

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**“ASOCIACIÓN ENTRE LITIASIS VESICULAR
Y
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR”**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
E S P E C I A L I S T A E N
M E D I C I N A I N T E R N A**

**P R E S E N T A :
DR. NORBERTO CARLOS CHÁVEZ TAPIA**

**A S E S O R D E T E S I S :
DR. NAHUM MENDEZ-SÁNCHEZ**

**Médica
Sur**

MÉXICO, D.F.

2005

h7348405



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. Misael Uribe Esquivel

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna
Fundación Clínica Médica Sur



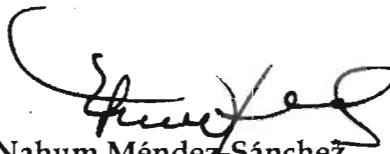
Dr. Luis Guevara González

Director Académico
Fundación Clínica Médica Sur



Dr. Javier Lizardi Cervera

Subdirector de Enseñanza
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Medicina Interna
Fundación Clínica Médica Sur




Dr. Nahum Méndez-Sánchez

Jefe de Investigación Biomédica
Profesor Asesor de Tesis
Fundación Clínica Médica Sur

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Norberto Carlos Chávez Topa

FECHA: 26/SEP/2008

FIRMA: 

Índice

Índice	1
Agradecimientos	3
Introducción	4
Marco teórico	6
<i>Importancia de la litiasis vesicular</i>	6
<i>Prevalencia mundial de la litiasis vesicular</i>	6
<i>Factores de riesgo para litiasis vesicular</i>	7
Edad	7
Raza	8
Género	9
Paridad	9
Historia familiar	10
Dieta	11
Pérdida de peso	13
Obesidad	14
Diabetes Mellitus	17
Enfermedades relacionadas con la obesidad (síndrome metabólico)	18
<i>Aspectos fisiopatológicos</i>	19
<i>Enfermedad cardiovascular y litiasis vesicular</i>	25
Planteamiento del problema	28
Objetivo	30
<i>General</i>	30
<i>Específicos</i>	30
Hipótesis	31

<i>Nula</i>	31
<i>Alternativa</i>	31
Material y Métodos	32
<i>Población y muestra</i>	32
<i>Definiciones operacionales</i>	32
Litiasis vesicular	32
Enfermedad cardiovascular	33
<i>Examen físico</i>	34
<i>Métodos analíticos</i>	34
<i>Análisis estadístico</i>	35
Resultados	36
Discusión	38
Conclusión	41
Referencias	42
Tablas	63
Figuras	72

Agradecimientos

A mis padres y hermanos

A mis maestros

Introducción

A inicios del siglo pasado, la expectativa de vida para los 12 millones de mexicanos era de 29.5 años en promedio, sin embargo para 1995 esta expectativa se incremento a 71.6 años¹. Este incremento en la expectativa de vida ha favorecido un incremento en la prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas, convirtiendo a las enfermedades cardiovasculares en la primer causa de muerte en México, ocasionando una pérdida de 14.4 años de vida potenciales ². En Estados Unidos, se estima que 62 millones de personas tienen enfermedades cardiovasculares; en el año 2000 aproximadamente 946,000 muertes fueron atribuidas a las enfermedades cardiovasculares , siendo el 39% de todas las muertes de EE.UU., diversos estudios epidemiológicos y clínicos han aportado evidencia importante acerca de su gran potencial de prevención ³.

Diehl y colaboradores ⁴⁻⁶ han reportado que los principales problemas de salud en población México-Americana en EE.UU. son: obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y las enfermedades cardiovasculares; la naturaleza de la relación entre obesidad y enfermedad cardiovascular parece ser mediada al menos en parte por factores de riesgo como hipertensión, tabaquismo, niveles de colesterol y la presencia de DM2 ³.

Por otro lado la litiasis vesicular (LV) es una de las principales causas de morbilidad en los países occidentales. Cerca de medio millón de colecistectomías se realizan anualmente en EE.UU., de lo que se derivan grandes costos en salud.

Entre las mujeres México-Americanas de 60 a 74 años, la prevalencia de LV es de 44.1%. Estos resultados dan soporte a la hipótesis de que la población México-Americana tiene un mayor riesgo de presentar LV ⁷. La LV es resultado de una bilis litogénica derivada de un incremento en la síntesis hepática de colesterol en combinación con una disminución en la síntesis de ácidos biliares ⁸.

Es interesante hacer notar que tanto la LV y las enfermedades cardiovasculares son resultado de un exceso de colesterol; en uno de los casos el colesterol se precipita en la vesícula biliar y en el otro se deposita en la pared de las arterias.

Por lo tanto en este trabajo de tesis se investigó la asociación entre la LV y la enfermedad cardiovascular. Observando que los pacientes con LV tienen un riesgo mayor de presentar enfermedad cardiovascular independientemente de otros factores en común. Tomando esto en consideración, las medidas de detección y diagnóstico temprano de enfermedades cardiovasculares deben ser reforzadas en aquellos pacientes con LV.

Marco teórico

Importancia de la litiasis vesicular

La LV es una patología muy frecuente que implica grandes costos a los sistemas de salud. Tan sólo en EE.UU. durante el año 2000 la LV generó costos directos e indirectos por seis billones de dólares, se estima que es la segunda enfermedad del tracto digestivo que origina los mayores gastos en consultas médicas ⁹, además de ser el principal diagnóstico de ingreso hospitalario a las áreas de gastroenterología ¹⁰.

La prevalencia de LV es muy alta varía de 10% al 15% según las series reportadas en EE.UU.; la padecen 20.5 millones de personas, es decir 6.3 millones de hombres y 14.2 millones de mujeres, encontrándose entre la población hispano-mexicana las tasas más elevadas; 6.15% en hombres y 12.8% en mujeres ^{11, 12}.

Prevalencia mundial de la litiasis vesicular

La LV es una enfermedad muy frecuente en Latinoamérica, donde se reportan las tasas más altas a nivel mundial, siendo hasta del 50% en mujeres chilenas ¹³. A pesar de la alta prevalencia de LV en países occidentales, no deja de ser un problema mundial (tabla 1); independientemente de la diversidad de factores ambientales y económicos de las poblaciones involucradas. Se observa una gran diversidad en cuanto a los valores reportados en las distintas series, este efecto puede deberse a la diferencia en los métodos para realizar el diagnóstico, así como a la población analizada (población general, pacientes hospitalizados y estudios de necropsias). De forma general se observan las siguientes tasas: Asia 3.1% a 6% ¹⁴⁻¹⁹,

Europa 5.9 a 21.9% ²⁰, EE.UU. 10% al 15% ¹², en México se estima una prevalencia de aproximadamente 14% ²¹.

Factores de riesgo para litiasis vesicular

Los factores de riesgo clásicos para el desarrollo de LV incluyen principalmente ²²: el género femenino, obesidad, edad, paridad e historia familiar (tabla 2).

Sin embargo, existen factores de riesgo no clásicos como: DM2, hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, consumo de alcohol, hábitos dietéticos, actividad física ^{23,24}, niveles séricos de calcio, magnesio, bicarbonato y hormona paratiroidea ²⁵.

EDAD

La información disponible indica que la LV es poco frecuente antes de los 20 años y que se incrementa paralelamente con la edad. Sin embargo, el grupo de edad en la que se diagnostica con mayor frecuencia es entre los 40 y 50 años ²⁶. Esta información se ha podido constatar entre nuestra población en un estudio epidemiológico llevado a cabo hace una década en material de autopsias y más recientemente en población abierta utilizando ultrasonido ^{21, 27}.

En diversos estudios se ha demostrado un incremento en la prevalencia de LV en relación con la edad (figura 1), observándose hasta en 33.1% de las mujeres de 60 a 74 años ¹¹. Incluso esta misma tendencia se observa en estudios de detección por ultrasonido y por análisis de necropsias (figura 2) ²⁸.

En sujetos adultos por cada incremento de edad en 5 años, se incrementa el riesgo de presentar LV en 44% y 26%, entre hombres y mujeres respectivamente.

Aunque se observan cambios de disposición de la grasa corporal en relación con la edad, también se observan alteraciones en el metabolismo de las hormonas sexuales esteroideas ²⁹, el efecto de la edad en la saturación de la bilis es independiente de la obesidad, aunque se puede considerar como un factor aditivo ^{30, 31}.

RAZA

Es bien sabido que existen ciertos grupos particularmente susceptibles para el desarrollo de LV. Como es el caso de diversos grupos de indios Americanos como los Pima del Sur de Arizona, los cuales presentan la prevalencia más elevada en el mundo (70%) ³². Así como Chippewas de Minnesota ³³, los Micmacs de Nueva Escocia ³⁴ y algunas tribus y grupos de Amerindios de Alaska, Nuevo México y Bolivia también presentan una elevada prevalencia de LV ⁴. Otros grupos étnicos muy afectados por esta enfermedad son los México-Americanos, los cuales presentan una prevalencia de 1.5 - 2 veces mayor que la de los blancos que radican en EE.UU. ⁴. Everhart y colaboradores ¹¹ publicaron los resultados relacionados con la prevalencia y factores de riesgo para LV del Tercer Estudio Nacional sobre Salud y Nutrición. Interesantemente la prevalencia LV de acuerdo a género en hombres de raza blanca y México-Americanos es igual (8.6% y 8.9%) pero difiere de la raza negra (5.3%). Sin embargo, estas cifras en mujeres, se incrementan notablemente, así las mujeres de raza blanca presentan una prevalencia del 16.6%, mientras que en las México-Americanas es del 26.7% y las de raza negra del 13.9%.

Otro grupo que presenta una incidencia elevada de LV es la población Chilena (~20%)³⁵. En ese país se ha sugerido que el factor genético juega un papel importante. En un estudio llevado a cabo en tres diferentes grupos de la población se observó que la prevalencia ajustada por edad y sexo fue muy alta en los Mapuches (35%) que en los residentes de Santiago de Chile (27%) y Maoris (21%). El primer grupo representa un grupo indígena originario de América del Sur, el segundo la población mestiza y el tercero a la población proveniente de las Polinesias³⁶.

GÉNERO

Como se observa en las figuras 1 y 2, la prevalencia de LV se incrementa con la edad y es mucho mayor en las mujeres con una relación de 2:1³⁷. De hecho en el género femenino se incrementa hasta en 8 veces las posibilidades de padecer LV³⁸. Este efecto es mucho más importante en la población chilena, donde se observa una de las tasas más altas a nivel mundial, cerca de 50%. Estas diferencias de género se reproducen en otras series internacionales (tabla 3)²⁰.

Esto puede deberse a diferencias hormonales que alteran la estimulación de la vesícula biliar por mecanismos neurohormonales, sin embargo los cambios relacionados con las hormonas sexuales parecen ser inespecíficos³⁹.

PARIDAD

Varios estudios han señalado el papel del número de embarazos en el riesgo de desarrollar LV, este efecto es más aparente en mujeres jóvenes⁴⁰⁻⁴². El riesgo parece estar relacionado con el incremento en el volumen y disminución en el vaciamiento

de la vesícula biliar ^{43, 44}. Alteraciones que se hacen manifiestas durante el embarazo. Sin embargo, se ha informado una alta incidencia de lodo biliar durante el postparto inmediato, aunque es más común durante el embarazo y que tienda a desaparecer precisamente después del parto ⁴⁵.

HISTORIA FAMILIAR

En la década de 1980 Weiss y colaboradores ⁴⁶ propusieron la hipótesis acerca de los factores genéticos como responsables de la alta incidencia de LV entre indios americanos y la población México-Americana. Esta hipótesis de hecho se había explorado en Europa desde la década de los 20's ⁴⁷. En estos estudios pioneros se encontró que los familiares de primer grado de pacientes con LV presentaban una frecuencia de LV tres veces mayor que aquella observada entre las esposas de los pacientes y controles respectivamente. Gilat y colaboradores ⁴⁸ ya en la década de los 80's utilizando la ultrasonografía como método para el diagnóstico de la enfermedad, observaron una prevalencia del 21% en los familiares de primer grado, en comparación al 9% en sujetos control; y más recientemente Sarin y colaboradores ⁴⁹ reportaron una frecuencia de 5 veces mayor de LV en familiares de pacientes que en controles. En México, en un estudio de 1000 pacientes con diagnóstico de LV vistos en forma consecutiva, se observó que el 40% de los mismos presentaban antecedentes familiares de LV ²².

Otros de los estudios que han permitido la asociación entre LV y los aspectos genéticos fue desarrollado por Jackson y Gay ⁵⁰, donde analizaron a los miembros de la familia de 100 pacientes en los que se documentó LV, de las cuales 72%

mostraban evidencia de LV en alguno de sus miembros, dado que se observó un predominio por el género femenino de 1:3 en relación a los hombres se sugirió que fuera un trastorno hereditario ligado al X. En un gran estudio de cohorte Jorgensen⁵¹ encontró una asociación positiva entre la presencia de LV en los familiares de primer grado de sujetos con LV. En el estudio Sirmione^{52, 53} los hijos de padres que tuvieron LV tienen 3.3 veces más riesgo; resultados similares han sido reportados por Nakeeb³⁸ donde el riesgo se incrementa 2.5 veces en aquellos sujetos con un antecedente familiar positivo para LV.

Esta asociación familiar no necesariamente refleja un factor genético, van der Linden y Westlin⁵⁴ analizaron la presencia de LV en matrimonios que convivían de forma cotidiana y se presume que debido a la exposición similar de factores ambientales, particularmente la dieta, influyen en el desarrollo de LV.

DIETA

El papel de la dieta en el desarrollo de la LV ha sido descrito en múltiples estudios clínicos y en modelos animales, observando que los componentes de la dieta y la ingesta calórica son factores determinantes en el desarrollo de LV^{24, 55}.

Diversos estudios han analizado el papel de componentes específicos de la dieta (estacionales, migración) en el desarrollo de LV, sin embargo la cronicidad y su alta prevalencia de formas asintomáticas dificulta poder realizar una adecuada asociación⁵⁶.

El consumo de energía ha sido asociado de forma directa con el riesgo de desarrollar LV, debido principalmente a su efecto sobre la obesidad. Diversos

análisis han sido realizados, observándose que en hombres el consumo de más de 2500 kcal/día se asocia con una mayor prevalencia de LV, sin embargo existe información contradictoria, debido principalmente a diferencias en el diseño del estudio, evaluación de la ingesta y el método utilizado para el diagnóstico de LV ⁵⁷.

En relación con los ácidos grasos, los análisis transversales sólo han demostrado una asociación con la ingesta de ácidos grasos saturados, contrariamente en estudios realizados en modelos animales ⁵⁹.

El consumo de dietas altas en colesterol se ha asociado con un incremento en la saturación biliar de colesterol en la mayoría de los estudios ^{60, 61}, sin embargo la presencia de LV no ha sido demostrada de forma consistente ⁶¹. En relación con el consumo de esteroides vegetales el β -sitosterol previene la formación de LV en modelos animales, lo cual se puede relacionar con una disminución en la absorción intestinal de colesterol ⁶². El consumo de leguminosas, las cuales contienen un alto contenido de sapogenina ⁶³ incrementan la secreción y saturación biliar de colesterol ^{64, 65} y simultáneamente disminuye las concentraciones de colesterol de baja densidad (LDL).

En términos generales se ha demostrado una de las asociaciones más fuertes con relación al consumo total de carbohidratos ⁶⁶, y en menor medida con el consumo de monosacáridos y disacáridos ⁶⁷; se ha estimado que el consumo de 40 g de azúcar al día incrementa dos veces el riesgo de presentar síntomas relacionados con LV ⁶⁶.

En relación con el consumo de fibra, la evidencia apunta hacia su efecto protector, al demostrar una relación inversa entre el consumo de fibra y la presencia de LV ⁵⁶.

Los datos obtenidos en 1,300,000 adultos en EE.UU. demostraron que las concentraciones séricas elevadas de ácido ascórbico se relacionan con una baja prevalencia de LV ⁶⁸ entre mujeres, no así en hombres.

El efecto protector asociado al consumo de alcohol se ha demostrado por la disminución en la saturación de colesterol y en la formación de LV, esto se puede explicar por un aumento en la conversión de colesterol en ácidos biliares y por alteraciones en la circulación enterohepática ⁶⁹⁻⁷¹.

PÉRDIDA DE PESO

El riesgo de desarrollar LV durante la pérdida activa de peso está bien demostrada ⁷². Entre 10% a 25% de los sujetos que desarrollan pérdida de peso por medio de dietas muy bajas en calorías desarrollarán LV. Consistente con estos datos, 35% a 38% de los pacientes con obesidad mórbida presentan LV después de ser sometidos a algún procedimiento de cirugía bariátrica. Incluso algunos centros han recomendado la realización de colecistectomía en el mismo tiempo quirúrgico, lo cual tiene un alto índice de complicaciones. Sin embargo el mecanismo de formación de los cálculos no está bien comprendido, y por lo tanto distintos mecanismos han sido involucrados: aumento en la saturación de la bilis, incremento en la secreción de mucina y calcio en la vesícula biliar, y el incremento en las concentraciones de prostaglandinas y ácido araquidónico a nivel de la vesícula biliar ⁷³.

OBESIDAD

Desde finales del siglo XVIII en Inglaterra y a partir del siglo XX en Latinoamérica la revolución industrial ha suscitado cambios importantes en aspectos sociales, económicos y laborales, que han permitido el cambio en los hábitos de la población a nivel mundial, esta nueva industrialización del modo de vida ha tenido consecuencias importantes en la salud de la población: incremento en la expectativa de vida, exposición a sustancias tóxicas, desarrollo de enfermedades laborales y tal vez una de las consecuencias más importantes, el cambio en los hábitos alimenticios y la disminución considerable de la actividad física ^{74,75}, estos dos últimos elementos han ocasionado un incremento constante en la prevalencia de obesidad ⁷⁶.

Considerando la prevalencia creciente de obesidad y su potencial prevención, merece atención especial considerarla y analizar los aspectos relacionados con el desarrollo de LV ⁵⁵.

En grandes estudios epidemiológicos se ha observado que la obesidad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de LV con un incremento de 3.7 veces más riesgo de tener LV sintomática que la población general (tabla 4) ³⁸.

Sin embargo el índice de masa corporal (IMC) es sólo un indicador del porcentaje de grasa corporal que tiene ciertas limitantes; en particular en sujetos mayores de 60 años de edad, además de no ser un buen indicador de la distribución relativa de la grasa corporal. Esto es de gran importancia ya que la grasa distribuida en forma central es considerada metabólicamente más activa (figura 3), y se asocia con

alteraciones inflamatorias condicionadas por incrementos en concentraciones de interleucina (IL)-6, leptina, factor de necrosis tumoral (TNF)- α ^{77,78}. Se debe destacar que la distribución de la grasa corporal es un factor determinante de la relación entre la obesidad y la LV; ya que la obesidad central, determinada por la relación cintura-cadera o el perímetro abdominal se correlacionan mucho más con la probabilidad de tener LV ^{77,79,80}.

Hemos observado que el perímetro abdominal guarda mayor relación con la presencia de LV que el IMC ($r = 0.207$ vs. $r = 0.198$; respectivamente), incluso la determinación de grasa corporal por medio de bioimpedancia se correlaciona mejor con la presencia de LV en comparación con el IMC ($r = 0.240$ vs. $r = 0.198$; respectivamente) ⁷⁷.

En estudios de seguimiento se ha observado que el IMC se asocia con la probabilidad de haber sido sometido a colecistectomía, particularmente entre mujeres con un IMC >30 , en las cuales la probabilidad se incrementa hasta 3 veces ⁸¹.

Incluso la variabilidad en el peso corporal a lo largo de la vida es considerado también un factor de riesgo para el desarrollo de LV, en particular en el grupo de pacientes con pérdida intencionada de peso, este riesgo persiste en modelos multivariados ajustados para otros factores de riesgo para el desarrollo de LV ⁸¹. Recientemente nuestro grupo demostró la fuerte asociación que existe entre LV y obesidad en especial cuando es valorada con el perímetro abdominal. De hecho una de las consecuencias clínico-patológicas más importantes de la obesidad es el

101. Carey MC. Homing-in on the origin of biliary steroids. *Gut*. 1997;41:721-722.
102. Watson KE, Horowitz BN, Matson G. Lipid abnormalities in insulin resistant states. *Rev Cardiovasc Med*. Fall 2003;4(4):228-236.
103. Busch N, Matern S. Current concepts in cholesterol gallstone pathogenesis. *Eur J Clin Invest*. Oct 1991;21(5):453-460.
104. Hay DW, Carey MC. Pathophysiology and pathogenesis of cholesterol gallstone formation. *Semin Liver Dis*. Aug 1990;10(3):159-170.
105. Paumgartner G, Sauerbruch T. Gallstones: pathogenesis. *Lancet*. Nov 2 1991;338(8775):1117-1121.
106. Trotman BW. Pigment gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am*. Mar 1991;20(1):111-126.
107. Tran KQ, Goldblatt MI, Swartz-Basile DA, Svatek C, Nakeeb A, Pitt HA. Diabetes and hyperlipidemia correlate with gallbladder contractility in leptin-related murine obesity. *J Gastrointest Surg*. Nov 2003;7(7):857-862; discussion 863.
108. Yu P, Chen Q, Harnett KM, Amaral J, Biancani P, Behar J. Direct G protein activation reverses impaired CCK signaling in human gallbladders with cholesterol stones. *Am J Physiol*. Nov 1995;269(5 Pt 1):G659-665.
109. Vezina WC, Paradis RL, Grace DM, et al. Increased volume and decreased emptying of the gallbladder in large (morbidly obese, tall normal, and muscular normal) people. *Gastroenterology*. Apr 1990;98(4):1000-1007.

triglicéridos en los adipocitos, incrementando la captura de ácidos grasos derivados de las lipoproteínas circulantes por estimulación de la lipoprotein-lipasa en el tejido adiposo²¹, y falla en la activación de la cinasa de serina/treonina, proteincinasa B Akt⁸⁸ e isoformas λ/ζ de la proteincinasa C⁸⁹. Estos defectos funcionales pueden ocasionar regulación a la baja del transportador de glucosa GLUT4. Por otro lado, el hígado juega un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina; se ha postulado que el exceso de grasa portal o intraperitoneal puede incrementar el flujo de ácidos grasos libres hacia la vena porta, lo que induce resistencia a la insulina⁹⁰ y consecuentemente, reduce la depuración de la insulina⁹¹.

DIABETES MELLITUS

La asociación entre DM2 y LV se ha sugerido desde hace varios años.

Recientemente Everhart y colaboradores ⁹² han informado de una asociación entre DM2, insulina y péptido C con LV. Este grupo de investigadores plantea la hipótesis de que la resistencia a la insulina es más importante que la DM2 como factor de riesgo para LV. El estudio se llevó a cabo en 5,653 sujetos adultos los cuales no se sabían diabéticos al momento del estudio. A todos ellos se les realizó ultrasonido de la vesícula biliar y determinó glucosa, insulina y péptido C en suero. De acuerdo con los niveles de glucosa, los sujetos fueron divididos en tres grupos: normales (glucosa < 110 mg/dL), glucosa alterada (110 - 125 mg/dL) y DM2 - no diagnosticada (glucosa >126 mg/dL). En mujeres la DM2 - no diagnosticada se asoció con un incremento en el riesgo de LV (OR = 1.91; 95%CI,

1.29 - 2.83). Asimismo el riesgo de LV se incrementó con los niveles de insulina y péptido C. Mientras que en hombres también se observó un riesgo incrementado de LV en el grupo de sujetos con DM2-no diagnosticada. Pero no se observó asociación con insulina o péptido C.

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA OBESIDAD (SÍNDROME METABÓLICO)

Diversas alteraciones metabólicas se han asociado con el SM (tabla 5): resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, incremento de triglicéridos y colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), niveles disminuidos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), e hipertensión ⁹³. La obesidad y la hiperinsulinemia son los factores más importantes, y consistentemente demostrados que incrementan el riesgo de presentación de la LV. La hiperinsulinemia es considerada un denominador común entre la LV por colesterol, DM2 y obesidad. El incremento en los niveles plasmáticos de insulina observados en la obesidad pueden ser determinantes en el desarrollo de LV. Scragg y colaboradores ⁹⁴, mostraron que una las concentraciones promedio de insulina plasmática eran mayores en pacientes con LV, independientemente de la concentración de triglicéridos, de este modo un estado de hiperinsulinemia debido a obesidad incrementa la saturación de la bilis ^{95, 96}. De hecho una incremento en las concentraciones de insulina de 10mU/L se asoció con un incremento en el riesgo relativo de desarrollar LV en mujeres (OR = 1.9; IC95%, 1.1-4.2). El mecanismo por el que la insulina puede incrementar la formación de cálculos biliares puede deberse a un incremento en la actividad de la hidroximetil-

glutaril coenzima A reductasa ⁹⁷, además se ha reportado que la insulina estimula el flujo de ácidos biliares en modelos animales ⁹⁸, y en modelos de hígado perfundidos con insulina ⁹⁹. Los individuos hiperinsulinémicos presentan una reducción en la respuesta hipoglucemiante a la insulina, sin embargo, algunas vías celulares de señalización se mantienen vigentes, con la consiguiente sobreexpresión de genes regulados por la insulina. Se ha identificado un elemento de respuesta a la insulina en el gen del receptor hepático Xa, que podría alterar la regulación del receptor farnesol X, un receptor nuclear protector contra LV ¹⁰⁰. Nuestro grupo ha demostrado que el SM es un fuerte factor de riesgo para el desarrollo de LV, ya que la presencia del SM se asoció con un incremento en el riesgo de tener LV (OR = 3.20; IC95%, 1.71-6.01; p = <0.0001) ⁸². La presencia de resistencia a la insulina en pacientes con LV es de 26.6% comparada con 13.3% en los controles (p = 0.03), lo que le confiere un incremento en el riesgo de tener LV (OR = 2.30; IC95%, 1.14-4.64; p = 0.03). En el análisis multivariado el incremento en el riesgo se mantuvo constante en todas las variables del SM y demostró la influencia de los niveles disminuidos de colesterol HDL (OR = 2.32; IC95%, 1.05-5.11; p = 0.004) en el desarrollo de LV.

Aspectos fisiopatológicos

El colesterol es un componente esencial de los tejidos, y juega un papel primordial como componente estructural de la mayoría de las membranas biológicas además es precursor de vitaminas, hormonas y ácidos biliares. Las alteraciones metabólicas en la secreción hepática de colesterol en combinación con cambios en la motilidad

vesicular y la degradación de las sales biliares por las bacterias intestinales, favorecen la producción de cristales de colesterol ²⁴. Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos relacionados con la obesidad son uno de los factores determinantes en la producción de LV, especialmente si consideramos que la mayoría de los casos de LV en EE.UU. y México son debidos a cálculos de colesterol ²¹.

Desde hace más de 20 años se sabe que el colesterol no esterificado de las HDL se utiliza preferentemente en la producción de la secreción biliar de colesterol, una de las deducciones más lógicas es que el colesterol libre de las HDL es canalizado directamente hacia la secreción biliar de colesterol en lugar de desviar su camino hacia la síntesis de sales biliares. Ahora se sabe que el receptor para HDL SR-BI, que actúa como una puerta ensamblada se une a la apolipoproteína (apo) A-I y mantiene a las partículas de HDL el tiempo suficiente en el espacio de Disse para permitir que los ésteres de colesterol entren a los hepatocitos por un mecanismo desconocido. Finalmente la HDL "vacía" sigue captando colesterol no esterificado a partir de los tejidos periféricos y su subsiguiente esterificación y liberación hacia el hígado ¹⁰¹.

Considerando los elementos que participan en la secreción biliar de colesterol es evidente que las alteraciones en el metabolismo de los lípidos sean un elemento primordial en el desarrollo de LV en el contexto de pacientes con obesidad. La dislipidemia es una consecuencia común de la obesidad y otros estados asociados a resistencia a la insulina, y se caracteriza principalmente por

hipertrigliceridemia, incremento en la secreción hepática de VLDL, en las LDL y disminución en las concentraciones de HDL.

Las principales lipoproteínas que contienen triglicéridos son las VLDL, las cuales son producidas por el hígado; uno de los principales estímulos para incrementar su producción es el aumento en la liberación de ácidos grasos libres. La insulina inhibe la secreción de VLDL provenientes del hígado; en la obesidad se observa un fenómeno de resistencia hepática a la acción de la insulina en la que se pierde su capacidad inhibitoria en relación a la secreción de VLDL, asociado a una inadecuada depuración de las mismas a nivel hepático. El círculo vicioso se ve culminado por la disminución en la absorción de ácidos grasos libres por parte de los adipocitos, teniendo como resultado un aumento en sus niveles circulantes y con el incremento que se observa en su producción hepática y extrahepática, aumenta la producción de VLDL.

Debido al aumento que se observa en los niveles de VLDL, la proteína transportadora de ésteres de colesterol facilita el intercambio de triglicéridos provenientes de las VLDL por colesterol proveniente de las HDL. Es decir, una partícula de VLDL dona una molécula de triglicérido hacia una partícula de HDL, la cual a su vez es intercambiada por una de las moléculas de los ésteres de colesterol de las HDL. Esto tiene dos consecuencias principales; primero, se forma una partícula de VLDL rica en colesterol; segundo, una partícula de HDL depletada de colesterol y rica en triglicéridos es formada. Esta partícula de HDL depletada de colesterol y rica en triglicéridos sufre hidrólisis de sus triglicéridos disociándose su

componente proteico la apo A-I, la cual es eliminada rápidamente, por lo tanto las partículas de colesterol HDL y de apo A-I se reducen considerablemente en la obesidad.

Finalmente la hipertrigliceridemia se relaciona íntimamente con el tamaño de las partículas de lipoproteínas de baja densidad, ya que con valores de triglicéridos menores de 70mg/dL el fenotipo principal es el tipo A, mientras que con valores superiores a 150 mg/dL el fenotipo predominante es el tipo B, de LDL densas y pequeñas¹⁰².

Se requieren al menos tres condiciones físicas para la formación de cálculos de colesterol¹⁰³⁻¹⁰⁵. El primero es la supersaturación de la bilis con colesterol, una condición necesaria para la cristalización del colesterol. El índice de saturación de colesterol, basado en la concentración relativa de colesterol, sales biliares, y fosfolípidos; es considerado un indicador de defectos en la saturación; un índice de saturación de colesterol >1 es considerado como supersaturación. La segunda condición física es la presencia de un defecto de la cinética que acelera la nucleación de cristales de colesterol y su crecimiento en bilis supersaturada.

Diversas proteínas se consideran con efectos antinucleación y pronucleación, quizá derivadas de la mucina de la vesícula biliar. La formación de cristales de colesterol (visibles por microscopia) seguido por la formación de lodo (visible por ultrasonido) son los procesos elementales necesarios para la formación de cálculos de colesterol. El tercer elemento necesario en la formación de cálculos es la disminución en la motilidad de la vesícula biliar, que produce estasis (figura 3)¹⁰⁶.

Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos no afectan únicamente la secreción de colesterol; de hecho los niveles de colesterol y triglicéridos se correlacionan de forma negativa con la respuesta de la vesícula biliar a la colecistocinina, acetilcolina y neuropéptido Y en ratones obesos resistentes a leptina. Además los niveles séricos de colesterol HDL se correlacionan de forma negativa con la respuesta de la vesícula biliar a los neurotransmisores ¹⁰⁷.

El incremento en el flujo biliar de colesterol, también se ve acompañado por un edema de las membranas del sarcolema de las células musculares de la vesícula biliar, un desacoplamiento de las señales de transducción, e inhibición de la función muscular de la vesícula biliar ¹⁰⁸. Sin embargo, estudios ultrasonográficos no han mostrado resultados consistentes con relación al volumen de la vesícula biliar o en su velocidad de vaciamiento en sujetos obesos, incluso algunos reportes demuestran un vaciamiento normal ¹⁰⁹.

En modelos animales con ratas obesas se han podido demostrar alteraciones en el metabolismo del colesterol asociados a la obesidad. Observándose una alteración en el transporte linfático de lípidos a nivel intestinal ¹¹⁰; la cual se encuentra caracterizada por una interrupción de la circulación enterohepática de los ácidos biliares, lo que ocasiona una disminución en la reserva de ácidos biliares, que altera la absorción de grasa y colesterol debido a una reducción en la solubilización micelar. En asociación con la reducción en la absorción de colesterol y el incremento en las pérdidas, contribuyen al desarrollo de LV ¹¹¹. Sin embargo en los casos en los que existe un tránsito intestinal lento se favorece el proceso contrario,

una circulación enterohepática excesivamente eficiente ¹¹² que favorece la proporción de ácido deoxicólico, el cual participa activamente en el desarrollo de LV ¹¹³.

Recientemente el descubrimiento de la leptina y su participación en modelos animales y humanos de obesidad ha permitido el análisis de nuevos mecanismos por los que la obesidad puede ser un factor determinante en el desarrollo de LV ¹¹⁴. Estudios observacionales han demostrado que en primates y ratones, la leptina es secretada principalmente por los adipocitos y juega un papel muy importante en el control de la grasa corporal por medio de mecanismos centrales que regulan la ingesta, metabolismo, sistema nervioso autónomo y el balance de energía ¹¹⁵. Sin embargo a diferencia de algunos modelos animales, la obesidad en humanos se debe a una insensibilidad a la acción de la leptina ¹¹⁶. Los mecanismos implicados en la hiperleptinemia de los modelos humanos de obesidad y el desarrollo de LV se ven influidos por diversos factores. Se ha analizado como los polimorfismos del gen que codifica al receptor de leptina pueden determinar la topografía de la grasa corporal así como la magnitud de la misma ⁷⁹, también se ha observado que sujetos con hiperleptinemia tienen alteraciones en la motilidad de la vesicular biliar ¹¹⁷, sin embargo no se ha observado que haya un incremento importante en la secreción de biliar de colesterol. Lo que hace pensar que el vínculo entre obesidad-leptinemia no requiere de la hipersecreción biliar de colesterol y puede relacionarse con alteraciones de la motilidad vesicular ¹¹⁸. Adicionalmente la leptina juega un papel importante en la eliminación biliar de colesterol y en sujetos con obesidad crónica

se observa una disminución de las sales biliares hidrofóbicas y un incremento en la hidrofobicidad de la acetilcolina ¹¹⁹.

Enfermedad cardiovascular y litiasis vesicular

Las enfermedades cardiovasculares son el principal problema de salud pública a nivel mundial, se estima que 16.7 millones de personas mueren por enfermedades cardiovasculares cada año, para el año 2020 se calculan 25 millones de muertes a nivel mundial por enfermedades cardiovasculares, de los cuales 11.1 millones serán debidos a infarto agudo del miocardio. El 50% de las muertes y discapacidad por enfermedad cardiovascular puede reducirse por estrategias que permitan reducir los principales factores de riesgo para el desarrollo de la misma.

De todos los casos de infarto agudo del miocardio el 21% puede ser atribuido a un IMC >21 kg/m² y un 22% debido a sedentarismo (hasta 2 millones de muertes mundiales anuales son debidas al sedentarismo). Esto es particularmente importante en países en vías de desarrollo donde la transición económica, urbanización, industrialización y globalización originan cambios importantes en el estilo de vida, que promueven las enfermedades cardiovasculares. El incremento en la ingesta calórica proveniente de carbohidratos refinados y un estilo de vida sedentario son en parte responsables del incremento de la DM2, sobrepeso, obesidad y resistencia a la insulina¹²⁰.

Estos factores de riesgo pueden quedar englobados dentro del SM. Las alteraciones metabólicas que acompañan a este síndrome, en su gran mayoría son consideradas factores de riesgo cardiovascular, por lo que desde su descripción, el SM se ha

asociado con incremento importante en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

En estudios prospectivos a largo plazo se ha observado la gran relación de las enfermedades cardiovasculares con SM¹²¹, notando que en todos los sujetos con SM (independientemente de la presencia o no de DM2 o alguna otra alteración del metabolismo de los carbohidratos), el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares se incrementa por un factor de tres. Utilizando modelos de regresión múltiple se observa que en los distintos componentes del SM, el género se relacionan con la presencia de enfermedad coronaria (riesgo relativo en hombres 1.12 vs. riesgo relativo en mujeres de 1.44), también la dislipidemia se asocia con un incremento en el riesgo de presentar enfermedad coronaria, particularmente en sujetos con DM2. La hipertensión arterial se asocia con un incremento en el riesgo de presentar enfermedad coronaria, particularmente en sujetos con tolerancia normal a la glucosa (riesgo relativo de 2.33). En relación con la mortalidad general se observa un incremento importante en los sujetos que presentan SM (figura 4) con un incremento en el riesgo relativo en 1.81 en modelos ajustados¹²¹.

De lo anterior se observa que todos los componentes del SM se encuentran asociados con la enfermedad cardiovascular y la LV. Donde ambas enfermedades comparten una característica fisiopatológica final, que es la acumulación del exceso de colesterol ya sea en la pared de las arterias o se precipita en la vesicular biliar¹²². En la década de los ochentas, en el estudio Framingham se demuestra por primera vez que los sujetos con LV tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular¹²³. De estas observaciones se puede determinar que la resistencia a la insulina en

asociación con la obesidad de tipo centripeta son los factores más consistentemente vinculados con LV asociada a enfermedad coronaria.

Planteamiento del problema

Tanto la enfermedad cardiovascular y la LV son causas importantes de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, a su vez comparten una gran cantidad de factores de riesgo que incrementan la probabilidad de presentación de ambas enfermedades, sin embargo no se conoce de forma precisa la fuerza de esta asociación, particularmente en población mexicana, la cual tiene las tasas más altas de enfermedad cardiovascular y su vez una alta prevalencia de LV. Por lo que el conocimiento de esta asociación desde el punto de vista epidemiológico es de utilidad para identificar poblaciones de riesgo y tratar de englobar los aspectos más importantes de esta asociación.

Justificación

En 1980 el estudio Framingham ¹²⁴ demostró que los pacientes LV tienen un incremento en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, siendo el primer reporte de esta asociación. Los factores de riesgo evaluados en el estudio de Framingham son la edad, colesterol total o colesterol LDL, colesterol HDL, niveles de presión arterial y la presencia de DM2 o tabaquismo ¹²⁵. El incremento en los valores de colesterol total, niveles disminuidos de colesterol HDL, y elevación de las concentraciones de triglicéridos, incrementan el riesgo de desarrollar aterosclerosis. De forma adicional, los sujetos con hipercolesterolemia y sobrepeso tiene 2.1 veces más riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, DM2, dislipidemia, enfermedad vascular cerebral, cáncer, así como de tener LV ¹²⁵. Actualmente se piensa que la patogénesis de la LV es multifactorial y probablemente es resultado de complejas interacciones entre diversos factores genéticos y ambientales.

Objetivo

General

- Estudiar la existencia de la asociación entre la LV y la enfermedad cardiovascular en población asintomática que acude a consulta médica preventiva.

Específicos

- Determinar factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en población asintomática que acude a una revisión de rutina.
- Realizar el diagnóstico de enfermedad cardiovascular por métodos no invasivos en población asintomática que acude a una revisión de rutina.
- Realizar el diagnóstico de LV por medio de ultrasonido en población asintomática que acude a una revisión de rutina.
- Calcular por medio de métodos estadísticos el riesgo de presentación de enfermedad coronaria en sujetos con LV.

Hipótesis

Nula

Si la LV y las enfermedades cardiovasculares se caracterizan por depósitos de colesterol, y tienen factores de riesgo en común, la presencia de LV incrementa la probabilidad de tener enfermedades cardiovasculares.

Alternativa

Si la LV y las enfermedades cardiovasculares se caracterizan por depósitos de colesterol, y tienen factores de riesgo en común, la presencia de LV no incrementa la probabilidad de tener enfermedades cardiovasculares.

Material y Métodos

Población y muestra

Se realizó un estudio transversal en la Unidad de Diagnóstico Clínico de la Fundación Clínica Médica Sur. El estudio se aprobó por el Comité de ética de la Fundación Clínica Médica Sur conforme la declaración de Helsinki de 1975, y se obtuvo un consentimiento informado de todos los participantes. Nuestra muestra se integró con una serie de sujetos asintomáticos que acudieron a la Unidad de Diagnóstico, como parte de una revisión de rutina, no por enfermedad sintomática. El estudio incluyó 473 sujetos a los que después de firmar el consentimiento informado, se les realizó un cuestionario que incluye variables médicas y demográficas. Las principales variables médicas y demográficas son: género, edad, fecha de nacimiento, consumo de tabaco o alcohol, historia familiar de enfermedades cardiovasculares, enfermedades médicas pre-existentes y cirugías previas. Los casos se definieron como aquellos con una prueba de esfuerzo positiva bajo el protocolo de Bruce ¹²⁶.

Definiciones operacionales

LITIASIS VESICULAR

Se realizó ultrasonido en tiempo real a los sujetos bajo condiciones de ayuno con el equipo Sonoline Elegra instrument (Siemens Medical System, Germany) con un transductor de 3.5 MHz. Se definió LV como la presencia de un eco intenso intraluminal que dependía de la gravedad o atenuaba la transmisión (sombra acústica) (sensibilidad y especificidad >95). Todos los estudios ultrasonográficos

fueron evaluados (en dos ocasiones) por el mismo radiólogo (de forma ciega). No se observaron diferencias entre los resultados de la primera y la segunda evaluación. No se incluyeron sujetos con antecedente de colecistectomía.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Por medio de una prueba de esfuerzo (sensibilidad ~62%)¹²⁷, utilizando el sistema Q-Stress (Quinton, Instrumentation Technologies, México), siguiendo el protocolo de Bruce¹²⁶. Se registró la presión arterial, frecuencia cardíaca en cada etapa de la prueba, así como el momento de presentación de angina, y depresión del segmento ST de 1 mm, depresión del segmento ST durante la fase máxima de la prueba, depresión máxima del segmento ST, presencia de arritmias, equivalentes metabólicos y el doble producto (frecuencia cardíaca lpm × presión arterial sistólica en mm Hg) y la duración total de la prueba. Se definió isquemia miocárdica como la presencia de depresión o rectificación del segmento ST de 0.1 mV o depresión del segmento ST 80 ms después del punto J durante la fase de ejercicio o recuperación. Las arritmias cardíacas se definieron como latidos ventriculares prematuros mayor o igual a un grado II de Lown. Todos los estudios fueron realizados e interpretados por el mismo cardiólogo en dos ocasiones diferentes. Los sujetos con antecedentes de enfermedad coronaria o que no tuvieran la capacidad de realizar la prueba de esfuerzo no fueron incluidos en el estudio.

Examen físico

El peso corporal se midió con la menor cantidad de ropa, sin zapatos, redondeando al valor más cercano a 0.10 kg. El peso se redondeo al valor más cercano al medio centímetro. El IMC se calculó dividiendo el peso (kg) entre la estatura (m²). La circunferencia (redondeado al valor más cercano a 0.1 cm) fue medida en el punto medio entre el borde inferior de la última costilla y la cresta iliaca, mientras que la circunferencia de la cadera se midió de forma similar en el punto más amplio entre la cadera y los glúteos. Se midió la presión arterial en tres ocasiones con intervalos de 1 minuto, promediando la segunda y tercera mediciones.

Métodos analíticos

Los niveles de insulina fueron medidos usando el ensayo inmunoenzimométrico (MEIA; Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL) con un coeficiente de variación inter- e intraensayo menor de 3%. El péptido-C fue medido usando radioinmunoensayo competitivo con doble anticuerpo (Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA) con un coeficiente de variación inter- e intraensayo menor de 7%.

La glucosa plasmática en ayuno fue medida por duplicado en un analizador automatizado. El coeficiente de variación para cualquiera de las determinaciones únicas fue de $\pm 1.5\%$.

El colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos fueron medidos por métodos enzimáticos y colorimétricos utilizando CHOL, HDL-C plus (2^a generación) y TG assays (Roche Diagnostics Co., Indianapolis, IN). El colesterol LDL se calculó por

medio de la fórmula de Friedewald ¹²⁸. La resistencia a la insulina fue calculada por medio de el modelo homeostático (HOMA-IR) ¹²⁹.

Análisis estadístico

Por medio de tablas cruzadas, se determinaron los riesgos asociados con la probabilidad de tener enfermedad cardiovascular. La razón de momios (OR) fue calculada para las variables independientes codificadas de forma binaria. La significancia estadística fue determinada por medio de la prueba exacta de Fisher (de doble cola) y se determinaron intervalos de confianza del 95%. Para obtener la OR ajustada (por edad y género) asociada a la probabilidad de tener enfermedad cardiovascular, se realizaron análisis de regresión logística multivariado. La multicolinealidad en los modelos ajustados fue evaluada por la derivación de covarianza de matrices. Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el programa SPSS/PCv 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Resultados

El estudio incluyó 35 sujetos con enfermedad cardiovascular (22 hombres y 13 mujeres) y 438 sin enfermedad cardiovascular (270 hombres y 168 mujeres). Las características generales, bioquímicas y antropométricas se muestran en la tabla 6; los sujetos con enfermedad cardiovascular tenían mayor edad (56.4 ± 11.8 vs. 46.4 ± 11.4 años, $p < 0.001$), eran más obesos (28.9 ± 5.7 vs. 26.8 ± 4.2 kg/m², $p < 0.01$), mostraban niveles mayores de presión arterial sistólica (122.4 ± 16.6 vs. 113.9 ± 15.2 mmHg, $p < 0.002$) y valores de glucosa en ayuno (112.4 ± 44.5 vs. 97.9 ± 29.1 mg/dL, $p < 0.04$) que los sujetos sin enfermedad cardiovascular. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los sujetos con enfermedad cardiovascular y controles en relación con otras variables. La prevalencia de LV en los sujetos con enfermedad cardiovascular fue 2.3 veces más alta que en los sujetos sin enfermedad cardiovascular (54.3% vs. 22.8% , $p < 0.0001$), se observó una mayor prevalencia de hipertensión arterial de acuerdo a los criterios de ATPIII¹³⁰ en los sujetos con enfermedad cardiovascular (22.9% vs. 9.2% , $p < 0.02$) y valores elevados de glucosa¹³⁰ (38.2% vs. 11.4% , $p < 0.0001$), tabla 7. La prevalencia de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y alteraciones en el perfil de lípidos no fueron diferentes estadísticamente entre los grupos. En el análisis de regresión logística univariado, la edad, presión arterial, IMC, LV, glucosa y peso fueron variables asociadas con la probabilidad de ser un caso de enfermedad cardiovascular, tabla 8. Sin embargo, los factores más importantes para ser un caso fueron LV (OR 4.01, IC95% 1.99-8.10, $p < 0.001$) y glucosa ≥ 110 mg/dL (OR 4.79, IC95% 2.26-10.16, $p < 0.001$). En el

análisis multivariado (ajustado a edad, género, presión arterial y glucosa) se observa que la probabilidad de ser un caso de enfermedad cardiovasculares es mayor en los sujetos con LV (OR 2.52, IC95% 1.19-5.34, $p=0.02$), tabla 9.

Discusión

La patogénesis de la LV es de tipo multifactorial, resultado de complejas interacciones que involucran factores ambientales, dietéticos, alteraciones metabólicas y susceptibilidad genética. Es bien aceptado que el evento fisiopatológico más importante y que se observa de manera temprana en la formación de LV por colesterol es la secreción de bilis supersaturada por parte del hígado, esto es un requisito para la formación de cálculos, evidencia reciente indica que la hipersecreción biliar de colesterol es la causa más común de bilis litogénica en humanos ¹³¹.

Los resultados de este estudio muestran una clara relación entre la LV y la enfermedad cardiovascular, compartiendo características similares. Factores demográficos, epidemiológicos, dietéticos, metabólicos y genéticos son muy similares en ambas enfermedades, la pregunta es ¿si esta constelación de factores asociados es consecuencia de la aleatoriedad o se trata de un proceso patogénico común? La relación entre la LV y la enfermedad cardiovascular ha sido debatida durante varios años.

Friedman, revisó de forma crítica la evidencia acumulada en 1968, concluyendo que no existe una asociación importante entre ambas enfermedades¹²³. Sin embargo, desde 1979 tres nuevos estudios han demostrado que los sujetos con LV tienen un mayor riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica ^{124, 132, 133}. En el estudio Framingham se observó que el incremento en el riesgo de cardiopatía isquémica relacionado con la presencia de LV depende del género (hombres OR 1.75, IC95%

1.13-2.69; mujeres, OR 0.70 IC95% 0.40-1.24) ¹²⁴. En este estudio nosotros encontramos un incremento importante en el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular, incluso después de ajustar el modelo multivariado a variables confusoras como edad, género, presión arterial, concentraciones de glucosa. El vínculo entre LV y enfermedad cardiovascular ha sido demostrado previamente, siendo el sobrepeso y la obesidad los factores de riesgo comunes ¹³⁴. La obesidad tiene diversas consecuencias metabólicas que pueden ser agrupadas en el SM. Previamente hemos descrito como la LV se encuentra asociada de forma importante con el SM (OR 2.87, IC95% 1.52-5.40, modelo multivariado ajustado para edad y género) ⁸², siendo el principal proceso fisiopatológico la resistencia a la insulina y la obesidad central: ambos factores asociados a la LV y la enfermedad cardiovascular. La obesidad central es ampliamente reconocida como factor de riesgo para LV ¹³⁵ y tiene implicaciones pronósticas en la enfermedad cardiovascular ^{6, 125}, siendo el sobrepeso y la obesidad los factores más importantes asociados con ambas enfermedades ¹³⁴. Desde que Diehl y colaboradores ⁶ demostraron la asociación entre LV y enfermedad cardiovascular y DM2, otras alteraciones metabólicas han sido reportadas, sin embargo particularmente la presencia de DM2 es uno de los factores más importantes asociados con la enfermedad cardiovascular ⁸. En el presente estudio encontramos que existe una importante asociación entre la LV y la enfermedad cardiovascular, y los principales factores asociados fueron el IMC, las concentraciones de glucosa y los valores de

presión arterial. De forma interesante nosotros no encontramos ninguna diferencia en los valores de insulina sérica ni de HOMA-IR entre ambos grupos.

Sin embargo, en el análisis de regresión logística univariado los valores de presión arterial, IMC, y concentraciones de glucosa se asociaron con un incremento importante en el riesgo de ser un caso de enfermedad cardiovascular, todos estos factores son considerados componente del SM. En un estudio previo reportamos que la presencia de tres criterios del SM confiere un incremento de 7.89 veces más riesgo de tener LV ⁸², además de esto se sabe que la presencia de SM confiere un incremento de 2 a 3 veces mayor riesgo de tener enfermedad cardiovascular ¹³⁶, esto puede explicar en parte el mayor riesgo de tener enfermedad cardiovascular en sujetos con LV. Sin embargo, otros mecanismos están involucrados en la fisiopatología de las enfermedades caracterizadas por depósito de colesterol ¹³⁷.

Nuestros resultados sugieren que los sujetos con LV tienen una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular y que se requiere de intervenciones particulares para la detección de la causa más importante de mortalidad a nivel mundial.

Asimismo se requieren estudios para aclarar los mecanismos involucrados en esta asociación.

Conclusión

Los sujetos con LV, tienen un incremento en el riesgo de tener enfermedad cardiovascular, ambas entidades patológicas se encuentran asociadas de forma importante a componentes del SM, lo que puede ser el vínculo entre ambas enfermedades.

En los sujetos con LV se deben tener consideraciones especiales para el diagnóstico temprano de la enfermedad cardiovascular, considerando el incremento en el riesgo de presentación.

Referencias

1. Información Estadística del Sector Salud y Seguridad Social. *INEGI, México*. 1998;Cuaderno #4.
2. Secretaria de Salud M. Base de datos de información sobre mortalidad. *Coordinación General de Planeación Estratégica*. Available at: <http://www.salud.gob.mx/apps/htdocs/estadisticas/publicaciones/Mortalidad2000.zip>. Accessed 3th january 2005, 2005.
3. Nabel EJ. Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2003;349:60-72.
4. Diehl AK, Stern MP. Special health problems of Mexican-Americans: obesity, gallbladder disease, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Adv Intern Med*. 1989;34:73-96.
5. Diehl AK. Epidemiology and natural history of gallstone disease. *Gastroenterol Clin North Am*. Mar 1991;20(1):1-19.
6. Diehl AK, Haffner SM, Hazuda HP, Stern MP. Coronary risk factors and clinical gallbladder disease: an approach to the prevention of gallstones? *Am J Public Health*. Jul 1987;77(7):841-845.
7. Maurer KR, Everhart JE, Ezzati TM, et al. Prevalence of gallstone disease in hispanic populations in the United States. *Gastroenterology*. 1989;96:487-492.
8. Haris CL, Ferrell RE, Tulloch BR, Schull WJ. Gallbladder disease epidemiology in Mexican Americans in Starr County, Texas. *Am J Epidemiol*. 1985;122:820-829.

9. Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology*. May 2002;122(5):1500-1511.
10. Russo MW, Wei JT, Thiny MT, et al. Digestive and liver diseases statistics, 2004. *Gastroenterology*. May 2004;126(5):1448-1453.
11. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology*. Sep 1999;117(3):632-639.
12. Browning JD, Horton JD. Gallstone disease and its complications. *Semin Gastrointest Dis*. Oct 2003;14(4):165-177.
13. Puschel K, Sullivan S, Montero J, Thompson B, Diaz A. [Cost-effectiveness analysis of a preventive program for gallbladder disease in Chile]. *Rev Med Chil*. Apr 2002;130(4):447-459.
14. Singh V, Trikha B, Nain C, Singh K, Bose S. Epidemiology of gallstone disease in Chandigarh: a community-based study. *J Gastroenterol Hepatol*. May 2001;16(5):560-563.
15. Baskaran V. Prevalence of cholelithiasis in the general population at Chandigarh in northern India. *J Gastroenterol Hepatol*. Dec 2002;17(12):1343-1344.
16. Khuroo MS, Mahajan R, Zargar SA, Javid G, Sapru S. Prevalence of biliary tract disease in India: a sonographic study in adult population in Kashmir. *Gut*. Feb 1989;30(2):201-205.

17. Spathis A, Heaton KW, Emmett PM, Norboo T, Hunt L. Gallstones in a community free of obesity but prone to slow intestinal transit. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Feb 1997;9(2):201-206.
18. Pandey M, Khatri AK, Sood BP, Shukla RC, Shukla VK. Cholecystosonographic evaluation of the prevalence of gallbladder diseases. A university hospital experience. *Clin Imaging*. Oct-Dec 1996;20(4):269-272.
19. Dhar SC, Ansari S, Saha M, et al. Gallstone disease in a rural Bangladeshi community. *Indian J Gastroenterol*. Nov-Dec 2001;20(6):223-226.
20. Aerts R, Penninckx F. The burden of gallstone disease in Europe. *Aliment Pharmacol Ther*. Nov 2003;18 Suppl 3:49-53.
21. Mendez-Sanchez N, Jessurun J, Ponciano-Rodriguez G, Alonso-de-Ruiz P, Uribe M, Hernandez-Avila M. Prevalence of gallstone disease in Mexico. A necropsy study. *Dig Dis Sci*. Apr 1993;38(4):680-683.
22. Mendez-Sanchez N, Vega H, Uribe M, Guevara L, Ramos MH, Vargas-Vorackova F. Risk factors for gallstone disease in Mexicans are similar to those found in Mexican-Americans. *Dig Dis Sci*. May 1998;43(5):935-939.
23. Misciagna G, Centonze S, Leoci C, et al. Diet, physical activity, and gallstones—a population-based, case-control study in southern Italy. *Am J Clin Nutr*. Jan 1999;69(1):120-126.
24. Mendez-Sanchez N, Chavez-Tapia NC, Uribe M. The role of dietary fats in the pathogenesis of gallstones. *Front Biosci*. May 1 2003;8:e420-427.

25. Rudnicki M, Jorgensen T, Jensen KH, Thode J. Calcium, magnesium, and free fatty acids in the formation of gallstones: a nested case-control study. *Am J Epidemiol*. Feb 15 1993;137(4):404-408.
26. Diehl AK, Stern MP, Ostrower VS, Friedman PC. Prevalence of clinical gallbladder disease in Mexican-American, Anglo, and black women. *South Med J*. Apr 1980;73(4):438-441, 443.
27. Gonzalez Villalpando C, Rivera Martinez D, Arredondo Perez B, et al. High prevalence of cholelithiasis in a low income Mexican population: an ultrasonographic survey. *Arch Med Res*. Winter 1997;28(4):543-547.
28. Reshetnikov OV, Ryabikov AN, Shakhmatov SG, Malyutina SK. Gallstone disease prevalence in Western Siberia: cross-sectional ultrasound study versus autopsy. *J Gastroenterol Hepatol*. Jun 2002;17(6):702-707.
29. Jankowska EA, Rogucka E, Medras M, Welon Z. Relationships between age-related changes of sex steroids, obesity and body fat distribution among healthy Polish males. *Med Sci Monit*. Nov-Dec 2000;6(6):1159-1164.
30. Einarsson K, Nilsell K, Leijd B, Angelin B. Influence of age on secretion of cholesterol and synthesis of bile acids by the liver. *N Engl J Med*. Aug 1 1985;313(5):277-282.
31. Valdivieso V, Palma R, Wunkhaus R, Antezana C, Severin C, Contreras A. Effect of aging on biliary lipid composition and bile acid metabolism in normal Chilean women. *Gastroenterology*. May 1978;74(5 Pt 1):871-874.

32. Sampliner RE, Bennett PH, Comess LJ, Rose FA, Burch TA. Gallbladder disease in pima indians. Demonstration of high prevalence and early onset by cholecystography. *N Engl J Med.* Dec 17 1970;283(25):1358-1364.
33. Thistle JL, Eckhart KLJ, Nensel RE, et al. Prevalence of gallbladder disease among Chippewa Indians. *Mayo Clin Proc.* 1971;46(9):603-608.
34. Williams CN, Johnston JL, Weldon KL. Prevalence of gallstones and gallbladder disease in Canadian Micmac Indian women. *Can Med Assoc J.* 1977;117(7):758-760.
35. Medina E, Pascual JP, Medina R. [Incidence of biliary lithiasis in Chile]. *Rev Med Chil.* Jul 1983;111(7):668-675.
36. Miquel JF, Covarrubias C, Villaroel L, et al. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris. *Gastroenterology.* Oct 1998;115(4):937-946.
37. Johanson JF. *Gastrointestinal diseases : risk factors and prevention.* Philadelphia: Lippincott; 1997.
38. Nakeeb A, Comuzzie AG, Martin L, et al. Gallstones: genetics versus environment. *Ann Surg.* Jun 2002;235(6):842-849.
39. Keane P, Colwell D, Baer HP, Clanachan AS, Scott GW. Effects of age, gender and female sex hormones upon contractility of the human gallbladder in vitro. *Surg Gynecol Obstet.* Dec 1986;163(6):555-560.
40. Bernstein RA, Werner LH, Rimm AA. Relationship of gallbladder disease to parity, obesity, and age. *Health Serv Rep.* Dec 1973;88(10):925-936.

41. Friedman GD, Kannel WB, Dawber TR. The epidemiology of gallbladder disease: observations in the Framingham Study. *J Chronic Dis.* Mar 1966;19(3):273-292.
42. Layde PM, Vessey MP, Yeates D. Risk factors for gall-bladder disease: a cohort study of young women attending family planning clinics. *J Epidemiol Community Health.* Dec 1982;36(4):274-278.
43. Braverman DZ, Johnson ML, Kern F, Jr. Effects of pregnancy and contraceptive steroids on gallbladder function. *N Engl J Med.* Feb 14 1980;302(7):362-364.
44. Stauffer RA, Adams A, Wygal J, Lavery JP. Gallbladder disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Nov 15 1982;144(6):661-664.
45. Maringhini A, Marceno MP, Lanzarone F, et al. Sludge and stones in gallbladder after pregnancy. Prevalence and risk factors. *J Hepatol.* Oct 1987;5(2):218-223.
46. Weiss KM, Ferrell RE, Hanis CL, Styne PN. Genetics and epidemiology of gallbladder disease in New World native peoples. *Am J Hum Genet.* Nov 1984;36(6):1259-1278.
47. Huddy GPB. Study of the family histories of 300 patients suffering from chronic upper abdominal lesion. *Lancet.* 1925;269:276-278.
48. Gilat T, Feldman C, Halpern Z, Dan M, Bar-Meir S. An increased familial frequency of gallstones. *Gastroenterology.* Feb 1983;84(2):242-246.

49. Sarin SK, Negi VS, Dewan R, Sasan S, Saraya A. High familial prevalence of gallstones in the first-degree relatives of gallstone patients. *Hepatology*. Jul 1995;22(1):138-141.
50. Jackson CE, Gay BC. Inheritance of gallbladder disease. *Surgery*. 1959;40:853-857.
51. Jorgensen T. Gallstones in a Danish population: familial occurrence and social factors. *J Biosoc Sci*. Jan 1988;20(1):111-120.
52. Barbara L, Sama C, Morselli Labate AM, et al. A population study on the prevalence of gallstone disease: the Sirmione Study. *Hepatology*. Sep-Oct 1987;7(5):913-917.
53. Sama C, Labate AM, Taroni F, Barbara L. Epidemiology and natural history of gallstone disease. *Semin Liver Dis*. Aug 1990;10(3):149-158.
54. van der Linden W, Westlin N. The familial occurrence of gallstone disease. II. Occurrence in husbands and wives. *Acta Genet Stat Med*. 1966;16(4):377-382.
55. Mendez-Sanchez N, Uribe M. *Obesidad: epidemiologia, fisiopatologia, y manifestaciones clinicas*. Mexico: Manual Moderno; 2002.
56. Cuevas A, Miquel JF, Reyes MS, Zanlungo S, Nervi F. Diet as a Risk Factor for Cholesterol Gallstone Disease. *J Am Coll Nutr*. June 1, 2004 2004;23(3):187-196.
57. Caroli-Bosc FX, Deveau C, Peten EP, et al. Cholelithiasis and dietary risk factors: an epidemiologic investigation in Vidauban, Southeast France.

- General Practitioner's Group of Vidauban. *Dig Dis Sci.* Sep 1998;43(9):2131-2137.
58. Attili AF, Scafato E, Marchioli R, Marfisi RM, Festi D. Diet and gallstones in Italy: the cross-sectional MICOL results. *Hepatology.* Jun 1998;27(6):1492-1498.
 59. Jonnalagadda SS, Trautwein EA, Hayes KC. Dietary fats rich in saturated fatty acids (12:0, 14:0, and 16:0) enhance gallstone formation relative to monounsaturated fat (18:1) in cholesterol-fed hamsters. *Lipids.* May 1995;30(5):415-424.
 60. DenBesten L, Connor WE, Bell S. The effect of dietary cholesterol on the composition of human bile. *Surgery.* Feb 1973;73(2):266-273.
 61. Lee DW, Gilmore CJ, Bonorris G, et al. Effect of dietary cholesterol on biliary lipids in patients with gallstones and normal subjects. *Am J Clin Nutr.* Sep 1985;42(3):414-420.
 62. Goswami SK, Frey CF. Effect of Beta-sitosterol on cholesterol-cholic acid-induced gallstone formation in mice. *Am J Gastroenterol.* Apr 1976;65(4):305-310.
 63. Oakenfull D. Saponins in food. A review. *Food Chem.* 1981;6:19-40.
 64. Nervi F, Covarrubias C, Bravo P, et al. Influence of legume intake on biliary lipids and cholesterol saturation in young Chilean men. Identification of a dietary risk factor for cholesterol gallstone formation in a highly prevalent area. *Gastroenterology.* Mar 1989;96(3):825-830.

65. Duane WC. Effects of legume consumption on serum cholesterol, biliary lipids, and sterol metabolism in humans. *J Lipid Res.* Jun 1997;38(6):1120-1128.
66. Scragg RKR, Calvert GD, Oliver JR. Plasma lipids and insulin in gallstone disease: a case-control study. *Br Med J.* 1984;289:521-525.
67. Moerman CJ, Smeets FW, Kromhout D. Dietary risk factors for clinically diagnosed gallstones in middle-aged men. A 25-year follow-up study (the Zutphen Study). *Ann Epidemiol.* May 1994;4(3):248-254.
68. Simon JA, Hudes ES. Serum ascorbic acid and gallbladder disease prevalence among US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Arch Intern Med.* Apr 10 2000;160(7):931-936.
69. Nestel PJ, Simons LA, Homma Y. Effects of ethanol on bile acid and cholesterol metabolism. *Am J Clin Nutr.* Sep 1976;29(9):1007-1015.
70. Topping DL, Weller RA, Nader CJ, Calvert GD, Illman RJ. Adaptive effects of dietary ethanol in the pig: changes in plasma high-density lipoproteins and fecal steroid excretion and mutagenicity. *Am J Clin Nutr.* Aug 1982;36(2):245-250.
71. Yoshida T, McCormick WC, 3rd, Swell L, Vlahcevic ZR. Bile acid metabolism in cirrhosis. IV. Characterization of the abnormality in deoxycholic acid metabolism. *Gastroenterology.* Feb 1975;68(2):335-341.

72. Mendez-Sanchez N, Gonzalez V, Chavez-Tapia NC, Ramos MH, Uribe M. Weight reduction and ursodeoxycholic acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, doubled-blind, placebo-controlled trial. *Ann Hepatol.* 2004;3(3):108-112.
73. Miller K, Hell E, Lang B, Lengauer E. Gallstone formation prophylaxis after gastric restrictive procedures for weight loss: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg.* Nov 2003;238(5):697-702.
74. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *Jama.* Apr 9 2003;289(14):1785-1791.
75. Tate DF, Jackvony EH, Wing RR. Effects of Internet behavioral counseling on weight loss in adults at risk for type 2 diabetes: a randomized trial. *Jama.* Apr 9 2003;289(14):1833-1836.
76. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *Jama.* Jan 1 2003;289(1):76-79.
77. Chavez-Tapia NC, Sanchez-Lara K, Motola-Kuba D, et al. Obesidad y resistencia a la insulina en sujetos con litiasis vesicular. *Med Int Mex.* 2003;19(Supl 1):S33.
78. Chavez-Tapia NC, Vidal-Tamayo RF, Lizardi-Cervera J. Factores de riesgo en diabetes mellitus tipo 2. *Med Int Mex.* 2003;19(5):301-310.

79. Wauters M, Mertens I, Chagnon M, et al. Polymorphisms in the leptin receptor gene, body composition and fat distribution in overweight and obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. May 2001;25(5):714-720.
80. Torgerson JS, Lindroos AK, Naslund I, Peltonen M. Gallstones, gallbladder disease, and pancreatitis: cross-sectional and 2-year data from the Swedish Obese Subjects (SOS) and SOS reference studies. *Am J Gastroenterol*. May 2003;98(5):1032-1041.
81. Syngal S, Coakley EH, Willett WC, Byers T, Williamson DF, Colditz GA. Long-term weight patterns and risk for cholecystectomy in women. *Ann Intern Med*. Mar 16 1999;130(6):471-477.
82. Mendez-Sanchez N, Chavez-Tapia NC, Motola-Kuba D, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(11):1653-1657.
83. Maurer KR, Everhart JE, Knowler WC, Shawker TH, Roth HP. Risk factors for gallstone disease in the Hispanic populations of the United States. *Am J Epidemiol*. May 1990;131(5):836-844.
84. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part II. Factors associated with the disease. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Hepatology*. Jul-Aug 1988;8(4):907-913.
85. Kono S, Shintchi K, Ikeda N, Yanai F, Imanishi K. Prevalence of gallstone disease in relation to smoking, alcohol use, obesity, and glucose tolerance: a

- study of self-defense officials in Japan. *Am J Epidemiol.* Oct 1 1992;136(7):787-794.
86. Kato I, Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH. Prospective study of clinical gallbladder disease and its association with obesity, physical activity, and other factors. *Dig Dis Sci.* May 1992;37(5):784-790.
87. Leitzmann MF, Giovannucci EL, Rimm EB, et al. The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men. *Ann Intern Med.* Mar 15 1998;128(6):417-425.
88. Wang Q, Somwar R, Bilan PJ, et al. Protein kinase B/Akt participates in GLUT4 translocation by insulin in L6 myoblasts. *Mol Cell Biol.* Jun 1999;19(6):4008-4018.
89. Kitamura T, Ogawa W, Sakaue H, et al. Requirement for activation of the serine-threonine kinase Akt (protein kinase B) in insulin stimulation of protein synthesis but not of glucose transport. *Mol Cell Biol.* Jul 1998;18(7):3708-3717.
90. Bjorntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis.* Jul-Aug 1990;10(4):493-496.
91. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* Aug 2000;106(4):473-481.
92. Ruhl CE, Everhart JE. Association of diabetes, serum insulin, and C-peptide with gallbladder disease. *Hepatology.* Feb 2000;31(2):299-303.

93. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. Dec 1988;37(12):1595-1607.
94. Scragg RK, Calvert GD, Oliver JR. Plasma lipids and insulin in gall stone disease: a case-control study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. Sep 1 1984;289(6444):521-525.
95. Kajiyama G, Oyamada K, Nakao S, Miyoshi A. The effect of diabetes mellitus and its treatment on the lithogenesis of bile in man. *Hiroshima J Med Sci*. Sep 1981;30(3):221-227.
96. de Leon MP, Ferenderes R, Carulli N. Bile lipid composition and bile acid pool size in diabetes. *Am J Dig Dis*. Aug 1978;23(8):710-716.
97. Nepokroeff CM, Lakshmanan MR, Ness GC, Dugan RE, Porter JW. Regulation of the diurnal rhythm of rat liver beta-hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase activity by insulin, glucagon, cyclic AMP and hydrocortisone. *Arch Biochem Biophys*. Feb 1974;160(2):387-396.
98. Brunzell JD. Obesity, diabetes and hypertriglyceridemia. In: Howard AN, ed. *Recent advances in obesity research III*. London: John Libbey; 1980:239-247.
99. Storer GB, Topping DL, Trimble RP. Direct stimulation by glucose and insulin of glycogen synthesis in perfused rat liver. *FEBS Lett*. Dec 21 1981;136(1):135-137.
100. Moschetta A, Bookout AL, Mangelsdorf DJ. Prevention of cholesterol gallstone disease by FXR agonists in a mouse model. *Nat Med*. Dec 2004;10(12):1352-1358.

triglicéridos en los adipocitos, incrementando la captura de ácidos grasos derivados de las lipoproteínas circulantes por estimulación de la lipoprotein-lipasa en el tejido adiposo²¹, y falla en la activación de la cinasa de serina/treonina, proteincinasa B Akt⁸⁸ e isoformas λ/ζ de la proteincinasa C⁸⁹. Estos defectos funcionales pueden ocasionar regulación a la baja del transportador de glucosa GLUT4. Por otro lado, el hígado juega un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina; se ha postulado que el exceso de grasa portal o intraperitoneal puede incrementar el flujo de ácidos grasos libres hacia la vena porta, lo que induce resistencia a la insulina⁹⁰ y consecuentemente, reduce la depuración de la insulina⁹¹.

DIABETES MELLITUS

La asociación entre DM2 y LV se ha sugerido desde hace varios años.

Recientemente Everhart y colaboradores ⁹² han informado de una asociación entre DM2, insulina y péptido C con LV. Este grupo de investigadores plantea la hipótesis de que la resistencia a la insulina es más importante que la DM2 como factor de riesgo para LV. El estudio se llevó a cabo en 5,653 sujetos adultos los cuales no se sabían diabéticos al momento del estudio. A todos ellos se les realizó ultrasonido de la vesícula biliar y determinó glucosa, insulina y péptido C en suero. De acuerdo con los niveles de glucosa, los sujetos fueron divididos en tres grupos: normales (glucosa < 110 mg/dL), glucosa alterada (110 - 125 mg/dL) y DM2 - no diagnosticada (glucosa >126 mg/dL). En mujeres la DM2 - no diagnosticada se asoció con un incremento en el riesgo de LV (OR = 1.91; 95%CI,

110. Hayashi H, Sato Y, Kanai S, Ichikawa M, Funakoshi A, Miyasaka K. Increased lymphatic lipid transport in genetically diabetic obese rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. Jan 2002;282(1):G69-76.
111. Farkkila M, Miettinen TA. Lipid metabolism in bile acid malabsorption. *Ann Med*. Feb 1990;22(1):5-13.
112. Lewis SJ, Heaton KW. The metabolic consequences of slow colonic transit. *Am J Gastroenterol*. Aug 1999;94(8):2010-2016.
113. Dowling RH, Veysey MJ, Pereira SP, et al. Role of intestinal transit in the pathogenesis of gallbladder stones. *Can J Gastroenterol*. Jan-Feb 1997;11(1):57-64.
114. Mendez-Sanchez N, Ponciano-Rodriguez G, Chavez-Tapia NC, Uribe M. Effects of Leptin on Biliary Lipids: Potential Consequences for Gallstone Formation and Therapy in Obesity. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2005;5(2):203-308.
115. Hukshorn CJ, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS, Farid AR, Smith FJ, Campfield LA. Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (PEG-OB) administration in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. Nov 2000;85(11):4003-4009.
116. Lee DW, Leinung MC, Rozhavskaya-Arena M, Grasso P. Leptin and the treatment of obesity: its current status. *European Journal of Pharmacology*. 2002/4/12 2002;440(2-3):129-139.

117. Tran KQ, Graewin SJ, Swartz-Basile DA, Nakeeb A, Svatek CL, Pitt HA. Leptin-resistant obese mice have paradoxically low biliary cholesterol saturation. *Surgery*. 2003;134(2):372-377.
118. Graewin SJ, Lee K, Tran KQ, et al. Leptin-resistant obese mice do not form biliary crystals on a high cholesterol diet. *Journal of Surgical Research*. 2003;114(2):291.
119. Nishina PM, Lowe S, Wang J, Paigen B. Characterization of plasma lipids in genetically obese mice: the mutants obese, diabetes, fat, tubby, and lethal yellow. *Metabolism*. May 1994;43(5):549-553.
120. Association AH. International Cardiovascular Disease Statistics. Available at: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=1200026>. Accessed 1st november, 2004.
121. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. Apr 2001;24(4):683-689.
122. Khanuja B, Cheah YC, Hunt M, et al. Lith1, a major gene affecting cholesterol gallstone formation among inbred strains of mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:7729-7733.
123. Friedman GD. The relationship between coronary heart disease and gallbladder disease: A critical review. *Ann Intern Med*. 1968;68:222-235.

124. Bortnichak EA, Freeman DH, Jr., Ostfeld AM, et al. The association between cholesterol cholelithiasis and coronary heart disease in Framingham, Massachusetts. *Am J Epidemiol.* Jan 1985;121(1):19-30.
125. Vega GL. Results of Expert Meetings: Obesity and Cardiovascular Disease. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J.* Dec 2001;142(6):1108-1116.
126. Bruce RA, Blackmon JR, Jonse JW, Strait G. Exercise testing in adult normal subjects and cardiac patients. *Pediatrics.* oct 1963;32(suppl):742-756.
127. Fowler-Brown A, Pignone M, Pletcher M, Tice JA, Sutton SF, Lohr KN. Exercise tolerance testing to screen for coronary heart disease: a systematic review for the technical support for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* Apr 6 2004;140(7):W9-24.
128. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* Jun 1972;18(6):499-502.
129. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* Jul 1985;28(7):412-419.
130. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And

Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).

Jama. May 16 2001;285(19):2486-2497.

131. Bertomeu A, Ros E, Zambon D, et al. Apolipoprotein E polymorphism and gallstones. *Gastroenterology*. Dec 1996;111(6):1603-1610.
132. Petitti DB, Wingert J, Pellegrin F, Ramcharan S. Risk of vascular disease in women: Smoking, oral contraceptives, noncontraceptives estrogens, and other factors. *Jama*. 1979;242:1150-1154.
133. Wysowsky DK, Goldberg EL, Comstock GW, Diamond EL. A study of a possible association between breast cancer and gallbladder disease. *Am J Epidemiol*. 1986;123:532-543.
134. Field AE, Coakley EH, Must A, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med*. 2001;161:1581-1586.
135. Haffner SM, Diehl AK, Stern MP, Hazuda HP. Central adiposity and gallbladder disease in Mexican Americans. *Am J Epidemiol*. 1989;129:587-595.
136. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2595-2600.
137. Chen Q, Reis SE, Kammerer CM, et al. APOE polymorphism and angiographic coronary artery disease severity in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Atherosclerosis*. Jul 2003;169(1):159-167.
138. Hahm JS, Lee HL, Park JY, Eun CS, Han DS, Choi HS. Prevalence of gallstone disease in patients with end-stage renal disease treated with

- hemodialysis in Korea. *Hepatogastroenterology*. Nov-Dec 2003;50(54):1792-1795.
139. Ishizuk H, Eguchi H, Oda T, et al. Relation of coffee, green tea, and caffeine intake to gallstone disease in middle-aged Japanese men. *Eur J Epidemiol*. 2003;18(5):401-405.
140. Massarrat S. Prevalence of gallstone disease in Iran. *J Gastroenterol Hepatol*. May 2001;16(5):564-567.
141. Darko R, Archampong EQ, Qureshi Y, Muphy GM, Dowling RH. How often are Ghanaian gallbladder stones cholesterol-rich. *West Afr J Med*. Jan-Mar 2000;19(1):64-70.
142. Akute OO, Marinho AO, Kalejaiye AO, Sogo K. Prevalence of gall stones in a group of antenatal women in Ibadan, Nigeria. *Afr J Med Med Sci*. Sep-Dec 1999;28(3-4):159-161.
143. Glambek I, Kvaale G, Arnesjo B, Soreide O. Prevalence of gallstones in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol*. Nov 1987;22(9):1089-1094.
144. Kratzer W, Kron M, Hay B, Pfeiffer MM, Kachele V. [Prevalence of cholecystolithiasis in South Germany—an ultrasound study of 2,498 persons of a rural population]. *Z Gastroenterol*. Dec 1999;37(12):1157-1162.
145. Berndt H, Nurnberg D, Pannwitz H. [Prevalence of cholelithiasis. Results of an epidemiologic study using sonography in East Germany]. *Z Gastroenterol*. Nov 1989;27(11):662-666.

146. Muhrbeck O, Ahlberg J. Prevalence of gallstone disease in a Swedish population. *Scand J Gastroenterol*. Nov 1995;30(11):1125-1128.
147. Caroli-Bosc FX, Deveau C, Harris A, et al. Prevalence of cholelithiasis: results of an epidemiologic investigation in Vidauban, southeast France. General Practitioner's Group of Vidauban. *Dig Dis Sci*. Jul 1999;44(7):1322-1329.
148. Attili AF, Carulli N, Roda E, et al. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the Multicenter Italian Study on Cholelithiasis (M.I.COL.). *Am J Epidemiol*. Jan 15 1995;141(2):158-165.
149. Misciagna G, Leoci C, Guerra V, et al. Epidemiology of cholelithiasis in southern Italy. Part II: Risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Jun 1996;8(6):585-593.
150. Acalovschi M, Paumgartner G. *Hepatobiliary diseases : cholestasis and gallstones ; proceedings of the Falk Workshop held in Cluj-Napoca, Romania, June 9-10, 2000*. Dordrecht ; London: Kluwer Academic; 2001.
151. Montalto G, Soresi M, Carroccio A, et al. Prevalence of biliary lithiasis in the elderly people of a small town in Sicily. *Age Ageing*. Sep 1992;21(5):338-342.
152. Martinez de Pancorbo C, Carballo F, Horcajo P, et al. Prevalence and associated factors for gallstone disease: results of a population survey in Spain. *J Clin Epidemiol*. Dec 1997;50(12):1347-1355.
153. Jørgensen T. Prevalence of gallstones in a Danish population. *Am J Epidemiol*. Nov 1987;126(5):912-921.

154. Heaton KW, Braddon FE, Mountford RA, Hughes AO, Emmett PM. Symptomatic and silent gall stones in the community. *Gut*. Mar 1991;32(3):316-320.
155. Brasca AP, Pezzotto SM, Berli D, et al. Epidemiology of gallstone disease in Argentina: prevalences in the general population and European descendants. *Dig Dis Sci*. Dec 2000;45(12):2392-2398.
156. Buchner AM, Sonnenberg A. Factors influencing the prevalence of gallstones in liver disease: the beneficial and harmful influences of alcohol. *Am J Gastroenterol*. Apr 2002;97(4):905-909.
157. Pagliarulo M, Fornari F, Fraquelli M, et al. Gallstone disease and related risk factors in a large cohort of diabetic patients. *Dig Liver Dis*. Feb 2004;36(2):130-134.

Tablas

Tabla 1. Prevalencia internacional de la litiasis vesicular*.

País	Prevalencia (%)
<i>Asia Meridional</i>	
India ¹⁴⁻¹⁸	3.1-6.2
Bangladesh ¹⁹	5.4
<i>Asia Oriental</i>	
Corea ¹³⁸	5.3
Japón ¹³⁹	3.6
<i>Medio oriente</i>	
Irán ¹⁴⁰	4.73
<i>África</i>	
Ghana ¹⁴¹	0.4
Nigeria ¹⁴²	2.1
<i>Europa</i>	
Noruega ¹⁴³	21.9
Alemania ¹⁴⁴	7.8
Alemania del este ¹⁴⁵	19.7
Suecia ¹⁴⁶	15
Francia ¹⁴⁷	13.9
Italia ^{52, 148-151}	5.9-13.8
Polonia ¹⁵⁰	18
Rumania ¹⁵⁰	10.9
España ¹⁵²	9.7
Dinamarca ¹⁵³	8.8
Inglaterra ¹⁵⁴	7.5
Siberia ²⁸	6.3
<i>América</i>	
EE.UU. ¹¹	14.3
México ^{21, 27}	~14
Chile ¹³	45
Argentina ¹⁵⁵	20.5

*La mayoría de los estudios se basan en análisis poblacionales, sin embargo en algunos casos sólo se pudo obtener información acerca de los ingresos a unidades hospitalarias y otros son provenientes de necropsias.

Tabla 2. Análisis de regresión logística que muestra los factores de riesgo asociados con la presencia de litiasis vesicular*.

Variable	Riesgo [OR, (IC 95%)]
<i>Género femenino</i>	1.43 (1.25-1.63)
<i>Edad (por década)</i>	1.28 (1.26-1.30)
<i>Americanos nativos</i>	1.38 (1.12-1.72)
<i>Hispánicos</i>	1.25 (1.15-1.35)
<i>Diabetes mellitus</i>	1.43 (1.35-1.52)

*Modificado de Buchner *et al.* 156

Tabla 3. Prevalencia de LV en relación con el género en Europa y América ^{11, 21, 157}.

País	Hombres (%)	Mujeres (%)
<i>México</i>	5.6	16.2
<i>Alemania</i>	13.1	33.7
<i>Checoslovaquia</i>	13.2	23.3
<i>Suecia</i>	9.1	22.4
<i>Inglaterra</i>	12.2	20.5
<i>Dinamarca</i>	9.2	15.9
<i>Finlandia</i>	8.7	15.9
<i>Irlanda</i>	3.4	12.4
<i>Noruega</i>	5.3	10.4
<i>Rumania</i>	5	8.4
<i>Grecia</i>	3.5	6.8
<i>Argentina</i>	15.5	23.8
<i>EE.UU.</i>	7.9	16.6
<i>Italia</i>	22	29

Tabla 4. Riesgo de desarrollar enfermedades biliares, entre sujetos obesos y no obesos, en hombres y mujeres. Modificada de Torgerson *et al.* ⁸⁰

	Incremento en el riesgo de presentar alteraciones biliares (obesos <i>vs.</i> no obesos)	
	Hombres [OR, (IC 95%)]	Mujeres [OR, (IC 95%)]
<i>Litiasis vesicular</i>	4.9 (2.4-10.0)	4.7 (3.3-6.6)
<i>Colecistitis</i>	5.2 (1.9-14.5)	3.4 (2.2-5.2)
<i>Colecistectomía</i>	7.3 (3.0-18.0)	5.4 (3.8-7.9)
<i>Patología biliar general</i>	5.0 (2.6-9.6)	4.8 (3.5-6.6)

Tabla 5. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico ¹³⁰.

Criterio	Valor
<i>Obesidad abdominal</i>	Circunferencia de la cadera >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres
<i>Hipertrigliceridemia</i>	≥ 150 mg/dL
<i>Colesterol HDL</i>	<40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres
<i>Hipertensión arterial</i>	≥ 130/85 mm Hg
<i>Glucemia de ayuno</i>	≥110 mg/dL

Tabla 6. Características demográficas, bioquímicas, antropométricas y clínicas de los grupos con y sin enfermedad cardiovascular.

Variable	Enfermedad cardiovascular (n=35)	Sin enfermedad cardiovascular (n=438)	p*
Edad (años)	56.4 (11.8)	46.4 (11.4)	<0.0001
Género			
Masculino	22 (62.9%)	270 (61.6%)	1.0
Femenino	13 (37.1%)	168 (38.4%)	
Consumo de tabaco			
≥ 1 cigarro/día	14 (41.2%)	160 (36.5%)	0.59
Duración tabaquismo (años)	12.6 (15.9)	7.0 (11.0)	0.10
Consumo de alcohol			
≥ 1 g alcohol/día	10 (28.6%)	159 (36.4%)	0.46
Duración consumo alcohol (años)	3.6 (8.0)	6.4 (10.9)	0.12
Peso (kg)	81.7 (15.3)	74.8 (14.7)	0.005
Estatura (cm)	168.3 (12.6)	166.7 (9.5)	0.44
IMC (kg/m ²)	28.9 (5.7)	26.8 (4.3)	0.01
Presión arterial sistólica(mmHg)	122.4 (16.6)	113.9 (15.2)	0.002
Presión arterial diastólica (mmHg)	76.3 (9.8)	75.1 (9.3)	0.63
Glucosa (mg/dL)	112.4 (44.5)	97.9 (29.1)	0.04
BUN (mg/dL)	14.4 (3.2)	13.6 (4.2)	0.07
Creatinina (mg/dL)	0.90 (0.17)	0.91 (0.31)	0.98
Ácido úrico (mg/dL)	6.2 (1.4)	5.7 (1.4)	0.10
Proteínas totales (g/dL)	7.1 (0.4)	7.1 (0.5)	0.24
Albumina (g/dL)	4.1 (0.2)	4.1 (0.3)	0.51
Bilirrubina total (mg/dL)	0.89 (0.28)	0.89 (0.32)	0.80
AST (U/L)	26.5 (8.8)	26.8 (11.4)	0.79
ALT (U/L)	31.6 (18.3)	30.2 (19.6)	0.81
Fosfatasa alcalina (U/L)	72.4 (21.9)	68.7 (24.1)	0.29
Globulinas (g/dL)	3.0 (0.4)	3.0 (0.4)	0.68
Colesterol total (mg/dL)	214.2 (43.5)	206.5 (41.0)	0.29
C-HDL (mg/dL)	41.9 (13.8)	41.9 (12.5)	0.93
C-LDL (mg/dL)	134.3 (32.6)	131.0 (34.0)	0.50
Triglicéridos (mg/dL)	200.9 (127.8)	176.9 (130.7)	0.20

* Prueba U de Mann-Whitney (para variables continuas) o prueba exacta de Fisher de 2 colas (para variable categóricas)

Variables continuas expresadas como media (desviación estándar)

Variables categóricas expresadas como números absolutos (%)

Tabla 7. Características bioquímicas y del examen físico entre los sujetos con enfermedad cardiovascular y controles

Variable	Enfermedad cardiovascular (n=35)	Sin enfermedad cardiovascular (n=438)	p*
<i>Litiasis vesicular</i>	19 (54.3%)	100 (22.8%)	<0.0001
<i>HOMA-IR > 2.5**</i>	5 (26.3%)	24 (13.4%)	0.17
<i>Presión arterial</i>			
≥130/85(mmHg)	8 (22.9%)	40 (9.2%)	0.02
<i>Diastólica ≥ 85 (mmHg)</i>	5 (14.3%)	57 (13.0%)	0.80
<i>Sistólica ≥ 130 (mmHg)</i>	11 (31.4%)	82 (18.7%)	0.08
<i>IMC ≥ 25 (kg/m²)</i>	29 (82.9%)	284 (64.8%)	0.04
<i>IMC ≥ 30 (kg/m²)</i>	9 (25.7%)	71 (16.2%)	0.16
<i>Glucosa ≥ 110 (mg/dL)</i>	13 (38.2%)	50 (11.4%)	<0.0001
<i>Colesterol total ≥ 240 (mg/dL)</i>	4 (11.4%)	34 (7.8%)	0.51
<i>C-HDL < 40 (mg/dL)</i>	13 (38.2%)	217 (49.7%)	0.22
<i>C-LDL ≥ 160 (mg/dL)</i>	6 (20.0%)	72 (17.1%)	0.62
<i>Triglicéridos ≥ 200 (mg/dL)</i>	12 (35.3%)	122 (27.9%)	0.43

*Prueba exacta de Fisher de 2 colas

**Las concentraciones séricas de insulina se midieron únicamente en 198 sujetos

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Tabla 8. Variables asociadas con la probabilidad de ser un caso de enfermedad cardiovascular por medio de análisis de regresión logística univariado

Variáble	Enfermedad cardiovascular (n=35)	Sin enfermedad cardiovascular (n=438)	OR (IC95%)	p
<i>Litiasis vesicular</i>	19 (54.3%)	100 (22.8%)	4.01 (1.99-8.10)	<0.0001
<i>Edad (años)</i>	56.4 (11.8)	46.4 (11.4)	1.07 (1.04-1.10)	<0.0001
<i>Peso (kg)</i>	81.7 (15.3)	74.8 (14.7)	1.03 (1.01-1.05)	0.009
<i>IMC (kg/m²)</i>	28.9 (5.7)	26.8 (4.3)	1.09 (1.02-1.16)	0.008
<i>IMC ≥ 25(kg/m²)</i>	29 (82.9%)	284 (64.8%)	2.62 (1.07-6.45)	0.04
<i>Presión arterial sistólica (mmHg)</i>	122.4 (16.6)	113.9 (15.2)	1.03 (1.01-1.06)	0.002
<i>Presión arterial sistólica</i>	11 (31.4%)	82 (18.7%)	1.99 (0.94-4.23)	0.07
<i>≥ 130 (mm Hg)</i>				
<i>Presión arterial ≥130/85 (mmHg)</i>	8 (22.9%)	40 (9.2%)	2.94 (1.25-6.90)	0.01
<i>Glucosa (mg/dL)</i>	112.4 (44.5)	97.9 (29.1)	1.01 (1.00-1.02)	0.01
<i>Glucosa ≥110 (mg/dL)</i>	13 (38.2%)	50 (11.4%)	4.79 (2.2-10.1)	<0.0001

Variables continuas expresadas como media (desviación estándar)

Variabes categóricas expresadas como números absolutos (%)

Tabla 9. Modelo multivariado de análisis de regresión logística para estimar la probabilidad de ser un caso

Variable	Enfermedad cardiovascular (n=35)	Sin enfermedad cardiovascular (n=438)	OR (IC95%)	p
<i>Litiasis vesicular</i>	19 (54.3)	100 (22.8)	2.52 (1.19-5.34)	0.02
<i>Edad (años)</i>	56.4 (11.8)	46.4 (11.4)	1.06 (1.02-1.09)	<0.0001
<i>Duración de tabaco (años)</i>	12.6 (15.9)	7.0 (11.0)	1.02 (1.00-1.05)	0.08
<i>IMC (kg/m²)</i>	28.9 (5.7)	26.8 (4.3)	1.07 (1.00-1.14)	0.07

Variables continuas expresadas como media (desviación estándar)

Variables categóricas expresadas como números absolutos (%)

Figuras

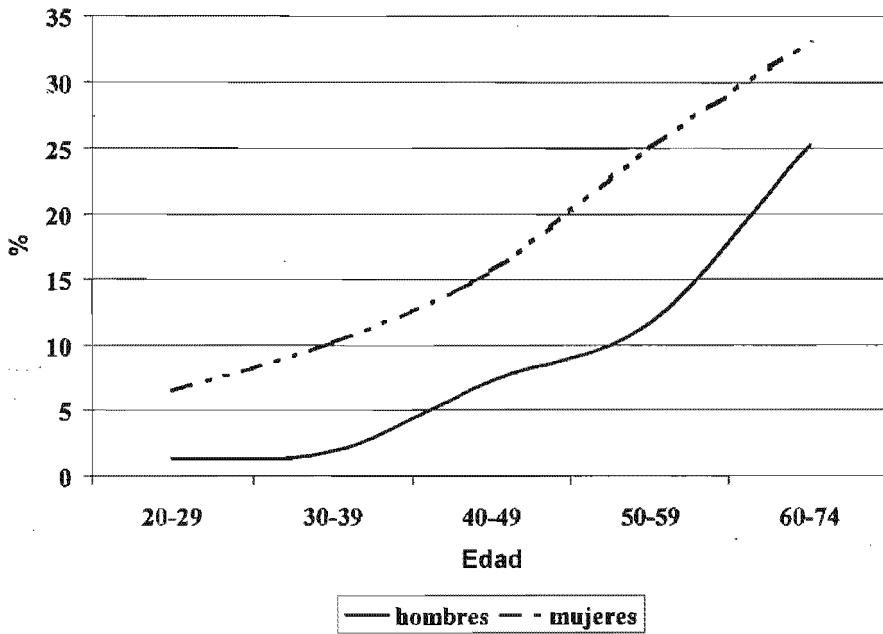


Figura 1. Prevalencia de litiasis vesicular en relación con la edad. Modificada de Everhart *et al* ¹¹.

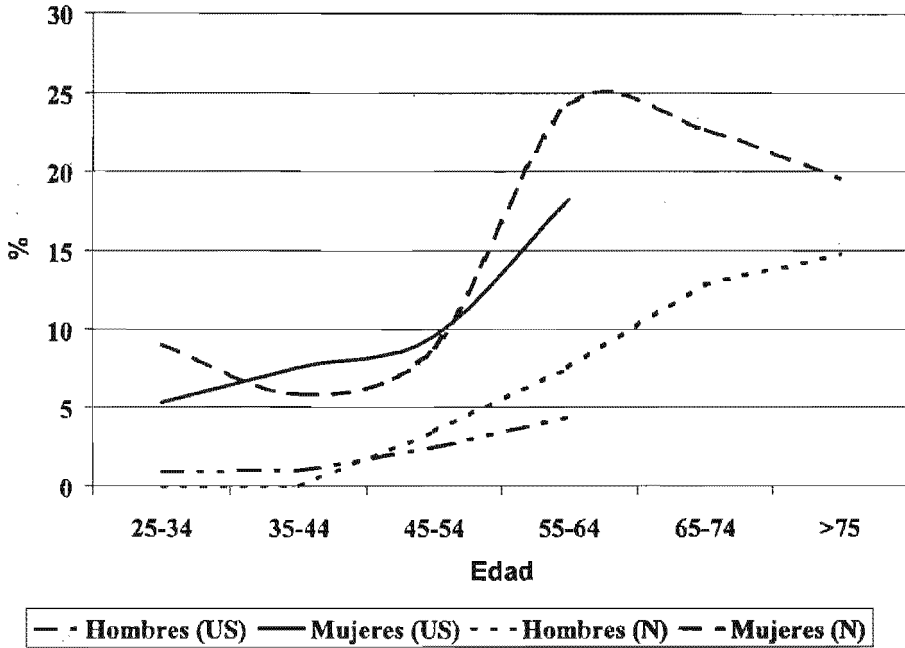


Figura 2. Prevalencia de litiasis vesicular en relación con la edad, diagnosticada por medio de ultrasonido (US) y necropsia (N). Modificado de Reshetnikov *et al* ²⁸.

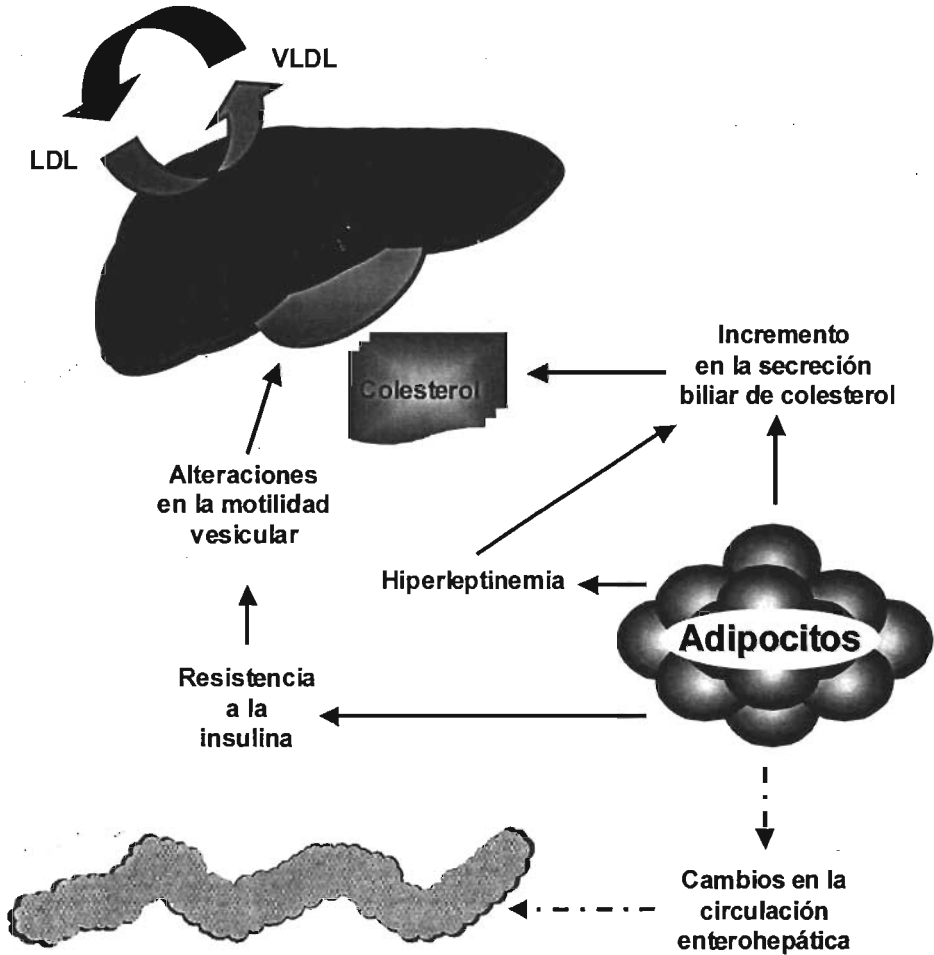


Figura 3. Aspectos fisiopatológicos relacionados con la obesidad. Caracterizados por alteraciones en la absorción intestinales de colesterol y cambios en la motilidad que modifican el metabolismo de ácidos biliares por bacterias entéricas, condicionando cambios importantes en la secreción biliar de colesterol. Existe una sobreproducción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) que intercambian colesterol con las lipoproteínas de alta densidad (HDL) favoreciendo la secreción biliar de colesterol. La resistencia a la insulina se relaciona de forma importante con una falta de respuesta a estímulos neuroendócrinos. Tanto las alteraciones en la secreción biliar de colesterol y las alteraciones de la motilidad vesicular, son dos de los principales elementos en la formación de litiasis vesicular.

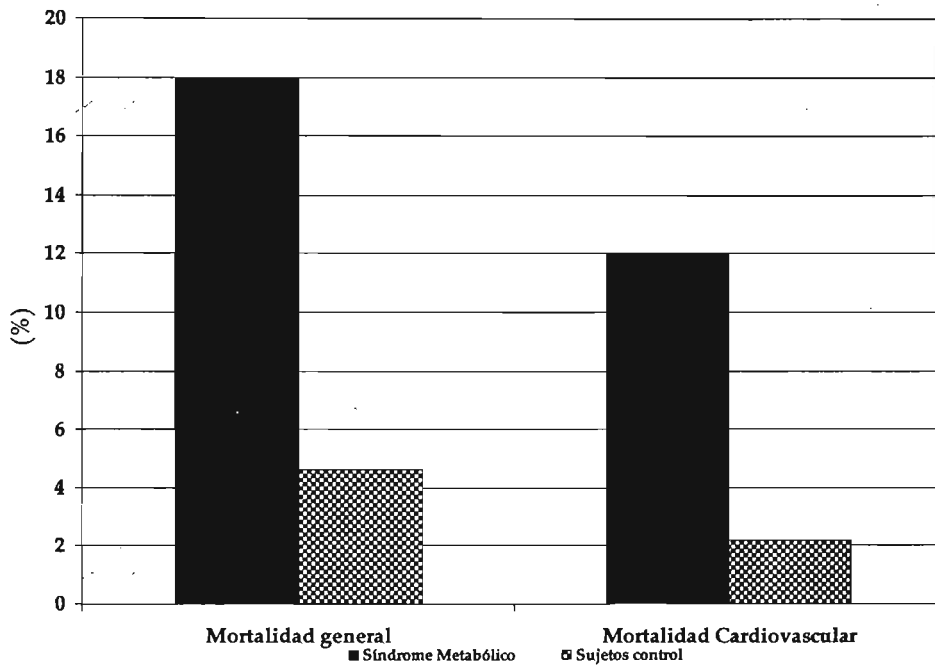


Figura 4. Mortalidad general y mortalidad cardiovascular asociada al SM. Modificada de Isomaa *et al* ¹²¹.