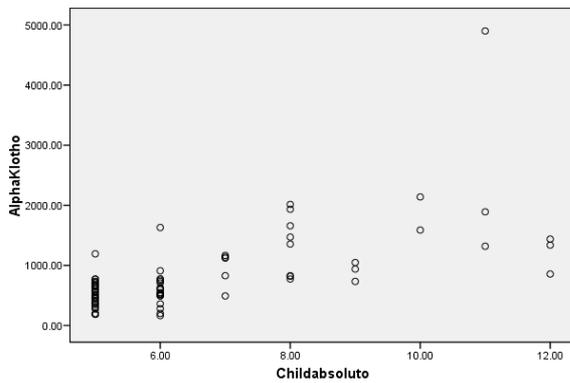
	AlphaKlotho
U de Mann-Whitney	232.500
W de Wilcoxon	1093.500
Z	-5.055
Sig. asintót. (bilateral)	.000

a. Variable de agrupación: CirrosisHepatica

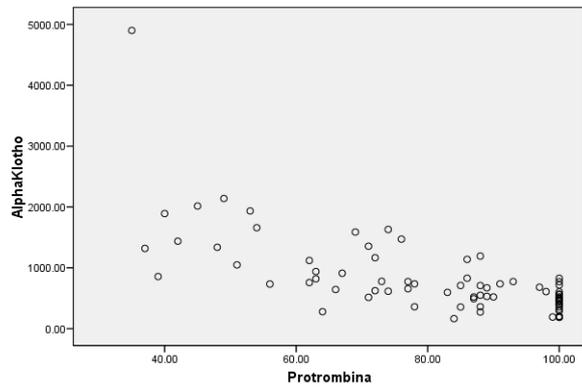


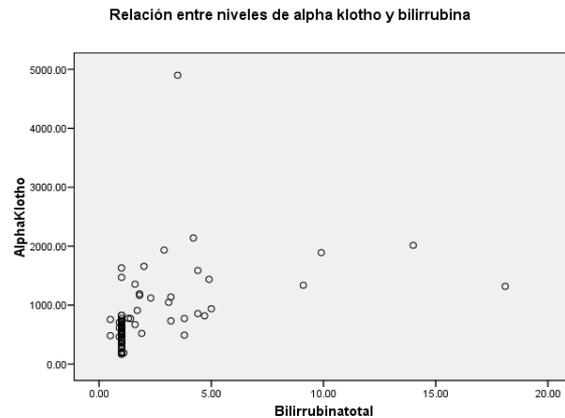
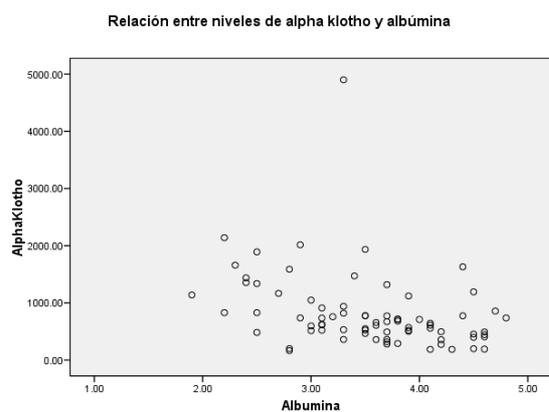
Encontramos relaciones estadísticamente muy significativas entre niveles de α -Klotho e índice de Pugh ($\rho= 0.68$, $p < 0.001$), protrombina ($\rho= -0.69$, $p < 0.001$), albúmina ($\rho= 0.44$ $p < 0.001$) y bilirrubina total ($\rho= 0.62$, $p < 0.001$).

Relación entre niveles de alpha klotho y puntuación en escala Child-Pugh

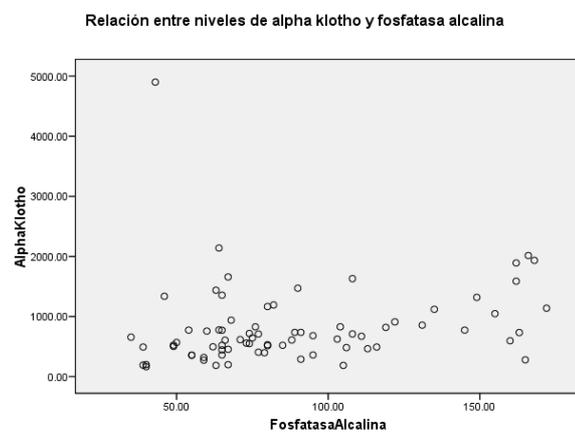


Relación entre niveles de alpha klotho y protrombina





También se observó una relación directa con GOT ($p= 0.30$, $p= 0.008$) y fosfatasa alcalina ($p= 0.34$, $p < 0.001$). Es decir, guarda una relación muy estrecha con función hepática (cuanto más deteriorada la función hepática, más elevados los niveles de α -Klotho) y con parámetros de citolisis como GOT y colestasis como fosfatasa alcalina (más elevados cuanto más elevada la α -Klotho).



A fin de discernir si la relación entre α -Klotho y función hepática depende de la eventual alteración de la función renal posiblemente existente en los cirróticos, se realizaron estudios multivariantes. Se realizó una regresión logística entre valores de α -Klotho por encima y por debajo de la mediana introduciendo variables de función hepática (protrombina, albúmina, bilirrubina), edad y creatinina

encontrando que únicamente la protrombina fue seleccionada como variable independiente en este análisis.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a Protrombina	.089	.021	18.002	1	.000	1.094
Constante	-7.397	1.816	16.600	1	.000	.001

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Protrombina.

Variables que no están en la ecuación

		Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad	3.130	1 .077
		Albumina	1.416	1 .234
		Bilirrubinatotal	3.161	1 .075
		Creatinina	.001	1 .978
	Estadísticos globales		6.835	4 .145

Composición corporal

No encontramos asociación entre niveles de α -Klotho y circunferencia abdominal, pliegue tricípital, pliegue abdominal, fuerza de prensión (handgrip), perímetro braquial o índice de masa corporal. Tampoco encontramos relación alguna con los parámetros relacionados con grasa corporal o masa magra corporal. Tampoco encontramos relación entre niveles de α -Klotho y valoración nutricional subjetiva.

Respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica

Encontramos una relación significativa entre niveles de α -Klotho y MDA ($p= 0.36$, $p= 0.003$) así como con IL-6 ($p= 0.365$, $p=0.003$). No encontramos relación entre niveles de α -Klotho y de PCR, ferritina u otras citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-4, IL-10, IFN-gamma).

Enfermedad cardiovascular en pacientes alcohólicos y niveles de α -Klotho

- A. A-Klotho e hipertensión arterial. No encontramos diferencias en niveles de α -Klotho en pacientes con y sin hipertensión arterial.
- B. A-Klotho y diabetes mellitus. No encontramos diferencias en niveles de α -Klotho en pacientes con y sin diabetes.
- C. A-Klotho y síndrome metabólico. No encontramos diferencias en niveles de α -Klotho en pacientes con y sin síndrome metabólico.
- D. A-Klotho y fibrilación auricular. Encontramos niveles más altos de α -Klotho en pacientes sin fibrilación auricular ($Z=2.046$, $p=0.041$).

Rangos

	FibAuricular	N	Rango promedio	Suma de rangos
AlphaKlotho	1	13	26.42	343.50
	2	61	39.86	2431.50
	Total	74		

Estadísticos de contraste^a

	AlphaKlotho
J de Mann-Whitney	252.500
W de Wilcoxon	343.500
Z	-2.046
Sig. asintót. (bilateral)	.041

a. Variable de agrupación: FibAuricular

Sin embargo, al realizar una regresión logística incluyendo las variables, edad, hipertensión, cirrosis hepática y niveles de α -Klotho y FGF-23, es la variable edad la que se relaciona de forma independiente con la fibrilación auricular.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	
Paso 1	Edad	-.078	.032	6.068	1	.014	.925
	Constante	6.384	2.089	9.335	1	.002	592.192

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Edad.

Variables que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	HTA	.248	1	.618
		CirrosisHepatica	2.047	1	.153
		AlphaKlotho	2.949	1	.086
		FGF23	.949	1	.330
	Estadísticos globales		3.539	4	.472

E. A-Klotho e hipertrofia ventricular izquierda. No encontramos diferencias en niveles de α -Klotho en pacientes con y sin hipertrofia ventricular izquierda.

F. A-Klotho y miocardiopatía dilatada. No encontramos diferencias en niveles de α -Klotho en pacientes con y sin miocardiopatía dilatada.

3. Esclerostina

Sexo, edad y consumo de alcohol

Fueron determinados niveles de esclerostina en 73 pacientes (variable de distribución normal, media 50.21 ± 41 pmol/l) y 17 controles (media 44.98 ± 20.22 pmol/l). No encontramos diferencias en cuanto a niveles de esclerostina entre pacientes y controles.

Rangos

	CTRL	N	Rango promedio	Suma de rangos
Esclerostina	1	17	45.74	777.50
	2	73	45.45	3317.50
	Total	90		

Estadísticos de contraste^a

	Esclerostina
U de Mann-Whitney	616.500
W de Wilcoxon	3317.500
Z	-.041
Sig. asintót. (bilateral)	.967

a. Variable de agrupación: CTRL

Encontramos relación directa entre esclerostina y edad ($\rho=0.296$, $p=0.011$). No hubo diferencias significativas en cuanto a sexo. La esclerostina guardó relación con el tiempo de consumo de alcohol ($\rho=0.35$, $p=0.004$) pero no con la edad. Además, en un análisis de regresión múltiple se demostró que la relación entre esclerostina y tiempo de consumo es independiente de la edad.

Coefficientes^a

Modelo		Coefficientes no estandarizados		Coefficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	19.995	15.885		1.259	.213
	TiempoConsumo	.883	.435	.246	2.030	.047

a. Variable dependiente: Esclerostina

Variables excluidas^b

Modelo	Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad	
					Tolerancia	
1	Edad	.034 ^a	.199	.843	.025	.495

a. Variables predictoras en el modelo: (Constante), TiempoConsumo

b. Variable dependiente: Esclerostina

Los niveles de esclerostina no guardaron relación con la cantidad de alcohol consumido al día ni con VCM o GGT. Sí encontramos una relación significativa entre niveles de esclerostina y relación GOT/GPT ($p=0.346$, $p=0.003$).

Función hepática

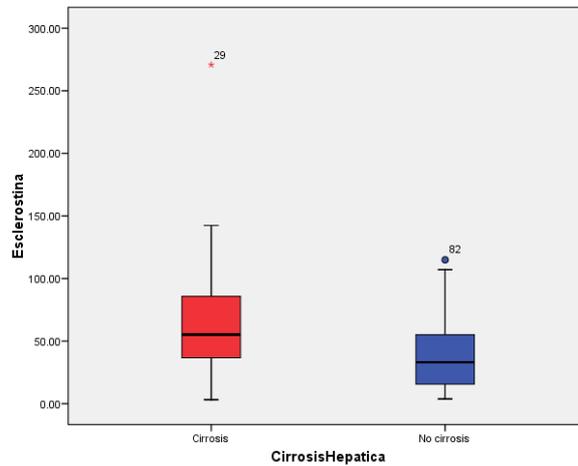
Los niveles de esclerostina fueron significativamente diferentes cuando comparamos cirróticos con no cirróticos ($t=2.898$, $p=0.005$) habiéndose encontrado los niveles más elevados en cirróticos.

Estadísticos de grupo

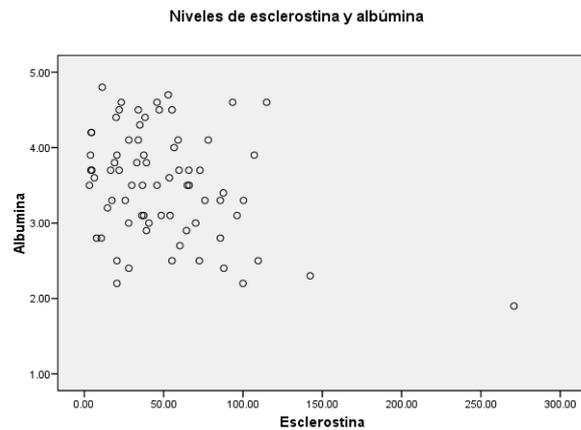
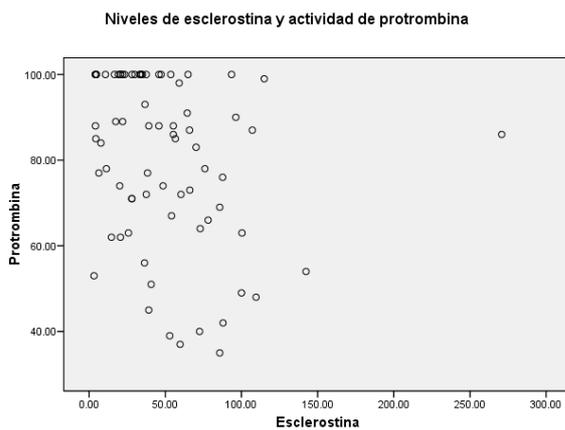
	CirrosisHepatica	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Esclerostina	1	34	64.7903	47.31842	8.11504
	2	39	37.5036	29.82508	4.77583

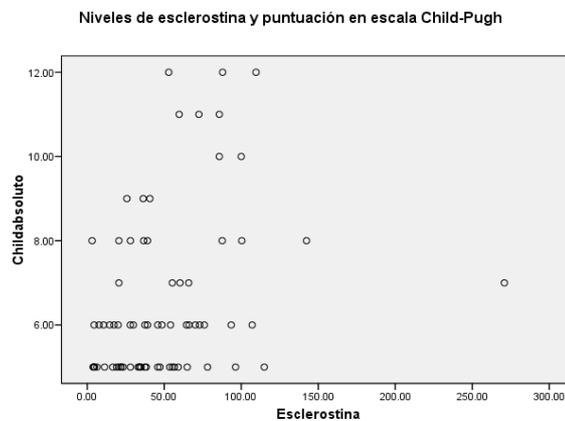
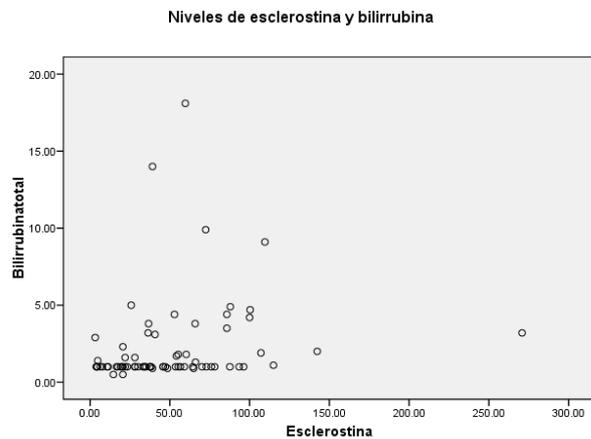
Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Esclerostina	Se han asumido varianzas iguales	1.327	.253	2.986	71	.004	27.28670	9.13796	9.06614	45.50727
	No se han asumido varianzas iguales			2.898	54.174	.005	27.28670	9.41608	8.41000	46.16341



Al excluir pacientes con cirrosis, no encontramos diferencias en cuanto a niveles de esclerostina en pacientes con esteatosis hepática y aquellos con morfología hepática normal por ecografía. Los niveles de esclerostina se relacionaron directamente con el índice de Pugh ($\rho=0.36$, $p=0.002$) y bilirrubina ($\rho=0.367$, $p=0.001$) e inversamente con la protrombina ($\rho= -0.338$, $p= 0.03$) y con la albúmina ($\rho= -0.23$, $p= 0.047$). No encontramos asociación entre niveles de esclerostina y fosfatasa alcalina o transaminasas.





Los niveles de esclerostina estuvieron relacionados de forma directa con creatinina ($p=0.29$, $p=0.013$) y BUN ($p=0.299$, $p=0.01$) y de forma inversa con el filtrado glomerular estimado ($p=.331$, $p=0.004$). No encontramos relación alguna entre niveles de esclerostina y concentraciones de calcio, fósforo o magnesio.

A fin de discernir si la relación entre esclerostina y función hepática depende de la eventual alteración de la función renal posiblemente existente en los cirróticos, se realizaron estudios multivariantes. Se realizó una regresión logística entre valores de esclerostina por encima y por debajo de la mediana introduciendo variables de función hepática (protrombina, albúmina, bilirrubina), edad y creatinina encontrando que en primer lugar la edad y en segundo lugar la protrombina fueron seleccionadas como variables que tienen relación independiente con los niveles de esclerostina.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso a 1	Edad	-.072	.025	8.258	1	.004	.931
	Constante	4.298	1.509	8.116	1	.004	73.582
Paso b 2	Edad	-.079	.027	8.347	1	.004	.924
	Protrombina	.036	.014	6.774	1	.009	1.037
	Constante	1.852	1.817	1.039	1	.308	6.376

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Edad.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: Protrombina.

Variables que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Protrombina	7.389	1	.007
		Creatinina	2.826	1	.093
		Albumina	1.682	1	.195
		Bilirrubinatotal	6.244	1	.012
	Estadísticos globales		10.924	4	.027
Paso 2	Variables	Creatinina	2.134	1	.144
		Albumina	.063	1	.802
		Bilirrubinatotal	.840	1	.359
	Estadísticos globales		3.582	3	.310

Composición corporal

No encontramos relación alguna entre niveles de esclerostina y pliegue tricípital, perímetro braquial, circunferencia abdominal o pliegue abdominal. Tampoco encontramos relación entre valoración nutricional subjetiva y niveles de esclerostina.

Encontramos una tendencia no significativa a una correlación inversa entre esclerostina y masa magra, siendo más estrecha a nivel de brazo izquierdo ($\rho=-0.25$, $p=0.066$). En efecto, al clasificar a nuestra población en terciles según la masa magra del brazo izquierdo encontramos una asociación

estadísticamente significativa entre los peores terciles y la esclerostina por encima de la mediana (Chi-cuadrado=6.324, p=0.042).

Tabla de contingencia Percentile Group of Iarmlean * Sclerostmed

Recuento		Sclerostmed		Total
		Por encima de mediana	Por debajo de mediana	
Percentile Group of Iarmlean	1	10	8	18
	2	12	8	20
	3	4	14	18
Total		26	30	56

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.324 ^a	2	.042
Razón de verosimilitudes	6.626	2	.036
Asociación lineal por lineal	3.949	1	.047
N de casos válidos	56		

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8.36.

Encontramos una relación inversa entre esclerostina y dinamometría ($\rho=-0.38$, $p= 0.005$). Con el objetivo de descartar si la relación entre dinamometría y esclerostina era debida realmente a la relación de esclerostina con cirrosis descompensada realizamos un análisis multivariante introduciendo albúmina, protrombina, bilirrubina y esclerostina comparándolo con fuerza muscular. La única variable seleccionada fue la esclerostina ($\beta= -0.329$; $p= 0.015$).

Coefficientes^a

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	25.192	2.419		10.415	.000
	Esclerostina	-.109	.043	-.329	-2.515	.015

a. Variable dependiente: HandgripNuevo

Variables excluidas^b

Modelo		Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad
						Tolerancia
1	Protrombina	-.046 ^a	-.329	.743	-.046	.877
	Albumina	.065 ^a	.483	.631	.067	.945
	Bilirrubinatotal	.066 ^a	.477	.635	.067	.917

a. Variables predictoras en el modelo: (Constante), Esclerostina

b. Variable dependiente: HandgripNuevo

En una regresión lineal para ver qué variables influyen de manera independiente sobre la masa magra en brazo izquierdo, se selecciona la variable protrombina siendo desplazada la variable esclerostina.

Coefficientes^a

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	1854.182	366.198		5.063	.000
	Protrombina	10.737	4.501	.309	2.385	.021

a. Variable dependiente: larmlean

VARIABLES EXCLUIDAS^b

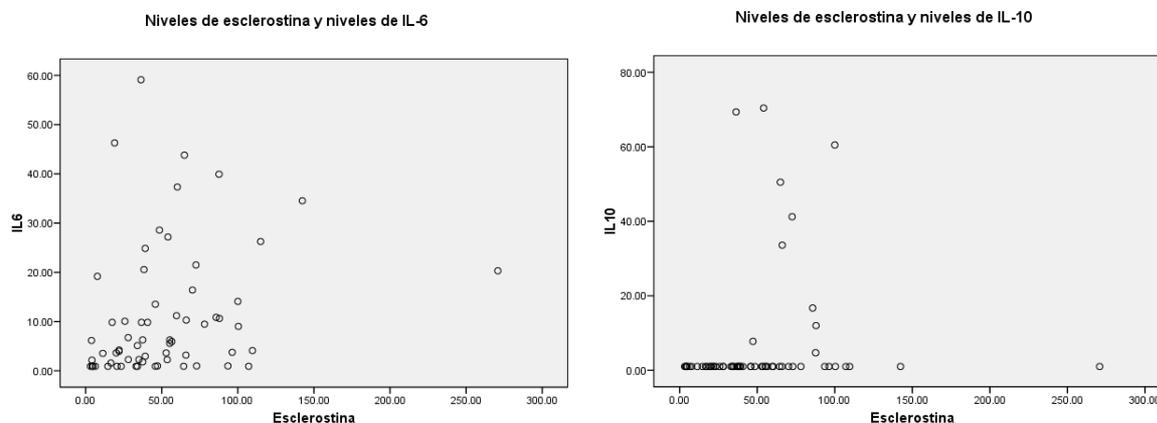
Modelo		Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad
						Tolerancia
1	Albumina	-.087 ^a	-.592	.556	-.081	.789
	Bilirrubinatotal	.315 ^a	1.907	.062	.253	.585
	Esclerostina	-.085 ^a	-.631	.531	-.086	.937

a. Variables predictoras en el modelo: (Constante), Protrombina

b. Variable dependiente: Iarmlean

Respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica

No encontramos relación entre esclerostina y PCR, MDA, ferritina o TNF- α , IL-4 o IFN-gamma. Sí encontramos una correlación directa entre niveles de esclerostina e IL-6 ($\rho=0.403$, $p=0.001$) e IL-10 ($\rho =0.374$, $p=0.002$).



Enfermedad cardiovascular en pacientes alcohólicos y niveles de esclerostina

A. Esclerostina e hipertensión arterial. Encontramos niveles mayores de esclerostina en pacientes hipertensos que en no hipertensos ($t=2.08$, $p=0.041$).

Estadísticos de grupo

	HTA	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Esclerostina	1	32	61.2819	51.47606	9.09977
	2	41	41.5729	28.32415	4.42349

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Esclerostina	Se han asumido varianzas iguales	3.501	.065	2.083	71	.041	19.70895	9.46155	.84315	38.57475
	No se han asumido varianzas iguales			1.948	45.416	.058	19.70895	10.11796	-.66451	40.08240

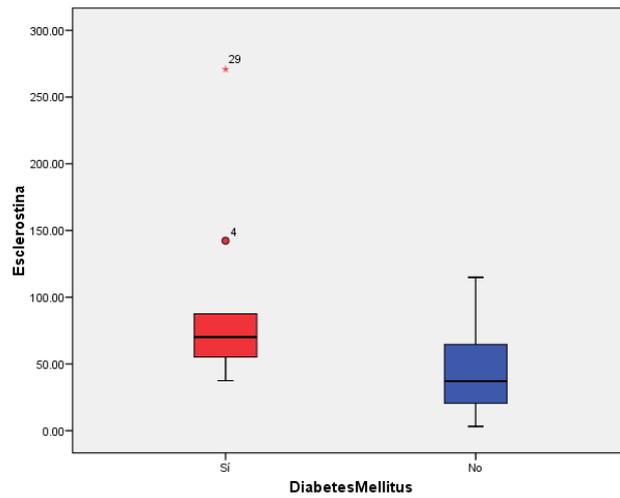
B. Esclerostina y diabetes mellitus. Encontramos una tendencia a mayores niveles de esclerostina en pacientes diabéticos que en no diabéticos ($t=1.992$, $p=0.08$). Hubo una relación estadísticamente significativa entre esclerostina y HbA1c ($\rho=0.46$, $p<0.001$).

Estadísticos de grupo

	Diabetes Mellitus	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Esclerostina	1	9	93.3867	73.25096	24.41699
	2	64	44.1411	30.64236	3.83029

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Esclerostina	Se han asumido varianzas iguales	9.143	.003	3.648	71	.001	49.24557	13.49866	22.33000	76.16114
	No se han asumido varianzas iguales			1.992	8.398	.080	49.24557	24.71559	-7.28200	105.77315



Al realizar un análisis multivariante incluyendo las variables albúmina, bilirrubina, protrombina, edad, diabetes mellitus e hipertensión arterial para determinar qué variable guarda relación independiente con los niveles de esclerostina, fue seleccionada en primer lugar diabetes mellitus y en segundo lugar albúmina.

Coeficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	142.632	25.719		5.546	.000
	DiabetesMellitus	-49.246	13.499	-.397	-3.648	.001
2	(Constante)	200.922	30.971		6.487	.000
	DiabetesMellitus	-46.352	12.811	-.374	-3.618	.001
	Albumina	-18.113	5.951	-.315	-3.044	.003

a. Variable dependiente: Esclerostina

Variables excluidas^c

Modelo	Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad	
					Tolerancia	
1	Protrombina	-.232 ^a	-2.181	.033	-.252	.999
	Albumina	-.315 ^a	-3.044	.003	-.342	.994
	Bilirrubinatotal	.250 ^a	2.351	.022	.271	.989
	Edad	.137 ^a	1.237	.220	.146	.959
2	Protrombina	-.131 ^b	-1.172	.245	-.140	.853
	Bilirrubinatotal	.181 ^b	1.711	.092	.202	.925
	Edad	.112 ^b	1.060	.293	.127	.952

a. Variables predictoras en el modelo: (Constante), DiabetesMellitus

b. Variables predictoras en el modelo: (Constante), DiabetesMellitus, Albumina

c. Variable dependiente: Esclerostina

- C. Esclerostina y síndrome metabólico. No encontramos relación alguna entre esclerostina y la presencia de síndrome metabólico.
- D. Esclerostina y fibrilación auricular. No encontramos relación alguna entre esclerostina y la presencia de fibrilación auricular.
- E. Esclerostina e hipertrofia ventricular izquierda. No encontramos relación alguna entre esclerostina y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda.
- F. Esclerostina y miocardiopatía dilatada. No encontramos relación alguna entre esclerostina y la presencia de miocardiopatía dilatada.

4. TGF- β

Se midieron niveles de TGF- β en 65 pacientes (media 20426.26 \pm 10364 pg/ml) y en 21 controles (media 15895 \pm 9967.488 pg/ml). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre

niveles de TGF- β en pacientes y controles aún cuando los primeros tenían tendencia a cifras más elevadas de TGF- β .

Sexo, edad y consumo de alcohol

Los niveles de TGF- β no guardan relación con sexo ni edad. No encontramos relación entre niveles de TGF- β y VCM, GGT, índice GOT/GPT, gramos de alcohol consumidos al día y tiempo de consumo de alcohol.

Función hepática

Comparando cirróticos, no cirróticos y controles encontramos que hubo diferencias significativas (F=7.889, p=0.001), siendo mucho más elevados los niveles en no cirróticos que en cirróticos y que en controles (en las tablas el número 1 indica pacientes con cirrosis hepática, 2 pacientes sin cirrosis hepática y 3 controles).

ANOVA

TGFbeta1					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1.47E+009	2	7.3E+008	7.889	.001
Intra-grupos	7.72E+009	83	93011928		
Total	9.19E+009	85			

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: TGFbeta1

	(I) CirrosisHepatica	(J) CirrosisHepatica	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
HSD de Tukey	1	2	-8383.11458*	2392.7319	.002	-14093.3086	-2672.92
		3	274.50446	2708.4612	.994	-6189.1695	6738.1784
	2	1	8383.11458*	2392.7319	.002	2672.9206	14093.31
		3	8657.61905*	2692.1521	.005	2232.8665	15082.37
	3	1	-274.50446	2708.4612	.994	-6738.1784	6189.1695
		2	-8657.61905*	2692.1521	.005	-15082.3716	-2232.87

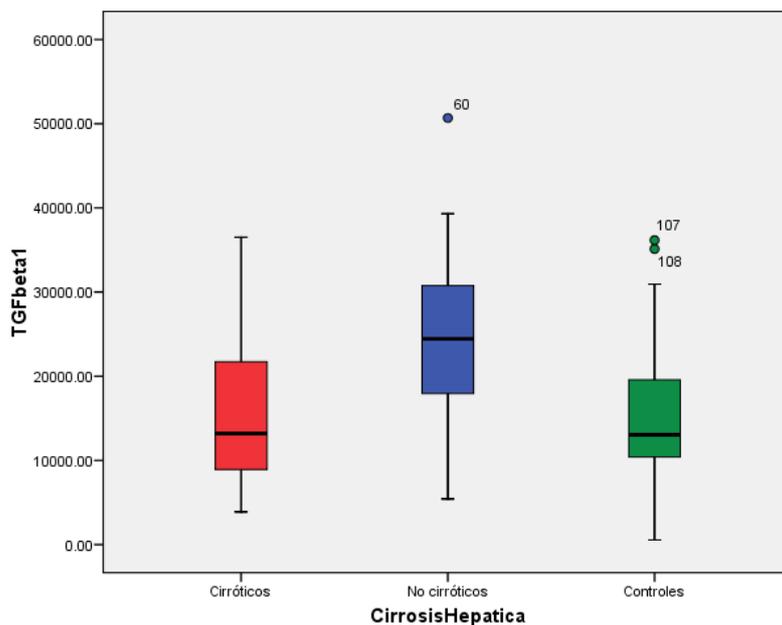
*. La diferencia de medias es significativa al nivel .05.

TGFbeta1

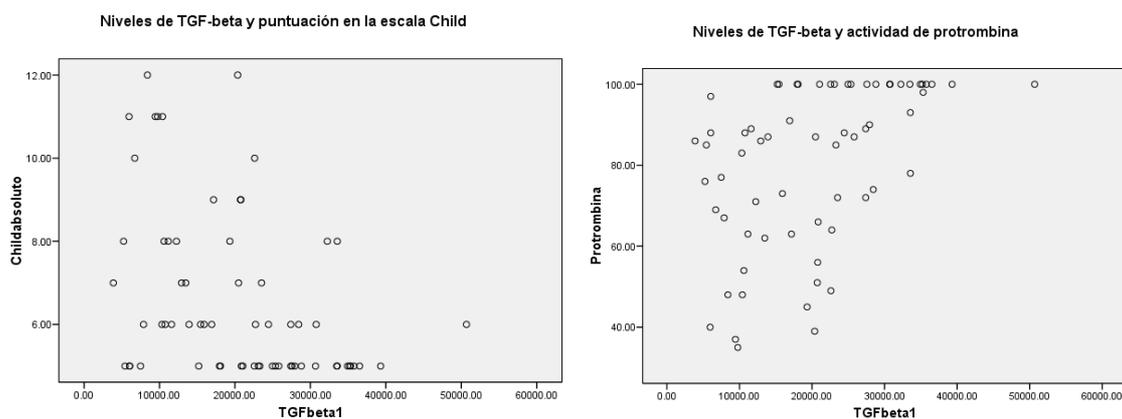
	CirrosisHepatica	N	Subconjunto para alfa = .05	
			1	2
Student-Newman-Keuls ^{a,b}	3	21	15895.71	
	1	32	16170.22	
	2	33		24553.33
	Sig.		.916	1.000
HSD de Tukey ^{a,b}	3	21	15895.71	
	1	32	16170.22	
	2	33		24553.33
	Sig.		.994	1.000

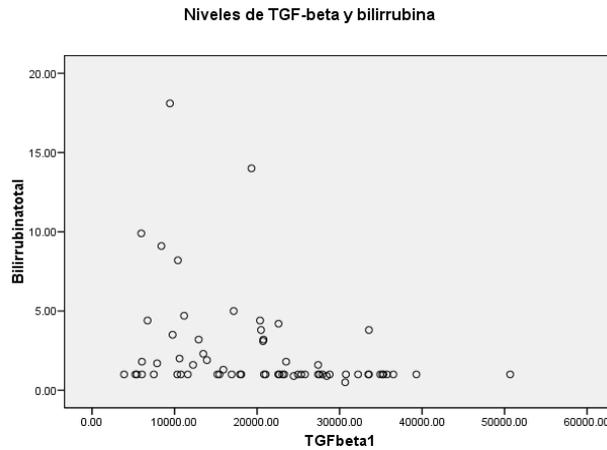
Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 27.480.
- b. Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.



Los niveles de TGF- β guardan relación inversa significativa con bilirrubina ($\rho = -0.43$, $p < 0.001$) y con puntuación en escala Child ($\rho = -0.44$, $p < 0.001$) y positiva con protrombina ($\rho = 0.55$, $p < 0.001$). La relación entre TGF- β y niveles de albúmina no fue estadísticamente significativa. Tampoco encontramos relación entre niveles de TGF- β y transaminasas, fosfatasa alcalina o relación GOT/GPT.





A fin de discernir si la relación entre TGF- β y función hepática depende de la eventual alteración de la función renal posiblemente existente en los cirróticos, se realizaron estudios multivariantes. Se realizó una regresión logística entre valores de TGF- β por encima y por debajo de la mediana introduciendo variables de función hepática (protrombina, albúmina, bilirrubina), edad y creatinina encontrando que únicamente la protrombina fue seleccionada como variable independiente en este análisis.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Protrombina	.053	.017	10.179	1	.001	1.054
	Constante	-4.352	1.412	9.493	1	.002	.013

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Protrombina.

Variables que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad	.275	1	.600
		Albumina	.014	1	.906
		Bilirrubinatotal	1.851	1	.174
		Creatinina	.388	1	.534
	Estadísticos globales		3.382	4	.496

En un análisis de regresión lineal empleando las mismas variables para ver cuál de ellas guarda relación independiente con los niveles de TGF- β , se seleccionó en primer lugar la protrombina y en segundo lugar la creatinina.

Coefficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	347.316	4777.246		.073	.942
	Protrombina	248.786	57.489	.479	4.328	.000
2	(Constante)	5229.359	5157.160		1.014	.315
	Protrombina	236.438	56.151	.455	4.211	.000
	Creatinina	-4281.312	1970.187	-.235	-2.173	.034

a. Variable dependiente: TGFbeta1

Variables excluidas^c

Modelo		Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad
						Tolerancia
1	Albumina	.016 ^a	.128	.898	.016	.851
	Bilirrubinatotal	.032 ^a	.209	.835	.027	.536
	Edad	-.210 ^a	-1.940	.057	-.239	1.000
	Creatinina	-.235 ^a	-2.173	.034	-.266	.990
2	Albumina	.013 ^b	.108	.914	.014	.851
	Bilirrubinatotal	-.049 ^b	-.323	.748	-.041	.504
	Edad	-.156 ^b	-1.407	.164	-.177	.920

a. Variables predictoras en el modelo: (Constante), Protrombina

b. Variables predictoras en el modelo: (Constante), Protrombina, Creatinina

c. Variable dependiente: TGFbeta1

Composición corporal

Al excluir pacientes con ascitis, encontramos relación inversa del TGF- β con índice de masa corporal ($\rho=-0.47$, $p=0.004$) y circunferencia abdominal ($\rho=-0.399$, $p=0.032$). No encontramos

relación alguna entre niveles de TGF- β y los parámetros de composición corporal medidos por densitometría. No encontramos relación entre niveles de TGF- β y pliegue tricipital, pliegue abdominal, perímetro braquial y fuerza de prensión. No encontramos relación entre valoración nutricional subjetiva y niveles de TGF- β .

Respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica

No encontramos relación entre niveles de TGF- β y ferritina, MDA, IL-4, IL-10, TNF- α e IFN-gamma. Sí encontramos relación inversa entre niveles de TGF- β y PCR ($\rho=-0.25$, $p=0.045$) y entre TGF- β e IL-6 ($\rho=0.275$, $p=0.046$).

Enfermedad cardiovascular en pacientes alcohólicos y niveles de TGF- β

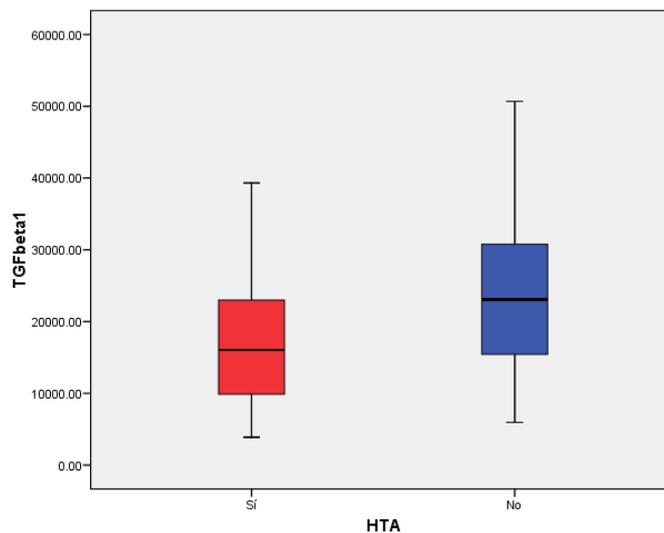
A. TGF- β e hipertensión arterial. Encontramos mayores niveles de TGF- β en pacientes sin hipertensión arterial en comparación con aquellos con hipertensión arterial ($t=-2.63$, $p=0.011$).

Estadísticos de grupo

	HTA	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
TGFbeta1	1	28	16703.18	8906.91252	1683.24825
	2	37	23243.73	10607.74917	1743.90322

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	Prueba T para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
TGFbeta1	Se han asumido varianzas iguales	.909	.344	-2.634	63	.011	-6540.5512	2483.43330	-11503.3	-1577.81
	No se han asumido varianzas iguales			-2.699	62.266	.009	-6540.5512	2423.74155	-11385.1	-1695.97



Como comentamos previamente la proporción de hipertensos fue superior en cirróticos aunque no significativamente. Por otra parte la diabetes también es más frecuente en pacientes cirróticos. Dado que el TGF- β fue también inferior en pacientes cirróticos comparado con los no cirróticos quisimos ver si existía algún factor de confusión en la relación entre hipertensión y TGF- β . Para ellos realizamos un análisis de regresión logística introduciendo por un lado hipertensión arterial y por como variables independientes diabetes, cirrosis, TGF- β y edad. Encontrando que de ellos los únicos dos factores que se relacionan de manera independiente con la hipertensión arterial fueron edad y diabetes quedando excluido TGF- β y cirrosis hepática.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Edad	-.098	.031	10.165	1	.001	.906
	Constante	6.130	1.872	10.719	1	.001	459.322
Paso 2 ^a	Edad	-.085	.031	7.456	1	.006	.919
	DiabetesMellitus	2.183	1.122	3.787	1	.052	8.877
	Constante	1.215	3.010	.163	1	.687	3.369

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Edad.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: DiabetesMellitus.

Variables que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	CirrosisHepatica	1.778	1	.182
		DiabetesMellitus	4.903	1	.027
		TGFbeta1	4.326	1	.038
Paso 2	Variables	CirrosisHepatica	.808	1	.369
		TGFbeta1	3.275	1	.070

a. No se calculan los chi-cuadrado residuales a causa de las redundancias.

- B. TGF- β y diabetes mellitus. No encontramos diferencia alguna entre niveles de TGF- β en pacientes diabéticos y no diabéticos.
- C. TGF- β y síndrome metabólico. No encontramos diferencia alguna entre niveles de TGF- β en pacientes con y sin síndrome metabólico.
- D. TGF- β y fibrilación auricular. No encontramos relación alguna entre niveles de TGF- β y fibrilación auricular.
- E. TGF- β e hipertrofia ventricular izquierda. No encontramos diferencia alguna entre niveles de TGF- β en pacientes con y sin hipertrofia ventricular izquierda.
- F. TGF- β y miocardiopatía dilatada. No encontramos diferencia alguna entre niveles de TGF- β en pacientes con y sin miocardiopatía dilatada.

5. Osteocalcina

Sexo, edad y consumo de alcohol

Determinamos niveles de osteocalcina en 63 pacientes (mediana 3.65 ng/ml, rango intercuartílico 2.2-6.7 ng/ml) y en 7 controles (mediana 3.36 ng/ml, rango intercuartílico 2.32-3.5 ng/ml). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de osteocalcina en ambos grupos. No encontramos diferencias en los niveles de osteocalcina entre pacientes varones y mujeres. Tampoco objetivamos correlación entre osteocalcina y edad, tiempo de consumo de alcohol, gramos de alcohol consumidos al día o índice GOT/GPT. Sí objetivamos una correlación inversa entre osteocalcina y VCM ($\rho=-0.253$, $p=0.045$) y GGT ($\rho=-0.286$, $p=0.023$).

Función hepática

No encontramos diferencias en los niveles de osteocalcina entre cirróticos y no cirróticos. Al excluir pacientes con cirrosis, tampoco encontramos diferencias en niveles de osteocalcina entre pacientes con esteatosis y aquellos con morfología hepática normal por ecografía. No encontramos correlación entre osteocalcina y puntuación en la escala Child-Pugh, protrombina, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina o GPT. Sí encontramos una correlación inversa entre niveles de osteocalcina y GOT ($\rho=-0.256$, $p=0.043$). No hubo correlación alguna entre osteocalcina y creatinina o BUN.

Composición corporal

No encontramos correlación entre niveles de osteocalcina y pliegue tricipital, perímetro braquial, pliegue abdominal o fuerza de prensión. Al excluir pacientes con ascitis, tampoco encontramos correlación con circunferencia abdominal o índice de masa corporal. No hubo ninguna relación

entre osteocalcina y los parámetros de composición corporal medidos mediante densitometría. Tampoco encontramos relación con la valoración nutricional subjetiva.

Respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica

No encontramos relación entre osteocalcina y PCR, MDA, ferritina o TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10 o IFN-gamma.

Enfermedad cardiovascular en pacientes alcohólicos y niveles de osteocalcina

- A. Osteocalcina e hipertensión arterial. No encontramos relación entre osteocalcina e hipertensión arterial.
- B. Osteocalcina y diabetes mellitus. No encontramos relación entre osteocalcina y diabetes.
- C. Osteocalcina y síndrome metabólico. No encontramos relación entre osteocalcina y síndrome metabólico.
- D. Osteocalcina y fibrilación auricular. Encontramos mayores niveles de osteocalcina en pacientes sin fibrilación auricular ($Z=2.046, p=0.041$).

Rangos

	FibAuricular	N	Rango promedio	Suma de rangos
Osteocalcina	1	12	21.63	259.50
	2	49	33.30	1631.50
	Total	61		

Estadísticos de contraste^a

	Osteocalcina
U de Mann-Whitney	181.500
W de Wilcoxon	259.500
Z	-2.046
Sig. asintót. (bilateral)	.041

a. Variable de agrupación: FibAuricular

Sin embargo, al realizar una regresión logística para ver qué variable guarda relación de forma independiente con fibrilación auricular (incluyendo las variables osteocalcina, edad, cirrosis hepática, hipertensión arterial y diabetes mellitus), sólo fue seleccionada la edad.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 Edad	-.080	.034	5.752	1	.016	.923
Constante	6.431	2.205	8.509	1	.004	620.594

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Edad.

Variables que no están en la ecuación

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 Variables			
CirrosisHepatica	2.221	1	.136
DiabetesMellitus	2.843	1	.092
Osteocalcina	3.672	1	.055
HTA	.342	1	.559
Estadísticos globales	6.606	4	.158

E. Osteocalcina e hipertrofia ventricular izquierda. No encontramos relación entre osteocalcina e hipertrofia ventricular izquierda.

F. Osteocalcina y miocardiopatía dilatada. No encontramos relación entre osteocalcina y miocardiopatía dilatada.

6. Vitamina D

Sexo, edad y consumo de alcohol

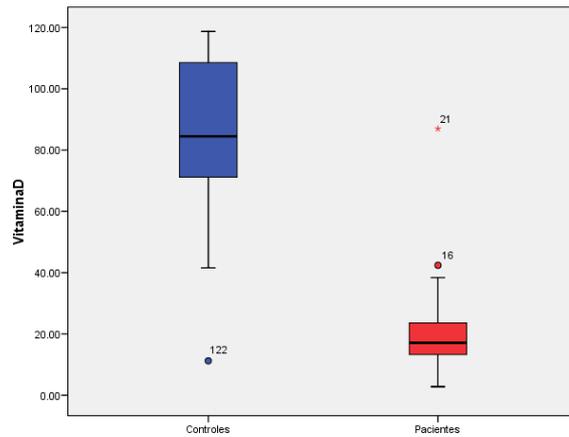
Medimos niveles de vitamina D en 69 pacientes (media 19.65 ± 11.85 ng/ml) y en 22 controles (mediana 84.47 ± 28.34 ng/ml). Encontramos niveles significativamente menores de vitamina D en pacientes que en controles ($t=10.438$, $p < 0.001$). Consideramos niveles óptimos de vitamina D aquellos por encima de 30 ng/ml, insuficiencia de vitamina D los niveles comprendidos entre 20 y 29 ng/ml y deficiencia de vitamina D con niveles por debajo de 20 ng/ml. Sólo 11 pacientes (13.4%) tuvieron niveles óptimos de vitamina D. El 19.5% (16 pacientes) tuvieron insuficiencia de vitamina D y 51.2% (42 pacientes) deficiencia de vitamina D. Por otro lado, sólo 1 control fue diagnosticado de deficiencia de vitamina D (niveles de 11.24 ng/ml), los demás tuvieron niveles óptimos de vitamina D. No encontramos diferencias en niveles de vitamina D en cuanto a sexo, edad, tiempo de consumo, gramos de alcohol consumidos al día, VCM, GGT o índice GOT/GPT.

Estadísticos de grupo

	CTRL	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
VitaminaD	1	22	84.4709	28.34877	6.04398
	2	69	19.6512	11.85183	1.42679

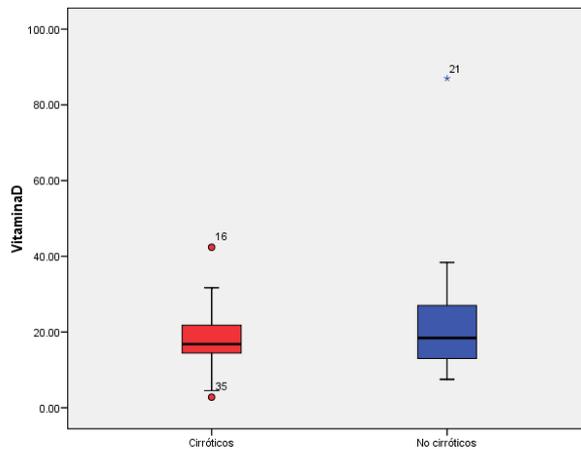
Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	Prueba T para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
VitaminaD	Se han asumido varianzas iguales	32.002	.000	15.363	89	.000	64.81975	4.21915	56.43638	73.20311
	No se han asumido varianzas iguales			10.438	23.383	.000	64.81975	6.21011	51.98481	77.65469



Función hepática

Al comparar cirróticos con no cirróticos, no encontramos diferencias en cuanto a niveles de vitamina D. Tampoco encontramos diferencias al comparar niveles de vitamina D en pacientes con esteatosis hepática y aquellos con morfología hepática normal por ecografía de abdomen.



Al comparar cirróticos y no cirróticos en cuanto al diagnóstico de insuficiencia de vitamina D (niveles de vitamina D entre 20-29 ng/ml), deficiencia de vitamina D (niveles por debajo de 20 ng/ml) y niveles óptimos de vitamina D (por encima de 30 ng/ml), tampoco encontramos

diferencias (en las tablas el número 1 denota deficiencia, 2 insuficiencia y 3 niveles óptimos de vitamina D).

Tabla de contingencia VitDinsufdef * CirrosisHepatica

Recuento		CirrosisHepatica		Total
		1	2	
VitDinsufdef	1.00	23	19	42
	2.00	9	7	16
	3.00	3	8	11
Total		35	34	69

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.890 ^a	2	.236
Razón de verosimilitudes	2.976	2	.226
Asociación lineal por lineal	1.845	1	.174
N de casos válidos	69		

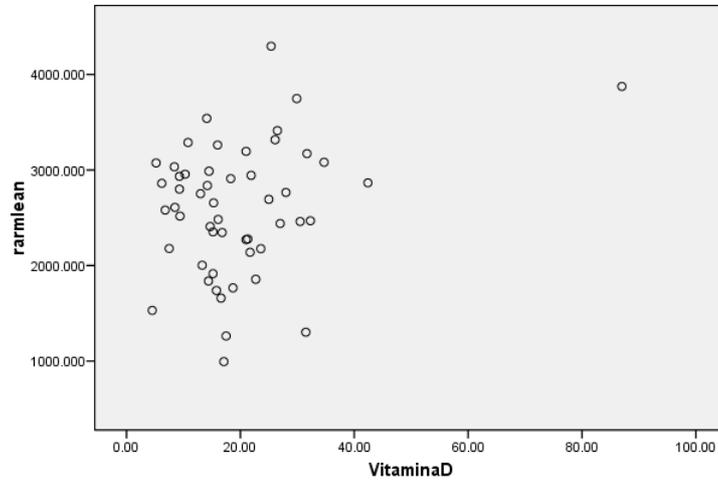
a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5.42.

No encontramos relación alguna entre niveles de vitamina D y puntuación en la escala Child-Pugh, protrombina, albúmina, bilirrubina, transaminasas o fosfatasa alcalina.

Composición corporal

No encontramos relación alguna entre niveles de vitamina D y pliegue tricipital, perímetro braquial, pliegue abdominal o fuerza de prensión. Al excluir pacientes con ascitis tampoco encontramos relación entre vitamina D y circunferencia abdominal o índice de masa corporal. Al estudiar la relación entre vitamina D y los parámetros de composición corporal medidos mediante densitometría, sólo encontramos una correlación positiva entre vitamina D y masa magra en brazo derecho (r de Pearson=0.279, $p=0.045$).

Correlación entre vitamina D y masa magra en brazo derecho



Sin embargo, al realizar un análisis multivariante para ver qué variable (incluyendo edad, cirrosis hepática y vitamina D) se relaciona de manera independiente con masa magra en brazo derecho, sólo es seleccionada la variable edad.

Coefficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	3616.827	472.442		7.656	.000
	Edad	-17.434	7.894	-.298	-2.208	.032

a. Variable dependiente: rarmlean

Variables excluidas^b

Modelo		Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad
						Tolerancia
1	CirrosisHepatica	.158 ^a	1.146	.257	.162	.951
	VitaminaD	.223 ^a	1.633	.109	.227	.948

a. Variables predictoras en el modelo: (Constante), Edad

b. Variable dependiente: rarmlean

Respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica

No encontramos relación entre vitamina D y PCR, MDA, ferritina o TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10 o IFN-gamma.

Enfermedad cardiovascular en pacientes alcohólicos y niveles de vitamina D

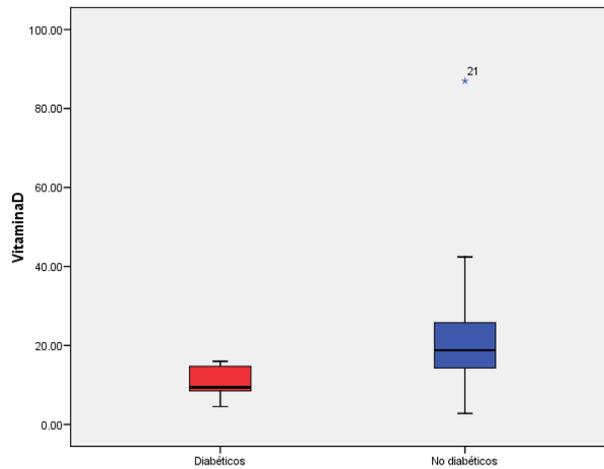
- A. Vitamina D e hipertensión arterial. No encontramos diferencias en cuanto a vitamina D en pacientes con y sin hipertensión arterial.
- B. Vitamina D y diabetes mellitus. Encontramos niveles menores de vitamina D en pacientes diabéticos que en no diabéticos ($t=-2.495$, $p=0.015$).

Estadísticos de grupo

	DiabetesMellitus	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
VitaminaD	1	9	10.7922	4.15079	1.38360
	2	60	20.9800	12.07433	1.55879

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
VitaminaD	Se han asumido varianzas iguales	1.931	.169	-2.495	67	.015	-10.18778	4.08255	-18.33658	-2.03898
	No se han asumido varianzas iguales			-4.888	33.811	.000	-10.18778	2.08427	-14.42439	-5.95117



Además, encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de diabetes mellitus y el diagnóstico de deficiencia de vitamina D (Chi cuadrado de Pearson=6.654, $p=0.036$). De hecho, de los 9 pacientes diabéticos, todos tuvieron deficiencia de vitamina D. Sin embargo, no encontramos asociación alguna entre niveles de vitamina D y hemoglobina glicosilada.

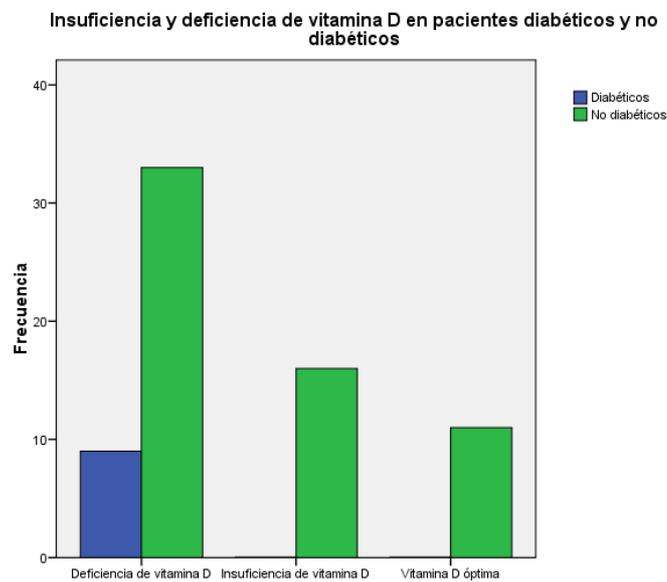
Tabla de contingencia VitDinsufdef * DiabetesMellitus

Recuento		DiabetesMellitus		Total
		1	2	
VitDinsufdef	1.00	9	33	42
	2.00	0	16	16
	3.00	0	11	11
Total		9	60	69

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.654 ^a	2	.036
Razón de verosimilitudes	9.791	2	.007
Asociación lineal por lineal	5.463	1	.019
N de casos válidos	69		

a. 2 casillas (33.3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.43.



Al realizar un análisis multivariante para ver qué variables influyen de manera independiente sobre los niveles de vitamina D (incluyendo las variables edad, diabetes mellitus, creatinina, cirrosis hepática e hipertensión arterial), sólo se selecciona la diabetes. Es decir, los niveles bajos de vitamina D se relacionan con diabetes mellitus, de forma independiente de la edad y de la función renal.

Coeficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	.604	7.755		.078	.938
	DiabetesMellitus	10.188	4.083	.292	2.495	.015

a. Variable dependiente: VitaminaD

Variables excluidas^b

Modelo		Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad
						Tolerancia
1	Edad	-.093 ^a	-.773	.442	-.095	.953
	CirrosisHepatica	.118 ^a	.984	.329	.120	.956
	HTA	-.008 ^a	-.066	.947	-.008	.874
	Creatinina	-.053 ^a	-.414	.680	-.051	.845

a. Variables predictoras en el modelo: (Constante), DiabetesMellitus

b. Variable dependiente: VitaminaD

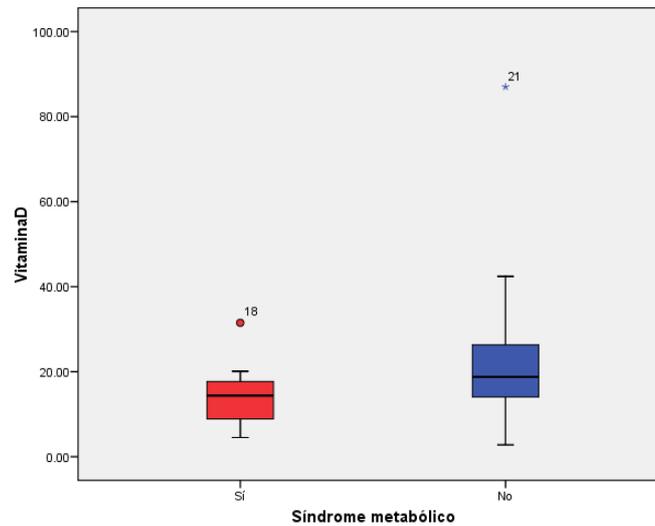
C. Vitamina D y síndrome metabólico. Encontramos niveles más bajos de vitamina D en pacientes con síndrome metabólico ($t=-2.150$, $p=0.036$). Sin embargo, no encontramos diferencias significativas al comparar las categorías de vitamina D (deficiencia, insuficiencia o niveles óptimos) en pacientes con y sin síndrome metabólico.

Estadísticos de grupo

	SdMetReal	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
VitaminaD	1	15	13.4887	7.14362	1.84448
	2	44	21.2114	13.21990	1.99297

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
VitaminaD	Se han asumido varianzas iguales	1.101	.298	-2.150	57	.036	-7.72270	3.59252	-14.91660	-.52879
	No se han asumido varianzas iguales			-2.844	45.556	.007	-7.72270	2.71552	-13.19019	-2.25520



Al realizar un análisis multivariante para ver qué variables influyen de manera independiente sobre los niveles de vitamina D (incluyendo las variables edad, síndrome metabólico, diabetes mellitus, creatinina, cirrosis hepática e hipertensión arterial), sólo se selecciona la diabetes, desplazando al síndrome metabólico.

Coefficientes^a

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	-.394	8.608		-.046	.964
	DiabetesMellitus	10.535	4.541	.294	2.320	.024

a. Variable dependiente: VitaminaD

VARIABLES EXCLUIDAS^b

Modelo	Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad	
					Tolerancia	
1	Edad	-.177 ^a	-1.384	.172	-.182	.962
	CirrosisHepatica	.131 ^a	1.013	.315	.134	.958
	HTA	.047 ^a	.339	.736	.045	.831
	Creatinina	-.072 ^a	-.526	.601	-.070	.861
	SdMetReal	.159 ^a	1.034	.306	.137	.681

a. Variables predictoras en el modelo: (Constante), DiabetesMellitus

b. Variable dependiente: VitaminaD

D. Vitamina D y fibrilación auricular. No encontramos relación alguna entre niveles de vitamina D y fibrilación auricular.

E. Vitamina D e hipertrofia ventricular izquierda. No encontramos relación alguna entre niveles de vitamina D e hipertrofia ventricular izquierda.

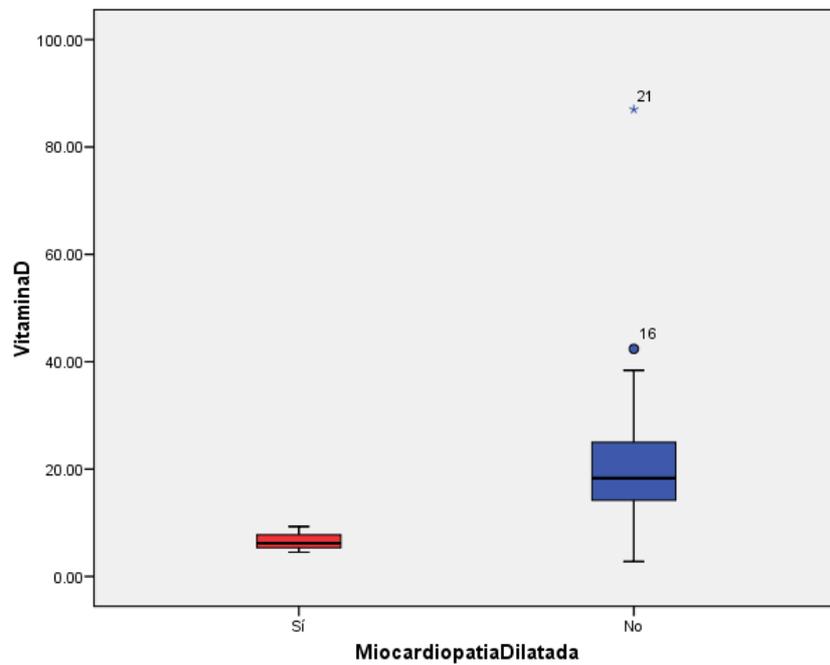
F. Vitamina D y miocardiopatía dilatada. Encontramos niveles más bajos de vitamina D en pacientes con miocardiopatía dilatada ($t=-1.994$, $p=0.05$).

Estadísticos de grupo

	MiocardiopatíaDilatada	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
VitaminaD	1.00	3	6.6767	2.42046	1.39745
	2.00	65	20.3800	11.81168	1.46506

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	Prueba T para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
VitaminaD	Se han asumido varianzas iguales	1.326	.254	-1.994	66	.050	-13.70333	6.87308	-27.42588	.01922
	No se han asumido varianzas iguales			-6.768	8.492	.000	-13.70333	2.02467	-18.32557	-9.08110



Al realizar una regresión logística para ver qué variables guardan relación de forma independiente con miocardiopatía dilatada (incluyendo en el análisis las variables edad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, creatinina, cirrosis hepática y niveles de vitamina D), se selecciona únicamente diabetes mellitus.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	DiabetesMellitus	2.808	1.288	4.749	1	.029	16.571
	Constante	-1.555	1.894	.674	1	.412	.211

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: DiabetesMellitus.

Variables que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	VitaminaD	3.113	1	.078
		Edad	.019	1	.889
		CirrosisHepatica	.002	1	.966
		HTA	1.881	1	.170
		Creatinina	.274	1	.600
	Estadísticos globales		5.340	5	.376

Sin embargo, al excluir la variable diabetes del análisis se selecciona en primer lugar la hipertensión arterial y en segundo lugar los niveles de vitamina D como relacionados de manera independiente con la presencia o no de miocardiopatía dilatada.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	HTA	19.006	6520.161	.000	1	.998	2E+008
	Constante	-16.808	6520.161	.000	1	.998	.000
Paso 2 ^b	VitaminaD	.581	.329	3.128	1	.077	1.788
	HTA	19.241	4536.463	.000	1	.997	2E+008
	Constante	-23.068	4536.464	.000	1	.996	.000

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: HTA.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: VitaminaD.

Variables que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	VitaminaD	5.354	1	.021
		Edad	.261	1	.610
		CirrosisHepatica	.136	1	.713
		Creatinina	.901	1	.342
	Estadísticos globales	6.504	4	.165	
Paso 2	Variables	Edad	1.258	1	.262
		CirrosisHepatica	1.537	1	.215
		Creatinina	.029	1	.866
	Estadísticos globales	2.776	3	.427	

7. PTH intacta

Edad, sexo y consumo de alcohol

Determinamos niveles de PTH intacta en 51 pacientes (mediana 33 pg/ml, rango intercuartílico 16.2-41.7 pg/ml). No encontramos diferencias en niveles de PTHi entre varones y mujeres. Sí objetivamos una correlación directa entre edad y niveles de PTHi ($\rho=0.364$, $p=0.009$). No encontramos correlación entre PTHi y tiempo de consumo, gramos de alcohol consumidos al día, VCM, GGT o relación GOT/GPT.

Función hepática

No encontramos relación alguna entre niveles de PTHi y la presencia de cirrosis hepática o esteatosis hepática. Tampoco objetivamos correlación entre PTHi y puntuación en la escala Child-Pugh, protrombina, albúmina, bilirrubina, transaminasas o fosfatasa alcalina.

Función renal

Encontramos una correlación directa entre niveles de PTHi y cifras de BUN ($\rho=0.414$, $p=0.039$) y creatinina ($\rho=0.614$, $p=0.001$), así como una relación inversa entre PTHi y filtrado glomerular estimado ($\rho=-0.550$, $p=0.004$).

Composición corporal

No encontramos correlación alguna entre niveles de PTHi y pliegue tricípital, perímetro abdominal, pliegue abdominal, fuerza de prensión o los parámetros de composición corporal medidos mediante densitometría. Al excluir a los pacientes con ascitis, sí que encontramos una correlación directa entre PTHi y circunferencia abdominal ($\rho=0.499$, $p=0.011$) e índice de masa corporal ($\rho=0.509$, $p=0.008$). Sin embargo, al realizar un análisis multivariante para ver qué variables guardan relación independiente con circunferencia abdominal (estudiando las variables PTHi, edad, diabetes mellitus, creatinina e hipertensión arterial), se selecciona en primer lugar la creatinina, en segundo lugar diabetes y en tercer lugar hipertensión arterial, quedando excluida la PTHi. Al estudiar la variable índice de masa corporal junto a las variables ya mencionadas, son seleccionadas en primer lugar la edad y en segundo lugar hipertensión arterial como variables que guardan relación independiente con el índice de masa corporal.

Coefficientes^a

Modelo		Coefficients no estandarizados		Coefficients estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	78.407	5.685		13.792	.000
	Creatinina	22.985	5.953	.627	3.861	.001
2	(Constante)	116.286	12.082		9.625	.000
	Creatinina	22.107	4.933	.603	4.481	.000
	DiabetesMellitus	-20.182	5.929	-.458	-3.404	.003
3	(Constante)	127.556	12.359		10.320	.000
	Creatinina	18.722	4.834	.511	3.873	.001
	DiabetesMellitus	-15.661	5.882	-.356	-2.663	.015
	HTA	-10.195	4.739	-.303	-2.151	.043

a. Variable dependiente: CircunAbdominal

Variables excluidas^d

Modelo		Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad
						Tolerancia
1	DiabetesMellitus	-.458 ^a	-3.404	.003	-.587	.997
	Edad	.379 ^a	1.945	.065	.383	.620
	HTA	-.437 ^a	-2.940	.008	-.531	.896
	PTHintacta	.114 ^a	.408	.687	.087	.348
2	Edad	.218 ^b	1.225	.234	.258	.558
	HTA	-.303 ^b	-2.151	.043	-.425	.782
	PTHintacta	.023 ^b	.099	.922	.022	.343
3	Edad	.148 ^c	.859	.401	.189	.532
	PTHintacta	-.262 ^c	-1.082	.292	-.235	.262

a. Variables predictoras en el modelo: (Constante), Creatinina

b. Variables predictoras en el modelo: (Constante), Creatinina, DiabetesMellitus

c. Variables predictoras en el modelo: (Constante), Creatinina, DiabetesMellitus, HTA

d. Variable dependiente: CircunAbdominal

Respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica

No encontramos relación entre PTHi y PCR, MDA, ferritina o TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10 o IFN-gamma.

Enfermedad cardiovascular en pacientes alcohólicos y niveles de PTHi

A. PTHi e hipertensión arterial. Encontramos una tendencia a niveles mayores de PTHi en pacientes hipertensos que en no hipertensos aunque esto no fue estadísticamente significativo.

Rangos

	HTA	N	Rango promedio	Suma de rangos
PTHintacta	1	21	30.38	638.00
	2	30	22.93	688.00
	Total	51		

Estadísticos de contraste^a

	PTHintacta
U de Mann-Whitney	223.000
W de Wilcoxon	688.000
Z	-1.761
Sig. asintót. (bilateral)	.078

a. Variable de agrupación: HTA

B. PTHi y diabetes mellitus. No encontramos relación alguna entre PTHi y diabetes mellitus.

C. PTHi y síndrome metabólico. Encontramos una tendencia a niveles mayores de PTHi en pacientes con síndrome metabólico pero no llegó a ser estadísticamente significativo.

Rangos

	SdMetReal	N	Rango promedio	Suma de rangos
PTHintacta	1	13	28.15	366.00
	2	31	20.13	624.00
	Total	44		

Estadísticos de contraste^a

	PTHintacta
U de Mann-Whitney	128.000
W de Wilcoxon	624.000
Z	-1.891
Sig. asintót. (bilateral)	.059

a. Variable de agrupación: SdMetReal

D. PTHi y fibrilación auricular. Encontramos niveles más altos de PTHi en pacientes con fibrilación auricular ($Z=3.31$, $p<0.001$).

Rangos

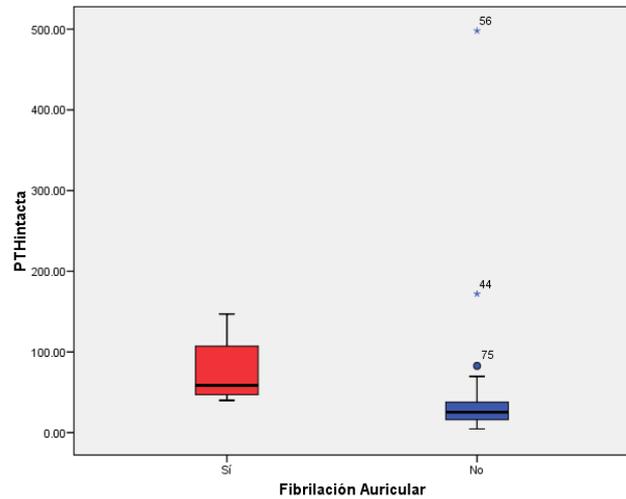
	FibAuricular	N	Rango promedio	Suma de rangos
PTHintacta	1	7	42.43	297.00
	2	43	22.74	978.00
	Total	50		

Estadísticos de contraste^b

	PTHintacta
U de Mann-Whitney	32.000
W de Wilcoxon	978.000
Z	-3.313
Sig. asintót. (bilateral)	.001
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.000 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: FibAuricular



Al realizar un análisis de regresión logística para ver qué variable se relaciona de forma independiente con fibrilación auricular (incluyendo las variables edad, PTHi, diabetes mellitus, hipertensión arterial, creatinina y cirrosis hepática), sólo se selecciona la variable edad, desplazando a la PTHi.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Edad	-.141	.055	6.725	1	.010	.868
	Constante	11.029	3.777	8.526	1	.004	61631.647

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Edad.

Variables que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	CirrosisHepatica	1.598	1	.206
		HTA	.030	1	.863
		Creatinina	.002	1	.967
		PTHintacta	1.069	1	.301
		DiabetesMellitus	1.584	1	.208
	Estadísticos globales		5.650	5	.342

E. PTHi e hipertrofia ventricular izquierda. No encontramos relación alguna entre PTHi e hipertrofia ventricular izquierda.

F. PTHi y miocardiopatía dilatada. Encontramos niveles de PTHi más altos en pacientes con miocardiopatía dilatada ($Z=2.079$, $p=0.026$).

Rangos

	MiocardiopatíaDilatada	N	Rango promedio	Suma de rangos
PTHintacta	1.00	2	46.50	93.00
	2.00	48	24.63	1182.00
	Total	50		

Estadísticos de contraste^b

	PTHintacta
U de Mann-Whitney	6.000
W de Wilcoxon	1182.000
Z	-2.079
Sig. asintót. (bilateral)	.038
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.026 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: MiocardiopatíaDilatada

Al realizar una regresión logística para determinar si la PTHi guarda relación independiente con la miocardiopatía dilatada (incluyendo también las variables edad, creatinina, diabetes mellitus, hipertensión arterial), ninguna variable fue seleccionada.

Variables que no están en la ecuación

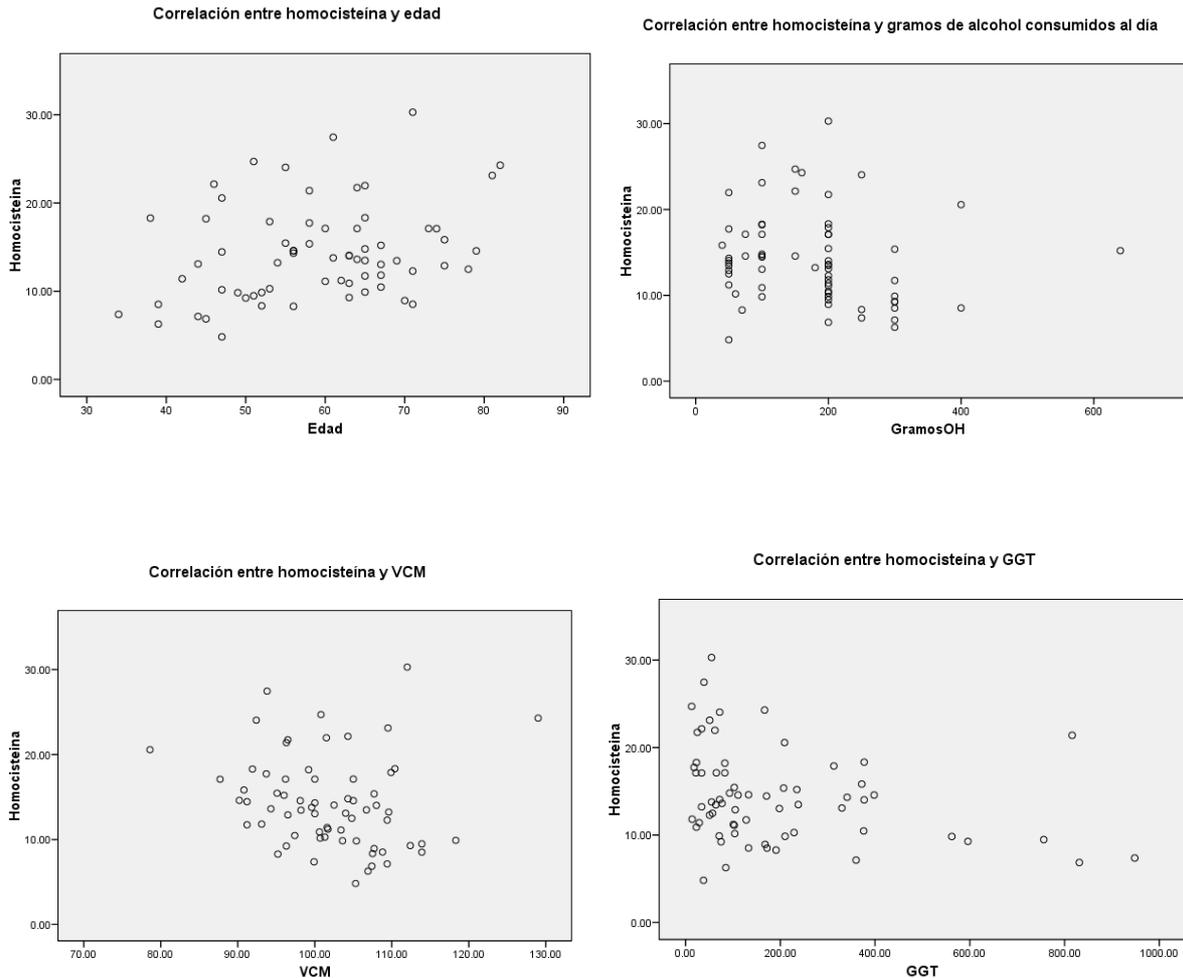
	Puntuación	gl	Sig.
Paso 0			
Variables			
Edad	3.107	1	.078
DiabetesMellitus	.284	1	.594
HTA	.055	1	.815
Creatinina	1.384	1	.239
PTHintacta	1.535	1	.215
Estadísticos globales	5.998	5	.306

8. Homocisteína

Sexo, edad y consumo de alcohol

Medimos niveles de homocisteína en 67 pacientes, obteniendo una media de 14.34 ± 5.38 $\mu\text{mol/L}$. Encontramos que 23 pacientes tenían niveles de homocisteína mayores de 15 $\mu\text{mol/L}$. No encontramos diferencias en los niveles de homocisteína en cuanto a sexo. Sí que encontramos una relación directa entre niveles de homocisteína y edad ($p=0.269$, $p=0.028$) y una relación inversa entre homocisteína y gramos de alcohol consumidos al día ($p=-0.248$, $p=0.044$). No encontramos

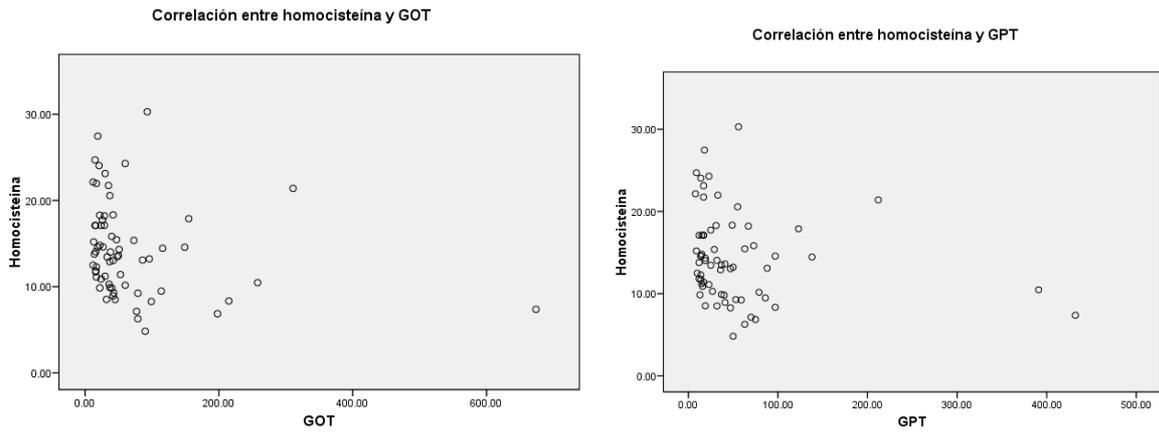
correlación con tiempo de consumo. Por otra parte, encontramos una asociación inversa entre homocisteína y GGT ($\rho=-0.343$, $p=0.004$) y VCM (-0.27 , $p=0.027$). No hubo relación con el índice GOT/GPT.



Función hepática

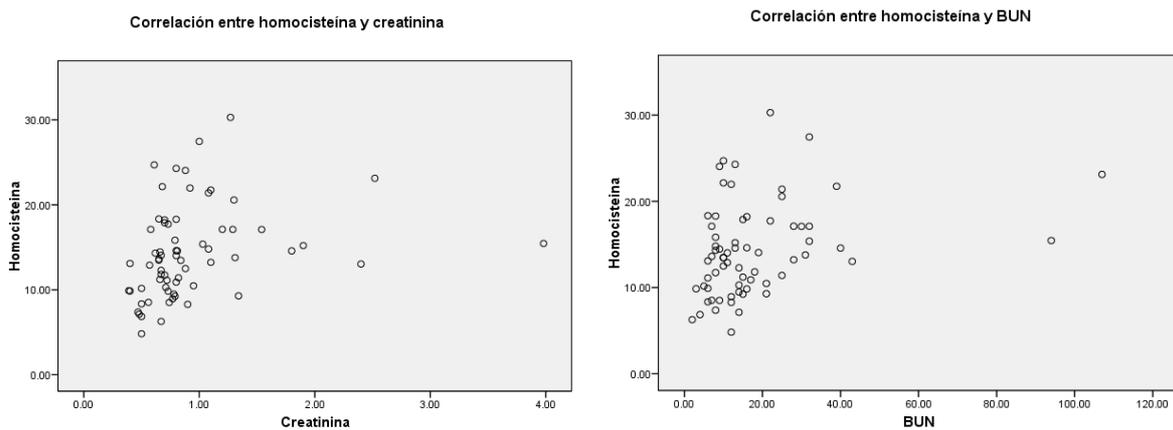
No encontramos diferencias en los niveles de homocisteína en pacientes con y sin cirrosis hepática. Tampoco encontramos diferencias en pacientes con y sin esteatosis hepática. No encontramos correlación alguna entre niveles de homocisteína y puntuación en la escala Child-Pugh, actividad de

protrombina, albúmina, bilirrubina o fosfatasa alcalina. Sí encontramos una relación inversa entre homocisteína y GOT ($\rho=-0.356$, $p=0.003$) y GPT ($\rho=-0.279$, $p=0.022$).

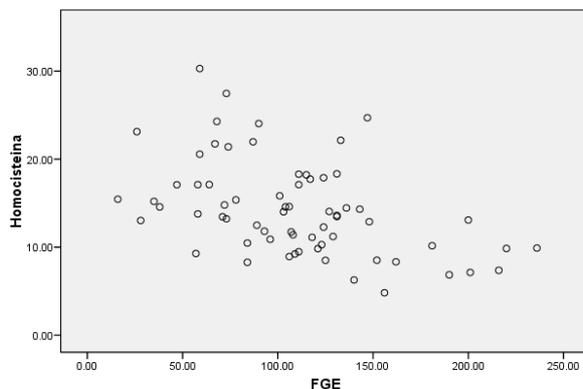


Función renal

Encontramos una relación directa de homocisteína con creatinina ($\rho=0.443$, $p<0.001$) y BUN ($\rho=0.35$, $p=0.004$) e inversa con filtrado glomerular estimado ($\rho=-0.47$, $p<0.001$).



Correlación entre homocisteína y filtrado glomerular estimado



Al realizar un análisis multivariante para ver qué variables (entre edad, filtrado glomerular estimado, hipertensión arterial y diabetes) guardan relación independiente con los niveles de homocisteína, se selecciona en primer lugar el filtrado glomerular estimado, en segundo lugar la diabetes mellitus y en tercer lugar hipertensión arterial.

Coeficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	20.014	1.472		13.600	.000
	FGE	-.052	.012	-.462	-4.206	.000
2	(Constante)	13.923	3.186		4.369	.000
	FGE	-.062	.013	-.550	-4.799	.000
	DiabetesMellitus	3.842	1.795	.245	2.140	.036
3	(Constante)	15.370	3.189		4.819	.000
	FGE	-.056	.013	-.493	-4.274	.000
	DiabetesMellitus	4.755	1.808	.304	2.630	.011
	HTA	-2.507	1.225	-.234	-2.047	.045

a. Variable dependiente: Homocisteína

VARIABLES EXCLUIDAS^d

Modelo		Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad
						Tolerancia
1	Edad	.086 ^a	.674	.503	.084	.754
	DiabetesMellitus	.245 ^a	2.140	.036	.258	.872
	HTA	-.160 ^a	-1.380	.173	-.170	.889
2	Edad	.105 ^b	.851	.398	.107	.750
	HTA	-.234 ^b	-2.047	.045	-.250	.834
3	Edad	.018 ^c	.136	.893	.017	.650

a. Variables predictoras en el modelo: (Constante), FGE

b. Variables predictoras en el modelo: (Constante), FGE, DiabetesMellitus

c. Variables predictoras en el modelo: (Constante), FGE, DiabetesMellitus, HTA

d. Variable dependiente: Homocisteína

Composición corporal

No encontramos asociación entre homocisteína y pliegue tricúspital, perímetro braquial, pliegue abdominal o fuerza de prensión. Al excluir pacientes con ascitis tampoco encontramos relación con circunferencia abdominal e índice de masa corporal. No encontramos asociación de homocisteína con los parámetros de composición corporal medidos mediante absorciometría. Tampoco encontramos relación con la valoración nutricional subjetiva.

Respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica

Encontramos una relación inversa entre niveles de homocisteína y ferritina ($\rho=-0.37$, $p=0.003$) y PCR ($\rho=-0.373$, $p=0.002$). No encontramos relación entre homocisteína y MDA, IL-6, IL-10, TNF- α o INF- γ .

Enfermedad cardiovascular en alcohólicos y niveles de homocisteína

A. Homocisteína e hipertensión arterial

Encontramos mayores cifras de homocisteína en pacientes hipertensos que en aquellos no hipertensos ($t=2.502$, $p=0.015$).

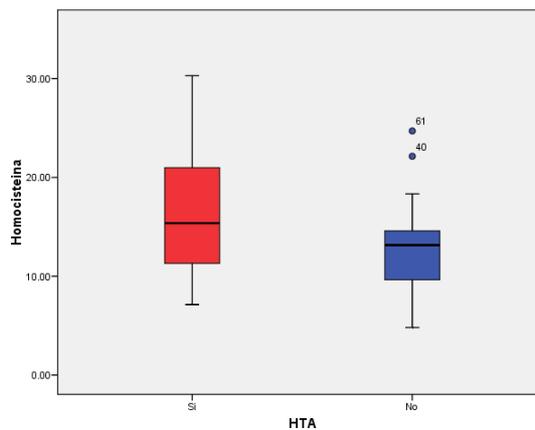
Estadísticos de grupo

	HTA	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Homocisteína	1	31	16.0452	5.97987	1.07402
	2	36	12.8706	4.37438	.72906

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	Prueba T para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Homocisteína	Se han asumido varianzas iguales	3.717	.058	2.502	65	.015	3.17461	1.26863	.64098	5.70823
	No se han asumido varianzas iguales			2.446	54.161	.018	3.17461	1.29809	.57226	5.77695

Niveles de homocisteína en pacientes con y sin hipertensión arterial



Además, encontramos una relación entre la presencia de hipertensión arterial y tener niveles de homocisteína por encima de 15 micromol/l (Chi cuadrado=9.077, $p=0.005$).

Tabla de contingencia HTA * Hommayor15

Recuento		Hommayor15		Total
		1.00	2.00	
HTA	1	17	14	31
	2	7	29	36
Total		24	43	67

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9.077 ^b	1	.003		
Corrección por continuidad ^a	7.602	1	.006		
Razón de verosimilitudes	9.267	1	.002		
Estadístico exacto de Fisher				.005	.003
Asociación lineal por lineal	8.941	1	.003		
N de casos válidos	67				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 11.10.

Como se menciona arriba, en un análisis multivariante se selecciona la hipertensión arterial (después de filtrado glomerular estimado y edad) como variable que se relaciona de forma independiente con los niveles de homocisteína. Sin embargo, al realizar una regresión logística para ver qué variables se relacionan de forma independiente con la hipertensión arterial, sólo se selecciona la edad y diabetes mellitus.

Modelo si se elimina el término

Variable	Log verosimilitud del modelo	Cambio en -2 log de la verosimilitud	gl	Sig. del cambio
Paso 1 Edad	-46.274	16.374	1	.000
Paso 2 Edad	-42.138	12.524	1	.000
DiabetesMellitus	-38.156	4.560	1	.033

a. Según las estimaciones condicionales de los parámetros

Variables que no están en la ecuación

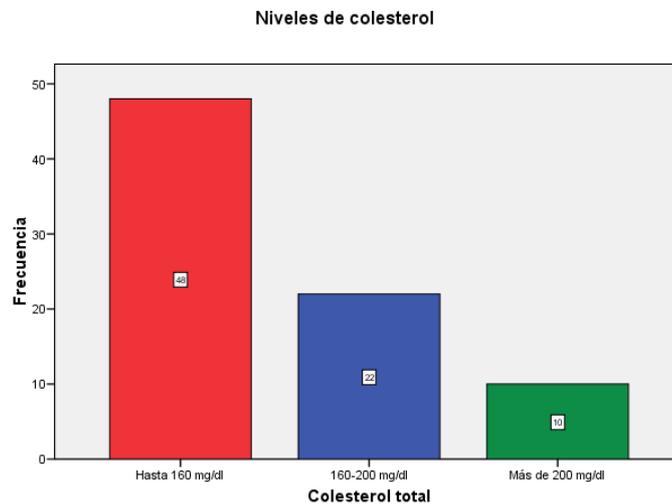
			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Homocisteína	2.727	1	.099
		DiabetesMellitus	3.932	1	.047
		FGE	1.289	1	.256
	Estadísticos globales		7.827	3	.050
Paso 2	Variables	Homocisteína	3.692	1	.055
		FGE	.215	1	.643
	Estadísticos globales		3.867	2	.145

- B. Homocisteína y diabetes mellitus. No encontramos relación alguna entre homocisteína y diabetes mellitus. Tampoco objetivamos relación con la hemoglobina glicosilada.
- C. Homocisteína y síndrome metabólico. No encontramos relación alguna entre homocisteína y síndrome metabólico.
- D. Homocisteína y fibrilación auricular. No encontramos relación alguna entre homocisteína y fibrilación auricular.
- E. Homocisteína y hipertrofia ventricular izquierda. No encontramos relación alguna entre homocisteína y hipertrofia ventricular izquierda.
- F. Homocisteína y miocardiopatía dilatada. No encontramos relación alguna entre homocisteína y miocardiopatía dilatada.

9. Colesterol total, HDL y LDL

Sexo, edad y consumo de alcohol

Medimos niveles de colesterol total en 80 pacientes con una media de 148.12 ± 45.46 mg/dl. También medimos niveles de HDL (media 40.8 ± 22.34 mg/dl) y LDL (media 87.16 ± 31.65 mg/dl) en 73 pacientes. El 23.9% de los pacientes tuvieron niveles de colesterol por debajo de 160 mg/dl, el 10.9% niveles entre 160 y 200 mg/dl y el 5% niveles por encima de 200 mg/dl.



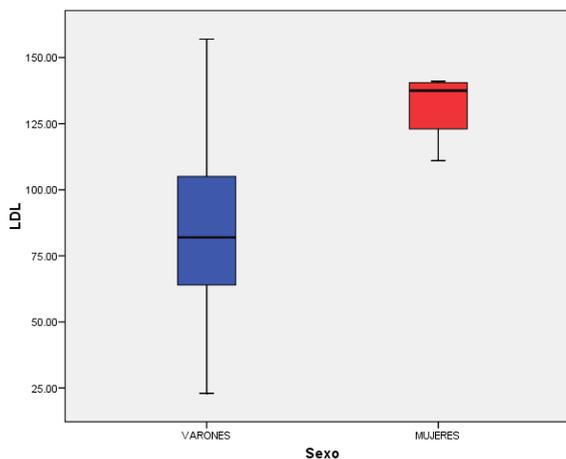
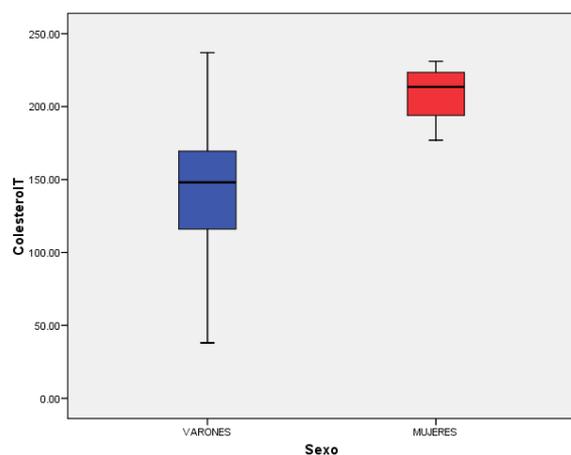
Calculamos la relación colesterol total/HDL y encontramos que 23 pacientes tenían una relación mayor de 5 (mayor riesgo cardiovascular). Además calculamos la relación LDL/HDL y 19 pacientes tenían una relación mayor de 3.5 (mayor riesgo cardiovascular). Encontramos niveles más altos de colesterol total ($t=-2.857$, $p=0.005$) y LDL ($t=-3.062$, $p=0.003$) en mujeres. No encontramos diferencias en cuanto a niveles de HDL y sexo. Tampoco encontramos diferencias en cuanto a relación colesterol total/HDL y LDL/HDL en varones y mujeres.

Estadísticos de grupo

	Sexo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
ColesterolT	1	76	144.9342	44.16525	5.06610
	2	4	208.7500	22.80899	11.40449
HDL	1	69	40.4203	22.24952	2.67853
	2	4	47.5000	26.33755	13.16878
LDL	1	69	84.5797	30.46812	3.66793
	2	4	131.7500	14.08013	7.04006

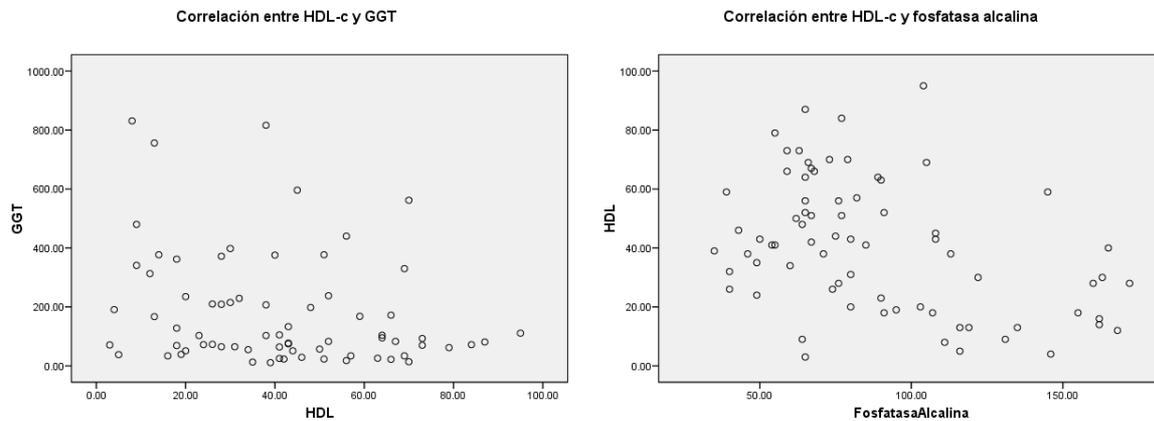
Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
ColesterolT	Se han asumido varianzas iguales	2.056	.156	-2.857	78	.005	-63.81579	22.33452	-108.280	-19.35118
	No se han asumido varianzas iguales			-5.114	4.294	.006	-63.81579	12.47910	-97.54718	-30.08440
HDL	Se han asumido varianzas iguales	.127	.722	-6.14	71	.541	-7.07971	11.53926	-30.08835	15.92893
	No se han asumido varianzas iguales			-5.27	3.253	.632	-7.07971	13.43842	-48.02453	33.86511
LDL	Se han asumido varianzas iguales	2.483	.120	-3.062	71	.003	-47.17029	15.40686	-77.89069	-16.44989
	No se han asumido varianzas iguales			-5.942	4.834	.002	-47.17029	7.93828	-67.78881	-26.55177



No encontramos relación alguna entre niveles de colesterol total, HDL-c o LDL-c y edad, tiempo de consumo o cantidad de alcohol consumido al día. No encontramos asociación entre colesterol y

VCM. Sí encontramos una relación inversa entre HDL y GGT ($\rho=-0.233$, $p=0.047$), fosfatasa alcalina ($\rho=-0.397$, $p<0.001$), GOT ($\rho=-0.322$, $p=0.005$) y relación GOT/GPT ($\rho=-0.354$, $p=0.002$). También encontramos una relación directa entre la relación colesterol total/HDL y los niveles de GOT ($\rho=0.261$, $p=0.026$), fosfatasa alcalina ($\rho=0.348$, $p=0.003$) y GGT ($\rho=0.252$, $p=0.032$). Por otra parte, encontramos relación directa entre la relación LDL-c/HDL-c y GOT ($\rho=0.261$, $p=0.026$), fosfatasa alcalina ($\rho=0.337$, $p=0.004$) y GGT ($\rho=0.242$, $p=0.039$).



Función hepática

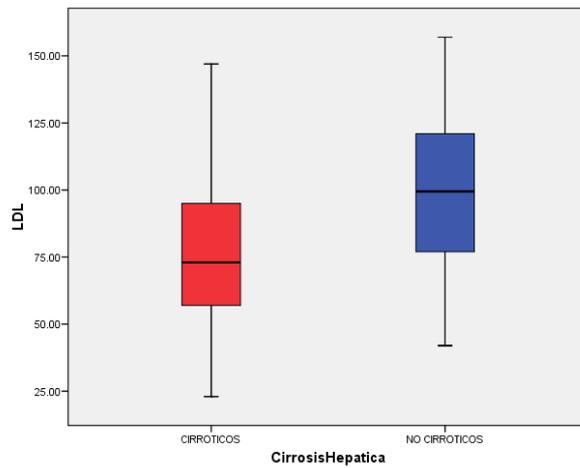
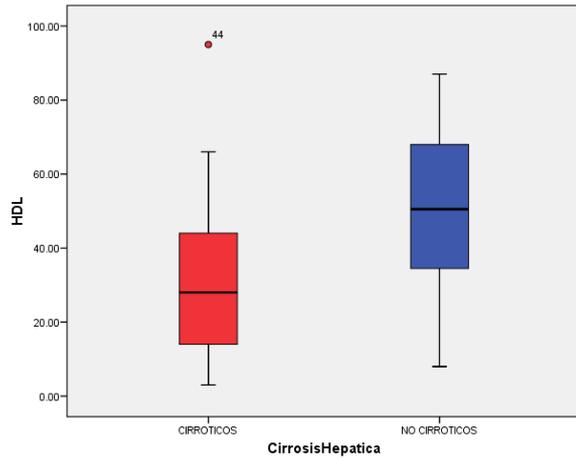
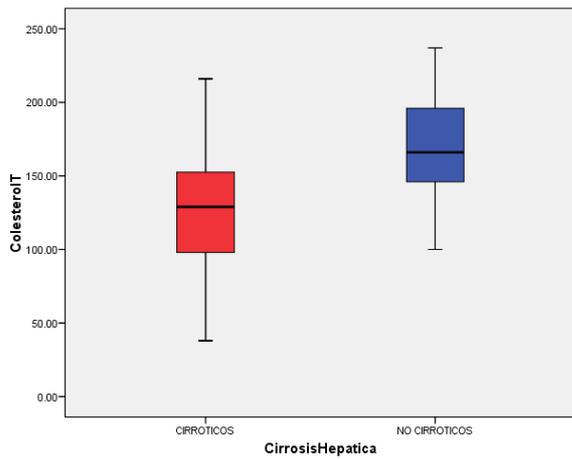
Encontramos menores niveles de colesterol total ($t=-5.065$, $p<0.001$), HDL-c ($t=-3.64$, $p=0.001$) y LDL-c ($t=-3.207$, $p=0.002$) en pacientes cirróticos que en no cirróticos.

Estadísticos de grupo

	CirrosisHepatica	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
ColesterolT	1	39	125.0769	41.90364	6.70995
	2	41	170.0488	37.47663	5.85287
HDL	1	37	32.1351	21.15572	3.47798
	2	36	49.7222	20.12619	3.35436
LDL	1	37	76.1351	31.51293	5.18069
	2	36	98.5000	27.90545	4.65091

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
ColesterolT	Se han asumido varianzas iguales	.483	.489	-5.065	78	.000	-44.97186	8.87887	-62.64833	-27.29539
	No se han asumido varianzas iguales			-5.051	76.017	.000	-44.97186	8.90390	-62.70545	-27.23826
HDL	Se han asumido varianzas iguales	.043	.836	-3.637	71	.001	-17.58709	4.83533	-27.22847	-7.94570
	No se han asumido varianzas iguales			-3.640	70.965	.001	-17.58709	4.83199	-27.22188	-7.95230
LDL	Se han asumido varianzas iguales	.409	.524	-3.207	71	.002	-22.36486	6.97379	-36.27020	-8.45953
	No se han asumido varianzas iguales			-3.212	70.386	.002	-22.36486	6.96208	-36.24895	-8.48078



A pesar de los niveles más bajos de colesterol en pacientes cirróticos, encontramos índices aterogénicos más altos en pacientes cirróticos que en no cirróticos: relación colesterol total/HDL ($t=2.031$, $p=0.048$) y relación LDL/HDL ($t=2.205$, $p=0.032$). Al excluir pacientes con cirrosis, no encontramos relación alguna entre esteatosis y cifras de colesterol total, HDL-c o LDL-c.

Estadísticos de grupo

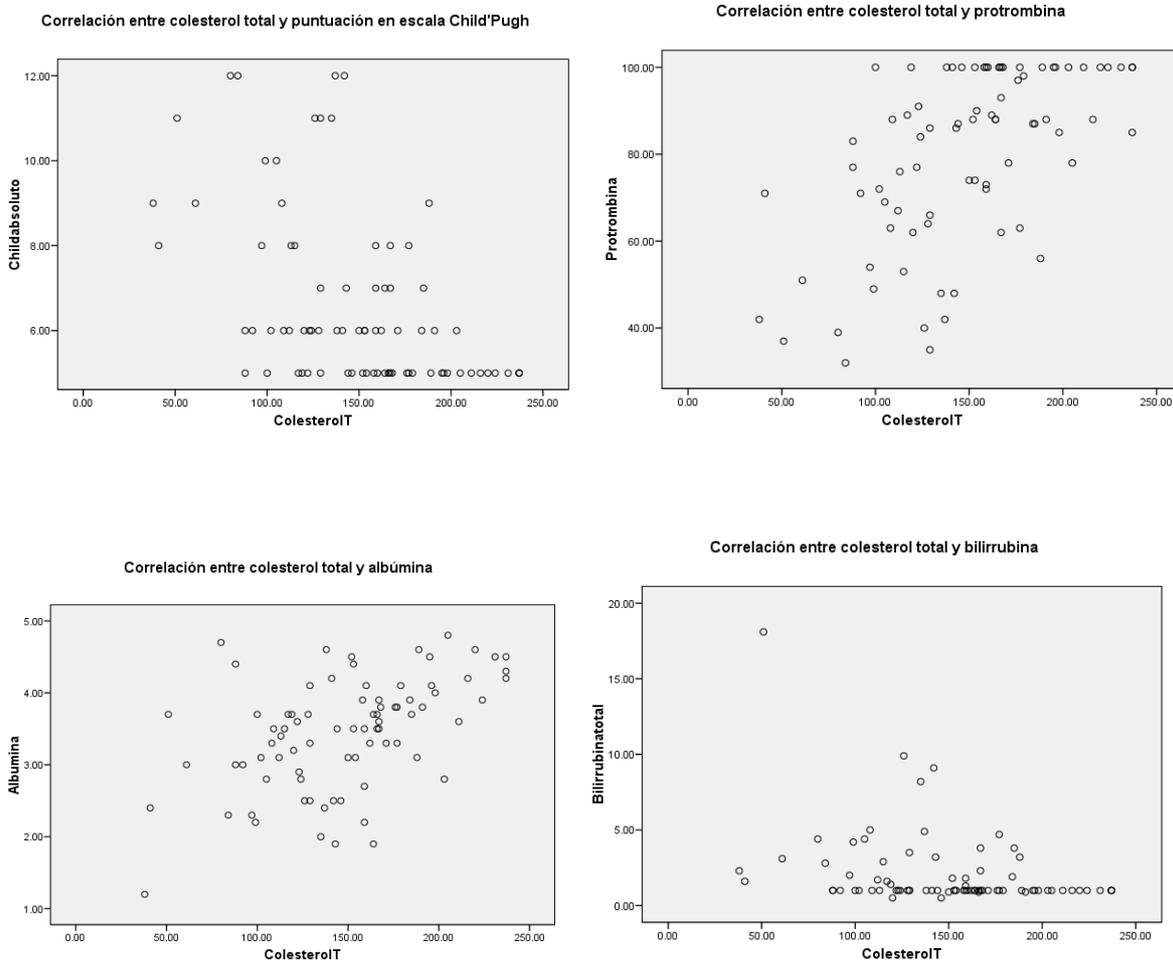
	CirrosiHepatica	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
CoIHDHL	1	37	6.2922	5.88291	.96714
	2	36	4.1678	2.39280	.39880
LDLHDL	1	37	4.0954	3.99175	.65624
	2	36	2.5155	1.72754	.28792

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
CoIHDHL	Se han asumido varianzas iguales	8.494	.005	2.011	71	.048	2.12438	1.05660	.01758	4.23117
	No se han asumido varianzas iguales			2.031	47.860	.048	2.12438	1.04614	.02081	4.22794
LDLHDL	Se han asumido varianzas iguales	12.415	.001	2.184	71	.032	1.57997	.72347	.13741	3.02253
	No se han asumido varianzas iguales			2.205	49.314	.032	1.57997	.71662	.14009	3.01984

Encontramos una relación inversa entre colesterol total y puntuación en la escala Child-Pugh ($\rho = -0.517$, $p < 0.001$) y bilirrubina total ($\rho = -0.347$, $p = 0.002$), así como una relación directa entre colesterol total y actividad de protrombina ($\rho = 0.579$, $p < 0.001$) y albúmina ($\rho = 0.492$, $p < 0.001$). También hubo una relación inversa entre HDL-c y puntuación en la escala Child-Pugh ($\rho = -0.554$, $p < 0.001$) y bilirrubina total ($\rho = -0.415$, $p < 0.001$) y una relación directa entre HDL-c y actividad de protrombina ($\rho = 0.510$, $p < 0.001$) y albúmina ($\rho = 0.510$, $p < 0.001$). Al analizar LDL-c encontramos

una relación inversa con puntuación en la escala Child-Pugh ($\rho=-0.258$, $p=0.028$) y una relación directa entre LDL-c y actividad de protrombina ($\rho=0.425$, $p<0.001$) y albúmina ($\rho=0.295$, $p=0.011$).



Al analizar la relación colesterol total/HDL encontramos una relación directa con puntuación en la escala Child-Pugh ($\rho=0.382$, $p=0.001$) y bilirrubina total ($\rho=0.308$, $p=0.008$), así como una relación inversa con actividad de protrombina ($\rho=-0.265$, $p=0.024$) y albúmina ($\rho=-0.33$, $p=0.004$). En cuanto a la relación LDL/HDL, ésta estaba relacionada de forma directa con la puntuación en la escala Child-Pugh ($\rho=0.393$, $p=0.001$) y con bilirrubina ($\rho=0.322$, $p=0.005$) y de manera inversa con la protrombina ($\rho=-0.247$, $p=0.035$) y albúmina ($\rho=-0.318$, $p=0.006$).

Composición corporal

No encontramos relación alguna entre niveles de colesterol total, HDL-c, LDL-c, relación colesterol total/HDL y relación LDL-c/HDL-c y perímetro braquial, pliegue tricipital, pliegue abdominal o fuerza de prensión. Excluyendo a los pacientes con ascitis, tampoco hubo relación con el índice de masa corporal o la circunferencia abdominal. Al estudiar los parámetros de composición corporal medidos mediante absorciometría, sólo encontramos asociación entre HDL-c y masa magra en brazo derecho ($\rho=0.286$, $p=0.033$). Tampoco encontramos relación con la valoración nutricional subjetiva.

Respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica

Encontramos una relación inversa entre colesterol total y PCR ($\rho=-0.285$, $p=0.011$) e IL-6 ($\rho=-0.365$, $p=0.003$). También encontramos una relación inversa entre HDL-c e IL-6 ($\rho=-0.365$, $p=0.004$). Encontramos una relación directa entre IL-4 y los índices LDLc/HDLc ($\rho=0.285$, $p=0.025$) y colesterol total/HDL ($\rho=0.277$, $p=0.029$). Si bien no encontramos diferencias en los niveles de IL-4 en pacientes con una relación colesterol total/HDL-c por encima de 5, en pacientes con una relación LDL/HDL por encima de 3.5 encontramos niveles más altos de IL-4 ($Z=-2.24$, $p=0.025$). No encontramos relación alguna entre MDA y colesterol.

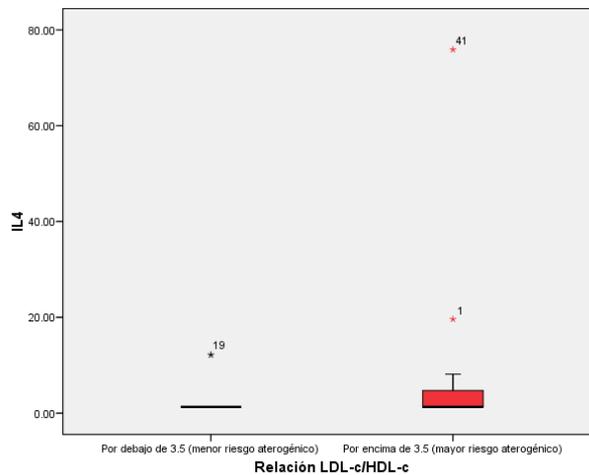
Rangos

	LDLHDLmasde3.5	N	Rango promedio	Suma de rangos
IL4	1.00	50	30.03	1501.50
	2.00	12	37.63	451.50
	Total	62		

Estadísticos de contraste^a

	IL4
U de Mann-Whitney	226.500
W de Wilcoxon	1501.500
Z	-2.248
Sig. asintót. (bilateral)	.025

a. Variable de agrupación: LDLHDLmasde3.5



Enfermedad cardiovascular en pacientes alcohólicos y niveles de colesterol total, HDL y LDL

- A. Colesterol e hipertensión arterial. No encontramos relación significativa entre hipertensión arterial y colesterol total, HDL-c y LDL-c.
- B. Colesterol y diabetes mellitus. No encontramos relación significativa entre diabetes mellitus y colesterol total, HDL-c y LDL-c.
- C. Colesterol y síndrome metabólico. No encontramos relación significativa entre síndrome metabólico y colesterol total, HDL-c y LDL-c.
- D. Colesterol y fibrilación auricular. No encontramos relación significativa entre fibrilación auricular y colesterol total, HDL-c y LDL-c.

E. Colesterol e hipertrofia ventricular izquierda. No encontramos relación significativa entre hipertrofia ventricular izquierda y colesterol total, HDL-c y LDL-c.

F. Colesterol y miocardiopatía dilatada. No encontramos relación significativa entre miocardiopatía dilatada y colesterol total, HDL-c y LDL-c.

10. Triglicéridos

Sexo, edad y consumo de alcohol

Medimos niveles de triglicéridos en 80 pacientes obteniendo una media de 104.26 ± 50.35 mg/dl. No encontramos asociación entre niveles de triglicéridos y sexo, edad, tiempo de consumo, gramos de alcohol consumidos al día, GGT o VCM. Sí encontramos una relación inversa entre triglicéridos y la relación GOT/GPT ($\rho = -0.312$, $p = 0.005$).

Función hepática

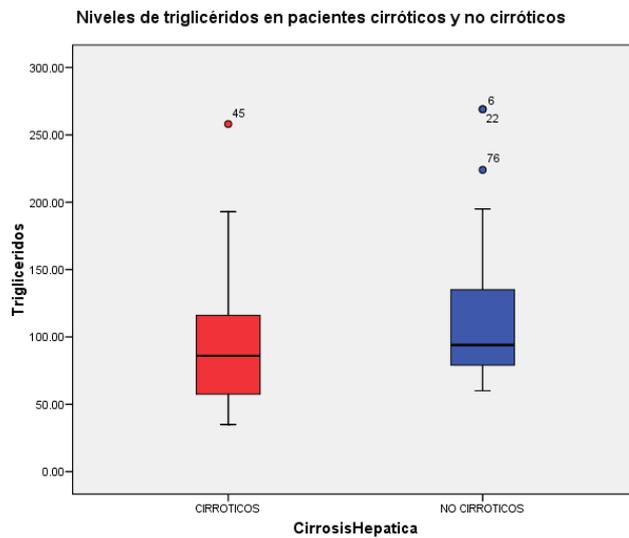
Encontramos niveles menores de triglicéridos en pacientes cirróticos que en no cirróticos ($t = -2.068$, $p = 0.042$). Al excluir pacientes cirróticos, no encontramos diferencias significativas en cuanto a niveles de triglicéridos en pacientes con y sin esteatosis hepática.

Estadísticos de grupo

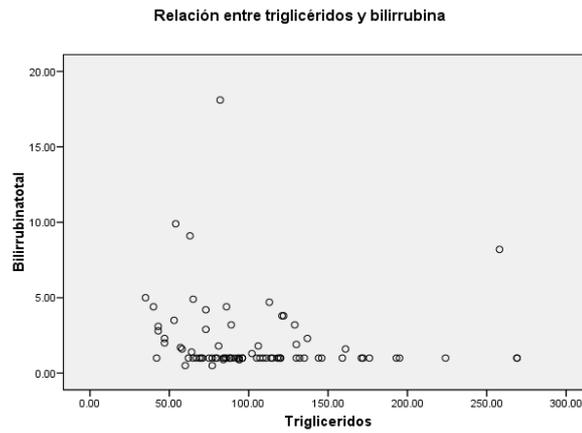
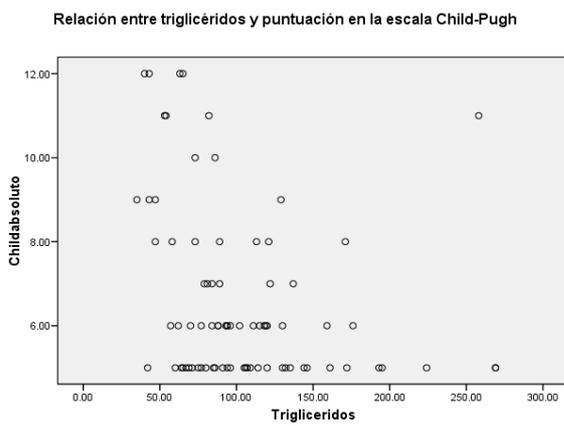
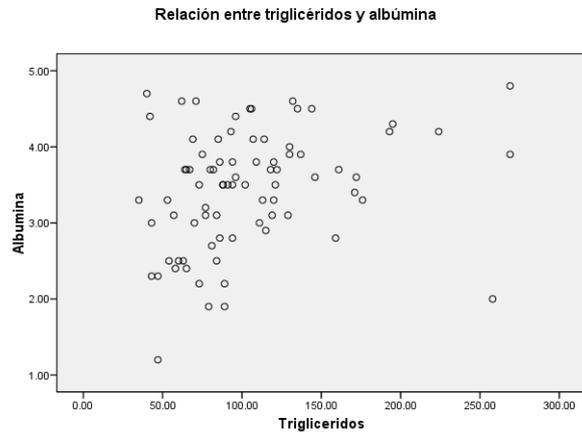
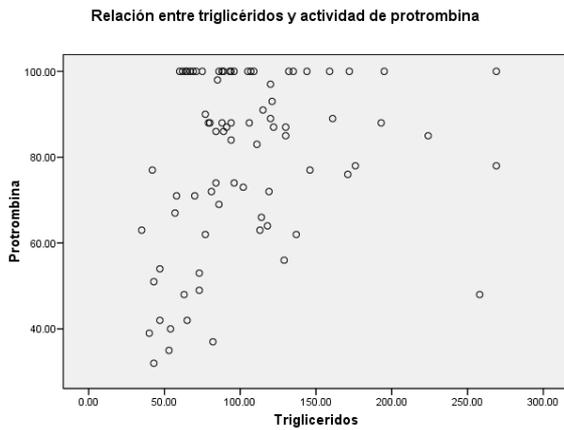
	CirrosiHepatica	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Trigliceridos	1	39	92.5641	45.72043	7.32113
	2	41	115.3902	52.54849	8.20670

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Triglicéridos	Se han asumido varianzas iguales	.720	.399	-2.068	78	.042	-22.82614	11.03625	-44.79762	-.85466
	No se han asumido varianzas iguales			-2.076	77.400	.041	-22.82614	10.99767	-44.72350	-.92878



Encontramos una relación directa entre triglicéridos y actividad de protrombina ($p=0.294$, $p=0.008$) y albúmina ($p=0.325$, $p=0.003$), así como una relación inversa entre triglicéridos y bilirrubina total ($p=-0.25$, $p=0.025$) y puntuación en la escala Child-Pugh ($p=-0.352$, $p=0.001$).



Composición corporal

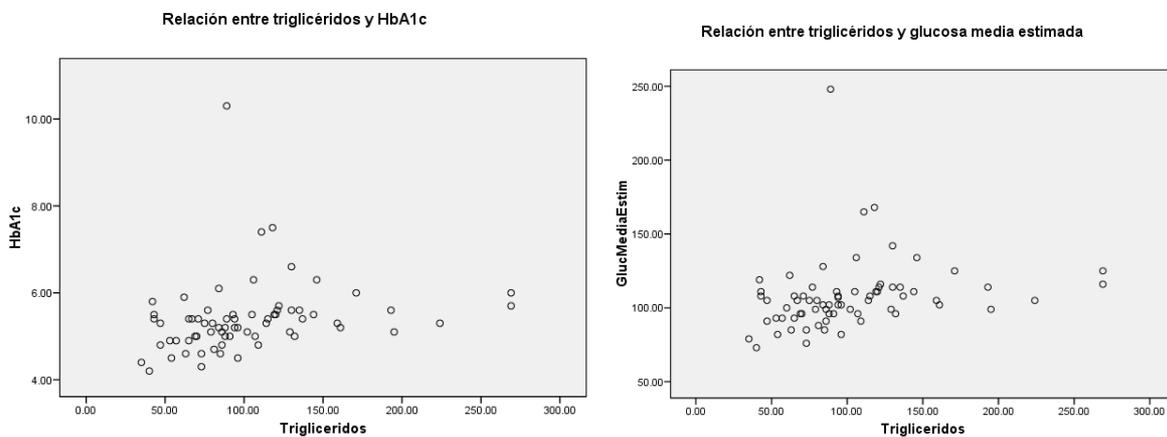
No encontramos relación alguna entre niveles de triglicéridos y perímetro braquial, pliegue tricípital, pliegue abdominal o fuerza de prensión. Al excluir pacientes con ascitis tampoco encontramos asociación con circunferencia abdominal o índice de masa corporal. Tampoco encontramos asociación entre triglicéridos y los parámetros de composición corporal medidos mediante absorciometría. No encontramos asociación con la valoración nutricional subjetiva.

Respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica

Encontramos una relación inversa entre triglicéridos e IL-6 ($\rho=-0.243$, $p=0.049$). No encontramos asociación con ferritina, PCR, MDA, IL-4, IL-10, IFN-gamma o TNF- α .

Enfermedad cardiovascular en pacientes alcohólicos y niveles de triglicéridos

- A. Triglicéridos e hipertensión arterial. No encontramos asociación entre triglicéridos e hipertensión arterial.
- B. Triglicéridos y diabetes mellitus. No encontramos diferencias en los niveles de triglicéridos en pacientes diabéticos y los no diabéticos. Encontramos una relación directa entre niveles de triglicéridos y hemoglobina glicosilada ($\rho=0.433$, $p<0.001$) y glucosa media estimada ($\rho=0.438$, $p<0.001$).



- C. Triglicéridos y síndrome metabólico. La hipertrigliceridemia forma parte de la definición de síndrome metabólico. Encontramos niveles mayores de triglicéridos en pacientes con síndrome metabólico ($t=2.55$, $p=0.02$).

Estadísticos de grupo

	SdMetReal	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Triglicéridos	1	15	136.6667	60.36871	15.58713
	2	52	94.3654	40.99308	5.68472

Prueba de muestras independientes

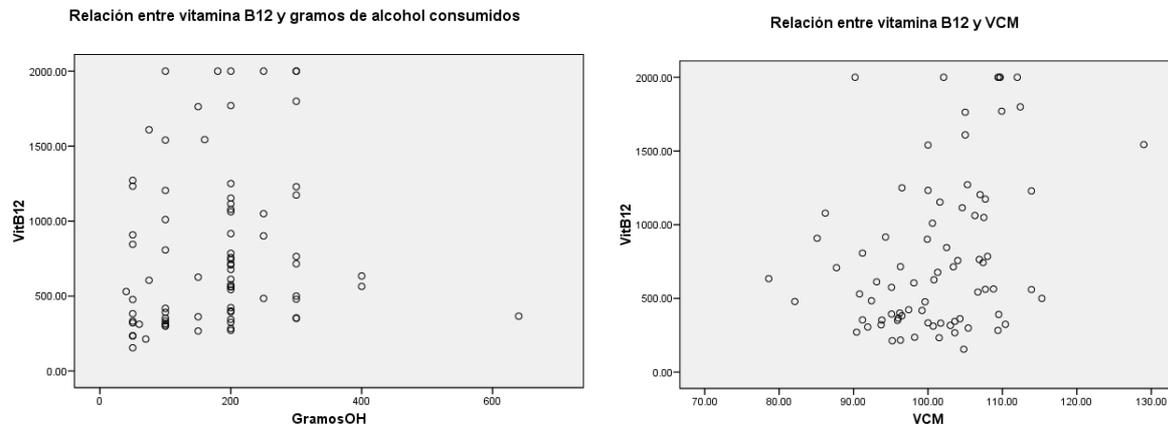
	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	Prueba T para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Triglicéridos	Se han asumido varianzas iguales	4.267	.043	3.147	65	.002	42.30128	13.44172	15.45631	69.14625
	No se han asumido varianzas iguales			2.550	17.885	.020	42.30128	16.59141	7.42798	77.17459

- D. Triglicéridos y fibrilación auricular. No encontramos diferencias en los niveles de triglicéridos en pacientes con y sin fibrilación auricular.
- E. Triglicéridos e hipertrofia ventricular izquierda. No encontramos diferencias en los niveles de triglicéridos en pacientes con y sin hipertrofia ventricular izquierda.
- F. Triglicéridos y miocardiopatía dilatada. No encontramos diferencias en los niveles de triglicéridos en pacientes con y sin miocardiopatía dilatada.

11. Vitamina B12

Sexo, edad y consumo de alcohol

Medimos niveles de vitamina B12 en 79 pacientes con una media de 794.95 ± 535.58 pg/ml. No encontramos diferencias en niveles de vitamina B12 en varones y mujeres. Tampoco encontramos correlación entre vitamina B12 y edad, tiempo de consumo de alcohol y GGT. Sí encontramos una correlación directa entre vitamina B12 y gramos de alcohol consumidos ($\rho=0.254$, $p=0.025$), VCM ($\rho=0.299$, $p=0.007$) y relación GOT/GPT ($\rho=0.269$, $p=0.017$).



Función hepática

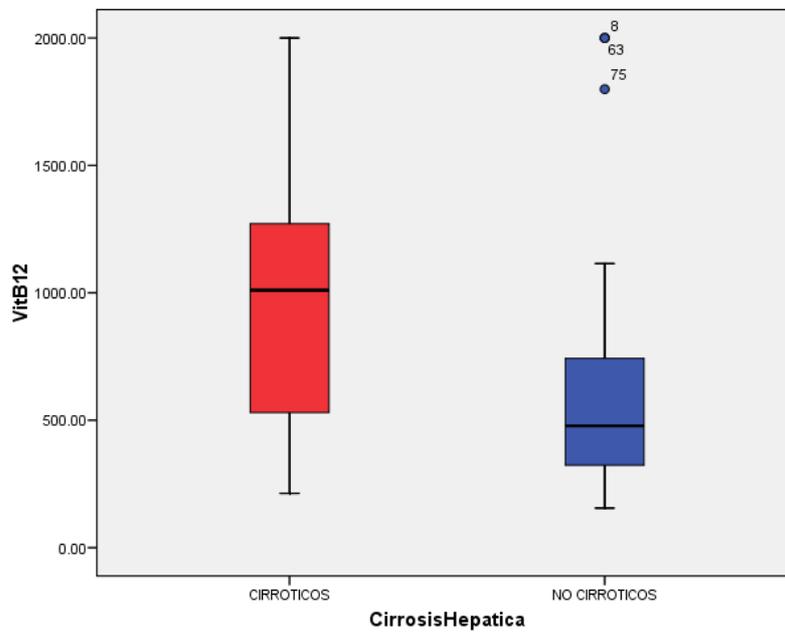
Encontramos niveles mayores de vitamina B12 en pacientes cirróticos que en no cirróticos ($t=3.582$, $p=0.001$). Al excluir a pacientes cirróticos, no encontramos diferencias en los niveles de vitamina B12 en pacientes con y sin esteatosis hepática.

Estadísticos de grupo

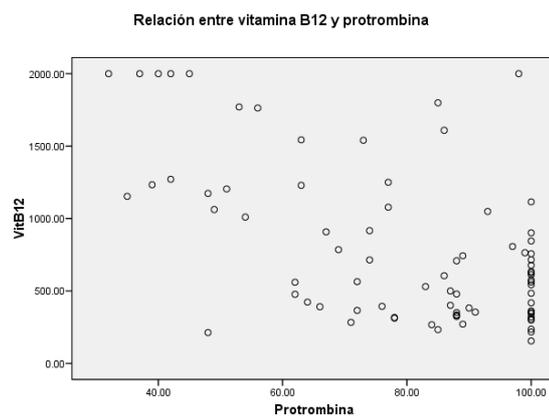
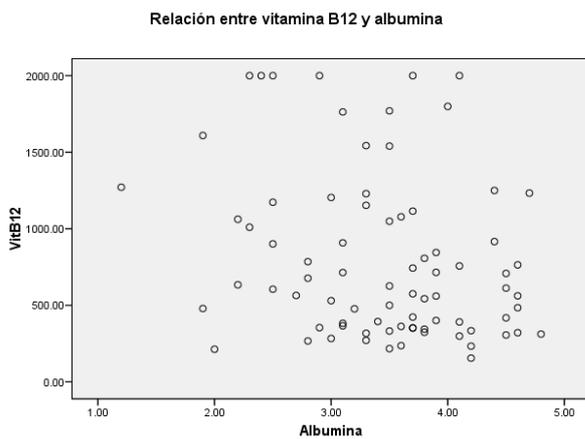
	CirrosisHepatica	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
VitB12	1	37	1012.0000	556.91072	91.55556
	2	42	603.7476	439.81379	67.86474

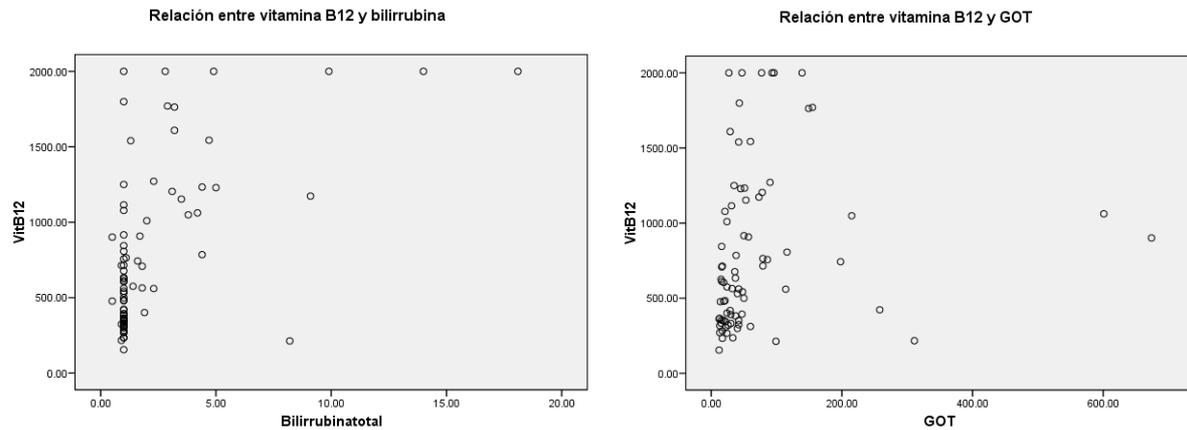
Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
VitB12	Se han asumido varianzas iguales	5.601	.020	3.636	77	.000	408.25238	112.28375	184.66687	631.83789
	No se han asumido varianzas iguales			3.582	68.318	.001	408.25238	113.96510	180.85776	635.64701



Encontramos una relación directa entre vitamina B12 y puntuación en la escala Child-Pugh ($\rho=0.425$, $p<0.001$), GOT ($\rho=0.456$, $p<0.001$), GPT ($\rho=0.297$, $p=0.008$), fosfatasa alcalina ($\rho=0.25$, $p=0.026$) y bilirrubina total ($\rho=0.58$, $p<0.001$), así como una relación inversa con actividad de protrombina ($\rho=-0.458$, $p<0.001$) y albúmina ($\rho=-0.233$, $p=0.039$).



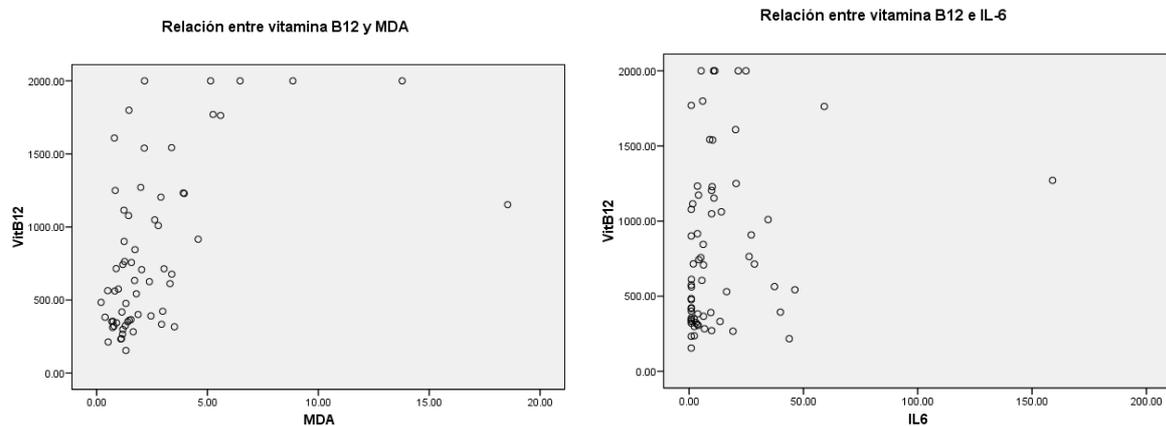


Composición corporal

No encontramos relación entre vitamina B12 y perímetro braquial, pliegue tricipital, pliegue abdominal o fuerza de prensión. Al excluir pacientes con ascitis, tampoco encontramos asociación con circunferencia abdominal o índice de masa corporal. No encontramos asociación entre vitamina B12 y los parámetros de composición corporal medidos mediante absorciometría. No encontramos asociación con la valoración nutricional subjetiva.

Reacción inflamatoria y peroxidación lipídica

Encontramos una relación directa entre vitamina B12 y MDA ($p=0.545$, $p<0.001$) e IL-6 ($p=0.342$, $p=0.005$). No encontramos asociación con ferritina, PCR, IL-4, IL-10, TNF- α o IFN-gamma.



Enfermedad cardiovascular en pacientes alcohólicos y niveles de vitamina B12

- A. Vitamina B12 e hipertensión arterial. No encontramos asociación entre vitamina B12 y la presencia de hipertensión arterial.
- B. Vitamina B12 y diabetes mellitus. No encontramos asociación entre vitamina B12 y diabetes.
- C. Vitamina B12 y síndrome metabólico. No encontramos asociación entre vitamina B12 y síndrome metabólico.
- D. Vitamina B12 y fibrilación auricular. Encontramos niveles más bajos de vitamina B12 en pacientes sin fibrilación auricular ($t=-3.57$, $p=0.001$).

Estadísticos de grupo

	FibAuricular	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
VitB12	1	12	480.1667	262.46137	75.76607
	2	65	841.6215	539.41229	66.90586

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	Prueba T para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
VitB12	Se han asumido varianzas iguales	9.177	.003	-2.263	75	.027	-361.45487	159.71262	-679.619	-43.29103
				No se han asumido varianzas iguales	-3.576	31.547	.001	-361.45487	101.07864	-567.461

Al realizar una regresión logística para ver qué variable (entre edad, vitamina B12, hipertensión arterial y diabetes) guarda relación independiente con la fibrilación auricular, sólo se selecciona la edad.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	
Paso 1	Edad	-.092	.034	7.324	1	.007	.912
	Constante	7.481	2.268	10.878	1	.001	1773.525

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Edad.

Variables que no están en la ecuación

	Puntuación	gl	Sig.	
Paso 1	VitB12	3.660	1	.056
	HTA	.448	1	.503
	DiabetesMellitus	2.921	1	.087
Estadísticos globales	7.796	3	.050	

E. Vitamina B12 e hipertrofia ventricular izquierda. No encontramos relación alguna entre vitamina B12 e hipertrofia ventricular izquierda.

F. Vitamina B12 y miocardiopatía dilatada. No encontramos relación alguna entre vitamina B12 y miocardiopatía dilatada.

12. Ácido úrico

Sexo, edad y consumo de alcohol

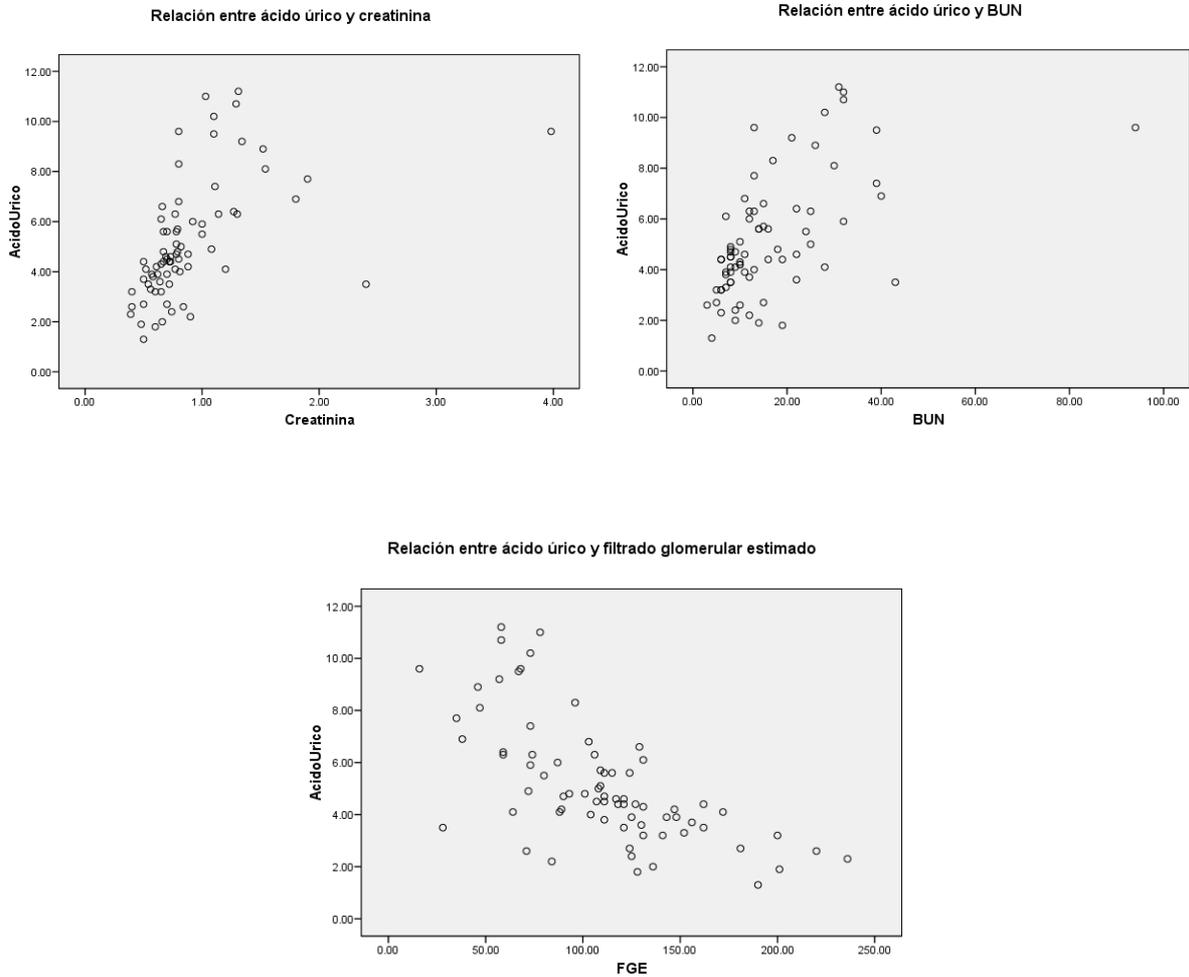
Se midieron niveles de ácido úrico en 74 pacientes con una media de 5.17 ± 2.35 mg/dl. Se encontró una correlación directa entre niveles de ácido úrico y edad ($\rho=0.257$, $p=0.027$) y una relación inversa con GGT ($\rho=-0.276$, $p=0.017$). No encontramos asociación con tiempo de consumo, gramos de alcohol consumidos al día, VCM o relación GOT/GPT.

Función hepática

No encontramos diferencias en cuanto a niveles de ácido úrico en pacientes con y sin cirrosis y en pacientes con y sin esteatosis hepática. Encontramos una correlación inversa entre ácido úrico y niveles de GOT ($\rho=-0.264$, $p=0.023$) y GPT ($\rho=-0.28$, $p=0.016$). No encontramos correlación entre ácido úrico y puntuación en la escala Child-Pugh, protrombina, albúmina, bilirrubina o fosfatasa alcalina.

Función renal

Encontramos una asociación directa de los niveles de ácido úrico con BUN ($\rho=0.601$, $p<0.001$) y creatinina ($\rho=0.691$, $p<0.001$), así como una relación inversa con el filtrado glomerular estimado ($\rho=-0.694$, $p<0.001$).



Composición corporal

No encontramos asociación de ácido úrico con perímetro braquial, pliegue tricipital, pliegue abdominal o fuerza de prensión. Al excluir pacientes con ascitis, encontramos una relación directa entre ácido úrico y circunferencia abdominal ($p=0.402$, $p=0.015$). Encontramos una asociación directa de los niveles de ácido úrico con la masa grasa en tronco ($p=0.263$, $p=0.048$) y la masa grasa en pierna derecha ($p=0.273$, $p=0.04$). No encontramos asociación con la valoración nutricional subjetiva.

Reacción inflamatoria y peroxidación lipídica

No encontramos asociación entre los niveles de ácido úrico y ferritina, PCR, MDA, IL-6, IL-10, IL-4, INF-gamma o TNF- α .

Enfermedad cardiovascular en pacientes alcohólicos y niveles de ácido úrico

A. Ácido úrico e hipertensión arterial. Encontramos niveles de ácido úrico más altos en pacientes hipertensos que en no hipertensos ($t=2.179$, $p=0.034$).

Estadísticos de grupo

	HTA	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
AcidoUrico	1	32	5.8750	2.84696	.50328
	2	42	4.6310	1.74670	.26952

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
AcidoUrico	Se han asumido varianzas iguales	13.063	.001	2.319	72	.023	1.24405	.53647	.17461	2.31348
	No se han asumido varianzas iguales			2.179	48.326	.034	1.24405	.57090	.09637	2.39172

Al realizar una regresión logística para determinar qué variable (entre edad, creatinina, cirrosis hepática, diabetes mellitus y ácido úrico) guarda relación de forma independiente con hipertensión arterial, se selecciona en primer lugar la edad seguido de diabetes.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 _a	Edad	-.079	.027	8.756	1	.003	.924
	Constante	5.068	1.651	9.418	1	.002	158.846
Paso 2 _b	Edad	-.072	.027	6.961	1	.008	.931
	DiabetesMellitus	2.125	1.116	3.626	1	.057	8.377
	Constante	.545	2.823	.037	1	.847	1.724

- a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Edad.
 b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: DiabetesMellitus.

Variables que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Creatinina	2.016	1	.156
		AcidoUrico	2.127	1	.145
		CirrosisHepatica	1.278	1	.258
		DiabetesMellitus	4.717	1	.030
	Estadísticos globales		6.023	4	.197
Paso 2	Variables	Creatinina	.194	1	.660
		AcidoUrico	.826	1	.363
		CirrosisHepatica	.598	1	.440
	Estadísticos globales		1.280	3	.734

B. Ácido úrico y diabetes mellitus. Encontramos niveles de ácido úrico más altos en pacientes diabéticos que en no diabéticos ($t=2.512$, $p=0.014$).

Estadísticos de grupo

	DiabetesMellitus	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
AcidoUrico	1	8	7.0750	2.17239	.76806
	2	66	4.9379	2.28317	.28104

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
AcidoUrico	Se han asumido varianzas iguales	.090	.765	2.512	72	.014	2.13712	.85080	.44108	3.83316
	No se han asumido varianzas iguales			2.613	8.983	.028	2.13712	.81786	.28645	3.98779

Al realizar una regresión logística para determinar qué variable (entre edad, creatinina, hipertensión arterial, cirrosis hepática y ácido úrico) guarda relación de forma independiente con diabetes mellitus, se selecciona en primer lugar la creatinina seguida de hipertensión arterial.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Creatinina	-2.019	.840	5.770	1	.016	.133
	Constante	4.187	.995	17.712	1	.000	65.796
Paso 2 ^b	Creatinina	-1.883	.887	4.502	1	.034	.152
	HTA	2.197	1.155	3.618	1	.057	8.995
	Constante	1.125	1.667	.455	1	.500	3.079

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Creatinina.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: HTA.

Variables que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad	1.270	1	.260
		AcidoUrico	1.127	1	.288
		CirrosisHepatica	.649	1	.421
		HTA	4.801	1	.028
		Estadísticos globales	5.741	4	.219
Paso 2	Variables	Edad	.337	1	.562
		AcidoUrico	.100	1	.752
		CirrosisHepatica	.430	1	.512
		Estadísticos globales	.961	3	.811

C. Ácido úrico y síndrome metabólico. Se encontraron niveles más altos de ácido úrico en pacientes con síndrome metabólico que en aquellos sin él ($t=2.498$, $p=0.053$).

Estadísticos de grupo

	SdMetReal	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
AcidoUrico	1	13	6.3692	2.59916	.72088
	2	49	4.7531	1.92019	.27431

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
AcidoUrico	Se han asumido varianzas iguales	3.778	.057	2.498	60	.015	1.61617	.64700	.32198	2.91036
	No se han asumido varianzas iguales			2.095	15.645	.053	1.61617	.77131	-.02195	3.25429

En una regresión logística para ver qué variable se relaciona de forma independiente con el síndrome metabólico (incluyendo como variables edad, creatinina, cirrosis hepática y ácido úrico), sólo se selecciona la creatinina.

Variabes en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1	Creatinina	-1.513	.758	3.986	1	.046	.220
	Constante	2.730	.771	12.539	1	.000	15.336

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Creatinina.

Variabes que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad	3.281	1	.070
		AcidoUrico	1.764	1	.184
		CirrosisHepatica	.000	1	.983
	Estadísticos globales		4.298	3	.231

D. Ácido úrico y fibrilación auricular. Se encontraron niveles más altos de ácido úrico en pacientes con fibrilación auricular ($t=2.284$, $p=0.025$).

Estadísticos de grupo

FibAuricular	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
AcidoUrico 1	13	6.5077	2.71307	.75247
2	60	4.9017	2.20427	.28457

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	Prueba T para la igualdad de medias								
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
AcidoUrico	Se han asumido varianzas iguales	1.441	.234	2.284	71	.025	1.60603	.70307	.20414	3.00791
	No se han asumido varianzas iguales			1.996	15.613	.064	1.60603	.80448	-.10284	3.31490

Al realizar una regresión logística incluyendo las variables edad, creatinina, cirrosis hepática, hipertensión arterial, diabetes y ácido úrico; se selecciona el ácido úrico como variable que influye de manera independiente sobre la fibrilación auricular.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 AcidoUrico	-.267	.125	4.571	1	.033	.766
Constante	3.038	.822	13.655	1	.000	20.861

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: AcidoUrico.

Variables que no están en la ecuación

	Puntuación	gl	Sig.	
Paso 1 Variables	Edad	2.826	1	.093
	DiabetesMellitus	3.578	1	.059
	Creatinina	1.577	1	.209
	CirrosisHepatica	3.511	1	.061
	HTA	.054	1	.817
Estadísticos globales		9.267	5	.099

E. Ácido úrico e hipertrofia ventricular izquierda. Encontramos niveles más altos de ácido úrico en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda ($t=2.723$, $p=0.008$).

Estadísticos de grupo

	HVI	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
AcidoUrico	1	8	7.3125	2.97294	1.05109
	2	56	4.9786	2.16146	.28884

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior		Superior
AcidoUrico	Se han asumido varianzas iguales	3.422	.069	2.723	62	.008	2.33393	.85710	.62062	4.04724
	No se han asumido varianzas iguales			2.141	8.091	.064	2.33393	1.09006	-.17482	4.84268

Al realizar una regresión logística para ver qué variables (entre edad, ácido úrico, hipertensión arterial, creatinina) se relacionan de manera independiente con la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, sólo se selecciona el ácido úrico.

VARIABLES EN LA ECUACIÓN

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1	AcidoUrico	-.364	.151	5.768	1	.016	.695
	Constante	4.147	1.104	14.106	1	.000	63.219

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: AcidoUrico.

VARIABLES QUE NO ESTÁN EN LA ECUACIÓN

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad	.622	1	.430
		HTA	1.763	1	.184
		DiabetesMellitus	.127	1	.722
		Creatinina	.266	1	.606
	Estadísticos globales		2.681	4	.613

F. Ácido úrico y miocardiopatía dilatada. Se encontraron niveles mayores de ácido úrico en pacientes con miocardiopatía dilatada ($t=2.544$, $p=0.013$).

Estadísticos de grupo

Miocardiopatía Dilatada		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
AcidoUrico	1.00	4	7.9750	2.96353	1.48176
	2.00	69	4.9899	2.24631	.27042

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
AcidoUrico	Se han asumido varianzas iguales	.230	.633	2.544	71	.013	2.98514	1.17319	.64587	5.32441
	No se han asumido varianzas iguales			1.982	3.203	.136	2.98514	1.50624	-1.64100	7.61129

Al realizar una regresión logística para ver qué variables (entre edad, creatinina, hipertensión arterial, diabetes, cirrosis hepática y ácido úrico) guardan relación de manera independiente con miocardiopatía dilatada, se selecciona en primer lugar diabetes y en segundo lugar ácido úrico.

Variabes en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	DiabetesMellitus	2.351	1.087	4.676	1	.031	10.500
	Constante	-1.253	1.784	.493	1	.483	.286
Paso 2 ^b	DiabetesMellitus	1.804	1.137	2.516	1	.113	6.075
	AcidoUrico	-.414	.231	3.206	1	.073	.661
	Constante	2.397	2.669	.807	1	.369	10.994
Paso 3 ^b	AcidoUrico	-.446	.206	4.693	1	.030	.640
	Constante	5.705	1.667	11.704	1	.001	300.281

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: DiabetesMellitus.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: AcidoUrico.

Variables que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Edad	2.205	1	.138
		HTA	.371	1	.542
		Creatinina	.889	1	.346
		AcidoUrico	3.858	1	.050
		CirrosisHepatica	.269	1	.604
	Estadísticos globales		5.995	5	.307
Paso 2	Variables	Edad	1.543	1	.214
		HTA	.002	1	.967
		Creatinina	.013	1	.909
		CirrosisHepatica	.440	1	.507
	Estadísticos globales		2.238	4	.692
Paso 3 ^a	Variables	Edad	1.406	1	.236
		DiabetesMellitus	2.925	1	.087
		HTA	.283	1	.594
		Creatinina	.861	1	.353
		CirrosisHepatica	.100	1	.752
	Estadísticos globales		4.634	5	.462

a. Variable(s) eliminada(s) en el paso 3: DiabetesMellitus.

PARTE IV. RELACIÓN DE MARCADORES BIOQUÍMICOS DE RIESGO VASCULAR ENTRE SÍ

1. FGF-23

Encontramos una relación directa entre FGF-23 y vitamina B12 ($\rho=0.459$, $p<0.001$), esclerostina ($\rho=0.509$, $p<0.001$) y α -Klotho ($\rho=0.55$, $p<0.001$). No encontramos relación entre FGF-23 y colesterol LDL, triglicéridos, ácido úrico u homocisteína. Tampoco encontramos relación entre FGF-23 y vitamina D, osteocalcina o PTHi.

Objetivamos una relación inversa entre FGF-23 y colesterol total ($\rho=-0.382$, $p=0.001$) y HDL ($\rho=-0.402$, $p=0.001$). Encontramos menores niveles de FGF-23 en pacientes con niveles más altos de

colesterol total (dividiendo colesterol total en subgrupos de hasta 160 mg/dl, entre 160 y 200 mg/dl y por encima de 200 mg/dl).

Rangos

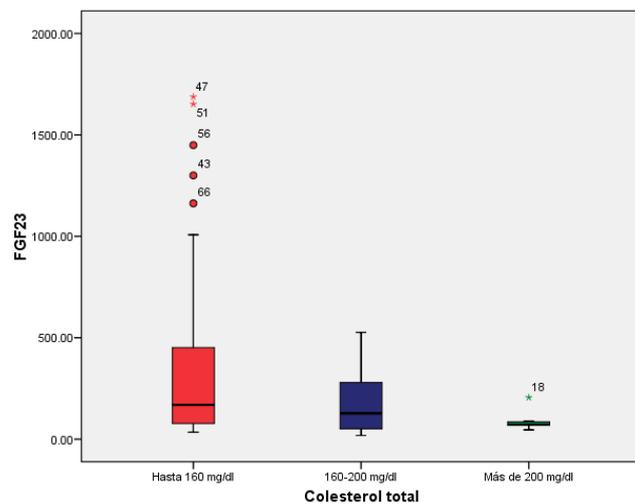
	ColT160200	N	Rango promedio
FGF23	1.00	44	42.16
	2.00	21	33.24
	3.00	9	24.67
	Total	74	

Estadísticos de contraste^{a,b}

	FGF23
Chi-cuadrado	6.095
gl	2
Sig. asintót.	.047

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: ColT160200

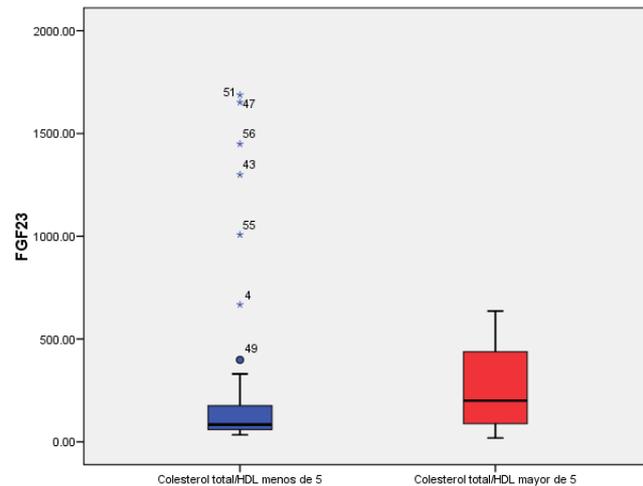


Por otro lado, al estudiar los índices LDL-c/HDL-c y colesterol total/HDL-c, no encontramos diferencias significativas en niveles de FGF-23 en pacientes con y sin un índice LDL-c/HDL-c por encima de 3.5. Encontramos niveles más altos de FGF-23 en pacientes con un índice colesterol total/HDL-c por encima de 5.

Rangos

	ColTHDLmasde5	N	Rango promedio	Suma de rangos
FGF23	1.00	46	31.02	1427.00
	2.00	23	42.96	988.00
	Total	69		

Niveles de FGF-23 en pacientes con un índice colesterol total/HDL-c menor y mayor de 5



Estadísticos de contraste^a

	FGF23
U de Mann-Whitney	346.000
W de Wilcoxon	1427.000
Z	-2.329
Sig. asintót. (bilateral)	.020

a. Variable de agrupación: ColTHDLmasde5

2. α -Klotho

Objetivamos una relación directa de α -Klotho con esclerostina ($\rho = 0.29$, $p = 0.013$), con FGF-23 ($\rho = 0.55$, $p < 0.001$), con vitamina B12 ($\rho = 0.59$, $p < 0.001$) pero encontramos una relación inversa entre α -Klotho y TGF- β 1 ($\rho = -0.545$, $p < 0.001$). No encontramos relación alguna entre α -Klotho y vitamina D, osteocalcina, PTHi, homocisteína o ácido úrico.

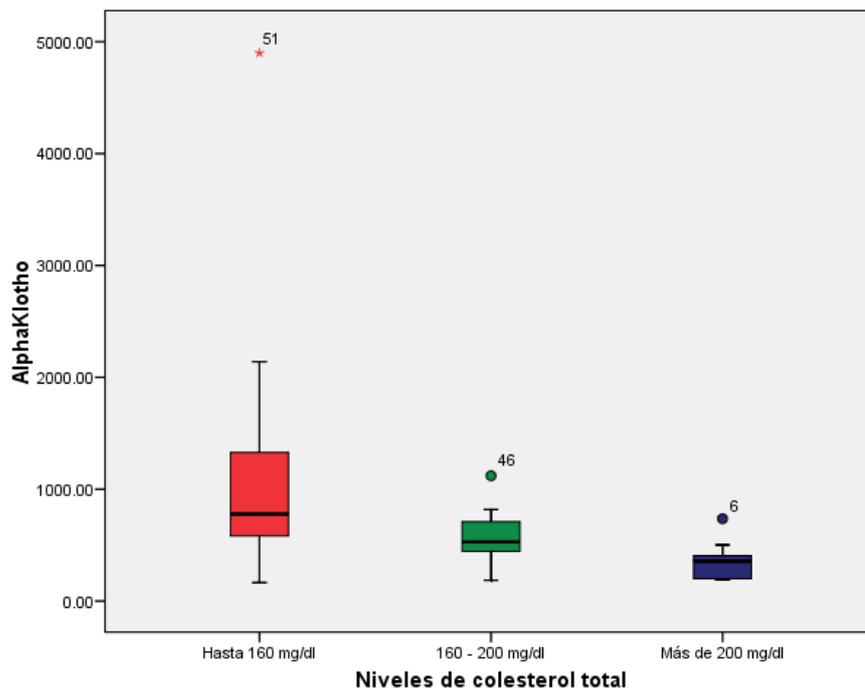
Encontramos una relación inversa entre α -Klotho y colesterol total ($\rho = -0.57$, $p < 0.001$), HDL colesterol ($\rho = -0.44$, $p < 0.001$) y colesterol LDL ($\rho = -0.39$, $p < 0.001$) y triglicéridos ($\rho = -0.43$, $p < 0.001$).

Encontramos mayores niveles de α -Klotho en pacientes con niveles más bajos de colesterol total (dividiendo colesterol total en subgrupos de hasta 160 mg/dl, entre 160 y 200 mg/dl y por encima de 200 mg/dl).

	CoIT160200	N	Rango promedio
AlphaKlotho	1.00	43	47.26
	2.00	21	28.88
	3.00	10	13.65
Total		74	

	AlphaKlotho
Chi-cuadrado	24.523
gl	2
Sig. asintót.	.000

a. Prueba de Kruskal-Wallis
b. Variable de agrupación: CoIT160200



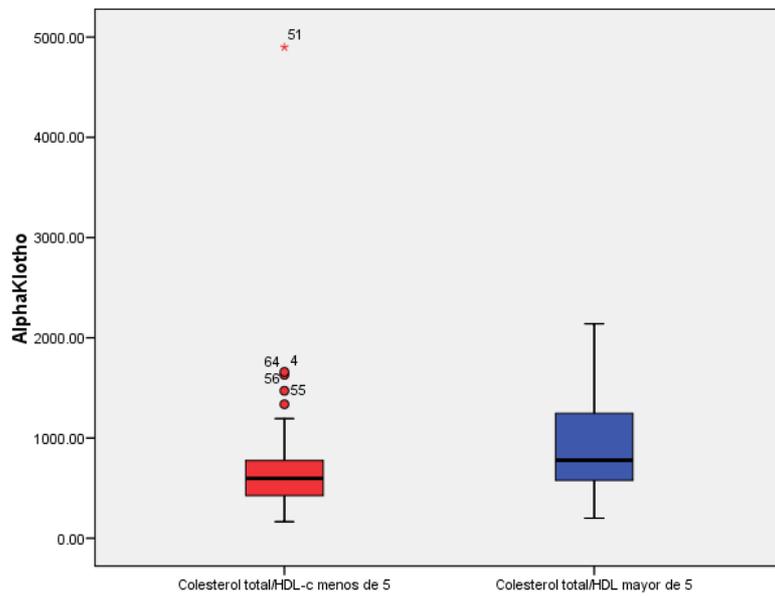
Al estudiar los índices Colesterol total/HDL y LDL/HDL (mayor riesgo cardiovascular con índices mayores) encontramos niveles más altos de α -Klotho en pacientes con índice de colesterol

total/HDL por encima de 5 ($Z=2.131$, $p=0.033$) e índice de LDL-c/HDL-c por encima de 3.5 ($Z=2.463$, $p=0.014$).

	ColTHDLmasde5	N	Rango promedio	Suma de rangos
AlphaKlotho	1.00	47	30.69	1442.50
	2.00	20	41.78	835.50
Total		67		

	AlphaKlotho
U de Mann-Whitney	314.500
W de Wilcoxon	1442.500
Z	-2.131
Sig. asintót. (bilateral)	.033

a. Variable de agrupación: ColTHDLmasde5

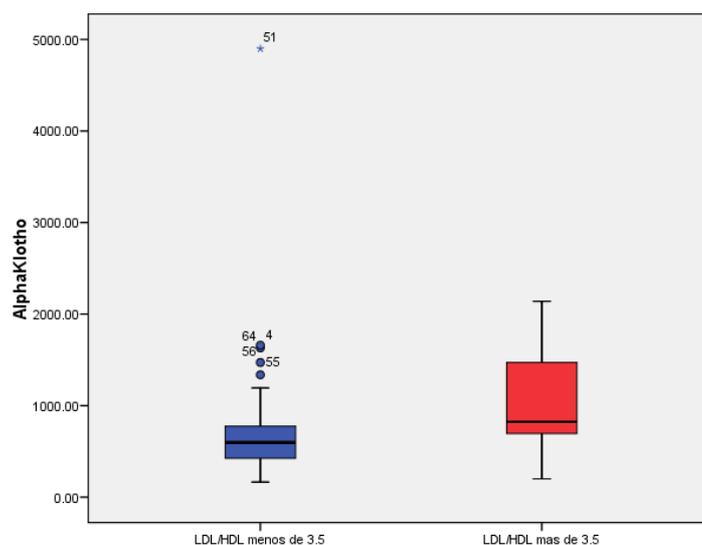


	LDLHDLmasde3.5	N	Rango promedio	Suma de rangos
AlphaKlotho	1.00	51	30.72	1566.50
	2.00	16	44.47	711.50
Total		67		

Estadísticos de contraste^a

	AlphaKlotho
U de Mann-Whitney	240.500
W de Wilcoxon	1566.500
Z	-2.463
Sig. asintót. (bilateral)	.014

a. Variable de agrupación: LDLHDLmasde3.5



También se observó una relación inversa con presión arterial sistólica ($\rho = -0.23$, $p = 0.046$) y diastólica ($\rho = 0.23$, $p = 0.048$). Es decir, α -Klotho guarda relación inversa con algunos factores clásicos de riesgo vascular como presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, colesterol total, LDL colesterol y triglicéridos (Guarda a su vez una relación directa con tres moléculas generalmente asociadas a riesgo vascular (esclerostina, FGF-23 y vitamina B12). No encontramos relación de α -Klotho con homocisteína o ácido úrico.

3. *Esclerostina*

La esclerostina guarda una relación directa significativa con FGF-23 ($\rho=0.51$, $p < 0.001$) vitamina B12 ($\rho= 0.25$, $p= 0.037$), α -Klotho ($\rho=0.29$, $p=0.013$) y con ácido úrico ($\rho=0.31$, $p=0.012$). Encontramos que la esclerostina estaba más elevada en pacientes con FGF23 por encima de la mediana ($t=3.27$, $p= 0.002$).

Estadísticos de grupo

	FGFmed	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Esclerostina	1.00	37	65.4900	45.08374	7.41172
	2.00	33	34.9861	30.63441	5.33277

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Esclerostina	Se han asumido varianzas iguales	.673	.415	3.270	68	.002	30.50394	9.32786	11.89049	49.11739
	No se han asumido varianzas iguales			3.341	63.712	.001	30.50394	9.13083	12.26143	48.74645

También objetivamos una relación directa entre esclerostina e IL-6 ($\rho=0.40$, $p=0.001$) y con IL-10 ($\rho=0.37$, $p=0.002$). Por otra parte, encontramos una relación inversa significativa entre esclerostina y TGF- β 1 ($\rho=-0.447$, $p < 0.001$). No encontramos relación entre esclerostina y colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, homocisteína, osteocalcina, vitamina D o PTHi. Tampoco observamos relación entre esclerostina y presión arterial sistólica y diastólica.

4. TGF- β

TGF- β 1 guarda relación inversa significativa con FGF-23 ($\rho=-0.378$, $p=0.002$), esclerostina ($\rho=-0.447$, $p < 0.001$), α -Klotho ($\rho=-0.545$, $p < 0.001$), ácido úrico ($\rho=-0.317$, $p=0.014$) y PTHi ($\rho=-0.501$, $p=0.001$). No encontramos relación alguna con vitamina D, homocisteína u osteocalcina.

Encontramos una asociación directa significativa de TGF- β 1 con los niveles de colesterol total ($p=0.44$, $p<0.001$), HDL ($p=0.272$, $p=0.037$) y LDL ($p=0.313$, $p=0.016$). No encontramos asociación con triglicéridos. Encontramos que los pacientes con niveles de colesterol total por encima de 200 mg/dl tenían mayores niveles de TGF- β 1. No encontramos diferencias en los niveles de TGF- β 1 en pacientes en cuanto a los índices de colesterol total/HDL (por encima o debajo de 5) o índice LDL-c/HDL-c (por encima o debajo de 3.5).

Rangos

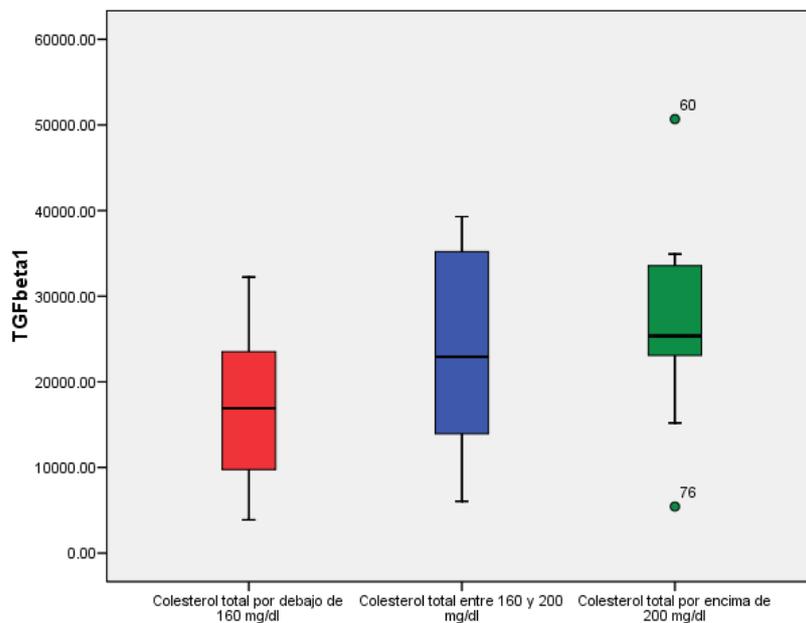
	ColT160200	N	Rango promedio
TGFbeta1	1.00	37	26.80
	2.00	18	39.42
	3.00	9	42.11
	Total	64	

Estadísticos de contraste^{a,b}

	TGFbeta1
Chi-cuadrado	8.354
gl	2
Sig. asintót.	.015

a. Prueba de Kruskal-Wallis

b. Variable de agrupación: ColT160200



5. Osteocalcina

Encontramos una asociación inversa entre osteocalcina y vitamina B12 ($\rho=-0.325$, $p=0.011$). No encontramos asociación entre osteocalcina y FGF-23, α -Klotho, TGF- β 1, esclerostina, vitamina D, homocisteína, PTHi, ácido úrico, colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicéridos, relación colesterol total/HDL-c o relación LDL-c/HDL-c.

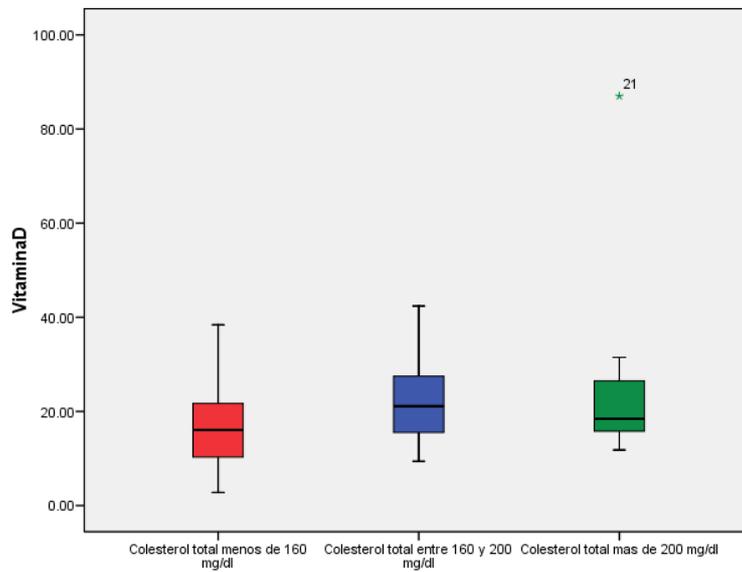
6. Vitamina D

Encontramos una asociación inversa entre vitamina D y PTHi ($\rho=-0.351$, $p=0.013$). También encontramos una relación directa entre vitamina D y LDL-c ($\rho=0.337$, $p=0.007$) y colesterol total ($\rho=0.312$, $p=0.01$). Sin embargo, al comparar niveles de vitamina D en pacientes con niveles de colesterol por debajo de 160 g/dl, entre 160 y 200 mg/dl y por encima de 200 mg/dl, las diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas (Chi cuadrado=4.991, $p=0.082$).

	CoIT160200	N	Rango promedio
VitaminaD	1.00	42	30.30
	2.00	16	41.81
	3.00	10	40.45
	Total	68	

	VitaminaD
Chi-cuadrado	4.991
gl	2
Sig. asintót.	.082

a. Prueba de Kruskal-Wallis
b. Variable de agrupación: CoIT160200



No encontramos diferencias en los niveles de vitamina D en pacientes en cuanto a los índices de colesterol total/HDL (por encima o debajo de 5) o índice LDL-c/HDL-c (por encima o debajo de 3.5). No encontramos asociación de vitamina D con FGF-23, α -Klotho, esclerostina, osteocalcina, homocisteína, ácido úrico, triglicéridos o HDL-c.

7. PTHi

Encontramos una relación inversa entre PTHi y TGF- β 1 ($\rho=-0.501$, $p=0.001$) y vitamina D ($\rho=-0.351$, $p=0.013$), así como una relación directa con ácido úrico ($\rho=0.614$, $p<0.001$). Sin embargo, en un análisis multivariante incluyendo las variables creatinina, ácido úrico y vitamina D, se selecciona sólo la creatinina como variable que guarda relación independiente con la PTHi.

Coeficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	-49.537	10.791		-4.591	.000
	Creatinina	109.355	10.114	.858	10.813	.000

a. Variable dependiente: PTHintacta

Variables excluidas^b

Modelo		Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad
						Tolerancia
1	AcidoUrico	.095 ^a	1.055	.298	.163	.771
	VitaminaD	-.119 ^a	-1.472	.149	-.224	.942

a. Variables predictoras en el modelo: (Constante), Creatinina

b. Variable dependiente: PTHintacta

No encontramos relación alguna con FGF-23, esclerostina, osteocalcina, α -Klotho, homocisteína, colesterol total, HDL-c, LDL-c o los índices colesterol total/HDL-c y LDL-c/HDL-c.

8. Homocisteína

Encontramos una asociación directa entre homocisteína y ácido úrico ($\rho=0.36$, $p=0.005$). No encontramos asociación entre homocisteína y FGF-23, α -Klotho, TGF- β 1, esclerostina, vitamina D, homocisteína, PTHi, vitamina B12, colesterol total, HDL-c, LDL-c, triglicéridos, relación colesterol total/HDL-c o relación LDL-c/HDL-c.

9. Colesterol total, colesterol HDL y LDL

Como se menciona arriba, encontramos asociación inversa entre FGF-23 y colesterol total ($\rho=-0.382$, $p=0.001$) y HDL-c ($\rho=-0.402$, $p=0.001$) y entre vitamina B12 y colesterol total ($\rho=-0.287$, $p=0.011$) y HDL-c ($\rho=-0.249$, $p=0.038$). También encontramos una relación directa entre vitamina

D y colesterol total ($\rho=0.312$, $p=0.01$) y LDL-c ($\rho=0.337$, $p=0.007$) y entre TGF- β 1 y colesterol total ($\rho=0.44$, $p<0.001$), HDL-c ($\rho=0.272$, $p=0.037$) y LDL-c ($\rho=0.313$, $p=0.016$).

10. Triglicéridos

Como se menciona arriba, encontramos una asociación inversa entre triglicéridos y α -Klotho ($\rho= -0.43$, $p <0.001$) y vitamina B12 ($\rho= -0.43$, $p <0.001$)

11. Ácido úrico

Encontramos asociación significativa entre ácido úrico y TGF- β 1 ($\rho=-0.317$, $p=0.014$) y esclerostina ($\rho=0.306$, $p=0.012$). Además, como se menciona arriba encontramos asociación con PTHi pero en un análisis multivariante incluyendo las variables creatinina, ácido úrico y vitamina D se demuestra que sólo la creatinina se relaciona de manera independiente con la PTHi.

12. Vitamina B12

Los niveles de vitamina B12 guardan relación directa con los niveles de FGF-23 ($\rho=0.459$, $p<0.001$), esclerostina ($\rho=0.249$, $p=0.037$), α -Klotho ($\rho=0.587$, $p<0.001$), así como una relación inversa con osteocalcina ($\rho=-0.325$, $p=0.011$), triglicéridos ($\rho=-0.438$, $p<0.001$), HDL-c ($\rho=-0.249$, $p=0.038$), colesterol total ($\rho=-0.287$, $p=0.011$) y presión arterial sistólica ($\rho=-0.225$, $p=0.047$).

Al realizar un análisis multivariante para determinar qué variable (entre creatinina, protrombina, albúmina, bilirrubina y triglicéridos) guarda relación independiente con la vitamina B12, se selecciona en primer lugar la protrombina, en segundo lugar triglicéridos y en tercer lugar bilirrubina.

Coefficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	1922.124	202.573		9.489	.000
	Protrombina	-14.369	2.469	-.558	-5.819	.000
2	(Constante)	2066.718	203.990		10.131	.000
	Protrombina	-12.910	2.455	-.501	-5.258	.000
	Trigliceridos	-2.519	1.001	-.240	-2.517	.014
3	(Constante)	1581.095	274.535		5.759	.000
	Protrombina	-8.233	3.002	-.320	-2.743	.008
	Trigliceridos	-2.605	.966	-.248	-2.696	.009
	Bilirrubinatotal	58.249	22.950	.289	2.538	.013

a. Variable dependiente: VitB12

Variables excluidas^d

Modelo		Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad
						Tolerancia
1	Creatinina	-.079 ^a	-817	.416	-.095	.989
	Trigliceridos	-.240 ^a	-2.517	.014	-.281	.944
	Albumina	-.015 ^a	-.141	.888	-.016	.816
	Bilirrubinatotal	.279 ^a	2.347	.022	.263	.615
2	Creatinina	-.046 ^b	-.486	.629	-.057	.968
	Albumina	.028 ^b	.268	.789	.031	.794
	Bilirrubinatotal	.289 ^b	2.538	.013	.285	.614
3	Creatinina	-.002 ^c	-.021	.983	-.002	.933
	Albumina	.025 ^c	.243	.809	.029	.794

a. Variables predictoras en el modelo: (Constante), Protrombina

b. Variables predictoras en el modelo: (Constante), Protrombina, Trigliceridos

c. Variables predictoras en el modelo: (Constante), Protrombina, Trigliceridos, Bilirrubinatotal

d. Variable dependiente: VitB12

De la misma manera, al realizar un análisis multivariante para determinar qué variable (entre edad, creatinina, protrombina, albúmina, bilirrubina y FGF-23) guarda relación independiente con la vitamina B12, se selecciona en primer lugar la bilirrubina, en segundo lugar la protrombina y en tercer lugar FGF-23.

Coeficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	557.235	63.255		8.809	.000
	Bilirrubinatotal	101.841	16.952	.575	6.008	.000
2	(Constante)	1204.766	292.248		4.122	.000
	Bilirrubinatotal	70.116	21.631	.396	3.242	.002
	Protrombina	-7.236	3.192	-.277	-2.267	.026
3	(Constante)	1188.711	286.332		4.152	.000
	Bilirrubinatotal	59.929	21.779	.338	2.752	.008
	Protrombina	-7.246	3.127	-.277	-2.318	.023
	FGF23	.095	.047	.193	2.016	.048

a. Variable dependiente: VitB12

Variables excluidas^d

Modelo		Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad
						Tolerancia
1	Creatinina	.025 ^a	.256	.799	.030	.989
	FGF23	.192 ^a	1.954	.055	.224	.912
	Edad	-.065 ^a	-.660	.512	-.078	.965
	Protrombina	-.277 ^a	-2.267	.026	-.258	.581
	Albumina	-.068 ^a	-.683	.497	-.080	.937
2	Creatinina	-.024 ^b	-.244	.808	-.029	.940
	FGF23	.193 ^b	2.016	.048	.233	.912
	Edad	-.095 ^b	-.996	.323	-.117	.948
	Albumina	.006 ^b	.054	.957	.006	.833
3	Creatinina	-.067 ^c	-.691	.492	-.082	.898
	Edad	-.105 ^c	-1.123	.265	-.133	.945
	Albumina	.047 ^c	.460	.647	.055	.800

a. Variables predictoras en el modelo: (Constante), Bilirrubinatotal

b. Variables predictoras en el modelo: (Constante), Bilirrubinatotal, Protrombina

c. Variables predictoras en el modelo: (Constante), Bilirrubinatotal, Protrombina, FGF23

d. Variable dependiente: VitB12

PARTE V. CALCIFICACIÓN VASCULAR, ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA Y MORTALIDAD EN PACIENTES ALCOHÓLICOS.

A. Calcificaciones vasculares

1. Calcificaciones en radiografía de tórax

Sexo, edad y consumo de alcohol

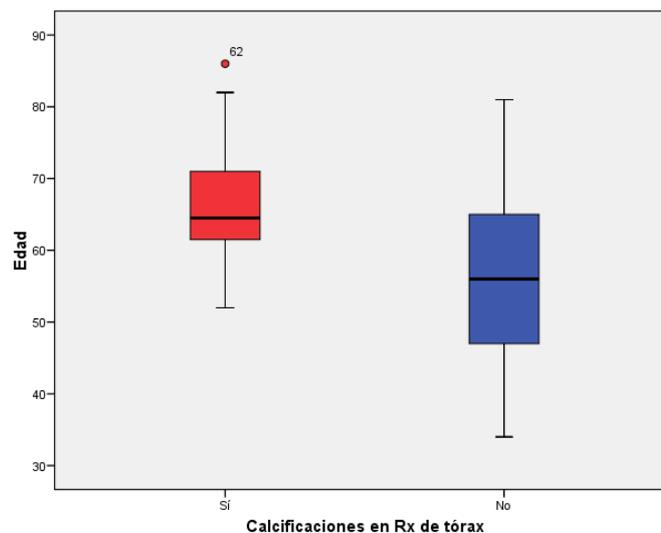
Se realizó radiografía de tórax en 82 pacientes, 24 de los cuales tenía calcificaciones vasculares visibles en radiografía de tórax (29.3%). También se realizaron radiografías de tórax en 10 controles con una media de edad de 56.3 ± 10.28 años y sólo 1 de los controles tenía calcificaciones en radiografías de tórax. En los pacientes no encontramos diferencias en cuanto a calcificaciones en radiografía de tórax en varones y mujeres. Al comparar pacientes con y sin calcificaciones en radiografía de tórax, encontramos diferencias significativas en cuanto a edad ($t=3.771$, $p < 0.001$) y tiempo de consumo ($Z=2.096$, $p= 0.036$). Sin embargo, en un análisis de regresión logística es la variable edad y no tiempo de consumo la que se relaciona con la presencia de calcificaciones en radiografía de tórax.

Estadísticos de grupo

	CaRxToraxSINO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	1	24	66.00	8.531	1.741
	2	58	56.57	10.939	1.436

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
Edad	Se han asumido varianzas iguales	2.790	.099	3.771	80	.000	9.431	2.501	4.454	14.408
	No se han asumido varianzas iguales			4.178	54.718	.000	9.431	2.257	4.907	13.955



No encontramos diferencias en pacientes con y sin calcificaciones en radiografía de tórax en cuanto a gramos de alcohol consumidos, VCM, GGT o relación GOT/GPT.

Función hepática

No encontramos diferencias en cuanto a calcificaciones en radiografía de tórax en pacientes con y sin cirrosis hepática o aquellos con y sin esteatosis hepática. Tampoco encontramos asociación entre calcificaciones y puntuación en la escala Child-Pugh, actividad de protrombina, albúmina, GOT, GPT o fosfatasa alcalina. Sí que objetivamos cifras mayores de bilirrubina en pacientes sin calcificaciones en radiografía de tórax ($Z=2.432$, $p=0.015$).

Función renal

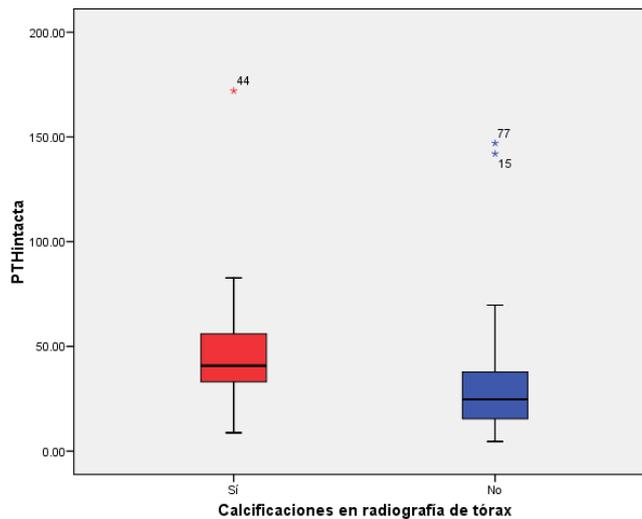
No encontramos asociación de calcificaciones vasculares con BUN, creatinina, filtrado glomerular o los niveles de calcio y fósforo. Sí encontramos mayores niveles de PTHi en pacientes con calcificaciones vasculares ($Z=2.481$, $p=0.013$).

Rangos				
	CaRxToraxSINO	N	Rango promedio	Suma de rangos
PTHintacta	1	15	34.00	510.00
	2	36	22.67	816.00
	Total	51		

Estadísticos de contraste^a

	PTHintacta
U de Mann-Whitney	150.000
W de Wilcoxon	816.000
Z	-2.481
Sig. asintót. (bilateral)	.013

a. Variable de agrupación: CaRxToraxSINO



En una regresión logística para determinar qué variables (entre edad, creatinina, PTHi) se relacionan de forma independiente con calcificaciones en radiografía de tórax, sólo se selecciona la edad.

Variabes en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1	Edad	-.082	.034	5.901	1	.015	.921
	Constante	5.974	2.177	7.530	1	.006	393.074

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Edad.

Variabes que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Creatinina	.085	1	.771
		PTHintacta	.019	1	.891
	Estadísticos globales		.112	2	.945

Composición corporal

Encontramos mayor pliegue trictpital ($Z=2.95$, $p=0.005$) y pliegue abdominal ($Z=2.31$, $p=0.021$) en pacientes sin calcificaciones en radiografía de tórax. También encontramos mayor masa magra en brazo izquierdo ($Z=2.51$ $p=0.012$), pierna izquierda ($Z=3.266$, $p=0.001$), pierna derecha ($Z=3.057$, $p=0.002$), tronco ($Z=2.65$, $p=0.008$) y masa magra total ($Z=3.057$, $p=0.002$) en pacientes sin calcificaciones vasculares en radiografía de tórax. En un análisis de regresión logística para ver qué variables se relacionan de forma independiente con la presencia de calcificaciones en radiografía de tórax (incluyendo edad, masa magra total, creatinina y puntuación en escala de Child-Pugh), se selecciona en primer lugar la edad y en segundo lugar la masa magra total

Modelo si se elimina el término

Variable	Log verosimilitud del modelo	Cambio en -2 log de la verosimilitud	gl	Sig. del cambio
Paso 1 Edad	-35.594	10.289	1	.001
Paso 2 Edad	-30.624	6.997	1	.008
totallean	-30.512	6.774	1	.009

a. Según las estimaciones condicionales de los parámetros

Variables que no están en la ecuación

		Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables			
	totallean	6.266	1	.012
	Childabsoluto	2.652	1	.103
	Creatinina	.369	1	.543
Paso 2	Variables			
	Childabsoluto	1.521	1	.218
	Creatinina	.075	1	.784
	Estadísticos globales	1.602	2	.449

a. No se calculan los chi-cuadrado residuales a causa de las redundancias.

No encontramos diferencias en cuanto a perímetro braquial, fuerza de prensión o índice de masa corporal o circunferencia abdominal (excluyendo a pacientes con ascitis).

Respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica

No encontramos relación entre MDA, ferritina, PCR o citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-6, IL-4, IL-10, IFN-gamma) y la presencia de calcificaciones vasculares en radiografía de tórax.

Relación con factores de riesgo vascular

- Hipertensión arterial: Encontramos que casi el doble de pacientes con calcificaciones en radiografía de tórax son hipertensos en comparación con aquellos sin calcificaciones (62.5% vs 34.48%; Chi cuadrado de Pearson=5.447, $p=0.027$). No encontramos asociación con presión arterial sistólica o diastólica.

Tabla de contingencia

Recuento		CaRxToraxSINO		Total
		1	2	
HTA	1	15	20	35
	2	9	38	47
Total		24	58	82

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.447 ^b	1	.020		
Corrección por continuidad	4.362	1	.037		
Razón de verosimilitudes	5.433	1	.020		
Estadístico exacto de Fisher				.027	.019
Asociación lineal por lineal	5.380	1	.020		
N de casos válidos	82				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10.24.

- Diabetes mellitus: No encontramos asociación con calcificaciones vasculares en radiografía de tórax. Tampoco hubo relación con la hemoglobina glicosilada.
- Síndrome metabólico: No encontramos asociación con calcificaciones vasculares en radiografía de tórax.
- Fibrilación auricular: No encontramos asociación con calcificaciones vasculares en radiografía de tórax.
- Hipertrofia ventricular izquierda: No encontramos asociación con calcificaciones vasculares en radiografía de tórax.

- Miocardiopatía dilatada: No encontramos asociación con calcificaciones vasculares en radiografía de tórax.
- Tabaquismo: Comentamos en la sección de tabaquismo.

Relación con marcadores bioquímicos de riesgo vascular

No encontramos relación alguna entre la presencia de calcificaciones vasculares en radiografía de tórax y los niveles de FGF-23, α -klotho, esclerostina, osteocalcina, vitamina D, homocisteína, vitamina B12, triglicéridos, colesterol total, HDL-c o LDL-c. Sí que encontramos niveles mayores de ácido úrico en pacientes con calcificaciones vasculares aunque no llegó a ser estadísticamente significativo ($Z=1.928$, $p=0.054$).

Rangos

	CaRxToraxSINO	N	Rango promedio	Suma de rangos
AcidoUrico	1	22	44.91	988.00
	2	52	34.37	1787.00
	Total	74		

Estadísticos de contraste^a

	AcidoUrico
U de Mann-Whitney	409.000
W de Wilcoxon	1787.000
Z	-1.928
Sig. asintót. (bilateral)	.054

a. Variable de agrupación: CaRxToraxSINO

2. Calcificaciones en TAC de tórax

Sexo, edad y consumo de alcohol

Se realizó TAC de tórax en 43 pacientes, 29 de los cuales tenía calcificaciones vasculares visibles (67.4%). Los pacientes fueron clasificados según la gravedad de calcificaciones visibles en TAC de tórax en 1 (15 pacientes), 2 (8 pacientes), 3 (4 pacientes) y 4 (2 pacientes). También se realizó TAC de tórax en 10 controles con una media de edad de 56.3 ± 10.28 años y sólo 1 de los controles tenía calcificaciones (cuantificada como 1) en TAC de tórax. No encontramos diferencias en cuanto a sexo aunque sí que encontramos mayor edad en pacientes con calcificaciones vasculares ($t=4.385$, $p<0.001$). También encontramos mayor tiempo de consumo en pacientes con calcificaciones vasculares en TAC de tórax ($Z=2.797$, $p=0.005$). Sin embargo, en un análisis de regresión logística es la variable edad y no tiempo de consumo la que se relaciona con la presencia de calcificaciones en TAC de tórax. No encontramos asociación alguna con gramos de alcohol consumidos, VCM, GGT o relación GOT/GPT.

Estadísticos de grupo

	CATACTORAXSINO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	1.00	29	66.07	9.087	1.687
	2.00	14	51.64	12.017	3.212

Prueba de muestras independientes

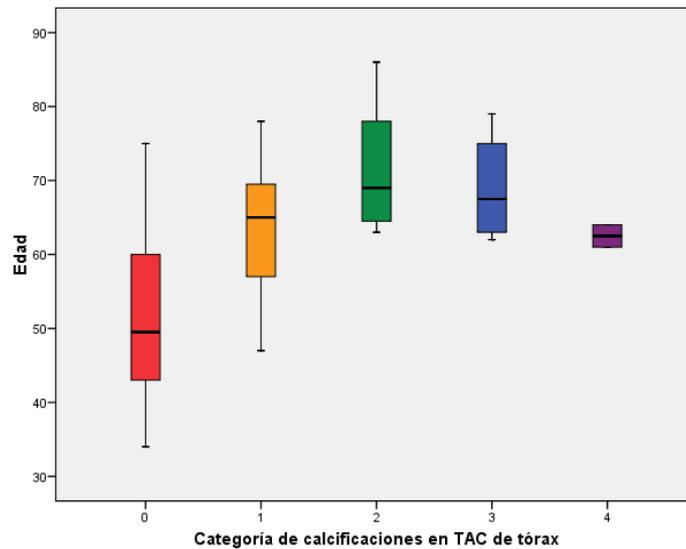
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias					95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	Inferior	Superior
Edad	Se han asumido varianzas iguales	1.930	.172	4.385	41	.000	14.426	3.290	7.783	21.070
	No se han asumido varianzas iguales			3.976	20.444	.001	14.426	3.628	6.869	21.983

También encontramos mayor edad a mayor gravedad de las calcificaciones vasculares en radiografía de tórax (Chi cuadrado=14.698, $p=0.005$).

Edad	CaTACTorax	N	Rango promedio
0	0	14	12.71
1	1	15	23.37
2	2	8	32.25
3	3	4	29.63
4	4	2	20.50
Total		43	

	Edad
Chi-cuadrado	14.698
gl	4
Sig. asintót.	.005

a. Prueba de Kruskal-Wallis
b. Variable de agrupación: CaTACTorax



Función hepática

No encontramos asociación entre calcificaciones vasculares en TAC de tórax y la presencia de cirrosis o esteatosis hepática. Tampoco objetivamos asociación con protrombina, albúmina, bilirrubina, puntuación en la escala Child-Pugh o fosfatasa alcalina.

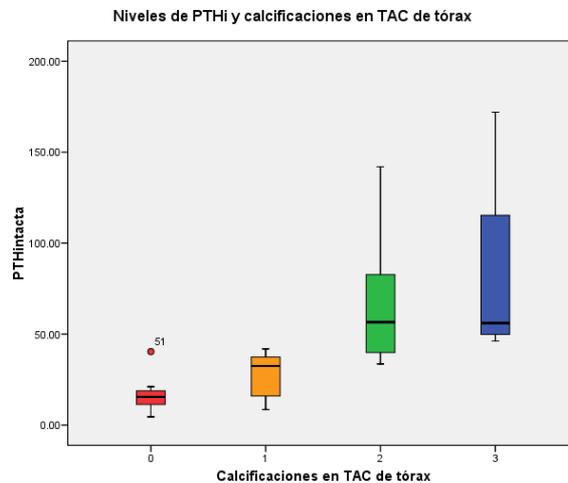
Función renal

No encontramos relación alguna entre calcificaciones vasculares en TAC de tórax y creatinina, BUN, filtrado glomerular o concentraciones de calcio o fósforo. Sí que objetivamos mayores niveles de PTHi en pacientes con mayor gravedad de calcificaciones vasculares medidas en TAC de tórax (Chi cuadrado=13.569, p=0.004).

	CaTACTorax	N	Rango promedio
PTHintacta	0	9	11.33
	1	13	13.23
	2	6	24.17
	3	4	27.25
Total		32	

	PTHintacta
Chi-cuadrado	13.569
gl	3
Sig. asintót.	.004

a. Prueba de Kruskal-Wallis
b. Variable de agrupación: CaTACTorax



Composición corporal

Encontramos una asociación que no llegó a ser estadísticamente significativa a un mayor pliegue tricípital (Z=2.891, p=0.004), mayor masa magra en brazo izquierdo (Z=1.871, p=0.061), masa

magra en pierna izquierda ($Z=1.871$, $p=0.061$) y mayor masa magra total ($Z=1.871$, $p=0.061$) en pacientes sin calcificaciones en TAC de tórax. En un análisis de regresión logística para ver qué variables se relacionan de forma independiente con la presencia de calcificaciones en TAC de tórax (incluyendo edad, masa magra total, hipertensión, diabetes, tabaquismo, masa magra total y puntuación en escala de Child-Pugh), sólo se selecciona la edad como variable que guarda relación independiente con las calcificaciones en TAC de tórax.

No encontramos asociación con pliegue abdominal, perímetro braquial o fuerza de prensión. Al excluir pacientes con ascitis, no encontramos relación con índice de masa corporal o circunferencia abdominal.

Rangos

	CATACTORAXSINO	N	Rango promedio	Suma de rangos
TricipitalPliegue	1.00	27	16.50	445.50
	2.00	12	27.88	334.50
	Total	39		
Iarmlean	1.00	21	14.62	307.00
	2.00	12	21.17	254.00
	Total	33		
Ileglean	1.00	21	14.62	307.00
	2.00	12	21.17	254.00
	Total	33		
totallean	1.00	21	14.62	307.00
	2.00	12	21.17	254.00
	Total	33		

Estadísticos de contraste^b

	Tricipital Pliegue	Iarmlean	Ileglean	totallean
U de Mann-Whitney	67.500	76.000	76.000	76.000
W de Wilcoxon	445.500	307.000	307.000	307.000
Z	-2.891	-1.871	-1.871	-1.871
Sig. asintót. (bilateral)	.004	.061	.061	.061
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.003 ^a	.063 ^a	.063 ^a	.063 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: CATACTORAXSINO

Respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica

No encontramos relación entre MDA, ferritina, PCR o citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-6, IL-4, IL-10, IFN-gamma) y la presencia de calcificaciones vasculares en TAC de tórax.

Relación con factores de riesgo vascular

- Hipertensión arterial: No encontramos asociación con calcificaciones vasculares en TAC de tórax. Tampoco encontramos relación con la presión arterial sistólica o diastólica.
- Diabetes mellitus: No encontramos asociación con calcificaciones vasculares en TAC de tórax. Tampoco hubo relación con la hemoglobina glicosilada.
- Síndrome metabólico: No encontramos asociación con calcificaciones vasculares en TAC de tórax.
- Fibrilación auricular: No encontramos asociación con calcificaciones vasculares en TAC de tórax.
- Hipertrofia ventricular izquierda: No encontramos asociación con calcificaciones vasculares en TAC de tórax.
- Miocardiopatía dilatada: No encontramos asociación con calcificaciones vasculares en TAC de tórax.
- Tabaquismo: Comentado en sección sobre tabaquismo.

Relación con marcadores bioquímicos de riesgo vascular

No encontramos relación alguna entre la presencia de calcificaciones vasculares en TAC de tórax y los niveles de FGF-23, α -klotho, esclerostina, osteocalcina, vitamina D, homocisteína, vitamina B12, ácido úrico, triglicéridos, colesterol total, HDL-c o LDL-c.

3. Calcificaciones en TAC de abdomen

Sexo, edad y consumo de alcohol

Se realizó TAC de abdomen en 42 pacientes, 34 de los cuales tenía calcificaciones vasculares visibles (81%). Los pacientes fueron clasificados según la gravedad de calcificaciones visibles en TAC de tórax en 1 (11 pacientes), 2 (8 pacientes), 3 (6 pacientes) y 4 (9 pacientes). También se realizó TAC de abdomen en 10 controles con una media de edad de 56.3 ± 10.28 años 4 de los controles tenía calcificaciones vasculares en TAC de abdomen (cuantificados como 1 en dos casos, 2 en un caso y 3 en un caso). En cuanto a los pacientes, no hubo diferencias en varones y mujeres. Sí que objetivamos mayor edad en pacientes con calcificaciones en TAC de abdomen ($t=4.373$, $p<0.001$).

Estadísticos de grupo

	CATACABDOMENSINO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	1.00	34	64.79	9.328	1.600
	2.00	8	47.25	13.615	4.813

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
Edad	Se han asumido varianzas iguales	.639	.429	4.373	40	.000	17.544	4.012	9.436	25.652
	No se han asumido varianzas iguales			3.459	8.610	.008	17.544	5.072	5.990	29.098

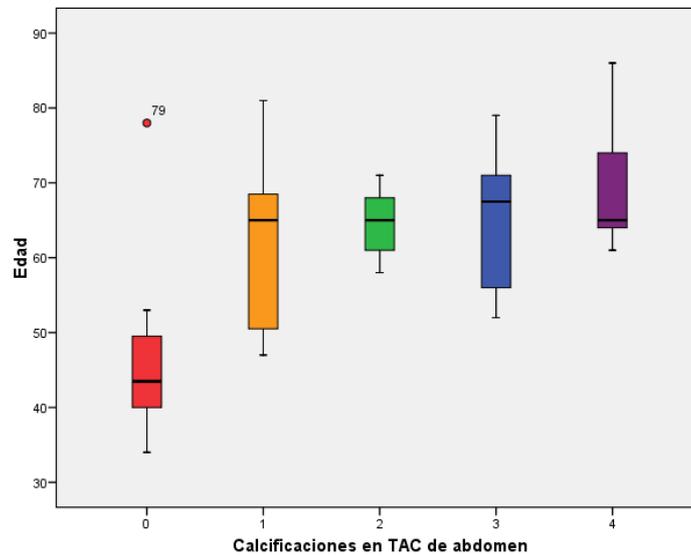
Además, los pacientes con mayor gravedad de calcificaciones en TAC de abdomen eran mayores (Chi-cuadrado=11.372, p=0.023).

CaTACAbdomen	N	Rango promedio
Edad 0	8	9.00
1	11	21.77
2	8	24.00
3	6	25.58
4	9	27.33
Total	42	

Estadísticos de contraste^{a,b}

	Edad
Chi-cuadrado	11.372
gl	4
Sig. asintót.	.023

- a. Prueba de Kruskal-Wallis
- b. Variable de agrupación: CaTACAbdomen



También encontramos mayor tiempo de consumo en pacientes con calcificaciones vasculares en TAC de abdomen (Z=3.106, p=0.002). Sin embargo, en un análisis de regresión logística es la variable edad y no tiempo de consumo la que se relaciona con la presencia de calcificaciones en TAC de abdomen. No encontramos asociación alguna con gramos de alcohol consumidos, VCM, GGT o relación GOT/GPT.

Función hepática

No encontramos asociación entre calcificaciones vasculares en TAC de abdomen y la presencia de cirrosis o esteatosis hepática. Tampoco objetivamos asociación con protrombina, albúmina, bilirrubina, puntuación en la escala Child-Pugh, fosfatasa alcalina o transaminasas.

Función renal

No encontramos relación alguna entre calcificaciones vasculares en TAC de abdomen y creatinina, BUN, filtrado glomerular, PTHi o concentraciones de calcio o fósforo.

Composición corporal

Encontramos una tendencia a mayor pliegue tricípital ($Z=1.858$, $p=0.063$), masa magra en brazo izquierdo ($Z=2.712$, $p=0.007$), masa magra en brazo derecho ($Z=1.89$, $p=0.059$), masa magra en pierna izquierda ($Z=2.348$, $p=0.019$), pierna derecha ($Z=2.393$, $p=0.017$), tronco ($Z=2.53$, $p=0.011$) y masa magra total ($Z=2.667$, $p=0.008$) en pacientes sin calcificaciones en TAC de abdomen.

En un análisis de regresión logística para ver qué variables se relacionan de forma independiente con la presencia de calcificaciones en TAC de abdomen (incluyendo edad, masa magra total, hipertensión, diabetes, tabaquismo, masa magra total y puntuación en escala de Child-Pugh), se selecciona en primer lugar edad y en segundo lugar masa magra total como variables que guardan relación independiente con las calcificaciones en TAC de abdomen.

Variabes en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ^a	Edad	-.135	.055	6.075	1	.014	.874
	Constante	6.167	2.877	4.596	1	.032	476.784
Paso 2 ^b	Edad	-.132	.060	4.844	1	.028	.877
	totallean	.000	.000	3.979	1	.046	1.000
	Constante	-5.037	5.429	.861	1	.354	.006

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Edad.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: totallean.

Variabes que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Variables	Tabaco	2.254	1	.133
		HTA	.020	1	.887
		DiabetesMellitus	.589	1	.443
		Childabsoluto	.007	1	.933
		totallean	5.552	1	.018
Paso 2	Variables	Tabaco	1.222	1	.269
		HTA	.010	1	.922
		DiabetesMellitus	1.544	1	.214
		Childabsoluto	1.033	1	.309
		Estadísticos globales	6.715	4	.152

a. No se calculan los chi-cuadrado residuales a causa de las redundancias.

Respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica

No encontramos relación entre MDA, ferritina, PCR o citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-6, IL-4, IL-10, IFN-gamma) y la presencia de calcificaciones vasculares en TAC de abdomen.

Relación con factores de riesgo vascular

- Hipertensión arterial: No encontramos asociación con calcificaciones vasculares en TAC de abdomen. Tampoco encontramos relación con la presión arterial sistólica o diastólica.

- Diabetes mellitus: No encontramos asociación con calcificaciones vasculares en TAC de abdomen. Tampoco hubo relación con la hemoglobina glicosilada.
- Síndrome metabólico: 40.7% de los pacientes con calcificaciones en TAC de abdomen tenían síndrome metabólico mientras que ninguno de los pacientes sin calcificaciones vasculares en TAC de abdomen tenían síndrome metabólico (Chi cuadrado de Pearson=4.216, p=0.069).

Tabla de contingencia

Recuento		CATACABDOMENSINO		Total
		1.00	2.00	
SdMetReal	1	11	0	11
	2	16	7	23
Total		27	7	34

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.216 ^b	1	.040		
Corrección por continuidad	2.560	1	.110		
Razón de verosimilitudes	6.307	1	.012		
Estadístico exacto de Fisher				.069	.046
Asociación lineal por lineal	4.092	1	.043		
N de casos válidos	34				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2.26.

- Fibrilación auricular: No encontramos asociación con calcificaciones vasculares en TAC de abdomen.
- Hipertrofia ventricular izquierda: No encontramos asociación con calcificaciones vasculares en TAC de abdomen.

- Miocardiopatía dilatada: No encontramos asociación con calcificaciones vasculares en TAC de abdomen.
- Tabaquismo: Comentamos en sección de tabaquismo.

Relación con marcadores bioquímicos de riesgo vascular

No encontramos relación alguna entre la presencia de calcificaciones vasculares en TAC de abdomen y los niveles de FGF-23, α -klotho, osteocalcina, vitamina D, homocisteína, vitamina B12, ácido úrico, triglicéridos, colesterol total o LDL-c. Sí que encontramos mayores niveles de esclerostina en pacientes con calcificaciones vasculares en TAC de abdomen ($Z=1.939$, $p=0.053$). También encontramos niveles más bajos de HDL en pacientes con calcificaciones vasculares ($Z=2.206$, $p=0.025$), así como índices mayores de colesterol total/HDL-c ($Z=2.266$, $p=0.023$) y LDL-c/HDL-c ($Z=1.939$, $p=0.053$).

Rangos

	CATACABDOMENSINO	N	Rango promedio	Suma de rangos
HDL	1.00	31	17.27	535.50
	2.00	6	27.92	167.50
	Total	37		
CoITHDL	1.00	31	20.77	644.00
	2.00	6	9.83	59.00
	Total	37		
LDLHDL	1.00	31	20.29	629.00
	2.00	6	12.33	74.00
	Total	37		
Esclerostina	1.00	28	19.68	551.00
	2.00	7	11.29	79.00
	Total	35		

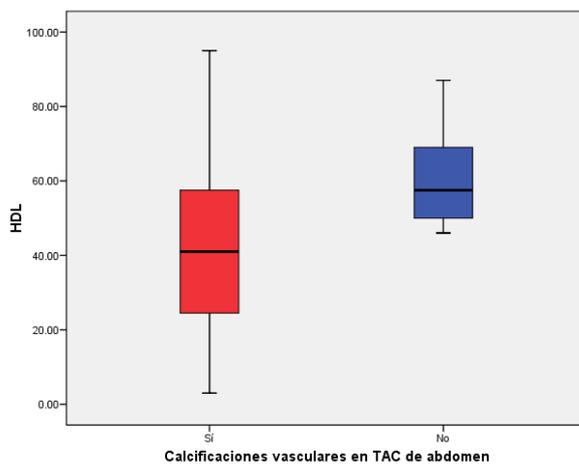
Estadísticos de contraste^b

	HDL	CoLHDL	LDLHDL	Esclerostina
U de Mann-Whitney	39.500	38.000	53.000	51.000
W de Wilcoxon	535.500	59.000	74.000	79.000
Z	-2.206	-2.266	-1.648	-1.939
Sig. asintót. (bilateral)	.027	.023	.099	.053
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	.025 ^a	.022 ^a	.105 ^a	.054 ^a

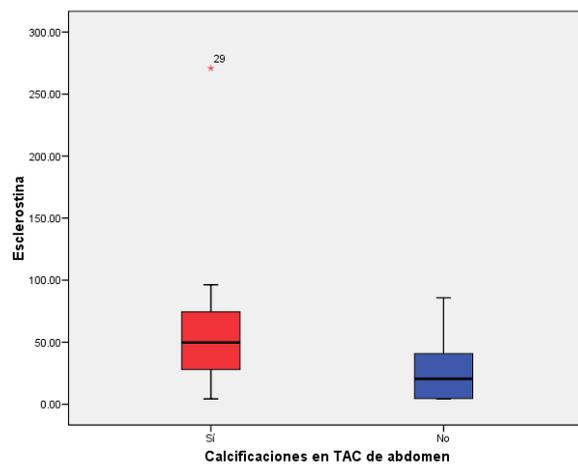
a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: CATA CABDOMENSINO

Calcificaciones vasculares en TAC de abdomen y niveles de HDL-c



Calcificaciones en TAC de abdomen y niveles de esclerostina



B. Arteriopatía periférica: Índice tobillo-brazo

Sexo, edad y consumo de alcohol

Se midió el índice tobillo-brazo (ITB) en 60 pacientes y en 11 de ellos estaba alterado (ITB <0.9 o ≥ 1.4). No encontramos asociación con edad, sexo o tiempo de consumo. Sí objetivamos mayor cantidad de alcohol consumidos al día en pacientes con un ITB alterado (Z=2.279, p=0.023). También encontramos una asociación entre ITB y GGT (p=0.352, p=0.006) y la relación GOT/GPT (p=0.355, p=0.005).

Rangos

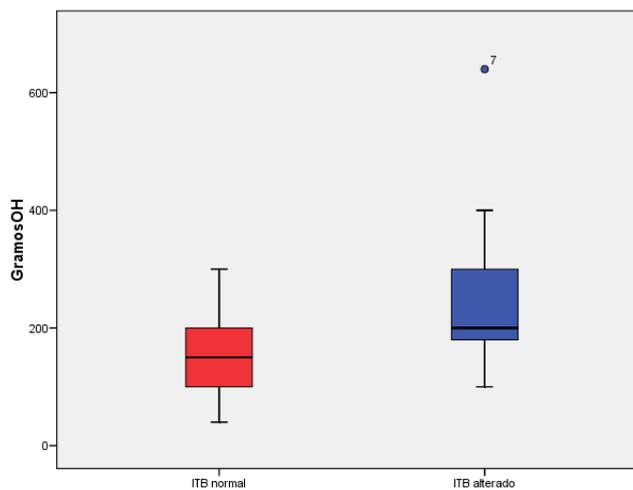
	ITBnormalsino	N	Rango promedio	Suma de rangos
GramosOH	1.00	49	28.11	1377.50
	2.00	11	41.14	452.50
	Total	60		

Estadísticos de contraste^a

	GramosOH
U de Mann-Whitney	152.500
W de Wilcoxon	1377.500
Z	-2.279
Sig. asintót. (bilateral)	.023

a. Variable de agrupación: ITBnormalsino

Alteración del índice tobillo-brazo (ITB) y gramos de alcohol consumidos



Función hepática

Encontramos una tendencia a mayores cifras de ITB en pacientes cirróticos que en no cirróticos ($Z=1.713$, $p=0.087$). Excluyendo pacientes con cirrosis, no encontramos diferencias en pacientes con y sin esteatosis hepática.

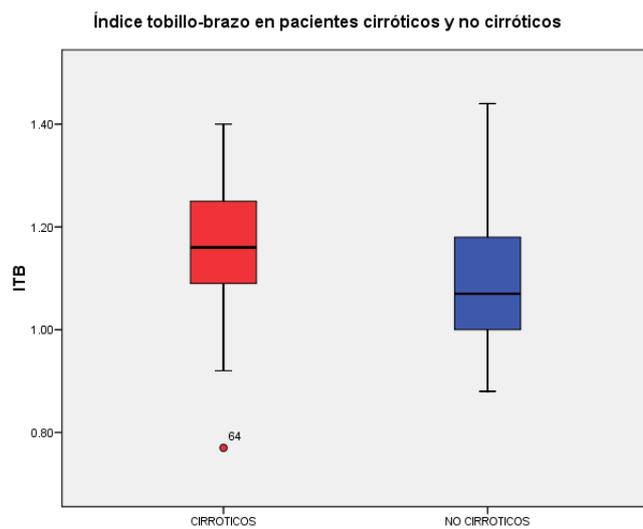
Rangos

	CirrosisHepatica	N	Rango promedio	Suma de rangos
ITB	1	29	34.48	1000.00
	2	31	26.77	830.00
	Total	60		

Estadísticos de contraste^a

	ITB
U de Mann-Whitney	334.000
W de Wilcoxon	830.000
Z	-1.713
Sig. asintót. (bilateral)	.087

a. Variable de agrupación: CirrosisHepatica



No encontramos relación alguna entre ITB y puntuación en la escala Child-Pugh, fosfatasa alcalina, transaminasas, albúmina o protrombina. Sí se objetivó una relación directa entre ITB y bilirrubina total ($p=0.328$, $p=0.01$).

Función renal

No encontramos relación alguna entre ITB y BUN, creatinina, filtrado glomerular, calcio y fósforo o PTHi.

Composición corporal

No encontramos relación alguna entre ITB y perímetro braquial, pliegue tricipital, pliegue abdominal o fuerza de prensión. Al excluir pacientes con ascitis tampoco encontramos relación con circunferencia abdominal o índice de masa corporal. No encontramos relación con los parámetros de composición corporal medidos por absorciometría o con valoración nutricional subjetiva.

Respuesta inflamatoria y peroxidación lipídica

No encontramos relación entre MDA, ferritina, PCR o citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-6, IL-4, IL-10, IFN-gamma) y el índice tobillo-brazo.

Relación con factores de riesgo vascular

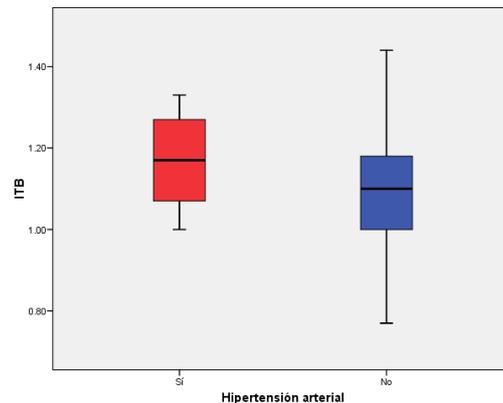
- Hipertensión arterial: Encontramos una tendencia a mayor ITB en pacientes hipertensos ($Z=1.731$, $p=0.084$). No encontramos asociación con la presión arterial sistólica o diastólica.

Rangos

	HTA	N	Rango promedio	Suma de rangos
ITB	1	22	35.61	783.50
	2	38	27.54	1046.50
	Total	60		

Estadísticos de contraste ^a	
	ITB
U de Mann-Whitney	305.500
W de Wilcoxon	1046.500
Z	-1.731
Sig. asintót. (bilateral)	.084

a. Variable de agrupación: HTA



- Diabetes mellitus: No encontramos asociación con ITB. Tampoco hubo relación con la hemoglobina glicosilada.
- Síndrome metabólico: No encontramos relación con ITB.
- Fibrilación auricular: No encontramos relación con ITB.
- Hipertrofia ventricular izquierda: No encontramos relación con ITB.
- Miocardiopatía dilatada: No encontramos relación con ITB.
- Tabaquismo: No encontramos relación con ITB.

Relación con marcadores bioquímicos de riesgo vascular

No encontramos relación alguna entre ITB alterado y los niveles de FGF-23, α -klotho, osteocalcina, vitamina D, vitamina B12, triglicéridos, colesterol total, HDL-c o LDL-c. Sí encontramos una correlación directa entre ITB y esclerostina ($p=0.271$, $p=0.049$). Además, se objetivaron niveles mayores de ácido úrico ($Z=2.424$, $p=0.015$) y una tendencia a mayores niveles de homocisteína ($Z=1.881$, $p=0.061$) en pacientes con ITB alterado.

Rangos

	ITBnormalsino	N	Rango promedio	Suma de rangos
AcidoUrico	1.00	45	25.89	1165.00
	2.00	11	39.18	431.00
	Total	56		
Homocisteina	1.00	40	22.80	912.00
	2.00	8	33.00	264.00
	Total	48		

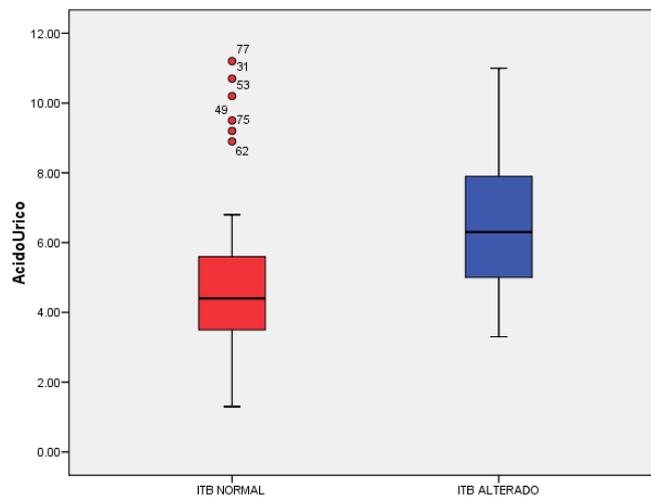
Estadísticos de contrasté

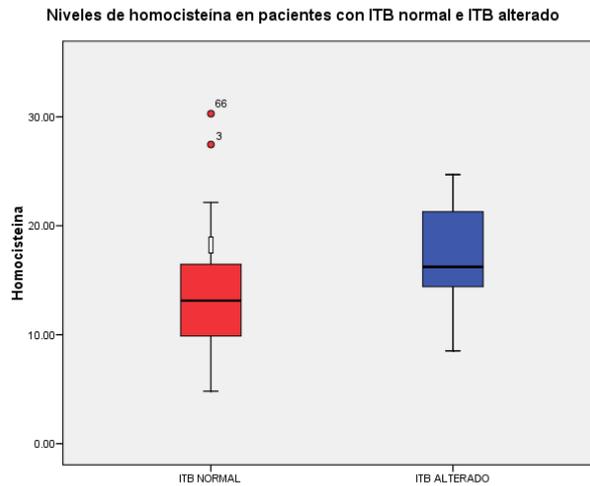
	AcidoUrico	Homocisteina
U de Mann-Whitney	130.000	92.000
W de Wilcoxon	1165.000	912.000
Z	-2.424	-1.881
Sig. asintót. (bilateral)	.015	.060
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]		.061 ^a

a. No corregidos para los empates.

b. Variable de agrupación: ITBnormalsino

Niveles de ácido úrico en pacientes con ITB normal e ITB alterado





C. Mortalidad

Los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 16 meses con un mínimo de un mes y un máximo de 26 meses. Durante el seguimiento fallecieron 14 pacientes (17.1% de los pacientes estudiados). Seis de los pacientes fallecieron por causas infecciosas, cinco por insuficiencia hepática o complicaciones de la cirrosis, uno por neoplasia (mesotelioma pulmonar) y dos muertes fueron extrahospitalarias y las causas no se encuentran registradas.

Función hepática y supervivencia

La cirrosis hepática guardó relación significativa con la mortalidad (Log Rank: Chi cuadrado=5.656, $p=0.017$).

Resumen del procesamiento de los casos

CirrosisHepatica	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
1	39	11	28	71.8%
2	43	3	40	93.0%
Global	82	14	68	82.9%

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5.655	1	.017
Breslow (Generalized Wilcoxon)	3.330	1	.068

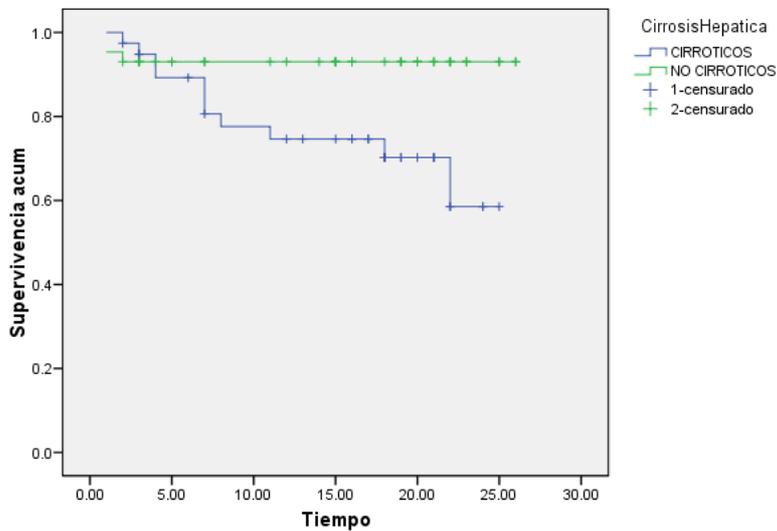
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de CirrosisHepatica.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

CirrosisHepatica	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1	19.522	1.405	16.769	22.275
2	24.279	.958	22.400	26.158
Global	22.235	.920	20.432	24.037

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Funciones de supervivencia



Factores de riesgo cardiovascular y marcadores bioquímicos relacionados con supervivencia

- Hipertensión arterial: La hipertensión arterial guardó relación significativa con la mortalidad (Log Rank: Chi cuadrado=5.761, p=0.016; Breslow Chid cuadrado=5.392, p=0.02).

Resumen del procesamiento de los casos

HTA	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
1	35	10	25	71.4%
2	47	4	43	91.5%
Global	82	14	68	82.9%

Comparaciones globales

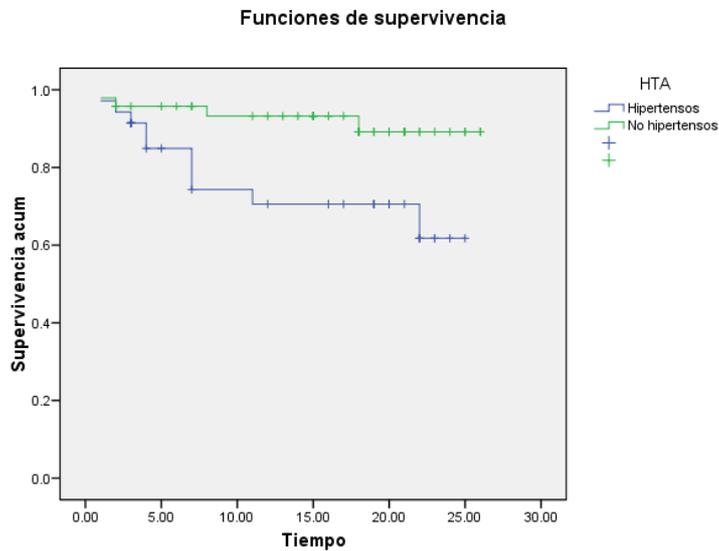
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5.761	1	.016
Breslow (Generalized Wilcoxon)	5.392	1	.020

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de HTA.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

HTA	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1	18.962	1.628	15.772	22.152
2	24.180	.883	22.449	25.910
Global	22.235	.920	20.432	24.037

^a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



Al realizar un análisis de regresión de Cox para determinar qué variables se relacionan de forma independiente con la mortalidad (incluyendo las variables edad, hipertensión arterial, diabetes y puntuación en la escala Child-Pugh), se selecciona en primer lugar la puntuación en la escala Child-Pugh y en segundo lugar hipertensión arterial.

Variables en la ecuación

		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1	Childabsoluto	.338	.103	10.874	1	.001	1.402
Paso 2	HTA	-1.723	.632	7.425	1	.006	.179
	Childabsoluto	.430	.118	13.345	1	.000	1.538

VARIABLES QUE NO ESTÁN EN LA ECUACIÓN^{a,b}

		Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	HTA	8.958	1	.003
	Edad	4.437	1	.035
	DiabetesMellitus	3.435	1	.064
Paso 2	Edad	1.304	1	.253
	DiabetesMellitus	.528	1	.467

a. Chi-cuadrado residual = 10.966 con 3 gl Sig. = .012

b. Chi-cuadrado residual = 1.784 con 2 gl Sig. = .410

- Hipertrofia ventricular izquierda: La hipertrofia ventricular izquierda tuvo una tendencia a guardar relación con supervivencia (Log Rank: Chi cuadrado=3.683, p=0.055; Breslow Chi cuadrado=2.839, p=0.093).

Resumen del procesamiento de los casos

HVI	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
1	9	3	6	66.7%
2	62	7	55	88.7%
Global	71	10	61	85.9%

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3.683	1	.055
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2.829	1	.093

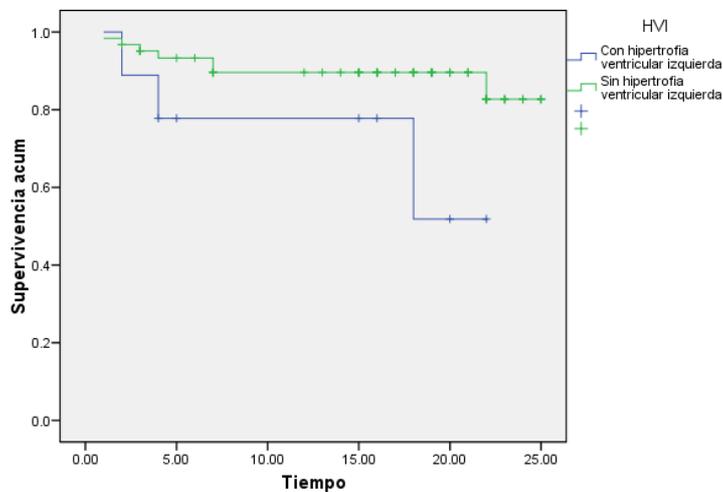
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de HVI.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

HVI	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1	16.741	2.595	11.654	21.828
2	22.619	.857	20.940	24.299
Global	22.084	.868	20.383	23.786

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Funciones de supervivencia



- Colesterol total: Al comparar pacientes con colesterol total por encima y por debajo de la mediana, objetivamos que aquellos pacientes que habían fallecido tenían cifras menores de colesterol total (Log Rank: Chi cuadrado=8.026, $p=0.005$; Breslow Chi cuadrado=6.925, $p=0.009$).

Resumen del procesamiento de los casos

ColTmediana	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
1.00	41	2	39	95.1%
2.00	39	11	28	71.8%
Global	80	13	67	83.8%

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	8.026	1	.005
Breslow (Generalized Wilcoxon)	6.925	1	.009

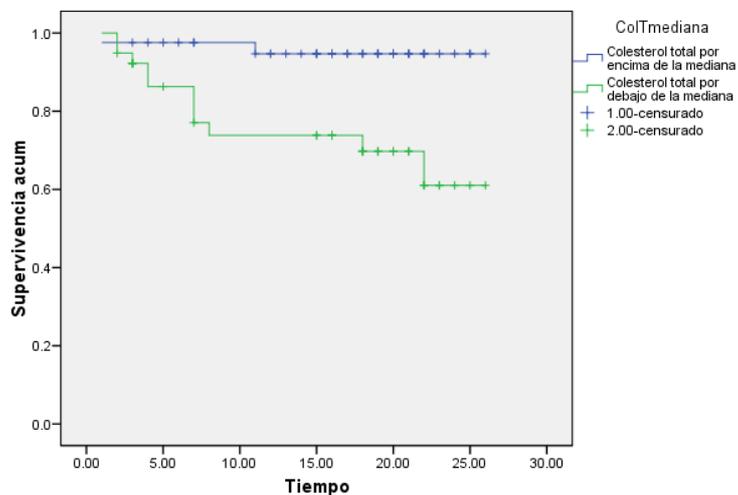
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de ColTmediana.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

ColTmediana	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1.00	24.960	.728	23.533	26.387
2.00	19.843	1.577	16.752	22.934
Global	22.487	.895	20.732	24.242

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Funciones de supervivencia



Al realizar una regresión de Cox comparando mortalidad con los niveles de colesterol total, edad, hipertensión arterial y diabetes sólo se selecciona el colesterol total como variable relacionada de forma independiente con mortalidad.

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 ColesterolT	-.017	.006	7.981	1	.005	.983

Variables que no están en la ecuación^a

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 HTA	2.713	1	.100
Edad	2.994	1	.084
DiabetesMellitus	1.150	1	.283

a. Chi-cuadrado residual = 3.988 con 3 gl Sig. = .263

Sin embargo, al incluir la puntuación en la escala Child-Pugh en la ecuación se objetiva que los únicos parámetros relacionados de forma independiente con la mortalidad son la puntuación Child-Pugh y la hipertensión arterial.

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 Childabsoluto	.345	.106	10.493	1	.001	1.412
Paso 2 HTA	-1.669	.650	6.585	1	.010	.188
Childabsoluto	.443	.124	12.748	1	.000	1.557

Variables que no están en la ecuación^{a,b}

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 HTA	7.822	1	.005
Edad	5.203	1	.023
DiabetesMellitus	4.063	1	.044
ColesterolT	2.320	1	.128
Paso 2 Edad	1.887	1	.170
DiabetesMellitus	.819	1	.365
ColesterolT	1.099	1	.294

a. Chi-cuadrado residual = 11.910 con 4 gl Sig. = .018

b. Chi-cuadrado residual = 4.027 con 3 gl Sig. = .259

- Vitamina D: Al comparar pacientes con vitamina D por encima y por debajo de la mediana, objetivamos que aquellos pacientes que habían fallecido tendían a tener cifras menores de vitamina D (Log Rank: Chi cuadrado=3.004, p=0.083; Breslow Chi cuadrado=3.035, p=0.081).

Resumen del procesamiento de los casos

VitDMed	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
1.00	35	8	27	77.1%
2.00	34	3	31	91.2%
Global	69	11	58	84.1%

Comparaciones globales

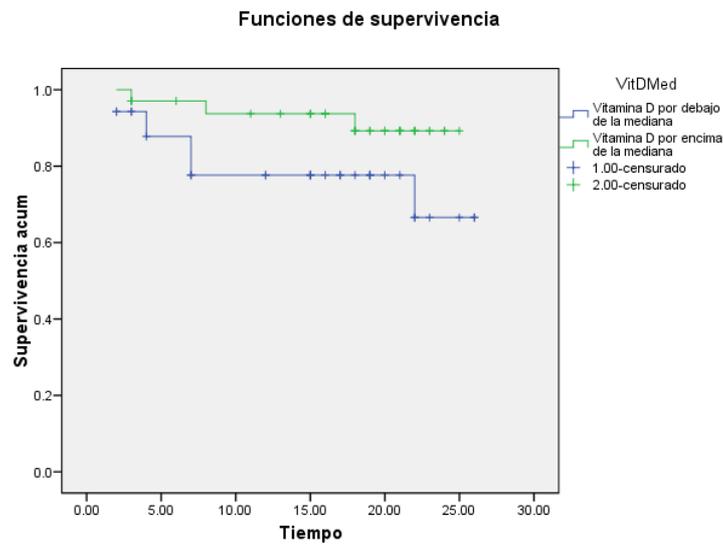
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3.004	1	.083
Breslow (Generalized Wilcoxon)	3.035	1	.081

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de VitDMed.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

VitDMed	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1.00	20.830	1.595	17.704	23.956
2.00	23.472	.876	21.755	25.188
Global	22.553	.959	20.674	24.432

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



- FGF-23: Al comparar pacientes con FGF-23 por encima y por debajo de la mediana, objetivamos que aquellos pacientes que habían fallecido tenían cifras mayores de FGF-23 (Log Rank: Chi cuadrado=4.398, $p=0.036$; Breslow Chi cuadrado=2.896, $p=0.089$).

Resumen del procesamiento de los casos

FGFmed	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
1.00	39	11	28	71.8%
2.00	39	3	36	92.3%
Global	78	14	64	82.1%

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4.398	1	.036
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2.896	1	.089

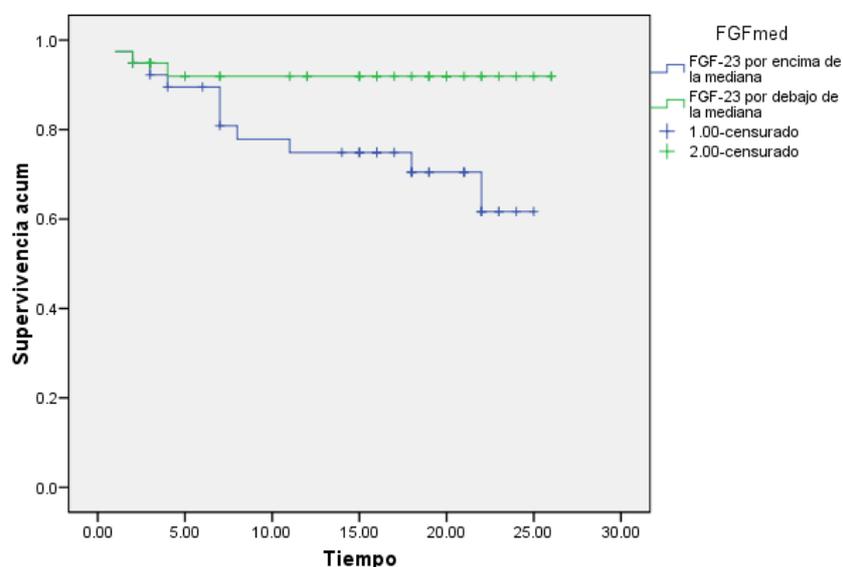
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de FGFmed.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

FGFmed	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1.00	19.585	1.411	16.820	22.350
2.00	24.091	1.058	22.017	26.165
Global	22.018	.966	20.125	23.911

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Funciones de supervivencia



En un análisis de regresión de Cox incluyendo las variables edad, puntuación en la escala Child-Pugh, hipertensión arterial y niveles de FGF-23; se selecciona en primer lugar la puntuación en la escala Child-Pugh, en segundo lugar FGF-23 y en tercero lugar la hipertensión arterial como variables relacionadas de forma independiente con mortalidad. Sin embargo, en el cuarto paso es eliminado FGF-23 de la ecuación.

Variables en la ecuación

		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1	Childabsoluto	.370	.107	11.989	1	.001	1.448
Paso 2	FGF23	.000	.000	5.870	1	.015	1.000
	Childabsoluto	.355	.109	10.525	1	.001	1.426
Paso 3	HTA	-1.410	.643	4.805	1	.028	.244
	FGF23	.000	.000	2.233	1	.135	1.000
	Childabsoluto	.427	.121	12.430	1	.000	1.532
Paso 4	HTA	-1.570	.624	6.334	1	.012	.208
	Childabsoluto	.448	.120	14.035	1	.000	1.565

Variables que no están en la ecuación^{a,b,c,d}

		Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	HTA	7.446	1	.006
	FGF23	7.674	1	.006
	Edad	4.298	1	.038
Paso 2	HTA	5.448	1	.020
	Edad	4.831	1	.028
Paso 3	Edad	2.000	1	.157
Paso 4	FGF23	2.513	1	.113
	Edad	1.428	1	.232

a. Chi-cuadrado residual = 14.496 con 3 gl Sig. = .002

b. Chi-cuadrado residual = 7.663 con 2 gl Sig. = .022

c. Chi-cuadrado residual = 2.000 con 1 gl Sig. = .157

d. Chi-cuadrado residual = 4.534 con 2 gl Sig. = .104

- α -Klotho: Al comparar pacientes con α -Klotho por encima y por debajo de la mediana, objetivamos que aquellos pacientes que habían fallecido tenían cifras mayores de α -Klotho (Log Rank: Chi cuadrado=3.951, p=0.047; Breslow Chi cuadrado=4.496, p=0.034).

Resumen del procesamiento de los casos

alphamed	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
1.00	38	9	29	76.3%
2.00	38	3	35	92.1%
Global	76	12	64	84.2%

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3.951	1	.047
Breslow (Generalized Wilcoxon)	4.496	1	.034

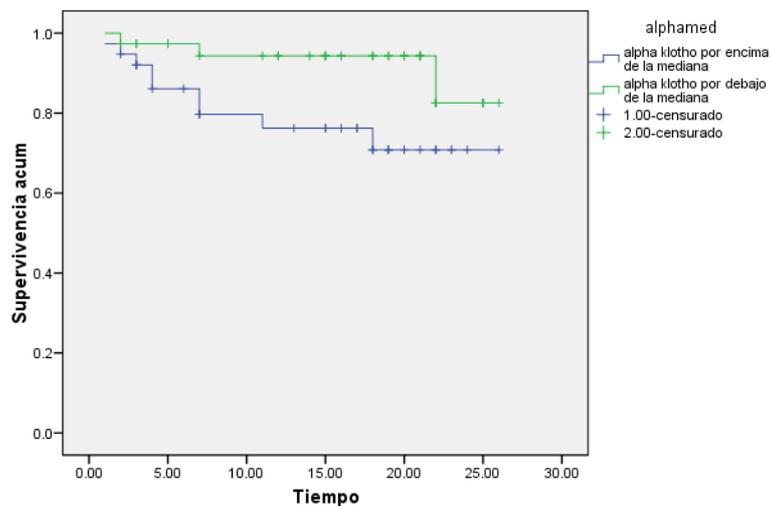
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de alphamed.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

alphamed	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1.00	20.614	1.561	17.556	23.673
2.00	24.319	.925	22.505	26.132
Global	22.510	.925	20.696	24.323

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Funciones de supervivencia



Al realizar una regresión de Cox comparando mortalidad con los niveles de α -klotho, edad, hipertensión arterial y diabetes, se objetiva que los únicos parámetros relacionados de forma independiente con la mortalidad son α -klotho e hipertensión arterial.

Variables en la ecuación

		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1	HTA	-2.011	.776	6.717	1	.010	.134
Paso 2	HTA	-2.403	.916	6.886	1	.009	.090
	AlphaKlotho	.001	.000	6.217	1	.013	1.001

Variables que no están en la ecuación^{a,b}

		Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	Edad	.001	1	.975
	AlphaKlotho	8.127	1	.004
	DiabetesMellitus	.032	1	.859
Paso 2	Edad	.216	1	.642
	DiabetesMellitus	.001	1	.979

a. Chi-cuadrado residual = 8.430 con 3 gl Sig. = .038

b. Chi-cuadrado residual = .219 con 2 gl Sig. = .896

No obstante, cuando se incluye la puntuación en la escala Child-Pugh en el análisis, sólo se seleccionan el Child y la hipertensión arterial como variables que se relacionan de forma independiente con mortalidad.

Variables en la ecuación

		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1	Childabsoluto	.439	.118	13.772	1	.000	1.551
Paso 2	HTA	-2.189	.802	7.450	1	.006	.112
	Childabsoluto	.513	.139	13.649	1	.000	1.670

Variables que no están en la ecuación^{a,b}

		Puntuación	gl	Sig.
Paso 1	HTA	10.288	1	.001
	Edad	3.948	1	.047
	AlphaKlotho	.080	1	.777
	DiabetesMellitus	4.017	1	.045
Paso 2	Edad	.992	1	.319
	AlphaKlotho	.082	1	.775
	DiabetesMellitus	.568	1	.451

a. Chi-cuadrado residual = 12.119 con 4 gl Sig. = .016

b. Chi-cuadrado residual = 1.603 con 3 gl Sig. = .659

- Esclerostina: Al comparar pacientes con esclerostina por encima y por debajo de la mediana, objetivamos que aquellos pacientes que habían fallecido tendían a tener cifras mayores de esclerostina (Log Rank: Chi cuadrado=3.134, p=0.077; Breslow Chi cuadrado=1.882, p=0.17).

Resumen del procesamiento de los casos

Sclerostmed	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
1.00	36	9	27	75.0%
2.00	37	3	34	91.9%
Global	73	12	61	83.6%

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3.134	1	.077
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1.882	1	.170

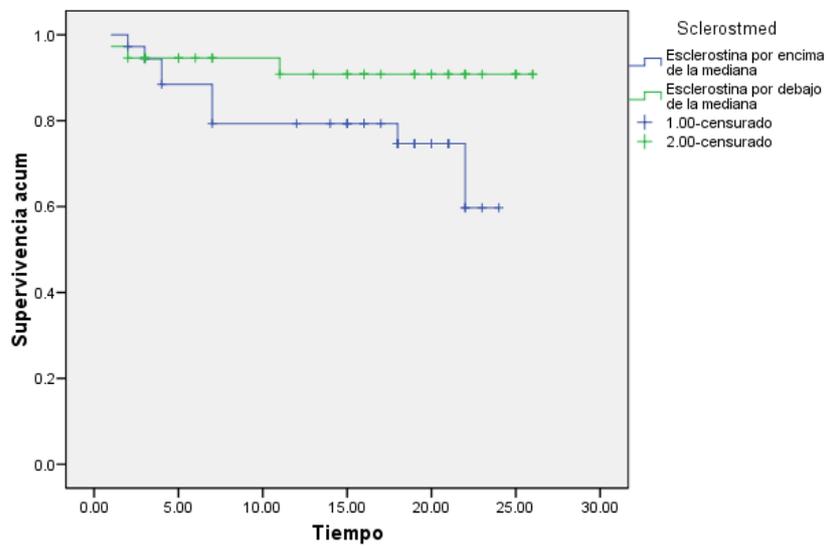
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Sclerostmed.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Sclerostmed	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1.00	19.475	1.337	16.854	22.095
2.00	24.108	1.048	22.053	26.163
Global	22.368	.960	20.487	24.250

^a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Funciones de supervivencia



- TGF-β1: Al comparar pacientes con TGF-β1 por encima y por debajo de la mediana, objetivamos que aquellos pacientes que habían fallecido tenían cifras menores de TGF-β1 (Log Rank: Chi cuadrado=5.174, p=0.023; Breslow Chi cuadrado=6.261, p=0.012).

Resumen del procesamiento de los casos

TGFbMed	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
1.00	33	8	25	75.8%
2.00	32	2	30	93.8%
Global	65	10	55	84.6%

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5.174	1	.023
Breslow (Generalized Wilcoxon)	6.261	1	.012

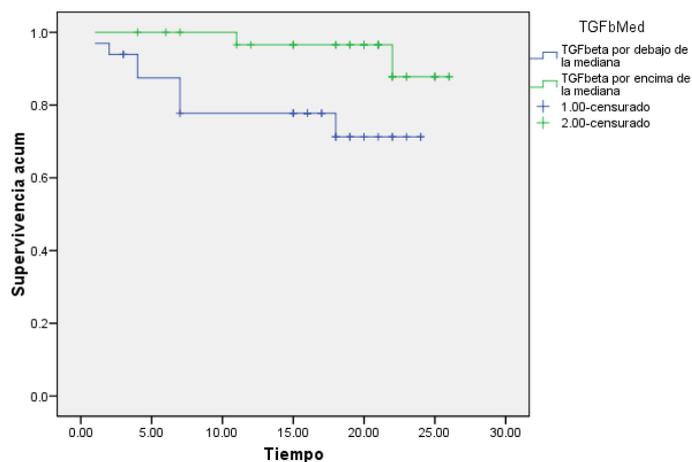
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de TGFbMed.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

TGFbMed	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1.00	19.300	1.459	16.439	22.160
2.00	25.132	.598	23.959	26.304
Global	22.943	.906	21.168	24.718

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Funciones de supervivencia



Al realizar una regresión de Cox comparando mortalidad con los niveles de TGF- β 1, edad, hipertensión arterial, diabetes y puntuación en la escala Child-Pugh se objetiva que los únicos parámetros relacionados de forma independiente con la mortalidad son la puntuación Child-Pugh y la hipertensión arterial.

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 Childabsoluto	.377	.127	8.777	1	.003	1.458
Paso 2 HTA	-2.352	.866	7.367	1	.007	.095
Childabsoluto	.545	.165	10.890	1	.001	1.725

Variables que no están en la ecuación^{a,b}

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 HTA	10.013	1	.002
Edad	2.003	1	.157
DiabetesMellitus	5.279	1	.022
TGFbeta1	2.128	1	.145
Paso 2 Edad	.440	1	.507
DiabetesMellitus	1.038	1	.308
TGFbeta1	.319	1	.572

a. Chi-cuadrado residual = 11.654 con 4 gl Sig. = .020

b. Chi-cuadrado residual = 1.461 con 3 gl Sig. = .691

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En el presente trabajo hemos analizado el comportamiento de diversas moléculas identificadas en los últimos años, cuyos principales efectos se relacionan con el metabolismo óseo. Es el caso de la esclerostina, de la FGF-23 y del alfa Klotho, que han sido estudiadas fundamentalmente en pacientes urémicos (Razzaque 2009). Estas moléculas han mostrado a su vez que intervienen en la afectación cardiovascular en esos pacientes. Las bases patogénicas de esta relación han sido comentadas en la introducción de este trabajo, y residen fundamentalmente en su capacidad de regular algunos procesos que se producen en la pared vascular durante la aterogénesis (Brandenburg et al. 2014).

En contraste con el paciente urémico, el comportamiento de estas moléculas ha sido poco estudiado en el paciente alcohólico, a pesar de que también en ellos aparece osteoporosis, y también en ellos se alteran los niveles de fosfato y calcio, principales moduladores de la secreción de alguna de estas moléculas, como FGF y α -Klotho. De hecho, que sepamos, ningún estudio analiza las relaciones que puedan tener FGF y α -Klotho con las manifestaciones relacionadas con el riesgo vascular en estos pacientes, y sólo en un trabajo, de manera un tanto marginal, se sugiere que puedan guardar relación con el deterioro de la función hepática (Prié et al. 2013). En la presente investigación se lleva a cabo un estudio observacional en 82 pacientes alcohólicos en los que además de determinar los niveles séricos de las moléculas citadas, hemos recogido la presencia o no de alteraciones cardiovasculares y los eventos clínicos relacionados que ha sufrido este colectivo, así como alteraciones de la función hepática, cuantía de la ingesta o alteraciones del estado nutricional, a fin de analizar la relación de los mismos con las citadas moléculas. No se trata de un estudio donde vayamos a analizar la prevalencia de cada una de estas alteraciones en el alcohólico; para eso haría falta una casuística más amplia y tal vez un seguimiento más prolongado, pero el tratamiento de los

datos recogidos en esta cohorte sí que nos ha permitido inferir algunos datos relacionados con el riesgo vascular, cuyo análisis pasamos a comentar a continuación, con la cautela impuesta por la relativa cortedad del colectivo estudiado.

Es poderosamente llamativo que, en contra de la idea ampliamente extendida del efecto protector del consumo de alcohol sobre el estado cardiovascular, los pacientes de esta serie presenten alteraciones como hipertensión arterial o diabetes mellitus en el rango de las cifras descritas para la población general y que otros fenómenos como es la fibrilación auricular sean marcadamente más frecuentes que en la población general pese a una edad media muy inferior. Por lo tanto, el aforismo “el alcohol protege su corazón” no se ve apoyado por los resultados de nuestro estudio. Es cierto que los pacientes incluidos eran alcohólicos inveterados con cifras diarias de consumo alrededor de los 200 gramos de etanol al día durante más de 20 o 30 años.

En relación con la fibrilación auricular destacamos por ejemplo que el estudio PREV-ICTUS (Cea-Calvo et al. 2007) que incluye a 7108 sujetos españoles de más de 60 años (en concreto, la edad media fue de 61.9 ± 7.1 años). La prevalencia de fibrilación auricular fue de 8.5%, muy inferior al 17.1% de pacientes de nuestra serie que presentaron este problema. La asociación del consumo excesivo de alcohol con fibrilación auricular ha sido ya constatada por otros investigadores como señalamos previamente, atribuyéndolo al estado hiperadrenérgico propio del alcohólico y/o a alteraciones hidroelectrolíticas asociadas (Kloner and Rezkalla 2007). Estas circunstancias se dan especialmente en los alcohólicos tipo “binge drinkers”, patrón al que probablemente ninguno de los alcohólicos aquí estudiados pertenezca. Otra causa importante de fibrilación auricular en estos pacientes es el daño estructural generado por el propio alcohol, fundamentalmente en relación con el estrés oxidativo, como señaló ya Lin et al (Lin et al. 2010). Esta alteración suele asociarse también a la miocardiopatía dilatada, fenómeno que también estaba presente en 4 casos. El consumo de

alcohol ejerce un efecto nocivo sobre el músculo esquelético que genera lesión estructural y alteración funcional progresiva de los miocitos. Esto se refleja en el hecho de que casi la mitad de alcohólicos desarrollan miopatía alcohólica. Por una parte la ingesta de alcohol altera la síntesis de proteínas miofibrilares. Además, en el contexto del consumo de alcohol se genera un ambiente prooxidante con peroxidación lipídica y atrofia de fibras musculares. Finalmente, el etanol induce la apoptosis de células de músculo esquelético (Fernandez-Sola et al. 2007). En el miocardio, el consumo de alcohol genera desorganización miofibrilar, vacuolas intracelulares gigantes, edema mitocondrial, gránulos de lipofucsina e infiltración lipídica (Tsiplenkova, Vikhert, and Cherpachenko 1986). También se produce lesión miocárdica inducida por ROS (Siddiq et al. 1993). A esto hay que añadir fenómenos relacionados con lesión vascular tanto coronaria como periférica.

Otro mecanismo íntimamente relacionado con las alteraciones cardíacas es la hipertensión arterial. La hipertensión arterial estaba presente en un 42.7% de los pacientes, cifra que es similar a la referida para la población española en un estudio epidemiológico poblacional que incluía 28887 pacientes de entre 35 y 74 años de nuestro país que sitúa la prevalencia de hipertensión en un 47% de varones y 39% de mujeres (Grau et al. 2011). De nuevo, el dato encontrado en nuestro estudio se opone a la errónea idea popular del efecto hipotensor del alcohol. Una consecuencia directa de la hipertensión arterial es la hipertrofia ventricular izquierda, que constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente. En el presente trabajo hemos encontrado una prevalencia relativamente elevada de hipertrofia ventricular izquierda, superior al 10%. En un estudio español la prevalencia de esta entidad en hipertensos es del 20.3% (Lozano et al. 2006) según criterios electrocardiográficos (como en nuestro caso); si tenemos en cuenta que un 42.7% de nuestra población era hipertensa, podemos colegir que la hipertrofia ventricular izquierda está presente en aproximadamente un 20% de hipertensos alcohólicos.

El índice tobillo-brazo (ITB) se emplea en clínica para estimar el grado de rigidez de la pared arterial, en gran medida dependiente de la intensidad de la aterosclerosis. Insistimos que pese a que la edad de nuestro colectivo no permite encuadrarlo en un grupo senil, 11 de 60 pacientes estudiados presentaba un índice tobillo-brazo alterado. En las alteraciones de la pared arterial del alcoholico juega un papel el desequilibrio entre endotelina 1 como principal factor vasoconstrictor (Foitzik et al. 1998) y el NO (Hendrickson et al. 1999), como principal factor vasodilatador, tal como se comentó en la introducción de este estudio. Normalmente estas alteraciones son tanto más severas cuanto más evolucionada está la hepatopatía ya que el hígado juega un papel relevante en su metabolismo. No encontramos relación aquí entre ITB y deterioro de la función hepática, evaluada tanto por el índice de Child-Pugh como por la presencia o no de cirrosis. Un nuevo factor involucrado en el desarrollo de calcificaciones vasculares es el FGF-23 del que hablaremos después.

Por lo tanto, hay tres factores relacionados con disfunción cardiaca en los pacientes incluidos en este estudio (fibrilación auricular, miocardiopatía dilatada e hipertrofia ventricular izquierda) que desde luego no apoyan que el alcohol en las dosis ingeridas por nuestros pacientes tenga efecto protector alguno sobre el corazón. Los mecanismos subyacentes, parcialmente conocidos, han sido expuestos en la introducción de este trabajo.

Casi una cuarta parte de nuestros pacientes presentaba síndrome metabólico definido por la ATP III (Grundy et al. 2004). La presencia de síndrome metabólico en pacientes con hepatopatía de origen etílico puede ser interpretada de dos maneras diferentes. La lesión hepática característica del síndrome metabólico es la esteatosis, que suele evolucionar a esteatohepatitis y posteriormente a cirrosis e incluso hepatocarcinoma. La esteatosis deriva de una excesiva movilización de ácidos grasos desde el tejido adiposo, cuya cuantía es mayor en el paciente afecto de síndrome metabólico. Esta excesiva movilización se observa también en el paciente alcoholico obeso y no obeso, por lo

que hay una convergencia de los dos factores etiológicos: alcoholismo y obesidad. Además, muchos de los mecanismos moleculares involucrados en la esteatohepatitis no alcohólica están también activados en el paciente alcohólico, por lo que puede haber un efecto aditivo de ambos mecanismos (Lieber 2004).

Por otro lado es cierto que el paciente alcohólico tiene tendencia a la malnutrición, especialmente a la malnutrición de tipo obeso (Addolorato et al. 1998; Santolaria et al. 2000) influyendo en ella la atrofia muscular asociada al alcoholismo (por efecto directo del alcoholismo, por defectuoso aporte de nutrientes y por el hipercortisolismo); la relativa inmovilidad y la dieta a veces desproporcionada en su contenido calórico pueden contribuir a este tipo de malnutrición. Por otra parte, la grasa troncular está asociada a resistencia a la insulina y mayor riesgo vascular mientras que la grasa acumulada en las piernas ejerce el efecto opuesto. Estas diferencias probablemente reflejan la secreción de un perfil de citoquinas distinto. La grasa troncular se asocia a un perfil de citoquinas “negativo” (menos adiponectina pero más TNF- α e IL-6) (González-Reimers et al. 2015). Es decir, además de los factores comentados, obesidad y estilo de vida pueden contribuir en el alcohólico a incrementar el riesgo vascular, de manera similar a lo que ocurre en la población general.

La prevalencia de obesidad en la población general es muy elevada y va en aumento. En un estudio relativo a la prevalencia de factores de riesgo vascular en España realizado hace unos 20 años (Gabriel et al. 2008) demostró una prevalencia de obesidad del 22.8% y de diabetes del 6.2%, cifras que habían subido hasta el 29% y el 16%, respectivamente en la primera década del siglo XXI. Es necesario remarcar que en nuestro colectivo alcohólico las cifras de síndrome metabólico, obesidad y diabetes se asemejan más a las obtenidas en la población española en el siglo XXI que en épocas pasadas.

FGF-23

A nuestro juicio es fuertemente llamativo el resultado referente a la relación de FGF-23 con la función hepática. En principio el FGF-23 se describe como un factor fosfatúrico cuyo principal estímulo es la hiperfosfatemia y cuyas acciones se relacionan con la inhibición de la síntesis de vitamina D acompañado de una inhibición de la liberación de la PTH. El efecto sobre las paratiroides fue señalado por Ben Dov et al (Ben-Dov et al. 2007) pero ha sido cuestionado posteriormente (Martin et al. 2012). El FGF-23 se sintetiza por el osteocito y el osteoblasto. Como vemos, ninguno de estos fenómenos guarda relación con el hígado ni con la función hepática pero ya en 2013 aparecen dos trabajos que demuestran que el hígado interviene de manera importante en el metabolismo de FGF-23. El primero de ellos fue realizado por Raimann et al en cerdos (Raimann et al. 2013) y demuestra que el hígado es el segundo órgano en importancia donde se detecta mRNA para FGF-23. En el mismo año el trabajo de Prié et al demuestra que ratones que sufren lesión hepática inducida por dietilnitrosamina presentan elevación de FGF-23 y que esta elevación se debe a un incremento de la síntesis de FGF-23 por el hígado lesionado. Es llamativo que en los ratones control no se detecta mRNA destinado a la síntesis de FGF-23 (Prié et al. 2013). Recientemente se ha añadido un tercer trabajo donde se encuentra en niños con atresia biliar una marcada elevación de los niveles séricos de FGF-23 asociadas a un incremento en la expresión del mRNA para esta proteína en el hepatocito (Wasserman et al. 2016). Parece por lo tanto que si bien el hígado sano no produce FGF-23, si lo hace el hígado enfermo.

En el presente estudio la relación de los niveles de FGF-23 con la lesión hepática parece incuestionable: no sólo se observa una marcada diferencia entre cirróticos y no cirróticos (más elevado en los primeros) sino que además los niveles de FGF-23 guardan relación con los

parámetros clásicos de función hepática. Al realizar un análisis multivariante incluyendo creatinina entre otros parámetros vemos que esta relación es independiente de la función renal.

Por otro lado el FGF-23 guarda en los pacientes alcohólicos una relación clara con factores de riesgo vascular como la presencia de diabetes mellitus, síndrome metabólico, hipertensión arterial, circunferencia abdominal en pacientes sin ascitis, y grasa corporal a diversos niveles pero especialmente a nivel de tronco. De nuevo estas relaciones fueron independientes de la función renal pero quedaban desplazadas de su relación con FGF-23 cuando se introducían parámetros de función hepática.

La relación directa que presentan los niveles de FGF-23 con el deterioro de la función hepática puede explicar su relación con la mortalidad como vemos en el análisis univariante. No obstante, aunque la función hepática desplaza al FGF-23 como primer parámetro relacionado con la mortalidad, esta molécula entra en segundo lugar como parámetro independiente al realizar un análisis de Cox. Que sepamos no existe ningún estudio donde se analice el comportamiento del FGF-23 en el alcoholismo ni su relación con la función hepática ni con la mortalidad en estos pacientes.

Queremos resaltar también que en contra de diversos hallazgos que sugieren que en el cirrótico hay menor lesión vascular y tendencia a la hipotensión (Minuk and MacCannell 1988), en nuestra serie la proporción de hipertensos fue superior en cirróticos, encontrando también una mayor proporción de diabéticos en pacientes con cirrosis. También subrayamos que un 90% de pacientes cirróticos sometidos a TAC de abdomen presentaba calcificaciones vasculares, cifra superior a la proporción encontrada en no cirróticos, en los que es del 71%, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa. No obstante, este último dato debe tomarse con precaución ya

que el TAC de abdomen no se realiza de forma sistemática a todos los pacientes, sino solamente a aquellos que presentaban alguna patología que lo requiriera por lo que existe un sesgo de selección probablemente incluyendo pacientes de mayor gravedad y más evolucionados en su hepatopatía. Abundando en la tendencia de los cirróticos en presentar una mayor lesión vascular destaca que aunque no hubo diferencias significativas, existe una tendencia a un índice tobillo brazo más elevado en pacientes cirróticos que en no cirróticos ($Z= 1.71$ $p= 0.087$). Tampoco se encontró relación entre ITB dividido en terciles y presencia de cirrosis hepática, ya que al clasificar el índice tobillo-brazo en terciles no encontramos asociación estadísticamente significativa entre cirróticos y no cirróticos. Podríamos especular que al menos en parte, la mayor elevación de la FGF-23 en cirrosis hepática podría explicar la mayor presencia de factores de riesgo vascular en cirróticos que en no cirróticos.

Otro de los efectos atribuidos al FGF-23 es su asociación con la calcificación vascular. Esto ha sido mencionado por otros autores en pacientes con enfermedad renal crónica, aunque muchos otros grupos no encuentran relación alguna entre ambos fenómenos (Sciolla et al. 2013). En concordancia con estos últimos resultados, en nuestro estudio no encontramos relación entre calcificación vascular y FGF-23. La calcificación vascular es una variable que no es sencilla de identificar ni de cuantificar ya que no es lo mismo una placa aislada calcificada que una calcificación que rodee “en diana” un vaso principal, como por ejemplo la aorta. Es probable que esta heterogeneidad explique la gran variabilidad de resultados registrados al respecto en la literatura así como la aparente contradicción que existe en nuestro estudio al analizar la relación de estas calcificaciones con la presencia de cirrosis, ya que encontramos una tendencia a menor número de calcificaciones en estos pacientes (que como recordemos eran más hipertensos y más diabéticos). Otro factor que puede influir en nuestro estudio es el ya comentado sesgo de gravedad, aunque la proporción de pacientes a los que se les realizó TAC es considerable.

α -Klotho

Hemos encontrado una relación directa entre α -Klotho y mortalidad, y también que los niveles de α -Klotho estaban más elevados en cirrosis hepática guardando una relación directa con el deterioro de la función hepática. En el citado trabajo de Raimann α -Klotho también era producida por el hepatocito del cerdo (Raimann et al. 2013). Clásicamente se ha considerado que el α -Klotho es un factor anti-envejecimiento (“anti-aging”) (Kuro-o et al. 1997). Sin embargo, otros estudios han encontrado un paralelismo entre los niveles de α -Klotho y de FGF-23 que acarrear en general un peor pronóstico o un mayor grado de evolución en pacientes con insuficiencia renal crónica o en pacientes con diabetes mellitus (E. Y. Lee et al. 2014).

En ratones de edad avanzada se observa también que el α -Klotho puede estar relacionado con un aumento del estrés oxidativo (Lim et al. 2012). En este estudio también observamos una relación estadísticamente significativa entre α -Klotho y peroxidación lipídica medida como MDA, en concordancia con los citados autores pero en clara contraposición al presunto efecto anti-envejecimiento atribuido al α -Klotho. (MDA; $\rho= 0.36$ $p= 0.003$). Este resultado es congruente con la relación encontrada entre α -Klotho y mortalidad, aunque hay que precisar que el α -Klotho pierde esta relación al introducir en un análisis multivariante tras variables como MDA, hipertensión arterial o índice de Child.

Nakanishi et al (2015) encontraron niveles más altos de α -Klotho soluble y de IL-6 en fumadores que en no fumadores. Existe una relación directa de α -Klotho e IL-6. Los autores interpretan que el aumento de α -Klotho soluble es una respuesta compensatoria al estrés y que el α -Klotho actúa como una molécula antiinflamatoria (Nakanishi et al. 2015). Los resultados de nuestro estudio podrían interpretarse de una manera parecida aunque la relación tan directa con el deterioro

de la función hepática y con la mortalidad permiten también una interpretación opuesta: en lugar de ser una molécula “defensiva” que se eleva porque se opone a la acción de otras (no medidas) podría interpretarse como un factor de mal pronóstico. Es necesario en este sentido puntualizar también que el efecto progérico del déficit de α -Klotho se observa en relación con el exceso de vitamina D generado por la ausencia de freno a la acción de la misma al no existir α -Klotho y FGF-23. Cuando se genera en ratones una cepa carente de receptores de vitamina D este efecto progérico desaparece (Ichikawa et al. 2007).

TGF- β

El TGF- β es el principal promotor de la fibrogénesis en la hepatopatía crónica. Actúa sobre las células estrelladas induciendo su transformación en miofibroblastos. En gran parte esta estimulación es autocrina y promovida directamente por el alcohol aunque múltiples factores pueden activarla incluyendo entre otros trombina, HIF y citoquinas como TNF- α (Emilio Gonzalez-Reimers et al. 2016). Varios estudios encuentran resultados concordantes con estos hechos, es decir, el TGF- β se encuentra más elevado en pacientes con fibrosis más intensa. Sin embargo, existen también resultados derivados de otros grupos de investigación en los cuales el TGF- β , si bien elevado en cirróticos, estaba más elevado aún en situaciones de hepatopatía no cirrótica, incluyendo tanto fases más precoces de la hepatopatía crónica alcohólica como esteatohepatitis no alcohólica. Incluso algunos autores encuentran que en cirrosis ya establecida los niveles de TGF- β son más bajos que en controles (Voumvouraki et al. 2010).

Estos resultados se han interpretado de dos maneras distintas: por un lado asumiendo que la mayor intensidad de los factores estimulantes de la fibrogénesis (a través del TGF- β 1) tiene lugar en la fase más activa del proceso de la hepatopatía alcohólica como por ejemplo esteatohepatitis con

actividad marcada. Otro argumento utilizado para explicar el descenso observado en cirrosis ya establecida es que la destrucción arquitectural asociada a esta entidad afecta también a las células estrelladas, disminuyendo su número, y justificando por lo tanto que los niveles de TGF- β sean más bajos (Dooley and ten Dijke 2012).

En cualquier caso en nuestro estudio el TGF- β se comporta como en aquéllos que acabamos de comentar. Es decir, la máxima elevación la observamos en hepatopatías aún no cirróticas. Globalmente y debido al peso de este subgrupo los niveles de TGF- β estaban elevados aunque guardaban relación variable con los factores de riesgo vascular. El TGF- β induce la proliferación de tejido fibroso también en la pared vascular por lo que se ha sugerido que la inducción de tejido fibroso produce una mayor rigidez de la pared arterial, con mayor tendencia a la hipertensión y a la calcificación vascular. Se considera actualmente que el TGF- β juega un papel capital en la historia natural de la aterosclerosis, en concreto de la placa de ateroma. Los niveles elevados jugarían un papel protector ya que inducirían la producción de tejido fibroso capaz de englobar a la placa de colesterol e impidiendo por lo tanto que ésta entre en contacto con el torrente sanguíneo, minimizando así el riesgo de trombosis in situ o embolia a distancia. Por el contrario, en las placas inestables se ha observado que los niveles de TGF- β son más bajos y se ha especulado que tal vez ello justifique que en los individuos portadores de placas inestables apenas una delgada membrana separe la placa de ateroma del torrente sanguíneo debido a niveles más bajos de TGF- β (Dabek et al. 2006). Especulando podríamos pensar que la relación encontrada en este estudio entre niveles más bajos de TGF- β y mortalidad puede obedecer al efecto del TGF- β sobre la estabilidad de la placa. Sin embargo, la relación encontrada entre TGF- β y mortalidad en el análisis univariante se ve desplazada por parámetros de función hepática cuando se realiza una regresión de Cox. El resultado del análisis univariante (es decir, la menor mortalidad asociada a mayor TGF- β) es lógico en cuanto

el TGF- β 1 estaba más elevado en no cirróticos. Por eso la relación con la mortalidad queda desplazada en el análisis multivariante por variables clásicas como protrombina o albúmina.

Por lo dicho, se considera que el TGF- β 1 es uno de los principales factores incriminados en la historia natural de la calcificación vascular (Pardali and ten Dijke 2012). En el análisis univariante en nuestra casuística encontramos un resultado en cierta manera sorprendente, que es que los hipertensos tenían niveles de TGF- β más bajos que los no hipertensos. Al realizar un estudio de regresión logística se vio que realmente la hipertensión no guardaba relación alguna con el TGF- β sino con edad y presencia de diabetes mellitus, quedando excluida también la cirrosis hepática pese a la mayor prevalencia de hipertensión arterial en cirróticos.

Esclerostina

La esclerostina es otra molécula primariamente involucrada en el metabolismo del hueso cuyo efecto es opuesto al del sistema canónico Wnt- β catenina (Mikhaylova et al. 2007). En nuestro estudio los niveles de esclerostina estaban máximamente elevados en los pacientes cirróticos sugiriendo una máxima actividad destructora ósea en estos pacientes. Guardó relación la esclerostina además de manera directa con la función hepática evaluada mediante el índice de Pugh y también una relación con la cantidad de alcohol consumida. Estos resultados no tienen nada de sorprendentes ya que en el cirrótico se ha descrito una osteoporosis debida fundamentalmente a una inhibición de la síntesis ósea por efecto directo del etanol, siendo más variable la relación de la función hepática alterada sobre la resorción ósea; en cualquier caso en el cirrótico hay una osteoporosis tanto más marcada cuanto más severa es la hepatopatía.

Lo que sí es interesante en nuestro estudio es la relación inversa encontrada entre función muscular y esclerostina, hecho que puede interpretarse en relación con la sensibilización que muestra

el osteocito a los cambios de carga. En este mismo sentido, los niveles de esclerostina superiores a la media tendieron a asociarse con una menor masa magra a nivel de brazo izquierdo. Es importante resaltar que la esclerostina fue el único parámetro que se relacionó de forma independiente con fuerza de prensión cuando incluíamos el Child-Pugh, protrombina, bilirrubina, albúmina y edad.

La esclerostina se ha encontrado asociada a calcificaciones vasculares especialmente en pacientes con insuficiencia renal crónica y en algunos de estos estudios además se ha relacionado con la aparición de eventos cardiovasculares (Brandenburg et al. 2013). No queda claro que la interpretación de estas relaciones no se vea distorsionada por factores de confusión como inactividad física o alteraciones en la composición corporal, que como hemos visto son determinantes principales de los niveles de esclerostina. En algunos estudios se ajusta por edad, estilo de vida, comorbilidad, dislipemia, función renal, persistiendo la relación entre esclerostina y calcificación vascular, lo que sugiere un efecto directo de la misma aunque como insistimos son múltiples los factores de confusión que pueden no haber sido valorados en esos estudios. En el nuestro hay una clara tendencia a que la esclerostina se relaciona con la calcificación vascular.

Osteocalcina

No encontramos relación alguna entre los niveles de osteocalcina y riesgo vascular aunque hemos de decir que los niveles de osteocalcina no presentaban diferencias significativas entre pacientes y controles. Que se relacione la osteocalcina con riesgo vascular es esperable dada su asociación con la secreción de insulina. En efecto, la osteocalcina se asocia a cifras más bajas de glucemia en ayunas y menores niveles de hemoglobina glicosilada (Zhang 2010). De hecho en algunos estudios se comprueba que la osteocalcina es capaz de frenar la evolución de la esteatohepatitis alcohólica en un modelo de ratón con síndrome metabólico (Gupte et al. 2014). Sin

embargo, en una publicación más reciente sobre 1290 pacientes no encontraron asociación entre enfermedad cardiovascular y osteocalcina (Hwang et al. 2015).

Magni et al demostraron que los niveles bajos de osteocalcina se asociaron a mayor incidencia de cambios cardiovasculares patológicos como calcificación arterial y valvular, aterosclerosis carotídea y coronaria y un aumento en el grosor de la íntima y media carotídea. Sin embargo, aún queda sin aclarar la verdadera relación entre osteocalcina y la incidencia de eventos cardiovasculares. Además, los niveles circulantes de osteocalcina han sido relacionados sobre todo con resistencia a la insulina, síndrome metabólico o diabetes mellitus tipo 2, lo cual indica que la osteocalcina tiene acciones relevantes sobre las células β pancreáticas y sobre la secreción de insulina (Magni et al. 2016).

Sin embargo, en el presente trabajo la osteocalcina no guardó relación alguna con calcificación vascular ni con otros parámetros relacionados con el riesgo vascular.

Vitamina D

Trabajos recientes demuestran que dada la distribución amplia del receptor de la vitamina D (VDR), el déficit de vitamina D puede tener diversas manifestaciones (Bouillon et al. 2008). Además, a través de mecanismos que aún no se han elucidado, el déficit de vitamina D se ha asociado a un mayor riesgo cardiovascular (Elamin et al. 2011; McGreevy et al. 2015; Brondum-Jacobsen et al. 2012). Algunos autores han demostrado que los niveles de vitamina D por debajo de 10 ng/ml en adultos mayores se asocia a un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa [HR (intervalo de confianza 95% [CI] 2.27 (1.59-3.24)] (Kritchevsky et al. 2012). Este resultado no lo hemos encontrado en el presente trabajo, aunque sí es cierto que los niveles más bajos de vitamina D muestran una tendencia a asociarse a mayor mortalidad.

Otros autores han encontrado resultados similares. En un estudio realizado con 2649 pacientes no se demostró que la mortalidad asociada al déficit de vitamina D guardara relación con alteraciones en los niveles de enzimas hepáticas (Skaaby, Husemoen, and Linneberg 2013). Un metanálisis reciente de estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados demostró que la suplementación con vitamina D disminuyó de manera significativa la mortalidad en ancianos (Schottker et al. 2014). Otros estudios sugieren resultados similares pero probablemente sea necesario llevar a cabo más ensayos clínicos aleatorizados para dilucidar este problema (Bjelakovic et al. 2011).

Actualmente se acepta que los niveles bajos de vitamina D constituyen más bien un marcador de fragilidad. Desde luego este hallazgo sí que lo encontramos en nuestra serie puesto que sólo una minoría de los pacientes presentaban niveles de vitamina D en el rango de la normalidad. Precisamente tal vez la gran proporción de niveles alterados de vitamina D es lo que explica la ausencia de relación con mortalidad ya que prácticamente en todos los pacientes este parámetro estaba alterado. Otros autores opinan como nosotros, señalando que los niveles bajos de vitamina D, relacionados con sarcopenia y mayor mortalidad, deben ser considerados un marcador de fragilidad (Bischoff-Ferrari et al. 2004).

En el presente trabajo no se aprecia una relación clara con el riesgo vascular, aunque la diabetes mellitus sí parecen asociarse a una deficiencia de vitamina D. Es conocido que existe una relación directa entre masas muscular y fuerza y niveles de vitamina D. De hecho, existen receptores para esta vitamina en el músculo, y en estudios experimentales demostramos una relación significativa entre tamaño de la fibra muscular y niveles de vitamina D en ratas alcoholizadas (E Gonzalez-Reimers et al. 2010). En la presente investigación, los niveles de vitamina D se asociaban a la masa magra en diversos lugares, siendo significativa la relación con la masa a nivel del brazo

derecho, aunque este resultado queda desplazado en el análisis multivariante por la edad. Todo ello es lógico, y refuerza el carácter de la vitamina D más como un índice de fragilidad.

Por lo tanto, la asociación con la mortalidad no sería un efecto directo del déficit de vitamina D sino una consecuencia del hecho de que el déficit de vitamina D es un marcador de fragilidad.

PTH

En la insuficiencia renal crónica se describe un hiperparatiroidismo secundario, expresión de la puesta en marcha de los mecanismos homeostáticos encaminados a mantener niveles adecuados de calcemia. La insuficiencia renal crónica es por otra parte una enfermedad en la que el riesgo vascular está fuertemente incrementado, asociándose este incremento a una calcificación vascular difusa (como antes se comentó en este proceso puede jugar un papel el FGF-23), pero la relación de la PTH con el riesgo vascular o está ausente o se produce en sentido inverso a lo esperado. La PTH promueve la mineralización en el esqueleto y suprime la mineralización en arterias. Shao et al demostraron que el tratamiento intermitente con PTH tiene el efecto opuesto al del hiperparatiroidismo continuado, en el sentido de que suprime las calcificaciones vasculares (Shao et al. 2003) .

La relación de la PTH con el riesgo vascular ha sido documentada en diversas publicaciones . Lee et al (2016) estudiaron 413 pacientes sometidos a hemodiálisis durante 40.8 ± 29.3 meses, y encontraron que 12% de los pacientes falleció durante ese periodo. Un análisis de regresión de Cox demostró que los niveles bajos de iPTH eran un factor de riesgo independiente para mortalidad por cualquier causa y para el desarrollo de eventos cardiovasculares y cerebrales adversos (S. A. Lee et al. 2016). Otros datos concuerdan con el resultado señalado. El carbonato de calcio se utiliza en pacientes con enfermedad renal crónica para reducir hiperfosfatemia pero también aumenta los

niveles séricos de calcio y suprime los niveles de PTH. En pacientes con enfermedad renal crónica, el carbonato de calcio por vía oral paradójicamente suprime la formación ósea y promueve la calcificación vascular. Se establece por lo tanto una situación de descenso de la formación ósea con descenso concomitante de la reabsorción, con niveles bajos de PTH (es decir, una situación de osteoporosis de bajo recambio, “adinámica”), acompañada de calcificación arterial grave (Demer and Tintut 2008).

Sin embargo, en un estudio multicéntrico español realizado en 727 pacientes de 28 hospitales los niveles de PTH no guardaron relación con la calcificación vascular (Torres et al. 2016). En nuestro trabajo la PTH tendió a guardar relación con parámetros de lesión vascular (hipertensión, fibrilación auricular, síndrome metabólico y miocardiopatía dilatada) aunque sólo fue significativo con fibrilación auricular (pero fue desplazado por edad). Aunque la PTH guardó lógica relación con la creatinina, nuestros pacientes no tenían insuficiencia renal, por lo que en este sentido no son comparables nuestros resultados con los de estudios realizados en nefrópatas. La relación entre PTH y mortalidad observado en éstos probablemente obedezca a que niveles más altos de la hormona citada correspondan a fases más avanzadas de la insuficiencia renal crónica (Artunc et al. 2014). En concordancia con lo expresado, los niveles de PTH también son marcadores de fragilidad en la población sana senil, como se demuestra en un estudio poblacional sobre 1504 individuos (Tajar et al. 2013).

Colesterol

El efecto del etanol sobre el metabolismo del colesterol es doble. Por un lado, contribuye a la oxidación de la LDL (Schroder et al. 2006): el metabolismo del etanol por el sistema MEOS genera radicales libres capaces de favorecer la producción de sustancias como el MDA y el

hidroxinonenal. También se ha visto que estos productos son capaces de unirse a los residuos de lisina de la apoproteína B, oxidando de esta manera a la LDL (Kervinen et al. 1991). La LDL oxidada es rápidamente captada por los macrófagos poseedores de “scavenger receptors”, quienes engloban a estas partículas y generan las llamadas células espumosas, precursoras de la lesión arteriosclerótica. El HDL ejerce un efecto protector, no solamente porque devuelve parte del LDL colesterol al hígado, sino porque dispone de varias proteínas antioxidantes, denominadas paraoxonasas. De ellas la más importante es la paraoxonasa 1, ligada a la apo AI. Este antioxidante no sólo se opone a la formación de LDL oxidada sino también destruye parte de la ya formada (Litvinov, Mahini, and Garelnabi 2012). Parte del efecto beneficioso del ácido acetilsalicílico deriva de la inducción de esta enzima, y existe una clara relación inversa entre los niveles de la misma y el riesgo de IAM (Santanam and Parthasarathy 2007). El acetilsalicílico también tiene un efecto opuesto a la homocisteína, pues inhibe la unión de la tiolactona de la homocisteína con los residuos lisina de la apo B (Yilmaz 2012). Algunos estudios sugieren que el alcohol provoca aumento de los niveles séricos de paraoxonasa 1 (Sierksma et al. 2002), hecho demostrado también en modelos experimentales (Rao et al. 2003). Además, el alcohol puede incrementar los niveles de HDL (van Tol and Hendriks 2001), Sin embargo, se admite que el consumo importante de alcohol disminuye los niveles de paraoxonasa (Marsillach et al. 2007), y que la actividad de la paraoxonasa se ve reducida si hay peroxidación lipídica (Lakshman et al. 2006), fenómeno relevante en el alcohólico inveterado.

Por lo tanto, el efecto del alcohol sobre el eje LDL/HDL y su potencial papel modulador de la aterogénesis es variable según dosis, y además, como hemos visto, estimula ciertos efectos antiaterogénicos pero promueve otros opuestos. En nuestro estudio no se corroboran estos resultados: no hubo relación alguna entre colesterol total y HDL colesterol y consumo de alcohol, ni tampoco con parámetros indicadores de severidad del alcoholismo, como GGT o VCM. Es cierto

que los pacientes incluidos eran todos bebedores muy intensos. Sí hubo una relación inversa con la escala de Child Pugh, lógica si pensamos que la síntesis hepática de colesterol puede haberse visto comprometida por la insuficiencia hepática. Tal vez la menor síntesis hepática de colesterol en la cirrosis explique el hallazgo de una relación inversa entre colesterolemia y mortalidad. Este hecho se enmarca plenamente en lo que se ha denominado epidemiología inversa, tal como se ha revisado recientemente (Ahmadi et al. 2015; Velavan et al. 2007). En un estudio realizado en 244 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca se encontró que los niveles de colesterol más bajos se asociaban a un peor pronóstico (Casas-Vara et al. 2012). En el mismo sentido Wang et al encuentran que los pacientes con antecedentes de hipercolesterolemia afectos de síndrome coronario agudo presentaban una mortalidad intrahospitalaria menor que aquellos que no la tenían (Wang et al. 2009). Las razones que subyacen a estos hallazgos son poco conocidas, pero nuestros resultados se asemejan como hemos visto a los referidos por otros autores, aunque aquí la explicación parece clara: a mayor insuficiencia hepática, menor colesterolemia y mayor mortalidad. Por el contrario, y en concordancia con el conocimiento actual, también encontramos niveles más bajos de HDL en pacientes con calcificaciones vasculares ($Z=2.206$, $p=0.025$), así como valores mayores de los índices colesterol total/HDL-c ($Z=2.266$, $p=0.023$) y LDL-c/HDL-c ($Z=1.939$, $p=0.053$).

Triglicéridos

El papel de los triglicéridos como factor de riesgo vascular ha sido largamente debatido y en un metanálisis se encontró que después de ajustar para otros factores de riesgo, HDL-C y LDL-C, las asociaciones de triglicéridos con enfermedad cardiovascular e ictus no eran significativas (Di Angelantonio et al. 2009). En definitiva lo que se sabe actualmente es que los triglicéridos no son directamente aterogénicos aunque constituyen un marcador importante de riesgo cardiovascular ya que se asocian a partículas remanentes aterogénicas y a Apo CIII (Miller et al. 2011).

En nuestro estudio el valor medio de triglicéridos era de 105 mg/dl y solamente 11 pacientes presentaban niveles superiores a 150 mg/dl. Esto tiene una lógica si consideramos la necesaria contribución de la síntesis hepática a este parámetro. De hecho, los pacientes cirróticos tenían significativamente menores niveles de triglicéridos que los no cirróticos y los niveles de triglicéridos guardaron una relación con la función hepática tanto definida mediante el índice de Child-Pugh como considerando individualmente protrombina, albúmina y bilirrubina. Los niveles de triglicéridos no guardaron relación alguna con parámetros de riesgo vascular en nuestro estudio.

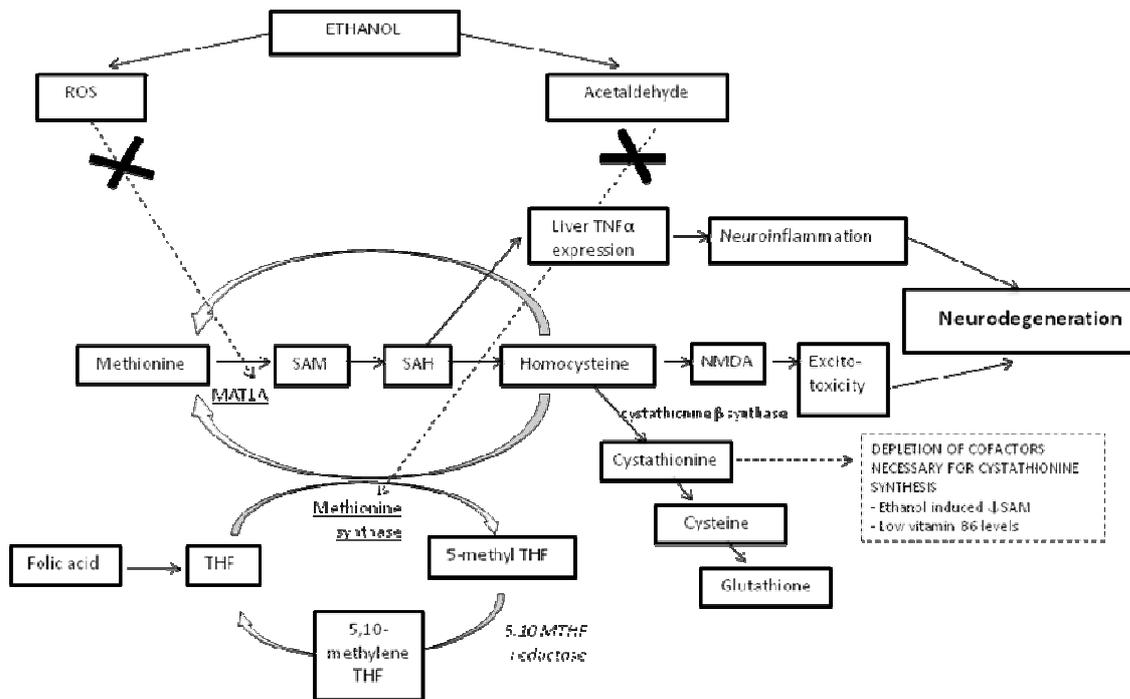
Homocisteína

La hiperhomocisteinemia se ha descrito como factor de riesgo independiente para la aterosclerosis. Pang et al demostraron que la homocisteína puede iniciar una respuesta inflamatoria en células de músculo liso vascular estimulando la producción de PCR, un proceso que a la vez está mediado por ROS (Pang et al. 2014). Además, la hiperhomocisteinemia es común en pacientes alcohólicos, posiblemente secundario a la lesión hepática inducida por el alcohol que altera el metabolismo de la metionina (Blasco et al. 2005). En otros trabajos nosotros también hemos demostrado niveles más altos de homocisteína en pacientes alcohólicos (Fernández-Rodríguez et al. 2016).

Curiosamente, en nuestro estudio los niveles de homocisteína guardaban una relación inversa con el consumo de alcohol y con determinados parámetros analíticos como GGT y VCM relacionados en principio con la intensidad del consumo de alcohol. En otros estudios los niveles de homocisteína estuvieron asociados al consumo de whisky pero no al consumo de shochu (un licor japonés), sake, cerveza o vino (Sakuta and Suzuki 2005). Otros autores han descrito una curva en J relativa a la relación de homocisteína con alcohol (Pitsavos et al. 2004). En el análisis multivariante

estas relaciones positivas se pierden, pero continúa llamando la atención que la homocisteína no guarde relación con parámetros de riesgo vascular en nuestro estudio.

Existen razones teóricas que sustentan que el etanol provoca hiperhomocisteinemia como se muestra en la figura. La generación de ROS por el metabolismo del etanol altera la actividad de la adenosil transferasa de metionina (MAT1A) bloqueando la formación de s-adenosilmetionina (SAM). Debido a que el SAM es un cofactor para la β sintetasa de cistationina, se altera también el catabolismo de la homocisteína. Por otra parte, el acetaldehído inhibe la actividad de la sintetasa de metionina. Todos estos mecanismos provocan un aumento en la homocisteína.



Vitamina B12

En íntima relación con las alteraciones del metabolismo de la homocisteína, debemos citar a la vitamina B12. El comportamiento de esta vitamina descrito en alcohólicos demuestra que en situaciones de insuficiencia hepática grave los niveles séricos están extraordinariamente elevados,

siendo varios los estudios que reportan valores por encima de 2000 pg/ml en pacientes cirróticos avanzados (Ermens, Vlasveld, and Lindemans 2003). El mecanismo por el que esto ocurre es completamente desconocido. Por otra parte, muchos alcohólicos presentan déficit de vitamina B12. Como se muestra en la figura anterior, el déficit de vitamina B12 se asocia a la hiperhomocisteinemia, lo que explica que pueda considerarse un marcador de riesgo vascular, aunque en nuestro estudio no encontramos ningún resultado que avale esta aseveración.

Además de ser causa de hiperhomocisteinemia, el déficit de vitamina B12 parece que tiene también una relación independiente de la homocisteína con el riesgo vascular. Como explica Pawlak, el déficit de B12 se asocia a alteraciones vasculares debido a su papel en el desarrollo de macrocitosis. Se ha descrito un mayor riesgo de enfermedad coronaria, ictus e insuficiencia cardíaca sintomática en pacientes con mayor amplitud de distribución eritrocitaria (ADE), alteración que se describe en pacientes con déficit de vitamina B12 (Pawlak 2015).

Ácido úrico

El valor clínico de la hiperuricemia como factor de riesgo vascular es conocido desde hace tiempo (Kanbay et al. 2013). La ingesta de alcohol es una causa bien descrita de hiperuricemia (Yamanaka 1996). El desequilibrio redox generado por el metabolismo del etanol favorece la formación de ácido láctico desde pirúvico y es la excreción renal de este producto la que compite con el ácido úrico generando hiperuricemia. Por eso la hiperuricemia es extraordinariamente frecuente en el alcohólico (Yamanaka 1996). Este resultado se observa claramente en nuestro estudio. Los niveles de ácido úrico guardaron relación con la función hepática aunque no con la cuantía de ingesta etílica y guardaron también una relación directa con la función renal, resultado absolutamente lógico si se tiene en cuenta la excreción renal de este producto.

Varios factores de riesgo vascular como hipertensión, diabetes, síndrome metabólico, fibrilación auricular, hipertrofia ventricular izquierda y miocardiopatía dilatada guardaron relación directa con la hiperuricemia en nuestros pacientes. Sin embargo, en muchos casos la creatinina o la edad son realmente los factores relacionados con la hiperuricemia. Con respecto a algunas variables como la hipertrofia ventricular izquierda, la relación con el ácido úrico es independiente. Otros autores han encontrado una relación similar como por ejemplo en un estudio realizado en China en mujeres postmenopáusicas (Yu et al. 2015) y también en otro trabajo que demuestra una relación directa entre hiperuricemia y masa ventricular izquierda medida por ecocardiografía (Yoshimura et al. 2014). En la presente investigación encontramos una tendencia casi significativa a niveles mayores de ácido úrico en pacientes con calcificaciones vasculares en radiografía de tórax. Estudios recientes sugieren que el ácido úrico es una molécula biológicamente activa capaz de estimular el estrés oxidativo, provocar disfunción endotelial, inflamación y vasoconstricción (Kanbay et al. 2013). Así, puede considerarse como un marcador independiente del desarrollo de hipertensión arterial o ACV.

Tabaquismo

Tiene interés la relación encontrada entre el tabaquismo y la calcificación vascular, tanto en la radiografía de tórax como en el TAC de tórax y TAC de abdomen. Aunque es conocido desde hace mucho tiempo el carácter de factor de riesgo vascular que tiene el tabaco su relación con las calcificaciones vasculares sólo ha sido estudiado más recientemente (McEvoy et al. 2015) habiéndose encontrado en un estudio danés una relación clara entre el hábito tabáquico continuado y la progresión de calcificaciones vasculares (Rasmussen et al. 2013). Estos resultados concuerdan plenamente con lo que hemos encontrado ya que la relación observada no sólo se limita al hecho de fumar o no fumar sino que también se observa una relación directa con el IPA. Esta relación se ve aún más reforzada al comprobar que en el análisis multivariante los únicos factores relacionados son

edad y tabaquismo, desplazando en este sentido a factores clásicos como colesterol, hipertensión arterial, diabetes y por la relevancia que tiene en nuestro estudio, función hepática.

CONSECUENCIAS

Los efectos de estos factores de riesgo vascular se concretan de varias formas, incluyendo alteraciones de la pared vascular como calcificaciones vasculares, alteraciones del índice tobillo-brazo (ITB), y aparición de entidades derivadas de forma directa o indirecta de esta alteración sobre todo cardiopatía isquémica, ACV, o hipertensión arterial. No es el objetivo primordial del presente estudio analizar la incidencia de este tipo de procesos ni tampoco la mortalidad debida a causas cardiovasculares que pueda producirse a medio-largo plazo. Como comentamos con anterioridad el objetivo principal era analizar el comportamiento de nuevas moléculas relacionadas con el riesgo vascular en el paciente alcohólico, pero aún así el estudio ha arrojado algunos datos que merecen comentario.

La prevalencia de hipertensión es como mínimo tan elevada en la población alcohólica como en el resto de la población y lo es más aún en la cirrosis hepática. En concordancia con esto podemos también señalar que el índice tobillo-brazo estaba alterado en casi un 20% de nuestros pacientes pese a que, como habíamos insistido, la edad media de nuestro colectivo fue de 59 años. El ITB estima la rigidez de la pared arterial existiendo razones como demostramos para que dicha rigidez ocurra en un porcentaje como el obtenido.

Otra alteración en íntima relación con el ITB alterado es la presencia de calcificaciones vasculares. Las calcificaciones vasculares son difíciles de cuantificar de manera precisa habiéndose establecido índices distintos para su detección en áreas vasculares concretas del organismo. Nosotros hemos utilizado una estimación semicuantitativa de las mismas basándonos en su presencia o no en

la radiografía de tórax realizada a todos los pacientes, en TAC de tórax realizado a 43 pacientes y en TAC de abdomen realizado a 42 pacientes. Esta heterogeneidad en el número de pacientes incluidos obedece a que utilizamos estudios indicados clínicamente para evaluar estas alteraciones; es decir, existe un sesgo de selección en este aspecto de nuestro trabajo, del que se salva la radiografía de tórax ya que ésta se realiza a todos los pacientes. En cualquier caso dado que comparamos nuestros resultados con los de pacientes no alcohólicos de similar edad, sí que podemos afirmar que la prevalencia de calcificaciones era muy superior en alcohólicos que en no alcohólicos. Las técnicas de TAC tanto de tórax como de abdomen permiten una cuantificación mucho más exacta de la calcificación vascular que la radiografía de tórax. Los pacientes que presentaban calcificaciones en TAC de abdomen tenían niveles superiores de esclerostina, niveles más bajos de HDL y mayores índices de colesterol total/HDL y LDL/HDL. Estos resultados son totalmente congruentes con la patogenia de la lesión vascular. Sin embargo, como ya mencionamos antes otro de los parámetros estudiados y relacionado en otros trabajos con calcificación vascular como la FGF-23 no mostró relación alguna con calcificaciones vasculares en el nuestro.

Los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 16 meses y durante este período falleció el 17% de los pacientes estudiados. Las causas de muerte estuvieron relacionadas con complicaciones de la hepatopatía en 5 casos, 6 pacientes fallecieron por causas infecciosas, 1 falleció por neoplasia y 2 fallecieron fuera del hospital no siendo registradas las causas. No se registra por lo tanto ninguna muerte relacionada directamente con riesgo vascular aunque sí debemos señalar que la mortalidad fue mayor en pacientes hipertensos y rozaba la significación estadística en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda. También, enmarcándose en lo comentado previamente de la epidemiología inversa, los pacientes con colesterol total por debajo de la mediana fallecieron más que aquellos con colesterol por encima de la mediana, manteniéndose esta relación en el análisis

multivariante (regresión de Cox). Como era de esperar la mortalidad se asoció a la presencia de cirrosis hepática.

Los niveles de FGF-23 también guardaron relación con la mortalidad siendo incluidos al realizar un análisis de Cox, quedando seleccionado en segundo lugar después de la clasificación de Child. . Curiosamente este resultado concuerda con el estudio de Prié et al en pacientes en lista de espera para trasplante (Prié et al. 2013), y subraya la importancia del estudio de estas nuevas moléculas en pacientes alcohólicos.

CONCLUSIONES

1. Factores de riesgo cardiovascular en el paciente alcohólico:

- a) 42.7% de los pacientes eran hipertensos y se observó una tendencia a una mayor frecuencia de hipertensión arterial en cirróticos que en no cirróticos (51.2% frente a 34.88%).
- b) Describimos fibrilación auricular en 17.1% de los pacientes, hipertrofia ventricular izquierda en 11% y miocardiopatía dilatada en 4.9%.
- c) Un 11% de los pacientes eran diabéticos y un 18.29% cumplían criterios de síndrome metabólico.
- d) Lesión vascular: 18.3% de los pacientes tenía un índice tobillo-brazo alterado y describimos calcificaciones vasculares en radiografía de tórax en 29.3% de los pacientes, en TAC de tórax en 67.4% de los pacientes y en TAC de abdomen en 81% de los pacientes.

2. FGF-23:

- a) Los niveles de FGF-23 están elevados en el paciente alcohólico y guardan relación con el deterioro de la función hepática de tal manera que se elevan tanto más cuanto más deteriorada está esta. Esta elevación es independiente de la creatinina y del resto de factores estudiados.
- b) Los niveles de FGF-23 están más elevados en pacientes hipertensos, diabéticos o afectados del síndrome metabólico. En todos los casos el análisis multivariante demuestra que esta relación es independiente de la función renal aunque siempre estas variables son seleccionadas en segundo lugar tras el Child.
- c) Los niveles de FGF-23 guardan relación con la mortalidad a corto plazo, aunque son

desplazados por la variable Child-Pugh e hipertensión.

3. Alpha-Klotho:

- a) Los niveles de alpha-klotho estaban significativamente elevados en los pacientes cirróticos (no así en los alcohólicos no cirróticos) y guardaban relación con la función hepática. Al igual que con el FGF-23, esta relación era independiente de la creatinina
- b) Aunque en el análisis univariante el alpha klotho guarda relación con la fibrilación auricular, ésta queda desplazada por la variable edad en el análisis multivariante.
- c) Igualmente aunque en el análisis univariante se objetivó mayor mortalidad en pacientes con niveles mayores de alpha klotho, en el análisis multivariante esta relación desaparece, quedando como único factor independiente el Child.

4. Esclerostina:

- a) La esclerostina estaba también elevada en cirróticos aunque no en alcohólicos no cirróticos y guardaba relación independiente con la edad y la función hepática. Estas relaciones fueron también independientes de la creatinina
- b) La esclerostina guardó relación inversa con la masa magra y (en forma de tendencia) con la fuerza muscular.
- c) La esclerostina estaba más elevada en pacientes con hipertensión arterial, con diabetes y con cifras más elevadas del índice tobillo-brazo.

5. TGF-beta:

- a) Los niveles de TGF-beta estaban más elevados en pacientes no cirróticos que en cirróticos. Había una relación entre los niveles de TGF-beta e hipertensión pero ésta

queda desplazada por la variable cirrosis en el análisis multivariante (para aclarar había más hipertensos en los cirróticos).

6. Osteocalcina: No encontramos modificaciones de los niveles de osteocalcina.
7. Encontramos una relación inversa entre niveles de colesterol y mortalidad. En un análisis multivariante esta relación queda desplazada por la hipertensión arterial y por la puntuación en la escala Child-Pugh.
8. El tabaquismo guarda una relación estrecha con las calcificaciones vasculares observables en la radiografía de tórax (especialmente), TAC de tórax y TAC de abdomen, siendo únicamente edad y tabaquismo las variables seleccionadas al evaluar esta relación en un análisis multivariante.

BIBLIOGRAFÍA

“2013 Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension.” 2013. *Journal of Hypertension* 31 (10). England: 1925–38. doi:10.1097/HJH.0b013e328364ca4c.

Aberle, Nicholas S 2nd, and Jun Ren. 2003. “Short-Term Acetaldehyde Exposure Depresses Ventricular Myocyte Contraction: Role of Cytochrome P450 Oxidase, Xanthine Oxidase, and Lipid Peroxidation.” *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 27 (4). United States: 577–83. doi:10.1097/01.ALC.0000060522.40447.8E.

Aboyans, Victor, Michael H. Criqui, Pierre Abraham, Matthew A. Allison, Mark A. Creager, Curt Diehm, F. Gerry R. Fowkes, et al. 2012. “Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index: A Scientific Statement from the American Heart Association.” *Circulation* 126 (24): 2890–2909. doi:10.1161/CIR.0b013e318276fbc.

Adams, P C, and S Agnew. 1996. “Alcoholism in Hereditary Hemochromatosis Revisited: Prevalence and Clinical Consequences among Homozygous Siblings.” *Hepatology (Baltimore, Md.)* 23 (4): 724–27. doi:10.1002/hep.510230411.

Addolorato, G, E Capristo, A V Greco, G F Stefanini, and G Gasbarrini. 1998. “Influence of Chronic Alcohol Abuse on Body Weight and Energy Metabolism: Is Excess Ethanol Consumption a Risk Factor for Obesity or Malnutrition?” *Journal of Internal Medicine* 244 (5). ENGLAND: 387–95.

Adragao, Teresa, Ana Pires, Patrícia Branco, Rui Castro, Ana Oliveira, Cristina Nogueira, Joaquim Bordalo, José Dias Curto, and Mateus Martins Prata. 2012. “Ankle-Brachial Index, Vascular

Calcifications and Mortality in Dialysis Patients.” *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 27 (1): 318–25. doi:10.1093/ndt/gfr233.

Ahmadi, Seyed-Foad, Elani Streja, Golara Zahmatkesh, Dan Streja, Moti Kashyap, Hamid Moradi, Miklos Z Molnar, et al. 2015. “Reverse Epidemiology of Traditional Cardiovascular Risk Factors in the Geriatric Population.” *Journal of the American Medical Directors Association* 16 (11). United States: 933–39. doi:10.1016/j.jamda.2015.07.014.

Albano, Emanuele. 2007. “Alcohol, Oxidative Stress and Free Radical Damage.” *Proceedings of the Nutrition Society* 65 (03). Cambridge University Press: 278–90. doi:10.1079/PNS2006496.

Alfakih, Khaled, Kevin Walters, Tim Jones, John Ridgway, Alistair S Hall, and Mohan Sivananthan. 2004. “New Gender-Specific Partition Values for ECG Criteria of Left Ventricular Hypertrophy: Recalibration against Cardiac MRI.” *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 44 (2). United States: 175–79. doi:10.1161/01.HYP.0000135249.66192.30.

Allison, Matthew A, William R Hiatt, Alan T Hirsch, Joseph R Coll, and Michael H Criqui. 2008. “A High Ankle-Brachial Index Is Associated With Increased Cardiovascular Disease Morbidity and Lower Quality of Life.” *Journal of the American College of Cardiology* 51 (13): 1292–98. doi:10.1016/j.jacc.2007.11.064.

Allison, Matthew A, Gail A Laughlin, Elizabeth Barrett-Connor, and Robert Langer. 2006. “Association between the Ankle-Brachial Index and Future Coronary Calcium (the Rancho Bernardo Study).” *The American Journal of Cardiology* 97 (2). United States: 181–86. doi:10.1016/j.amjcard.2005.08.019.

- Amann, Kerstin. 2008. "Media Calcification and Intima Calcification Are Distinct Entities in Chronic Kidney Disease." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 3 (6): 1599–1605. doi:10.2215/CJN.02120508.
- American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Ed.)*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Anagnostis, P, A Karagiannis, A I Kakafika, K Tziomalos, V G Athyros, and D P Mikhailidis. 2009. "Atherosclerosis and Osteoporosis: Age-Dependent Degenerative Processes or Related Entities?" *Osteoporosis International* 20 (2): 197–207. doi:10.1007/s00198-008-0648-5.
- Andrukhova, Olena, Svetlana Slavic, Alina Smorodchenko, Ute Zeitz, Victoria Shalhoub, Beate Lanske, Elena E Pohl, and Reinhold G Erben. 2014. "FGF23 Regulates Renal Sodium Handling and Blood Pressure." *EMBO Molecular Medicine* 6 (6). England: 744–59. doi:10.1002/emmm.201303716.
- "Appropriate Body-Mass Index for Asian Populations and Its Implications for Policy and Intervention Strategies." 2004. *Lancet (London, England)* 363 (9403). England: 157–63. doi:10.1016/S0140-6736(03)15268-3.
- Arkwright, P D, L J Beilin, I Rouse, B K Armstrong, and R Vandongen. 1982. "Effects of Alcohol Use and Other Aspects of Lifestyle on Blood Pressure Levels and Prevalence of Hypertension in a Working Population." *Circulation* 66 (1): 60 LP – 66. <http://circ.ahajournals.org/content/66/1/60.abstract>.
- Arrebola-Moreno, Antonio L, Martin Laclaustra, and Juan Carlos Kaski. 2012. "Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice." *Revista española de cardiología (English ed.)*

65 (1). Elsevier: 80–90. doi:10.1016/j.recesp.2011.09.012.

Arteel, Gavin E. 2003. “Oxidants and Antioxidants in Alcohol-Induced Liver Disease.”

Gastroenterology 124 (3). Elsevier: 778–90. doi:10.1053/gast.2003.50087.

Artunc, Ferruh, Albina Nowak, Christian Muller, Andreas Peter, Nils Heyne, Hans-Ulrich Haring,

and Bjorn Friedrich. 2014. “Mortality Prediction Using Modern Peptide Biomarkers in

Hemodialysis Patients--a Comparative Analysis.” *Kidney & Blood Pressure Research* 39 (6).

Switzerland: 563–72. doi:10.1159/000368468.

“Autosomal Dominant Hypophosphataemic Rickets Is Associated with Mutations in FGF23.” 2000.

Nature Genetics 26 (3). UNITED STATES: 345–48. doi:10.1038/81664.

Baik, Inkyung, and Chol Shin. 2008. “Prospective Study of Alcohol Consumption and Metabolic

Syndrome.” *The American Journal of Clinical Nutrition* 87 (5). United States: 1455–63.

Bauer, M, N C Paquette, J X Zhang, I Bauer, B H Pannen, S R Kleeberger, and M G Clemens. 1995.

“Chronic Ethanol Consumption Increases Hepatic Sinusoidal Contractile Response to

Endothelin-1 in the Rat.” *Hepatology (Baltimore, Md.)* 22 (5). UNITED STATES: 1565–76.

Ben-Dov, Iddo Z, Hillel Galitzer, Vardit Lavi-Moshayoff, Regina Goetz, Makoto Kuro-o, Moosa

Mohammadi, Roy Sirkis, Tally Naveh-Many, and Justin Silver. 2007. “The Parathyroid Is a

Target Organ for FGF23 in Rats.” *The Journal of Clinical Investigation* 117 (12). United States:

4003–8. doi:10.1172/JCI32409.

Bessembinders, Kirsten, Jos Wielders, and Albert van de Wiel. 2011. “Severe Hypertriglyceridemia

Influenced by Alcohol (SHIBA).” *Alcohol and Alcoholism* 46 (2): 113 LP – 116.

<http://alcalc.oxfordjournals.org/content/46/2/113.abstract>.

- Bischoff-Ferrari, Heike A, Thomas Dietrich, E John Orav, Frank B Hu, Yuqing Zhang, Elisabeth W Karlson, and Bess Dawson-Hughes. 2004. "Higher 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Associated with Better Lower-Extremity Function in Both Active and Inactive Persons Aged > or =60 Y." *The American Journal of Clinical Nutrition* 80 (3). United States: 752–58.
- Bjelakovic, Goran, Lise Lotte Gluud, Dimitrinka Nikolova, Kate Whitfield, Jorn Wetterslev, Rosa G Simonetti, Marija Bjelakovic, and Christian Gluud. 2011. "Vitamin D Supplementation for Prevention of Mortality in Adults." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 7. England: CD007470. doi:10.1002/14651858.CD007470.pub2.
- Blasco, Carmen, Juan Caballeria, Ramon Deulofeu, Anna Lligona, Albert Pares, Josep M Lluís, Antoni Gual, and Juan Rodes. 2005. "Prevalence and Mechanisms of Hyperhomocysteinemia in Chronic Alcoholics." *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 29 (6). United States: 1044–48.
- Bønaa, Kaare Harald, Inger Njølstad, Per Magne Ueland, Henrik Schirmer, Aage Tverdal, Terje Steigen, Harald Wang, Jan Erik Nordrehaug, Egil Arnesen, and Knut Rasmussen. 2006. "Homocysteine Lowering and Cardiovascular Events after Acute Myocardial Infarction." *New England Journal of Medicine* 354 (15). Massachusetts Medical Society: 1578–88. doi:10.1056/NEJMoa055227.
- Bouillon, Roger, Geert Carmeliet, Lieve Verlinden, Evelyne van Etten, Annemieke Verstuyf, Hilary F Luderer, Liesbet Lieben, Chantal Mathieu, and Marie Demay. 2008. "Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice." *Endocrine Reviews* 29 (6). United States: 726–76. doi:10.1210/er.2008-0004.
- Brandenburg, Vincent M, Rafael Kramann, Ralf Koos, Thilo Kruger, Leon Schurgers, Georg

- Muhlenbruch, Sinah Hubner, Ulrich Gladziwa, Christiane Drechsler, and Markus Ketteler. 2013. "Relationship between Sclerostin and Cardiovascular Calcification in Hemodialysis Patients: A Cross-Sectional Study." *BMC Nephrology* 14. England: 219. doi:10.1186/1471-2369-14-219.
- Brandenburg, Vincent M., Marcus E. Kleber, Marc G. Vervloet, Andreas Tomaschitz, Stefan Pilz, Tatjana Stojakovic, Graciela Delgado, et al. 2014. "Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Mortality: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study." *Atherosclerosis* 237 (1): 53–59. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.037.
- Brondum-Jacobsen, Peter, Marianne Benn, Gorm B Jensen, and Borge G Nordestgaard. 2012. "25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Ischemic Heart Disease, Myocardial Infarction, and Early Death: Population-Based Study and Meta-Analyses of 18 and 17 Studies." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 32 (11). United States: 2794–2802. doi:10.1161/ATVBAHA.112.248039.
- Browner, W S, L Y Lui, and S R Cummings. 2001. "Associations of Serum Osteoprotegerin Levels with Diabetes, Stroke, Bone Density, Fractures, and Mortality in Elderly Women." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86 (2). United States: 631–37. doi:10.1210/jcem.86.2.7192.
- Bruno, C M, S Neri, C Sciacca, and L Caruso. 2000. "Plasma Endothelin-1 Levels in Liver Cirrhosis." *International Journal of Clinical & Laboratory Research* 30 (4). Germany: 169–72.
- Buendia, Paula, Addy Montes de Oca, Juan Antonio Madueno, Ana Merino, Alejandro Martin-Malo, Pedro Aljama, Rafael Ramirez, Mariano Rodriguez, and Julia Carracedo. 2015. "Endothelial Microparticles Mediate Inflammation-Induced Vascular Calcification." *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 29 (1). United States: 173–

81. doi:10.1096/fj.14-249706.

Callister, T Q, P Raggi, B Cooil, N J Lippolis, and D J Russo. 1998. "Effect of HMG-CoA Reductase Inhibitors on Coronary Artery Disease as Assessed by Electron-Beam Computed Tomography." *The New England Journal of Medicine* 339 (27). UNITED STATES: 1972–78. doi:10.1056/NEJM199812313392703.

Casas-Vara, Antonio, Francisco Santolaria, Ainhoa Fernandez-Bereciartua, Emilio Gonzalez-Reimers, Alfonso Garcia-Ochoa, and Antonio Martinez-Riera. 2012. "The Obesity Paradox in Elderly Patients with Heart Failure: Analysis of Nutritional Status." *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 28 (6). United States: 616–22. doi:10.1016/j.nut.2011.10.006.

Cea-Calvo, Luis, Josep Redon, Jose V Lozano, Cristina Fernandez-Perez, Juan C Marti-Canales, Jose L Llisterri, Jorge Gonzalez-Esteban, and Jose Aznar. 2007. "[Prevalence of atrial fibrillation in the Spanish population aged 60 years or more. The PREV-ICTUS study]." *Revista espanola de cardiologia* 60 (6). Spain: 616–24.

Cederbaum, Arthur I. 2012. "ALCOHOL METABOLISM." *Clinics in Liver Disease*. doi:10.1016/j.cld.2012.08.002.

Corrao, G. 1998. "Liver Cirrhosis Mortality Trends in Eastern Europe, 1970-1989. Analyses of Age, Period and Cohort Effects and of Latency with Alcohol Consumption." *Addiction Biology* 3 (4): 413–22. doi:10.1080/13556219871958.

Criqui, M H, R D Langer, A Fronck, H S Feigelson, M R Klauber, T J McCann, and D Browner. 1992. "Mortality over a Period of 10 Years in Patients with Peripheral Arterial Disease." *The New England Journal of Medicine* 326 (6). UNITED STATES: 381–86.

doi:10.1056/NEJM199202063260605.

Croft, Kevin D., Ian B. Puddey, Valentina Rakic, Rima Abu-Amsha, Simon B. Dimmitt, and Lawrence J. Beilin. 1996. "Oxidative Susceptibility of Low-Density Lipoproteins-Influence of Regular Alcohol Use." *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 20 (6): 980–84.
doi:10.1111/j.1530-0277.1996.tb01934.x.

Da Silva, Andreia Lopes, Silvia G Ruginsk, Ernane Torres Uchoa, Carlos C Crestani, America A Scopinho, Fernando Morgan A Correa, Bruno Spinosa De Martinis, Lucila Leico Kagohara Elias, Leonardo B Resstel, and Jose Antunes-Rodrigues. 2013. "Time-Course of Neuroendocrine Changes and Its Correlation with Hypertension Induced by Ethanol Consumption." *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 48 (4). England: 495–504.
doi:10.1093/alcalc/agt040.

Dabek, Jozefa, Andrzej Kulach, Barbara Monastyrska-Cup, and Zbigniew Gasior. 2006. "Transforming Growth Factor Beta and Cardiovascular Diseases: The Other Facet of the 'Protective Cytokine'." *Pharmacological Reports : PR* 58 (6). Poland: 799–805.

de la Monte, Suzanne, Zoltan Derdak, and Jack R Wands. 2012. "Alcohol, Insulin Resistance and the Liver-Brain Axis." *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 27 Suppl 2 (March). Australia: 33–41. doi:10.1111/j.1440-1746.2011.07023.x.

De Oliveira e Silva, Elizabeth R, David Foster, Monnie McGee Harper, Cynthia E Seidman, Jonathan D Smith, Jan L Breslow, and Eliot A Brinton. 2000. "Alcohol Consumption Raises HDL Cholesterol Levels by Increasing the Transport Rate of Apolipoproteins A-I and A-II." *Circulation* 102 (19): 2347 LP – 2352.
<http://circ.ahajournals.org/content/102/19/2347.abstract>.

Demer, Linda L, and Yin Tintut. 2008. "Vascular Calcification." *Circulation* 117 (22): 2938 LP – 2948.

<http://circ.ahajournals.org/content/117/22/2938.abstract>.

Di Angelantonio, Emanuele, Nadeem Sarwar, Philip Perry, Stephen Kaptoge, Kausik K Ray,

Alexander Thompson, Angela M Wood, et al. 2009. "Major Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Vascular Disease." *JAMA* 302 (18). United States: 1993–2000. doi:10.1001/jama.2009.1619.

Di Castelnuovo, A, S Costanzo, V Bagnardi, M Donati, L Iacoviello, and de Gaetano G. 2006.

"Alcohol Dosing and Total Mortality in Men and Women: An Updated Meta-Analysis of 34 Prospective Studies." *Archives of Internal Medicine* 166 (22): 2437–45.

<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.166.22.2437>.

Dicker, E, and A I Cederbaum. 1992. "Increased NADH-Dependent Production of Reactive

Oxygen Intermediates by Microsomes after Chronic Ethanol Consumption: Comparisons with NADPH." *Archives of Biochemistry and Biophysics* 293 (2). United States: 274–80.

Di Gennaro, Cristiana, Gloria Saccani-Jotti, Silvana Pinelli, Nicola Venturi, Francesca Palombi,

Guido Manfredi, Antonina Pellegrino, Lorenza Bicchieri, Paolo Sansoni, and Alberto

Montanari. 2012. "Endothelial Dysfunction and High Cardiovascular Risk Profile in Severe

Alcoholics Improve Only Partially Following a Medium-Term Alcohol Withdrawal." *Alcoholism,*

Clinical and Experimental Research 36 (2). England: 242–50. doi:10.1111/j.1530-

0277.2011.01636.x.

Di Luzio, N R. 1966. "A Mechanism of the Acute Ethanol-Induced Fatty Liver and the

Modification of Liver Injury by Antioxidants." *American Journal of Pharmacy and the Sciences*

Supporting Public Health 15 (1 Pt 1). UNITED STATES: 50–63.

- Dobaczewski, Marcin, Wei Chen, and Nikolaos G Frangogiannis. 2011. "Transforming Growth Factor (TGF)-Beta Signaling in Cardiac Remodeling." *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 51 (4). England: 600–606. doi:10.1016/j.yjmcc.2010.10.033.
- Dooley, Steven, and Peter ten Dijke. 2012. "TGF- β in Progression of Liver Disease." *Cell and Tissue Research* 347 (1). Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag: 245–56. doi:10.1007/s00441-011-1246-y.
- Durante, W, K Cheng, R K Sunahara, and A I Schafer. 1995. "Ethanol Potentiates Interleukin-1 β -Stimulated Inducible Nitric Oxide Synthase Expression in Cultured Vascular Smooth Muscle Cells." *Biochemical Journal* 308 (1): 231 LP – 236.
<http://www.biochemj.org/content/308/1/231.abstract>.
- Eastell, Richard, Chris Newman, and David C Crossman. 2010. "Cardiovascular Disease and Bone." *Archives of Biochemistry and Biophysics* 503 (1): 78–83.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2010.06.008>.
- Elamin, Mohamed B, Nisrin O Abu Elnour, Khalid B Elamin, Mitra M Fatourechi, Aziz A Alkatib, Jaime P Almandoz, Hau Liu, et al. 2011. "Vitamin D and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96 (7). United States: 1931–42. doi:10.1210/jc.2011-0398.
- Erben, Reinhold G. 2016. "Update on FGF23 and Klotho Signaling." *Molecular and Cellular Endocrinology* 432 (September): 56–65. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2016.05.008>.
- Ermens, A A M, L T Vlasveld, and J Lindemans. 2003. "Significance of Elevated Cobalamin (vitamin B12) Levels in Blood." *Clinical Biochemistry* 36 (8). United States: 585–90.
- Estruch, Ramon, Emilio Sacanella, Eva Badia, Emilia Antúnez, José Maria Nicolás, Joaquim

- Fernández-Solá, Domenico Rotilio, Giovanni de Gaetano, Emanuel Rubin, and Alvaro Urbano-Márquez. 2004. "Different Effects of Red Wine and Gin Consumption on Inflammatory Biomarkers of Atherosclerosis: A Prospective Randomized Crossover Trial. Effects of Wine on Inflammatory Markers." *Atherosclerosis* 175 (1). Elsevier: 117–23. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2004.03.006.
- Faul, Christian, Ansel P. Amaral, Behzad Oskouei, Ming-Chang Hu, Alexis Sloan, Tamara Isakova, Orlando M. Gutiérrez, et al. 2011. "FGF23 Induces Left Ventricular Hypertrophy." *The Journal of Clinical Investigation* 121 (11): 4393–4408. doi:10.1172/JCI46122.
- Feig, Daniel I, Duk-Hee Kang, and Richard J Johnson. 2008. "Uric Acid and Cardiovascular Risk." *The New England Journal of Medicine* 359 (17): 1811–21. doi:10.1056/NEJMra0800885.
- Fernández-Rodríguez, Camino, Emilio González-Reimers, Geraldine Quintero-Platt, María José de la Vega-Prieto, Onán Pérez-Hernández, Candelaria Martín-González, Elisa Espelosín-Ortega, Lucía Romero-Acevedo, and Francisco Santolaria-Fernández. 2016. "Homocysteine, Liver Function Derangement and Brain Atrophy in Alcoholics." *Alcohol and Alcoholism*, June. <http://alcalc.oxfordjournals.org/content/early/2016/06/01/alcalc.agw031.abstract>.
- Fernandez-Sola, Joaquim, Victor R Preedy, Charles H Lang, Emilio Gonzalez-Reimers, M Arno, J C I Lin, H Wiseman, et al. 2007. "Molecular and Cellular Events in Alcohol-Induced Muscle Disease." *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 31 (12). England: 1953–62. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00530.x.
- Ferrari, Serge L, Jean-Philippe Bonjour, and Rene Rizzoli. 2005. "Fibroblast Growth Factor-23 Relationship to Dietary Phosphate and Renal Phosphate Handling in Healthy Young Men." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90 (3). United States: 1519–24.

doi:10.1210/jc.2004-1039.

Ferreres, J R, J Marcoval, X Bordas, A Moreno, C Muniesa, C Prat, and J Peyri. 2006. "Calciphylaxis Associated with Alcoholic Cirrhosis." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology : JEADV* 20 (5). Netherlands: 599–601. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01579.x.

Foitzik, T, H G Hotz, B Hot, M Kirchengast, and H J Buhr. 1998. "Endothelin-1 Mediates the Alcohol-Induced Reduction of Pancreatic Capillary Blood Flow." *Journal of Gastrointestinal Surgery : Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2 (4). UNITED STATES: 379–84.

Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, Brotons C, Elosua R, Fernández-Cruz A, Muñoz J, Reviriego B, Rigo F; ERICE Cooperative Group. 2008. "Prevalence, Geographic Distribution and Geographic Variability of Major Cardiovascular Risk Factors in Spain. Pooled Analysis of Data from Population-Based Epidemiological Studies: The ERICE Study." *Rev Esp Cardiol.* 61 (10). Not Available: 1030–40.

Gillman, M. W., N. R. Cook, D. A. Evans, B. Rosner, and C. H. Hennekens. 1995. "Relationship of Alcohol Intake with Blood Pressure in Young Adults." *Hypertension* 25 (5): 1106–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7737723>.

Goli, Anil K, Sujatha A Goli, Lata S Shah, Ryland P Jr Byrd, and Thomas M Roy. 2005. "Calciphylaxis: A Rare Association with Alcoholic Cirrhosis. Are Deficiencies in Protein C and S the Cause?" *Southern Medical Journal* 98 (7). United States: 736–39.
doi:10.1097/01.SMJ.0000154316.22472.97.

Gonzalez-Reimers, E, M C Duran-Castellon, A Lopez-Lirola, F Santolaria-Fernandez, P Abreu-

- Gonzalez, J Alvisa-Negrin, and M J Sanchez-Perez. 2010. "Alcoholic Myopathy: Vitamin D Deficiency Is Related to Muscle Fibre Atrophy in a Murine Model." *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 45 (3). England: 223–30. doi:10.1093/alcalc/agq010.
- Gonzalez-Reimers, Emilio, Geraldine Quintero-Platt, Candelaria Martin-Gonzalez, Onan Perez-Hernandez, Lucia Romero-Acevedo, and Francisco Santolaria-Fernandez. 2016. "Thrombin Activation and Liver Inflammation in Advanced Hepatitis C Virus Infection." *World Journal of Gastroenterology* 22 (18). United States: 4427–37. doi:10.3748/wjg.v22.i18.4427.
- González-Reimers, Emilio, Geraldine Quintero-Platt, Melchor Rodríguez-Gaspar, Remedios Alemán-Valls, Onán Pérez-Hernández, and Francisco Santolaria-Fernández. 2015. "Liver Steatosis in Hepatitis C Patients." *World Journal of Hepatology* 7 (10): 1337–46. doi:10.4254/wjh.v7.i10.1337.
- Gonzalez-Reimers, Emilio, Geraldine Quintero-Platt, Eva Rodriguez-Rodriguez, Antonio Martinez-Riera, Julio Alvisa-Negrin, and Francisco Santolaria-Fernández. 2015. "Bone Changes in Alcoholic Liver Disease." *World Journal of Hepatology*. Baishideng Publishing Group Co.
- Gordon, D J, J L Probstfield, R J Garrison, J D Neaton, W P Castelli, J D Knoke, D R Jr Jacobs, S Bangdiwala, and H A Tyroler. 1989. "High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease. Four Prospective American Studies." *Circulation* 79 (1). UNITED STATES: 8–15.
- Grabner, Alexander, Ansel P. Amaral, Karla Schramm, Saurav Singh, Alexis Sloan, Christopher Yanucil, Jihe Li, et al. 2015. "Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy." *Cell Metabolism* 22 (6): 1020–32. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.002.

- Graf, Kristof, Yung S Do, Naoto Ashizawa, Woerner P Meehan, Cecilia M Giachelli, Charles C Marboe, Eckart Fleck, and Willa A Hsueh. 1997. "Myocardial Osteopontin Expression Is Associated With Left Ventricular Hypertrophy." *Circulation* 96 (9): 3063 LP – 3071.
<http://circ.ahajournals.org/content/96/9/3063.abstract>.
- Grau, Maria, Roberto Elosua, Antonio Cabrera de Leon, Maria Jesus Guembe, Jose Miguel Baena-Diez, Tomas Vega Alonso, Francisco Javier Felix, et al. 2011. "[Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study]." *Revista espanola de cardiologia* 64 (4). Spain: 295–304. doi:10.1016/j.recesp.2010.11.005.
- Greenberg, Stanley S., Jianming Xie, Ye Wang, Jay Kolls, Judd Shellito, Steve Nelson, and Warren R. Summer. 1993. "Ethanol Relaxes Pulmonary Artery by Release of Prostaglandin and Nitric Oxide." *Alcohol* 10 (1). Elsevier: 21–29. doi:10.1016/0741-8329(93)90049-T.
- Greenspon, A J, and S F Schaal. 1983. "The 'Holiday Heart': Electrophysiologic Studies of Alcohol Effects in Alcoholics." *Annals of Internal Medicine* 98 (2). UNITED STATES: 135–39.
- Griethe, Wanja, Roland Schmitt, Jan Steffen Jurgensen, Sebastian Bachmann, Kai-Uwe Eckardt, and Ralf Schindler. 2003. "Bone Morphogenic Protein-4 Expression in Vascular Lesions of Calciphylaxis." *Journal of Nephrology* 16 (5). Italy: 728–32.
- Gronbaek, M, U Becker, D Johansen, A Gottschau, P Schnohr, H O Hein, G Jensen, and T I Sorensen. 2000. "Type of Alcohol Consumed and Mortality from All Causes, Coronary Heart Disease, and Cancer." *Annals of Internal Medicine* 133 (6). UNITED STATES: 411–19.
- Gronbaek, Morten, Ditte Johansen, Ulrik Becker, Hans Ole Hein, Peter Schnohr, Gorm Jensen,

- Jorgen Vestbo, and Thorkild I A Sorensen. 2004. "Changes in Alcohol Intake and Mortality: A Longitudinal Population-Based Study." *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 15 (2). United States: 222–28.
- Grundy, Scott M, H Bryan Brewer, James I Cleeman, Sidney C Smith, and Claude Lenfant. 2004. "Definition of Metabolic Syndrome." *Circulation* 109 (3): 433 LP – 438.
<http://circ.ahajournals.org/content/109/3/433.abstract>.
- Gu, Wan-Jie, Zhen-Jie Wu, Peng-Fei Wang, Lynn Htet Htet Aung, and Rui-Xing Yin. 2012. "N-Acetylcysteine Supplementation for the Prevention of Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Eight Randomized Controlled Trials." *BMC Cardiovascular Disorders* 12. England: 10. doi:10.1186/1471-2261-12-10.
- Gupte, Anisha A, Omaira M Sabek, Daniel Fraga, Laurie J Minze, Satoru K Nishimoto, Joey Z Liu, Solmaz Afshar, et al. 2014. "Osteocalcin Protects against Nonalcoholic Steatohepatitis in a Mouse Model of Metabolic Syndrome." *Endocrinology* 155 (12). United States: 4697–4705.
 doi:10.1210/en.2014-1430.
- Gutiérrez, Orlando M., Michael Mannstadt, Tamara Isakova, Jose Alejandro Rauh-Hain, Hector Tamez, Anand Shah, Kelsey Smith, et al. 2008. "Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis." *The New England Journal of Medicine* 359 (6): 584–92.
 doi:10.1056/NEJMoa0706130.
- Hendrickson, Richard J, Paul A Cahill, James V Sitzmann, and Eileen M Redmond. 1999. "Ethanol Enhances Basal and Flow-Stimulated Nitric Oxide Synthase Activity In Vitro by Activating an Inhibitory Guanine Nucleotide Binding Protein." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 289 (3): 1293–1300. <http://jpet.aspetjournals.org/content/289/3/1293.abstract>.

Hesse, Martina, Leopold F Fröhlich, Ute Zeitz, Beate Lanske, and Reinhold G Erben. 2007.

“Ablation of Vitamin D Signaling Rescues Bone, Mineral, and Glucose Homeostasis in Fgf-23 Deficient Mice.” *Matrix Biology* 26 (2): 75–84.

doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.matbio.2006.10.003>.

Hunt, Jennifer L, Ronald Fairman, Marc E Mitchell, Jeffrey P Carpenter, Michael Golden, Tigran

Khalapyan, Megan Wolfe, et al. 2002. “Bone Formation in Carotid Plaques.” *Stroke* 33 (5): 1214 LP – 1219. <http://stroke.ahajournals.org/content/33/5/1214.abstract>.

Husain, Kazim, Leon Ferder, Rais A Ansari, and Jainarine Lalla. 2011. “Chronic Ethanol Ingestion Induces Aortic Inflammation/oxidative Endothelial Injury and Hypertension in Rats.” *Human & Experimental Toxicology* 30 (8). England: 930–39. doi:10.1177/0960327110384520.

Hwang, You-Cheol, Mira Kang, In-Jin Cho, In-Kyung Jeong, Kyu Jeung Ahn, Ho Yeon Chung, and Moon-Kyu Lee. 2015. “Association between the Circulating Total Osteocalcin Level and the Development of Cardiovascular Disease in Middle-Aged Men: A Mean 8.7-Year Longitudinal Follow-up Study.” *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 22 (2). Japan: 136–43. doi:10.5551/jat.25718.

Ichikawa, Shoji, Erik A Imel, Mary L Kreiter, Xijie Yu, Donald S Mackenzie, Andrea H Sorenson, Regina Goetz, Moosa Mohammadi, Kenneth E White, and Michael J Econs. 2007. “A Homozygous Missense Mutation in Human KLOTHO Causes Severe Tumoral Calcinosis.” *The Journal of Clinical Investigation* 117 (9). American Society for Clinical Investigation: 2684–91. doi:10.1172/JCI31330.

Iki, M, J Tamaki, Y Fujita, K Kouda, A Yura, E Kadowaki, Y Sato, et al. 2012. “Serum Undercarboxylated Osteocalcin Levels Are Inversely Associated with Glycemic Status and

Insulin Resistance in an Elderly Japanese Male Population: Fujiwara-Kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study.” *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 23 (2). England: 761–70. doi:10.1007/s00198-011-1600-7.

Imanishi, Yasuo, Masaaki Inaba, Kiyoshi Nakatsuka, Kyoko Nagasue, Senji Okuno, Asami Yoshihara, Masakazu Miura, et al. 2004. “FGF-23 in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis.” *Kidney International* 65 (5). United States: 1943–46. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00604.x.

Jackson, R, R Scragg, and R Beaglehole. 1991. “Alcohol Consumption and Risk of Coronary Heart Disease.” *BMJ (Clinical Research Ed.)* 303 (6796). ENGLAND: 211–16.

Jimbo, Rika, Fumiko Kawakami-Mori, Shengyu Mu, Daigoro Hirohama, Bohumil Majtan, Yuichiro Shimizu, Yutaka Yatomi, Seiji Fukumoto, Toshiro Fujita, and Tatsuo Shimosawa. 2014. “Fibroblast Growth Factor 23 Accelerates Phosphate-Induced Vascular Calcification in the Absence of Klotho Deficiency.” *Kidney International* 85 (5). United States: 1103–11. doi:10.1038/ki.2013.332.

Jono, S, M D McKee, C E Murry, A Shioi, Y Nishizawa, K Mori, H Morii, and C M Giachelli. 2000. “Phosphate Regulation of Vascular Smooth Muscle Cell Calcification.” *Circulation Research* 87 (7). UNITED STATES: E10–17.

Kanbay, Mehmet, Mark Segal, Baris Afsar, Duk-Hee Kang, Bernardo Rodriguez-Iturbe, and Richard J Johnson. 2013. “The Role of Uric Acid in the Pathogenesis of Human Cardiovascular Disease.” *Heart (British Cardiac Society)* 99 (11). England: 759–66. doi:10.1136/heartjnl-2012-302535.

- Kannel, William B, and Ramachandran S Vasan. 2009. "Triglycerides as Vascular Risk Factors: New Epidemiologic Insights For Current Opinion in Cardiology." *Current Opinion in Cardiology* 24 (4): 345–50. doi:10.1097/HCO.0b013e32832c1284.
- Karatzi, Kalliopi, Christos Papamichael, Konstantinos Aznaouridis, Emmanouil Karatzis, John Lekakis, Charis Matsouka, George Boskou, et al. 2004. "Constituents of Red Wine Other than Alcohol Improve Endothelial Function in Patients with Coronary Artery Disease." *Coronary Artery Disease* 15 (8). http://journals.lww.com/coronary-artery/Fulltext/2004/12000/Constituents_of_red_wine_other_than_alcohol.5.aspx.
- Kelm, Malte, Michael Preik, Dieter J Hafner, and Bodo E Strauer. 1996. "Evidence for a Multifactorial Process Involved in the Impaired Flow Response to Nitric Oxide in Hypertensive Patients With Endothelial Dysfunction." *Hypertension* 27 (3): 346–53. doi:10.1161/01.HYP.27.3.346.
- Kendrick, Jessica, Alfred K Cheung, James S Kaufman, Tom Greene, William L Roberts, Gerard Smits, Michel Chonchol, and the HOST Investigators. 2011. "FGF-23 Associates with Death, Cardiovascular Events, and Initiation of Chronic Dialysis." *Journal of the American Society of Nephrology* 22 (10): 1913–22. doi:10.1681/ASN.2010121224.
- Kervinen, K, M J Savolainen, M J Tikkanen, and Y A Kesaniemi. 1991. "Low Density Lipoprotein Derivatization by Acetaldehyde Affects Lysine Residues and the B/E Receptor Binding Affinity." *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 15 (6). UNITED STATES: 1050–55.
- Kiechl, Stefan, Johann Willeit, Gregor Rungger, Georg Egger, Friedrich Oberhollenzer, Enzo Bonora, and for the Bruneck Study Group. 1998. "Alcohol Consumption and Atherosclerosis: What Is the Relation?: Prospective Results From the Bruneck Study ." *Stroke* 29 (5): 900–907.

doi:10.1161/01.STR.29.5.900.

Kim, Eung-Du, Jong Sung Kim, Sung-Soo Kim, Jin-Gyu Jung, Seok-Jun Yun, Ji-Young Kim, and Jung-Sun Ryu. 2013. "Association of Abdominal Aortic Calcification with Lifestyle and Risk Factors of Cardiovascular Disease." *Korean Journal of Family Medicine* 34 (3): 213–20.

doi:10.4082/kjfm.2013.34.3.213.

Kirkpantur, Alper, Mustafa Balci, Oguz Alp Gurbuz, Baris Afsar, Basol Canbakan, Ramazan Akdemir, and Mehmet Deniz Ayli. 2011. "Serum Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23) Levels Are Independently Associated with Left Ventricular Mass and Myocardial Performance Index in Maintenance Haemodialysis Patients." *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 26 (4): 1346–54. doi:10.1093/ndt/gfq539.

Klatsky, A L, G D Friedman, A B Siegelau, and M J Gerard. 1977. "Alcohol Consumption and Blood Pressure Kaiser-Permanente Multiphasic Health Examination Data." *The New England Journal of Medicine* 296 (21). UNITED STATES: 1194–1200.

doi:10.1056/NEJM197705262962103.

Kloner, Robert A, and Shereif H Rezkalla. 2007. "To Drink or Not to Drink? That Is the Question." *Circulation* 116 (11): 1306 LP – 1317.

<http://circ.ahajournals.org/content/116/11/1306.abstract>.

Knecht, K T, Y Adachi, B U Bradford, Y Imuro, M Kadiiska, Q H Xuang, and R G Thurman. 1995. "Free Radical Adducts in the Bile of Rats Treated Chronically with Intra-gastric Alcohol: Inhibition by Destruction of Kupffer Cells." *Molecular Pharmacology* 47 (5). UNITED STATES: 1028–34.

- Kohan, Alison B. 2015. "Apolipoprotein C-III: A Potent Modulator of Hypertriglyceridemia and Cardiovascular Disease." *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity* 22 (2). England: 119–25. doi:10.1097/MED.0000000000000136.
- Kono, H, G E Arteel, I Rusyn, H Sies, and R G Thurman. 2001. "Ebselen Prevents Early Alcohol-Induced Liver Injury in Rats." *Free Radical Biology & Medicine* 30 (4). United States: 403–11.
- Kono, H, I Rusyn, T Uesugi, S Yamashina, H D Connor, A Dikalova, R P Mason, and R G Thurman. 2001. "Diphenyleneiodonium Sulfate, an NADPH Oxidase Inhibitor, Prevents Early Alcohol-Induced Liver Injury in the Rat." *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* 280 (5). United States: G1005–12.
- Kritchevsky, Stephen B, Janet A Tooze, Rebecca H Neiberg, Gary G Schwartz, Dorothy B Hausman, Mary Ann Johnson, Douglas C Bauer, et al. 2012. "25-Hydroxyvitamin D, Parathyroid Hormone, and Mortality in Black and White Older Adults: The Health ABC Study." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97 (11). United States: 4156–65. doi:10.1210/jc.2012-1551.
- Kupari, M, and P Koskinen. 1998. "Alcohol, Cardiac Arrhythmias and Sudden Death." *Novartis Foundation Symposium* 216. ENGLAND: 68–85.
- Kuro-o, Makoto, Yutaka Matsumura, Hiroki Aizawa, Hiroshi Kawaguchi, Tatsuo Suga, Toshihiro Utsugi, Yoshio Ohyama, et al. 1997. "Mutation of the Mouse Klotho Gene Leads to a Syndrome Resembling Ageing." *Nature* 390 (6655): 45–51. <http://dx.doi.org/10.1038/36285>.
- Lakshman, M Raj, Chandra S Gottipati, Shivani J Narasimhan, Jennifer Munoz, Philippe Marmillot, and Eric S Nylen. 2006. "Inverse Correlation of Serum Paraoxonase and Homocysteine

- Thiolactonase Activities and Antioxidant Capacity of High-Density Lipoprotein with the Severity of Cardiovascular Disease in Persons with Type 2 Diabetes Mellitus.” *Metabolism: Clinical and Experimental* 55 (9). United States: 1201–6. doi:10.1016/j.metabol.2006.06.001.
- Lanzer, Peter, Manfred Boehm, Victor Sorribas, Marc Thiriet, Jan Janzen, Thomas Zeller, Cynthia St Hilaire, and Catherine Shanahan. 2014. “Medial Vascular Calcification Revisited: Review and Perspectives.” *European Heart Journal* 35 (23). England: 1515–25. doi:10.1093/eurheartj/ehu163.
- Lee, Eun Young, Sang Soo Kim, Ji-Sung Lee, In Joo Kim, Sang Heon Song, Seung-Kuy Cha, Kyu-Sang Park, Jeong Suk Kang, and Choon Hee Chung. 2014. “Soluble Alpha-Klotho as a Novel Biomarker in the Early Stage of Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes.” *PloS One* 9 (8). United States: e102984. doi:10.1371/journal.pone.0102984.
- Lee, Sul A, Mi Jung Lee, Geun Woo Ryu, Jong Hyun Jhee, Hyung Woo Kim, Seohyun Park, Su-Young Jung, et al. 2016. “Low Serum Intact Parathyroid Hormone Level Is an Independent Risk Factor for Overall Mortality and Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events in Incident Dialysis Patients.” *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 27 (9). England: 2717–26. doi:10.1007/s00198-016-3636-1.
- Lelbach, W.K. 1974. *Organic Pathology Related to Volume and Patterns of Alcohol Use. Research Advances in Alcohol and Drug Problems*. Vol. 1. New York: John Wiley & Sons.
- Leopold, Jane A. 2015. “Vascular Calcification: Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Cell Calcification.” *Trends in Cardiovascular Medicine* 25 (4). United States: 267–74. doi:10.1016/j.tcm.2014.10.021.

Levy, D, M Salomon, R B D\textquoterightAgostino, A J Belanger, and W B Kannel. 1994.

“Prognostic Implications of Baseline Electrocardiographic Features and Their Serial Changes in Subjects with Left Ventricular Hypertrophy.” *Circulation* 90 (4). American Heart Association, Inc.: 1786–93. doi:10.1161/01.CIR.90.4.1786.

Li, James, Hannah K. Galvin, Sandra C. Johnson, Charles S. Langston, Joy Scramberg, and Charles

A. Preston. 2002. “Aortic Calcification on Plain Chest Radiography Increases Risk for Coronary Artery Disease.” *Chest* 121 (5): 1468–71.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12006430>.

Liao, Dan, Hongmei Tan, Rutai Hui, Zhaohui Li, Xiaohua Jiang, John Gaubatz, Fan Yang, et al.

2006. “Hyperhomocysteinemia Decreases Circulating High-Density Lipoprotein by Inhibiting Apolipoprotein A-I Protein Synthesis and Enhancing HDL Cholesterol Clearance.” *Circulation Research* 99 (6): 598 LP – 606. <http://circres.ahajournals.org/content/99/6/598.abstract>.

Libby, Peter. 2002. “Inflammation in Atherosclerosis.” *Nature* 420 (6917): 868–74.

<http://dx.doi.org/10.1038/nature01323>.

Lieber, Charles S. 2004. “Alcoholic Fatty Liver: Its Pathogenesis and Mechanism of Progression to

Inflammation and Fibrosis.” *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 34 (1). United States: 9–19.

doi:10.1016/j.alcohol.2004.07.008.

Lim, Ji Hee, Eun Nim Kim, Min Young Kim, Sungjin Chung, Seok Joon Shin, Hyung Wook Kim,

Chul Woo Yang, et al. 2012. “Age-Associated Molecular Changes in the Kidney in Aged Mice.”

Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2012. United States: 171383. doi:10.1155/2012/171383.

Lin, Yung-Kuo, Feng-Zhi Lin, Yao-Chang Chen, Chen-Chuan Cheng, Cheng-I Lin, Yi-Jen Chen,

- and Shih-Ann Chen. 2010. "Oxidative Stress on Pulmonary Vein and Left Atrium Arrhythmogenesis." *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society* 74 (8). Japan: 1547–56.
- Litvinov, Dmitry, Halleh Mahini, and Mahdi Garelnabi. 2012. "Antioxidant and Anti-Inflammatory Role of Paraoxonase 1: Implication in Arteriosclerosis Diseases." *North American Journal of Medical Sciences* 4 (11). India: Medknow Publications & Media Pvt Ltd: 523–32. doi:10.4103/1947-2714.103310.
- Liu, Jie, Zhigang Tian, Bin Gao, and George Kunos. 2002. "Dose-Dependent Activation of Antiapoptotic and Proapoptotic Pathways by Ethanol Treatment in Human Vascular Endothelial Cells: Differential Involvement of Adenosine." *The Journal of Biological Chemistry* 277 (23). United States: 20927–33. doi:10.1074/jbc.M110712200.
- London, G. M. 2003. "Arterial Media Calcification in End-Stage Renal Disease: Impact on All-Cause and Cardiovascular Mortality." *Nephrology Dialysis Transplantation* 18 (9): 1731–40. doi:10.1093/ndt/gfg414.
- Lou-Bonafonte, Jose M, Clara Gabas-Rivera, Maria A Navarro, and Jesus Osada. 2015. "PON1 and Mediterranean Diet." *Nutrients* 7 (6). Switzerland: 4068–92. doi:10.3390/nu7064068.
- Lozano, José V., Josep Redón, Luis Cea-Calvo, Cristina Fernández-Pérez, Jorge Navarro, Álvaro Bonet, and Jorge González-Esteban. 2006. "Hipertrofia ventricular izquierda en la población hipertensa española. Estudio ERIC-HTA." *Revista Española de Cardiología* 59 (2). Elsevier: 136–42. doi:10.1157/13084641.
- Lucas, Diane L, Ricardo A Brown, Momtaz Wassef, and Thomas D Giles. 2005. "Alcohol and the

- Cardiovascular System: Research Challenges and Opportunities.” *Journal of the American College of Cardiology* 45 (12). United States: 1916–24. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.075.
- Luo, G, P Ducey, M D McKee, G J Pinero, E Loyer, R R Behringer, and G Karsenty. 1997. “Spontaneous Calcification of Arteries and Cartilage in Mice Lacking Matrix GLA Protein.” *Nature* 386 (6620). ENGLAND: 78–81. doi:10.1038/386078a0.
- Magni, Paolo, Chiara Macchi, Cesare R Sirtori, and Massimiliano Marco Corsi Romanelli. 2016. “Osteocalcin as a Potential Risk Biomarker for Cardiovascular and Metabolic Diseases.” *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 54 (10). Germany: 1579–87. doi:10.1515/cclm-2015-0953.
- Mani, Arya, Jayaram Radhakrishnan, He Wang, Alaleh Mani, Mohammad-Ali Mani, Carol Nelson-Williams, Khary S Carew, et al. 2007. “LRP6 Mutation in a Family with Early Coronary Disease and Metabolic Risk Factors.” *Science (New York, N.Y.)* 315 (5816). United States: 1278–82. doi:10.1126/science.1136370.
- Mann, Robert E, Reginald G Smart, and Richard Govoni. 2003. “The Epidemiology of Alcoholic Liver Disease.” *Alcohol Research & Health : The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* 27 (3). United States: 209–19.
- Manninen, V, L Tenkanen, P Koskinen, J K Huttunen, M Manttari, O P Heinonen, and M H Frick. 1992. “Joint Effects of Serum Triglyceride and LDL Cholesterol and HDL Cholesterol Concentrations on Coronary Heart Disease Risk in the Helsinki Heart Study. Implications for Treatment.” *Circulation* 85 (1). UNITED STATES: 37–45.
- Manolio, Teri A, Daniel Levy, Robert J Garrison, William P Castelli, and William B Kannel. 1991. “Relation of Alcohol Intake to Left Ventricular Mass: The Framingham Study.” *Journal of the*

American College of Cardiology 17 (3): 717–21. [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(10\)80189-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(10)80189-5).

Marmot, M G, P Elliott, M J Shipley, A R Dyer, H U Ueshima, D G Beevers, R Stamler, H Kesteloot, G Rose, and J Stamler. 1994. “Alcohol and Blood Pressure: The INTERSALT Study.” *BMJ* 308 (6939): 1263 LP – 1267.
<http://www.bmj.com/content/308/6939/1263.abstract>.

Marsillach, Judit, Natalia Ferre, Maria C Vila, Anna Lligona, Bharti Mackness, Michael Mackness, Ramon Deulofeu, et al. 2007. “Serum Paraoxonase-1 in Chronic Alcoholics: Relationship with Liver Disease.” *Clinical Biochemistry* 40 (9-10). United States: 645–50.
[doi:10.1016/j.clinbiochem.2007.01.020](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.01.020).

Martin, Aline, Valentin David, and L Darryl Quarles. 2012. “REGULATION AND FUNCTION OF THE FGF23/KLOTHO ENDOCRINE PATHWAYS.” *Physiological Reviews* 92 (1): 131–55. [doi:10.1152/physrev.00002.2011](https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2011).

Mazzali, M, J Hughes, Y G Kim, J A Jefferson, D H Kang, K L Gordon, H Y Lan, S Kivlighn, and R J Johnson. 2001. “Elevated Uric Acid Increases Blood Pressure in the Rat by a Novel Crystal-Independent Mechanism.” *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 38 (5). United States: 1101–6.

McEvoy, John W, Khurram Nasir, Andrew P DeFilippis, Joao A C Lima, David A Bluemke, W Gregory Hundley, R Graham Barr, et al. 2015. “Relationship of Cigarette Smoking with Inflammation and Subclinical Vascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 35 (4). United States: 1002–10.
[doi:10.1161/ATVBAHA.114.304960](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304960).

McGreevy, Cora, Miriam Barry, Colin Davenport, Brendan Byrne, Caroline Donaghy, Geraldine Collier, William Tormey, Diarmuid Smith, Kathleen Bennett, and David Williams. 2015. “The Effect of Vitamin D Supplementation on Arterial Stiffness in an Elderly Community-Based Population.” *Journal of the American Society of Hypertension : JASH* 9 (3). United States: 176–83. doi:10.1016/j.jash.2014.12.019.

Mihm, M J, F Yu, C A Carnes, P J Reiser, P M McCarthy, D R Van Wagoner, and J A Bauer. 2001. “Impaired Myofibrillar Energetics and Oxidative Injury during Human Atrial Fibrillation.” *Circulation* 104 (2). United States: 174–80.

Mikhaylova, Lyudmila, Jennifer Malmquist, and Maria Nurminskaya. 2007. “Regulation of in Vitro Vascular Calcification by BMP4, VEGF and Wnt3a.” *Calcified Tissue International* 81 (5). United States: 372–81. doi:10.1007/s00223-007-9073-6.

Millán, Jesús, Xavier Pintó, Anna Muñoz, Manuel Zúñiga, Joan Rubiés-Prat, Luis Felipe Pallardo, Luis Masana, et al. 2009. “Lipoprotein Ratios: Physiological Significance and Clinical Usefulness in Cardiovascular Prevention.” *Vascular Health and Risk Management*.

Miller, Michael, Neil J Stone, Christie Ballantyne, Vera Bittner, Michael H Criqui, Henry N Ginsberg, Anne Carol Goldberg, et al. 2011. “Triglycerides and Cardiovascular Disease.” *Circulation* 123 (20): 2292 LP – 2333.
<http://circ.ahajournals.org/content/123/20/2292.abstract>.

Minoretti, Piercarlo, Colomba Falcone, Margherita Calcagnino, Enzo Emanuele, Maria P Buzzzi, Enrico Coen, and Diego Geroldi. 2006. “Prognostic Significance of Plasma Osteopontin Levels in Patients with Chronic Stable Angina.” *European Heart Journal* 27 (7): 802 LP – 807.
<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/27/7/802.abstract>.

- Minuk, G Y, and K L MacCannell. 1988. "Is the Hypotension of Cirrhosis a GABA-Mediated Process?" *Hepatology (Baltimore, Md.)* 8 (1). UNITED STATES: 73–77.
- Mody, N, F Parhami, T A Sarafian, and L L Demer. 2001. "Oxidative Stress Modulates Osteoblastic Differentiation of Vascular and Bone Cells." *Free Radical Biology & Medicine* 31 (4). United States: 509–19.
- Montagnana, Martina, Giuseppe Lippi, Elisa Danese, and Gian Cesare Guidi. 2013. "The Role of Osteoprotegerin in Cardiovascular Disease." *Annals of Medicine* 45 (3). England: 254–64. doi:10.3109/07853890.2012.727019.
- Mukamal, Kenneth J, Margaret Kennedy, Mary Cushman, Lewis H Kuller, Anne B Newman, Joseph Polak, Michael H Criqui, and David S Siscovick. 2008. "Alcohol Consumption and Lower Extremity Arterial Disease among Older Adults: The Cardiovascular Health Study." *American Journal of Epidemiology* 167 (1). United States: 34–41. doi:10.1093/aje/kwm274.
- Muriel, Pablo. 2009. "Role of Free Radicals in Liver Diseases." *Hepatology International*. New York. doi:10.1007/s12072-009-9158-6.
- Nakanishi, Kaori, Makoto Nishida, Masaya Harada, Tohru Ohama, Noritaka Kawada, Masaaki Murakami, Toshiki Moriyama, and Keiko Yamauchi-Takahara. 2015. "Klotho-Related Molecules Upregulated by Smoking Habit in Apparently Healthy Men: A Cross-Sectional Study." *Scientific Reports* 5 (September). The Author(s): 14230. <http://dx.doi.org/10.1038/srep14230>.
- Nanji, A A, B Griniuvienė, S M Sadrzadeh, S Levitsky, and J D McCully. 1995. "Effect of Type of Dietary Fat and Ethanol on Antioxidant Enzyme mRNA Induction in Rat Liver." *Journal of*

Lipid Research 36 (4). UNITED STATES: 736–44.

Nanji, A A, S M Sadrzadeh, E K Yang, F Fogt, M Meydani, and A J Dannenberg. 1995. “Dietary Saturated Fatty Acids: A Novel Treatment for Alcoholic Liver Disease.” *Gastroenterology* 109 (2). UNITED STATES: 547–54.

Neuman, Robert B, Heather L Bloom, Irfan Shukrullah, Lyndsey A Darrow, David Kleinbaum, Dean P Jones, and Samuel C Dudley. 2007. “Oxidative Stress Markers Are Associated with Persistent Atrial Fibrillation.” *Clinical Chemistry* 53 (9): 1652–57.
doi:10.1373/clinchem.2006.083923.

Nigwekar, Sagar U, Myles Wolf, Richard H Sterns, and John K Hix. 2008. “Calciophylaxis from Nonuremic Causes: A Systematic Review.” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 3 (4). American Society of Nephrology: 1139–43. doi:10.2215/CJN.00530108.

Nishi, Hiroshi, Tomoko Nii-Kono, Shohei Nakanishi, Yuji Yamazaki, Takeyoshi Yamashita, Seiji Fukumoto, Kazuto Ikeda, Akira Fujimori, and Masafumi Fukagawa. 2005. “Intravenous Calcitriol Therapy Increases Serum Concentrations of Fibroblast Growth Factor-23 in Dialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism.” *Nephron. Clinical Practice* 101 (2). Switzerland: c94–99. doi:10.1159/000086347.

Niskanen, Leo K, David E Laaksonen, Kristiina Nyysönen, Georg Alftan, Hanna-Maaria Lakka, Timo A Lakka, and Jukka T Salonen. 2004. “Uric Acid Level as a Risk Factor for Cardiovascular and All-Cause Mortality in Middle-Aged Men: A Prospective Cohort Study.” *Archives of Internal Medicine* 164 (14). United States: 1546–51. doi:10.1001/archinte.164.14.1546.

Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías. 2015. “Informe 2015: Alcohol, Tabaco Y

Drogas Ilegales En España.”

http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/INFORME_2015.pdf.

Observatorio Español de la Droga y Toxicomanías. 2015. “Estadísticas 2015: Alcohol, Tabaco Y Drogas Ilegales En España.”

http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/ESTADISTICAS_2015.pdf.

Ogawa-Furuya, N, T Yamaguchi, M Yamamoto, I Kanazawa, and T Sugimoto. 2013. “Serum Osteocalcin Levels Are Inversely Associated with Abdominal Aortic Calcification in Men with Type 2 Diabetes Mellitus.” *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 24 (8). England: 2223–30. doi:10.1007/s00198-013-2289-6.

Ohkawa, H, N Ohishi, and K Yagi. 1979. “Assay for Lipid Peroxides in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction.” *Analytical Biochemistry* 95 (2). UNITED STATES: 351–58.

Pang, Xiaoming, Juntian Liu, Jingjing Zhao, Junjun Mao, Xiaolu Zhang, Liuxin Feng, Chunjie Han, Ming Li, Shuyue Wang, and Di Wu. 2014. “Homocysteine Induces the Expression of C-Reactive Protein via NMDAr-ROS-MAPK-NF-kappaB Signal Pathway in Rat Vascular Smooth Muscle Cells.” *Atherosclerosis* 236 (1). Ireland: 73–81.
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.021.

Pardali, Evangelia, and Peter ten Dijke. 2012. “TGF β Signaling and Cardiovascular Diseases.” *International Journal of Biological Sciences* 8 (2). Sydney: Ivyspring International Publisher: 195–213.
doi:10.7150/ijbs.3805.

- Parhami, Farhad, Andrew D Morrow, Jennifer Balucan, Norbert Leitinger, Andrew D Watson, Yin Tintut, Judith A Berliner, and Linda L Demer. 1997. "Lipid Oxidation Products Have Opposite Effects on Calcifying Vascular Cell and Bone Cell Differentiation." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 17 (4): 680 LP – 687.
<http://atvb.ahajournals.org/content/17/4/680.abstract>.
- Parola, Maurizio, and Gaia Robino. 2001. "Oxidative Stress-Related Molecules and Liver Fibrosis." *Journal of Hepatology* 35 (2). Elsevier: 297–306. doi:10.1016/S0168-8278(01)00142-8.
- Pawlak, Roman. 2015. "Is Vitamin B12 Deficiency a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Vegetarians?" *American Journal of Preventive Medicine* 48 (6). Netherlands: e11–26.
doi:10.1016/j.amepre.2015.02.009.
- Pi, Min, and L Darryl Quarles. 2013. "Novel Bone Endocrine Networks Integrating Mineral and Energy Metabolism." *Current Osteoporosis Reports* 11 (4). United States: 391–99.
doi:10.1007/s11914-013-0178-8.
- Pitsavos, Christos, Demosthenes B Panagiotakos, Meropi D Kontogianni, Christina Chrysohoou, Yannis Chloptsios, Antonis Zampelas, Antonia Trichopoulou, and Christodoulos Stefanadis. 2004. "The J-Shape Association of Ethanol Intake with Total Homocysteine Concentrations: The ATTICA Study." *Nutrition & Metabolism* 1 (1): 9. doi:10.1186/1743-7075-1-9.
- Price, Paul A, Samuel A Faus, and Matthew K Williamson. 1998. "Warfarin Causes Rapid Calcification of the Elastic Lamellae in Rat Arteries and Heart Valves." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 18 (9): 1400 LP – 1407.
<http://atvb.ahajournals.org/content/18/9/1400.abstract>.

- Prié, Dominique, Anne Forand, Claire Francoz, Caroline Elie, Isabelle Cohen, Marie Courbebaisse, Dominique Eladari, Didier Lebrec, François Durand, and Gerard Friedlander. 2013. "Plasma Fibroblast Growth Factor 23 Concentration Is Increased and Predicts Mortality in Patients on the Liver-Transplant Waiting List." *PloS One* 8 (6): e66182. doi:10.1371/journal.pone.0066182.
- Puddey, I B, R R Zilkens, K D Croft, and L J Beilin. 2001. "Alcohol and Endothelial Function: A Brief Review." *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology* 28 (12). Australia: 1020–24.
- Pulido, José, B. Iciar Indave-Ruiz, Esther Colell-Ortega, Mónica Ruiz-García, Montserrat Bartroli, and Gregorio Barrio. 2016. "Estudios Poblacionales En España Sobre Daños Relacionados Con El Consumo de Alcohol." *Revista Española de Salud Pública* 88 (4). MSC: 493–513. Accessed August 29. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272014004400005&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
- Raimann, Adalbert, Diana Alexandra Ertl, Magdalena Helmreich, Susanne Sagmeister, Monika Egerbacher, and Gabriele Haeusler. 2013. "Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho Are Present in the Growth Plate." *Connective Tissue Research* 54 (2). England: 108–17. doi:10.3109/03008207.2012.753879.
- Rao, Manjunath N, Philippe Marmillot, Maoka Gong, David A Palmer, Leonard B Seeff, Doris B Strader, and M Raj Lakshman. 2003. "Light, but Not Heavy Alcohol Drinking, Stimulates Paraoxonase by Upregulating Liver mRNA in Rats and Humans." *Metabolism: Clinical and Experimental* 52 (10). United States: 1287–94.
- Rasmussen, Thomas, Daria Frestad, Lars Køber, Jesper Holst Pedersen, Laura Hohwü Thomsen, Asger Dirksen, and Klaus Fuglsang Kofoed. 2013. "Development and Progression of Coronary Artery Calcification in Long-Term Smokers: Adverse Effects of Continued Smoking." *Journal of*

- the American College of Cardiology* 62 (3): 255–57. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.013.
- Razzaque, M. Shawkat. 2009. “The FGF23–Klotho Axis: Endocrine Regulation of Phosphate Homeostasis.” *Nature Reviews Endocrinology* 5 (11): 611–19. doi:10.1038/nrendo.2009.196.
- Redmond, Eileen M, David Morrow, Sreenath Kundimi, Carol L Miller-Graziano, and John P Cullen. 2009. “Acetaldehyde Stimulates Monocyte Adhesion in a P-Selectin- and TNF α -Dependent Manner.” *Atherosclerosis* 204 (2): 372–80. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.10.008.
- Rehm, Jurgen, Maximilien X Rehm, Kevin D Shield, Gerrit Gmel, and Antoni Gual. 2013. “Alcohol Consumption, Alcohol Dependence and Related Harms in Spain, and the Effect of Treatment-Based Interventions on Alcohol Dependence.” *Adicciones* 25 (1). Spain: 11–18.
- Rocco, Alba, Debora Compare, Debora Angrisani, Marco Sanduzzi Zamparelli, and Gerardo Nardone. 2014. “Alcoholic Disease: Liver and beyond.” *World Journal of Gastroenterology : WJG*. doi:10.3748/wjg.v20.i40.14652.
- Romelsjö, Anders, and Anders Leifman. 1999. “Association between Alcohol Consumption and Mortality, Myocardial Infarction, and Stroke in 25 Year Follow up of 49 618 Young Swedish Men.” *BMJ : British Medical Journal* 319 (7213). British Medical Journal: 821–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC314209/>.
- Ryu, Mikyung, Heejin Kimm, Jaeseong Jo, Sun Ju Lee, and Sun Ha Jee. 2010. “Association between Alcohol Intake and Abdominal Obesity among the Korean Population.” *Epidemiology and Health* 32 (May). Korean Society of Epidemiology: e2010007. doi:10.4178/epih/e2010007.
- Sakuta, Hidenari, and Takashi Suzuki. 2005. “Alcohol Consumption and Plasma Homocysteine.” *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 37 (2). United States: 73–77. doi:10.1016/j.alcohol.2005.12.005.

- Santanam, Nalini, and Sampath Parthasarathy. 2007. "Aspirin Is a Substrate for Paraoxonase-like Activity: Implications in Atherosclerosis." *Atherosclerosis* 191 (2). Ireland: 272–75. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.027.
- Santolaria, F, J L Perez-Manzano, A Milena, E Gonzalez-Reimers, M A Gomez-Rodriguez, A Martinez-Riera, M R Aleman-Valls, and M J de la Vega-Prieto. 2000. "Nutritional Assessment in Alcoholic Patients. Its Relationship with Alcoholic Intake, Feeding Habits, Organic Complications and Social Problems." *Drug and Alcohol Dependence* 59 (3). IRELAND: 295–304.
- Sarin, S K, N Dhingra, A Bansal, S Malhotra, and R C Guptan. 1997. "Dietary and Nutritional Abnormalities in Alcoholic Liver Disease: A Comparison with Chronic Alcoholics without Liver Disease." *The American Journal of Gastroenterology* 92 (5). UNITED STATES: 777–83.
- Saul, Lieber Charles. 1995. "Medical Disorders of Alcoholism." *New England Journal of Medicine* 333 (16): 1058–65. doi:10.1056/NEJM199510193331607.
- Sauls, Derrick L, Erin K Arnold, Charles W Bell, Jonathan C Allen, and Maureane Hoffman. 2007. "Pro-Thrombotic and pro-Oxidant Effects of Diet-Induced Hyperhomocysteinemia." *Thrombosis Research* 120 (1). United States: 117–26. doi:10.1016/j.thromres.2006.08.001.
- Schmid, K, W O McSharry, C H Pameijer, and J P Binette. 1980. "Chemical and Physicochemical Studies on the Mineral Deposits of the Human Atherosclerotic Aorta." *Atherosclerosis* 37 (2). NETHERLANDS: 199–210.
- Schoppet, Michael, Alexander M Sattler, Juergen R Schaefer, Matthias Herzum, Bernhard Maisch, and Lorenz C Hofbauer. 2003. "Increased Osteoprotegerin Serum Levels in Men with Coronary Artery Disease." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88 (3). United

States: 1024–28. doi:10.1210/jc.2002-020775.

Schottker, Ben, Rolf Jorde, Anne Peasey, Barbara Thorand, Eugene H J M Jansen, Lisette de Groot, Martinette Streppel, et al. 2014. “Vitamin D and Mortality: Meta-Analysis of Individual Participant Data from a Large Consortium of Cohort Studies from Europe and the United States.” *BMJ (Clinical Research Ed.)* 348. England: g3656.

Schroder, Helmut, Jaume Marrugat, Montserrat Fito, Tanja Weinbrenner, and Maria-Isabel Covas. 2006. “Alcohol Consumption Is Directly Associated with Circulating Oxidized Low-Density Lipoprotein.” *Free Radical Biology & Medicine* 40 (8). United States: 1474–81. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2005.12.014.

Schwetz, Verena, Thomas Pieber, and Barbara Obermayer-Pietsch. 2012. “The Endocrine Role of the Skeleton: Background and Clinical Evidence.” *European Journal of Endocrinology* 166 (6). England: 959–67. doi:10.1530/EJE-12-0030.

Scialla, Julia J., Wei Ling Lau, Muredach P. Reilly, Tamara Isakova, Hsueh-Ying Yang, Matthew H. Crouthamel, Nicholas W. Chavkin, et al. 2013. “Fibroblast Growth Factor 23 Is Not Associated with and Does Not Induce Arterial Calcification.” *Kidney International* 83 (6): 1159–68. doi:10.1038/ki.2013.3.

Seiler, Sarah, Kyrill S Rogacev, Heinz J Roth, Pagah Shafein, Insa Emrich, Stefan Neuhaus, Jürgen Floege, Danilo Fliser, and Gunnar H Heine. 2014. “Associations of FGF-23 and sKlotho with Cardiovascular Outcomes among Patients with CKD Stages 2–4.” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 9 (6): 1049–58. doi:10.2215/CJN.07870713.

Shanahan, C M, N R Cary, J C Metcalfe, and P L Weissberg. 1994. “High Expression of Genes for

Calcification-Regulating Proteins in Human Atherosclerotic Plaques.” *The Journal of Clinical Investigation* 93 (6). UNITED STATES: 2393–2402. doi:10.1172/JCI117246.

Shao, Jian-Su, Su-Li Cheng, Nichole Charlton-Kachigian, Arleen P Loewy, and Dwight A Towler. 2003. “Teriparatide (human Parathyroid Hormone (1-34)) Inhibits Osteogenic Vascular Calcification in Diabetic Low Density Lipoprotein Receptor-Deficient Mice.” *The Journal of Biological Chemistry* 278 (50). United States: 50195–202. doi:10.1074/jbc.M308825200.

Sheckman, P, and G Klassen. 1974. “Pseudohypertension Secondary to a Noncompressible Brachial Artery.” *Canadian Medical Association Journal* 111 (11). CANADA: 1227–28.

Shimada, Takashi, Hisashi Hasegawa, Yuji Yamazaki, Takanori Muto, Rieko Hino, Yasuhiro Takeuchi, Toshiro Fujita, Kazuhiko Nakahara, Seiji Fukumoto, and Takeyoshi Yamashita. 2004. “FGF-23 Is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis.” *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 19 (3). United States: 429–35. doi:10.1359/JBMR.0301264.

Siddiq, T, P J Richardson, W D Mitchell, J Teare, and V R Preedy. 1993. “Ethanol-Induced Inhibition of Ventricular Protein Synthesis in Vivo and the Possible Role of Acetaldehyde.” *Cell Biochemistry and Function* 11 (1). ENGLAND: 45–54. doi:10.1002/cbf.290110106.

Sidorenkov, Oleg, Odd Nilssen, Evert Nieboer, Nikolay Kleshchinov, and Andrej M Grijbovski. 2011. “Premature Cardiovascular Mortality and Alcohol Consumption before Death in Arkhangelsk, Russia: An Analysis of a Consecutive Series of Forensic Autopsies.” *International Journal of Epidemiology* 40 (6). England: 1519–29. doi:10.1093/ije/dyr145.

Sierksma, Aafje, Martijn S van der Gaag, Arie van Tol, Richard W James, and Henk F J Hendriks.

2002. “Kinetics of HDL Cholesterol and Paraoxonase Activity in Moderate Alcohol Consumers.” *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 26 (9). United States: 1430–35. doi:10.1097/01.ALC.0000030639.57507.60.
- Skaaby, Tea, Lise Lotte N Husemoen, and Allan Linneberg. 2013. “Does Liver Damage Explain the Inverse Association between Vitamin D Status and Mortality?” *Annals of Epidemiology* 23 (12). United States: 812–14.
- St Hilaire, Cynthia, Marcel Liberman, and Jordan D Miller. 2016. “Bidirectional Translation in Cardiovascular Calcification.” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 36 (3). United States: e19–24. doi:10.1161/ATVBAHA.115.307056.
- Steinbigler, Peter, Ralph Haberl, Bernhard Konig, and Gerhard Steinbeck. 2003. “P-Wave Signal Averaging Identifies Patients Prone to Alcohol-Induced Paroxysmal Atrial Fibrillation.” *The American Journal of Cardiology* 91 (4). United States: 491–94.
- T, Isakova, Xie H, Yang W, and et al. 2011. “Fibroblast Growth Factor 23 and Risks of Mortality and End-Stage Renal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease.” *JAMA* 305 (23): 2432–39. doi:10.1001/jama.2011.826.
- Tajar, Abdelouahid, David M Lee, Stephen R Pye, Matthew D L O’Connell, Rathi Ravindrarajah, Evelien Gielen, Steven Boonen, et al. 2013. “The Association of Frailty with Serum 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone Levels in Older European Men.” *Age and Ageing* 42 (3). England: 352–59. doi:10.1093/ageing/afs162.
- Tanaka, K, M Honda, and T Takabatake. 2001. “Redox Regulation of MAPK Pathways and Cardiac Hypertrophy in Adult Rat Cardiac Myocyte.” *Journal of the American College of Cardiology* 37 (2).

United States: 676–85.

Tanimura, A, D H McGregor, and H C Anderson. 1983. “Matrix Vesicles in Atherosclerotic Calcification.” *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)* 172 (2). UNITED STATES: 173–77.

Thomas F. Babor, John C Higgins-Biddle, John B Saunders, Maristela G Monteiro. 2001. *AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test*. World Health Organization 2001.
doi:WHO/MSD/MSB/01.6a.

Toma, Ian, and Timothy A McCaffrey. 2012. “Transforming Growth Factor-Beta and Atherosclerosis: Interwoven Atherogenic and Atheroprotective Aspects.” *Cell and Tissue Research* 347 (1). Germany: 155–75. doi:10.1007/s00441-011-1189-3.

Torres, Armando, Vicens Torregrosa, Roberto Marcen, Josep Maria Campistol, Manuel Arias, Domingo Hernandez, Constantino Fernandez, et al. 2016. “Mineral Metabolism Disorders, Vertebral Fractures and Aortic Calcifications in Stable Kidney Transplant Recipients: The Role of Gender (EMITRAL Study).” *Nefrologia : Publicacion Oficial de La Sociedad Espanola Nefrologia* 36 (3). Spain: 255–67. doi:10.1016/j.nefro.2016.03.004.

Towler, Dwight A. 2003. “Angiogenesis and Marrow Stromal Cell Fates: Roles in Bone Strength.” *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 14 Suppl 5 (September).
England: S46–50; discussion S50–53. doi:10.1007/s00198-003-1473-5.

Tse, Jenny, Baby Martin-McNaulty, Meredith Halks-Miller, Katalin Kauser, Virginia DelVecchio, Ronald Vergona, Mark E Sullivan, and Gabor M Rubanyi. 1999. “Accelerated Atherosclerosis

and Premature Calcified Cartilaginous Metaplasia in the Aorta of Diabetic Male Apo E Knockout Mice Can Be Prevented by Chronic Treatment with 17 β -Estradiol.” *Atherosclerosis* 144 (2). Elsevier: 303–13. doi:10.1016/S0021-9150(98)00325-6.

Tsiplenkova, Valeria G, Anatoli M Vikhert, and Nina M Cherpachenko. 1986. “Ultrastructural and Histochemical Observations in Human and Experimental Alcoholic Cardiomyopathy.” *Journal of the American College of Cardiology* 8 (1s1): 22A – 32A. [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(86\)80025-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80025-0).

Tsukamoto, H, S W French, N Benson, G Delgado, G A Rao, E C Larkin, and C Largman. 1985. “Severe and Progressive Steatosis and Focal Necrosis in Rat Liver Induced by Continuous Intra-gastric Infusion of Ethanol and Low Fat Diet.” *Hepatology (Baltimore, Md.)* 5 (2). UNITED STATES: 224–32.

Urbano-Marquez, A., R. Estruch, F. Navarro-Lopez, J. M. Grau, L. Mont, and E. Rubin. 1989. “The Effects of Alcoholism on Skeletal and Cardiac Muscle.” *The New England Journal of Medicine* 320 (7): 409–15. doi:10.1056/NEJM198902163200701.

van Tol, A, and H F Hendriks. 2001. “Moderate Alcohol Consumption: Effects on Lipids and Cardiovascular Disease Risk.” *Current Opinion in Lipidology* 12 (1). England: 19–23.

Veenstra, J A N, THEO OCKHUIZEN, HETTIE VAN DE POL, MICHEL WEDEL, and GERTJAN SCHAAFSMA. 1990. “EFFECTS OF A MODERATE DOSE OF ALCOHOL ÖN BLOOD LIPIDS AND LIPOPROTEINS POSTPRANDIALLY AND IN THE FASTING STATE.” *Alcohol and Alcoholism* 25 (4): 371 LP – 377. <http://alcalc.oxfordjournals.org/content/25/4/371.abstract>.

- Velavan, Periaswamy, Poay Huan Loh, Andrew Clark, and John G F Cleland. 2007. "The Cholesterol Paradox in Heart Failure." *Congestive Heart Failure (Greenwich, Conn.)* 13 (6). United States: 336–41.
- Vergeer, Menno, Adriaan G Holleboom, John J P Kastelein, and Jan Albert Kuivenhoven. 2010. "The HDL Hypothesis: Does High-Density Lipoprotein Protect from Atherosclerosis?" *Journal of Lipid Research* 51 (8). The American Society for Biochemistry and Molecular Biology: 2058–73. doi:10.1194/jlr.R001610.
- Viaene, Liesbeth, Geert J Behets, Kathleen Claes, Bjorn Meijers, Franck Blocki, Vincent Brandenburg, Pieter Evenepoel, and Patrick C D'Haese. 2013. "Sclerostin: Another Bone-Related Protein Related to All-Cause Mortality in Haemodialysis?" *Nephrology, Dialysis, Transplantation : Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 28 (12): 3024–30. doi:10.1093/ndt/gft039.
- Voumvouraki, Argyro, Mairi Koulentaki, Maria Tzardi, Ourania Sfakianaki, Penelope Manousou, George Notas, and Elias Kouroumalis. 2010. "Increased TGF- β 3 in Primary Biliary Cirrhosis: An Abnormality Related to Pathogenesis?" *World Journal of Gastroenterology : WJG* 16 (40). Baishideng Publishing Group Co., Limited: 5057–64. doi:10.3748/wjg.v16.i40.5057.
- Wang, Tracy Y, L Kristin Newby, Anita Y Chen, Jyotsna Mulgund, Matthew T Roe, Ali F Sonel, Deepak L Bhatt, et al. 2009. "Hypercholesterolemia Paradox in Relation to Mortality in Acute Coronary Syndrome." *Clinical Cardiology* 32 (9). United States: E22–28. doi:10.1002/clc.20518.
- Wang, Zongze, Ying Li, Fengxin Zhou, Zhe Piao, and Jian Hao. 2016. "Effects of Statins on Bone Mineral Density and Fracture Risk: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis." *Medicine* 95 (22). United States: e3042. doi:10.1097/MD.0000000000003042.

Wasserman, Halley, Chijioke Ikomi, Einar T Hafberg, Alexander G Miethke, Kevin E Bove, and Philippe F Backeljauw. 2016. “Two Case Reports of FGF23-Induced Hypophosphatemia in Childhood Biliary Atresia.” *Pediatrics* 138 (2). United States. doi:10.1542/peds.2015-4453.

“WHO | Waist Circumference and Waist–hip Ratio.” 2016. World Health Organization. Accessed September 19.

http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_report_waistcircumference_and_waisthip_ratio/en/#.V9_j7hRinTU.mendeley.

World Health Organization. 2011. “Global Status Report on Alcohol and Health.”

http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgsruprofiles.pdf.

Yamanaka, H. 1996. “[Alcohol ingestion and hyperuricemia].” *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine* 54 (12). JAPAN: 3369–73.

Yamashita, T, M Yoshioka, and N Itoh. 2000. “Identification of a Novel Fibroblast Growth Factor, FGF-23, Preferentially Expressed in the Ventrolateral Thalamic Nucleus of the Brain.”

Biochemical and Biophysical Research Communications 277 (2). UNITED STATES: 494–98.
doi:10.1006/bbrc.2000.3696.

Yeboah, J, RL McClelland, TS Polonsky, and et al. 2012. “Comparison of Novel Risk Markers for Improvement in Cardiovascular Risk Assessment in Intermediate-Risk Individuals.” *JAMA* 308 (8): 788–95. doi:10.1001/jama.2012.9624.

Yilmaz, Necat. 2012. “Relationship between Paraoxonase and Homocysteine: Crossroads of Oxidative Diseases.” *Archives of Medical Science : AMS* 8 (1). Termedia Publishing House: 138–

53. doi:10.5114/aoms.2012.27294.

Yoshimura, Ayako, Hisashi Adachi, Yuji Hirai, Mika Enomoto, Ako Fukami, Eita Kumagai, Kyoko Ohbu, et al. 2014. "Serum Uric Acid Is Associated with the Left Ventricular Mass Index in Males of a General Population." *International Heart Journal* 55 (1). Japan: 65–70.

Yu, Shasha, Hongmei Yang, Xiaofan Guo, Liqiang Zheng, and Yingxian Sun. 2015. "Hyperuricemia Is Independently Associated with Left Ventricular Hypertrophy in Post-Menopausal Women but Not in Pre-Menopausal Women in Rural Northeast China." *Gynecological Endocrinology : The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 31 (9). England: 736–41. doi:10.3109/09513590.2015.1056730.

Zahradka, Peter. 2008. "Novel Role for Osteopontin in Cardiac Fibrosis." *Circulation Research* 102 (3): 270 LP – 272. <http://circres.ahajournals.org/content/102/3/270.abstract>.

Zhang, Song, Yong-Yi Bai, Lei-Ming Luo, Wen-Kai Xiao, Hong-Mei Wu, and Ping Ye. 2014. "Association between Serum Homocysteine and Arterial Stiffness in Elderly: A Community-Based Study." *Journal of Geriatric Cardiology : JGC* 11 (1). China: 32–38. doi:10.3969/j.issn.1671-5411.2014.01.007.

Zhang, Yifei, Lu Qi, Weiqiong Gu, Qun Yan, Meng Dai, Juan Shi, Ying Zhai, et al. 2010. "Relation of Serum Osteocalcin Level to Risk of Coronary Heart Disease in Chinese Adults." *The American Journal of Cardiology* 106 (10). United States: 1461–65. doi:10.1016/j.amjcard.2010.07.013.

Zhao, X, O Jie, H Li, J Xie, T D Giles, and S S Greenberg. 1997. "Ethanol Inhibits Inducible Nitric Oxide Synthase Transcription and Post-Transcriptional Processes in Vivo." *Alcoholism, Clinical*

and Experimental Research 21 (7). UNITED STATES: 1246–56.

Zima, T, L Fialova, O Mestek, M Janebova, J Crkovska, I Malbohan, S Stipek, L Mikulikova, and P Popov. 2001. “Oxidative Stress, Metabolism of Ethanol and Alcohol-Related Diseases.” *Journal of Biomedical Science* 8 (1). Switzerland: 59–70. doi:54014.