



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

---

---

**“Análisis de la asociación del hígado graso no alcohólico  
con resistencia a la insulina y síndrome metabólico”**

Tesis que para obtener el grado de:

**MAESTRA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DE LA SALUD**

Presenta:

**Q.A. LIZBETH NAVA MARTÍNEZ**

Director(a) de Tesis

**DRA. JEANNETT ALEJANDRA IZQUIERDO VEGA**

Co-Director(a) de Tesis

**M. en C. JORGE TEODORO CHÁVEZ PAGOLA**

San Agustín Tlaxiaca Hgo. a 20 de Agosto de 2021



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
Instituto de Ciencias de la Salud  
School of Medical Sciences  
Área Académica de Medicina  
Department of Medicine

20/agosto/2021  
AAM/MCBS/75/2021

Asunto: Asignación de Jurado de Examen

**Lizbeth Nava Martínez**

**Alumna de la Maestría en Ciencias Biomédicas y de la Salud**

Por este conducto le comunico el jurado que le fue asignado a su Tesis titulada "Análisis de la asociación del hígado graso no alcohólico con resistencia a la insulina y síndrome metabólico" con el cual obtendrá el **Grado de Maestra en Ciencias Biomédicas y de la Salud**; después de revisar la tesis mencionada y haber realizado las correcciones acordadas, han decidido autorizar la impresión de la misma.

A continuación, se anotan las firmas de conformidad de los integrantes del jurado:

|              |                                        |
|--------------|----------------------------------------|
| PRESIDENTE   | Dr. Manuel Sánchez Gutiérrez           |
| PRIMER VOCAL | Dra. Jeannett Alejandra Izquierdo Vega |
| SECRETARIO   | M en C. Jorge Teodoro Chávez Pagola    |
| SUPLENTE     | Dra. Araceli Hernández Zavala          |
| SUPLENTE     | Dr. Eduardo Osiris Madrigal Santillán  |

Sin otro asunto en particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta consideración.

Atentamente  
"AMOR, ORDEN Y PROGRESO"

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA  
DIRECTOR

DR. MANUEL SÁNCHEZ GUTIÉRREZ  
COORDINADOR DEL PROGRAMA



DRA. LYDIA LÓPEZ PONTIGO  
COORDINADORA DE POSGRADO ICSA



Circuito ex-Hacienda La Concepción s/n Carretera  
Pachuca Actopan, San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo,  
México. C.P. 42160  
Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 4308,2361,4346,4310  
medicina@uaeh.edu.mx

[www.uaeh.edu.mx](http://www.uaeh.edu.mx)

Durante el desarrollo de estos estudios, la alumna Lizbeth Nava Martínez tuvo una beca de manutención otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), número de beca 941862.

La alumna Lizbeth Nava Martínez en 2020, participó como coautora en la publicación del artículo de revisión “Role of SARS-CoV-2 in male reproduction” en la revista International Journal of Medical Reviews.

El diseño metodológico y el desarrollo experimental del presente trabajo fue realizado por el M en C. Jorge Teodoro Chávez Pagola en el periodo de 2015-2017. Los estudiantes de medicina Leonel-Lozada P; Gustavo Martínez-Falcón G; Virgen-García V; Curiel-Franco G; Flores-González R; Montiel Castro M; Martínez Márquez E., participaron en el transcurso del proyecto. El Dr. Alfredo Aguilar Corona realizó el ultrasonido abdominal de los participantes del estudio. La estudiante Lizbeth Nava Martínez analizó los resultados de la asociación con resistencia a la insulina y síndrome metabólico para su defensa de su Tesis.

La Dra. Araceli Hernández Zavala y la Dra. Olga Lidia Valenzuela Limón realizaron el análisis estadístico de los resultados. La Dra. Jeannett Izquierdo Vega y el Dr. Manuel Sánchez Gutiérrez realizaron en el análisis y escritura del manuscrito de este trabajo.

## AGRADECIMIENTOS

“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa”

***Mahatma Gandhi***

Es necesario agradecer a mi madre por caminar a mi lado en cada momento de mi vida, a mis hermanos pues han sido los mejores maestros de vida, a mis sobrinos ya que cada día compartido me llena de alegría.

Deseo agradecer a Aldahir mi pareja, quién desde el primer momento que compartimos juntos me ha enseñado que con amor día a día se puede mejorar.

También quiero dar las gracias a mis amigos Zitlalli, Olaf, Laura, Abril y Vania, los cuales me han apoyado en todo momento y a mis nuevos amigos Lorena, Citlali, Ma. Fernanda, Lorenzo, Adriana, Fer, Luis Antonio, Octavio y Diego, por todas las aventuras vividas dentro y fuera del laboratorio, así mismo, agradezco al Dr. Juan Ramírez quien me asesoró en mi trabajo de investigación para obtener mi título de licenciatura y a partir de ese momento nos hemos convertido en grandes amigos.

Agradezco a todos los Doctores y mis compañeros Jorge, Julio, Enrique, Lorenzo, Julieta, Pamela, Belinda, Alejandra, Liliana, Jocelyn, Carolina, Rosa e Irene por todas las enseñanzas compartidas y los buenos momentos que pasamos juntos. En especial quiero darle las gracias al Dr. Tomás Eduardo Fernández Martínez porque cada clase compartida con él me enseñó que siempre se puede mejorar.

Finalmente agradezco a mis directores la Dra. Jeannett A. Izquierdo Vega quién confió en mí y me enseñó que, a pesar de las circunstancias, la disciplina y el trabajo en equipo son una clave importante para llevar a buen término un proyecto, así mismo, agradezco al M. en C. Jorge Teodoro Chávez Pagola quien es co-director de este trabajo y compartió parte de los resultados de uno de sus proyectos para su análisis, los cuales fueron fundamentales para la realización de este trabajo.

.

## ÍNDICE GENERAL

|                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------|-----|
| ÍNDICE DE FIGURAS                                                      | iii |
| ÍNDICE DE TABLAS                                                       | iii |
| ABREVIATURAS                                                           | iv  |
| RESUMEN                                                                | v   |
| ABSTRACT                                                               | vi  |
| I.INTRODUCCIÓN                                                         | 1   |
| II.ANTECEDENTES                                                        | 2   |
| 2.1. Generalidades                                                     | 2   |
| 2.1.1. Anatomía y fisiología del Hígado                                | 2   |
| 2.1.2. Epidemiología de las enfermedades del hígado                    | 3   |
| 2.1.3. Hígado Graso no alcohólico                                      | 4   |
| 2.1.3.1. Epidemiología                                                 | 4   |
| 2.1.3.2. Patogenia                                                     | 4   |
| 2.1.3.3. Diagnóstico                                                   | 6   |
| 2.1.3.4. Tratamiento                                                   | 7   |
| 2.1.4. Sobrepeso y Obesidad                                            | 10  |
| 2.1.4.1. Epidemiología                                                 | 11  |
| 2.1.5. Dislipidemia                                                    | 12  |
| 2.1.5.1. Epidemiología                                                 | 13  |
| 2.1.6. Síndrome metabólico                                             | 13  |
| 2.1.6.1. Epidemiología                                                 | 15  |
| 2.1.7. Resistencia a la insulina                                       | 15  |
| 2.1.7.1. Epidemiología                                                 | 16  |
| 2.2. Antecedentes del problema                                         | 17  |
| 2.2.1. Efecto de sobrepeso y obesidad en el desarrollo de HGNA         | 17  |
| 2.2.2. Efecto de dislipidemia en el desarrollo de HGNA                 | 20  |
| 2.2.3. Efecto de la resistencia a la insulina en el desarrollo de HGNA | 21  |
| 2.2.4. Efecto de síndrome metabólico en el desarrollo de HGNA          | 24  |
| 2.3. Planteamiento del problema                                        | 25  |
| III.JUSTIFICACIÓN                                                      | 26  |
| IV.HIPÓTESIS                                                           | 27  |
| V.OBJETIVOS                                                            | 27  |
| 5.1. Objetivo general                                                  | 27  |
| 5.2. Objetivos específicos                                             | 27  |
| VI.MATERIALES Y MÉTODOS                                                | 28  |

|          |                                                                                                                                   |    |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 6.1.     | Contexto de la investigación                                                                                                      | 28 |
| 6.2.     | Tipo y diseño de estudio                                                                                                          | 28 |
| 6.3.     | Selección de la población, criterios de inclusión y exclusión                                                                     | 28 |
| 6.4.     | Tamaño de muestra y muestreo                                                                                                      | 29 |
| 6.5.     | Diagrama de diseño experimental                                                                                                   | 29 |
| 6.6.     | Definición de variables                                                                                                           | 29 |
| 6.7.     | Métodos                                                                                                                           | 29 |
| 6.7.1.   | <i>Identificación de sobrepeso y obesidad</i>                                                                                     | 29 |
| 6.7.2.   | <i>Diagnóstico de Dislipidemia</i>                                                                                                | 30 |
| 6.7.3.   | <i>Diagnóstico de resistencia a la insulina</i>                                                                                   | 30 |
| 6.7.4.   | <i>Diagnóstico de SM</i>                                                                                                          | 31 |
| 6.7.5.   | <i>Diagnóstico de HGNA</i>                                                                                                        | 31 |
| 6.7.5.1. | <i>Transaminasas hepáticas</i>                                                                                                    | 31 |
| 6.7.5.2. | <i>Ultrasonido</i>                                                                                                                | 32 |
| 6.8.     | Análisis estadístico                                                                                                              | 32 |
|          | VII.RESULTADOS                                                                                                                    | 35 |
| 7.1.     | Descripción de la población de estudio                                                                                            | 35 |
| 7.2.     | Determinación del sobrepeso y obesidad                                                                                            | 35 |
| 7.3.     | Determinación de la dislipidemia                                                                                                  | 37 |
| 7.4.     | Determinación de la resistencia a la insulina y síndrome metabólico                                                               | 38 |
| 7.5.     | Antecedentes hereditarios de acuerdo con la severidad de HGNA                                                                     | 40 |
| 7.6.     | Determinación de sobrepeso y obesidad respecto a la severidad de HGNA                                                             | 41 |
| 7.7.     | Determinación de la dislipidemia de acuerdo con la severidad de HGNA                                                              | 42 |
| 7.8.     | Determinación de RI y SM conforme a la severidad de HGNA                                                                          | 43 |
| 7.9.     | Influencia de los grados de severidad del HGNA en el HOMA y SM.                                                                   | 44 |
|          | VIII.DISCUSIÓN                                                                                                                    | 45 |
| 8.1.     | Relación de obesidad, hipertensión, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia con la presencia y el grado de severidad del HGNA. | 45 |
| 8.2.     | Asociación y prevalencia la obesidad, la dislipidemia, la resistencia a la insulina y el SM en personas con HGNA                  | 47 |
| 8.3.     | Influencia de la obesidad, la dislipidemia, la resistencia a la insulina y el SM en el grado de severidad del HGNA                | 52 |
|          | IX.CONCLUSIONES                                                                                                                   | 55 |
|          | X.RECOMENDACIONES                                                                                                                 | 56 |
|          | XI.REFERENCIAS                                                                                                                    | 57 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|                                             |    |
|---------------------------------------------|----|
| Figura 1. Diagrama del diseño experimental. | 29 |
|---------------------------------------------|----|

## ÍNDICE DE TABLAS

|                                                                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1. Criterios de las diferentes instituciones sanitarias para la realización del diagnóstico de SM.                                                          | 14 |
| Tabla 2. Prevalencias estimadas de obesidad, sobrepeso e HGNA en muestras de diversos estudios.                                                                   | 18 |
| Tabla 3. Porcentaje de pacientes con valores elevados de cada criterio relacionado con la dislipidemia en una muestra de la población de Viena entre 2013 y 2016. | 21 |
| Tabla 4. Comparación de la resistencia a la insulina entre los subgrupos de pacientes de Jining China (2015-2017) con HGNA.                                       | 23 |
| Tabla 5. Grados de evaluación ultrasonográfica.                                                                                                                   | 34 |
| Tabla 6. Descripción de la población de estudios diferenciados por sexo.                                                                                          | 35 |
| Tabla 7. Medidas antropométricas de los sujetos de estudio.                                                                                                       | 36 |
| Tabla 8. Parámetros evaluados para la determinación de la dislipidemia.                                                                                           | 37 |
| Tabla 9. Indicadores de resistencia a la insulina y síndrome metabólico.                                                                                          | 39 |
| Tabla 10. Medidas antropométricas de los sujetos con diversos grados de severidad de HGNA.                                                                        | 41 |
| Tabla 11. Parámetros evaluados para la determinación de la dislipidemia respecto al grado de severidad de HGNA.                                                   | 42 |
| Tabla 12. Indicadores de resistencia a la insulina y síndrome metabólico en los sujetos con distintos grados de severidad de HGNA.                                | 43 |
| Tabla 13. Comparación de los valores indicados por diversos autores para HOMA y SM (%) respecto a los grados de severidad de HGNA.                                | 44 |

## ABREVIATURAS

|                |                                                                                            |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AGL</b>     | Ácidos grasos libres                                                                       |
| <b>ALT</b>     | Alanina transaminasa                                                                       |
| <b>AST</b>     | Aspartato transaminasa                                                                     |
| <b>ATP III</b> | Panel III de tratamiento de adultos del programa nacional de educación sobre el colesterol |
| <b>EHC</b>     | Enfermedad hepática crónica                                                                |
| <b>EHNA</b>    | Esteatohepatitis no alcohólica                                                             |
| <b>ENSANUT</b> | Encuesta Nacional de Salud y Nutrición                                                     |
| <b>FID</b>     | Federación internacional de diabetes                                                       |
| <b>GGT</b>     | Gamma-glutamyl transferasa                                                                 |
| <b>HDL</b>     | Lipoproteínas de alta densidad                                                             |
| <b>HGNA</b>    | Hígado graso no alcohólico                                                                 |
| <b>IMC</b>     | Índice de masa corporal                                                                    |
| <b>LDL</b>     | Lipoproteínas de baja densidad                                                             |
| <b>OMS</b>     | Organización Mundial de la Salud                                                           |
| <b>RI</b>      | Resistencia a la insulina                                                                  |
| <b>SM</b>      | Síndrome metabólico                                                                        |
| <b>VLDL</b>    | Lipoproteínas de muy baja densidad                                                         |



## RESUMEN

Actualmente el hígado graso no alcohólico (HGNA) es una enfermedad hepática que afecta a más de un cuarto de la población mundial y se sabe qué condiciones como el sobrepeso, obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina (RI) y síndrome metabólico (SM) influyen en el desarrollo del HGNA. En México es limitada la información con respecto a la prevalencia de esta enfermedad en población adulta y jóvenes. El objetivo del presente estudio fue analizar la asociación entre HGNA con las enfermedades mencionadas anteriormente en un estudio transversal con una población de adultos jóvenes del estado de Hidalgo. Un total de 171 participantes que se dividieron en dos grupos dependiendo del diagnóstico para HGNA: 1) sin HGNA y 2) con HGNA, se observó que la condición de obesidad fue significativamente mayor en el segundo grupo (2.63% y 63.16%,  $p < 0.001$ ), por otro lado la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia fue más prevalente en las personas con HGNA, respecto al valor del modelo homeostático (HOMA) este fue significativamente mayor en las personas de este grupo y estuvo por encima del punto de corte para considerar una condición de resistencia a la insulina, finalmente para el diagnóstico de SM se utilizaron los criterios de la ATP III y la FID y para ambos se observó un porcentaje significativamente mayor de personas con SM en el grupo con HGNA (31.58 y 52.63%, respectivamente,  $p < 0.001$ ). Por otro lado, con respecto al grado de severidad de HGNA. La condición de obesidad fue significativamente mayor en las personas con un grado severo de la enfermedad (92.31%,  $p < 0.001$ ), sin embargo, condiciones como la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia no estuvieron presentes en estos individuos, por su parte, la RI fue menor entre estos sujetos. Respecto a la condición de SM se presentó una prevalencia significativamente mayor en los participantes con HGNA moderado y severo tomando en cuenta los criterios de diagnóstico mencionados anteriormente (76.92 y 92.3% respectivamente,  $p < 0.001$ ). Las prevalencias de las comorbilidades como obesidad, dislipidemia, RI y SM fueron mayores entre las personas con HGNA y sus distintos grados de severidad, por lo que pueden asociarse con el desarrollo y los estados avanzados de la enfermedad hepática.

**Palabras clave:** HGNA, obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina y síndrome metabólico

## ABSTRACT

Currently nonalcoholic fatty liver (NAFLD) is a liver disease that affects more than a quarter of the world population and it is known that conditions such as overweight, obesity, dyslipidemia, insulin resistance (IR) and metabolic syndrome (MS) influence the development of NAFLD. The aim of the present study was to evaluate the association between NAFLD with the diseases mentioned above. A cross-sectional study was carried out with a population of young adults from the state of Hidalgo, a total of 171 participants were divided into two groups depending on the diagnosis for NAFLD: 1) without NAFLD and 2) with NAFLD, it was observed that the condition obesity was significantly higher in the second group (2.63% and 63.16%,  $p < 0.001$ ), on the other hand, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia were more prevalent in people with NAFLD, with respect to the value of the homeostatic model (HOMA) this was significantly higher in the people in this group and was above the cut-off point to consider a condition of insulin resistance. Finally, the ATP III and IDF criteria were used for the diagnosis of MS, and for both a significantly higher percentage of people was observed. with MS in the NAFLD group (31.58 and 52.63%, respectively,  $p < 0.001$ ). On the other hand, the group of people with NAFLD were subdivided into two depending on the degree of severity of the disease: mild NAFLD and moderate and severe NAFLD. The obesity condition was significantly higher in people with a severe degree of the disease (92.31%,  $p < 0.001$ ), however, conditions such as hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia were not present in these individuals, in another way, the IR was lower between these subjects. Regarding the condition of MS, a significantly higher prevalence was presented in the participants with moderate and severe NAFLD, taking into account the diagnostic criteria mentioned above (76.92 and 92.3% respectively,  $p < 0.001$ ). The prevalence of comorbidities such as obesity, dyslipidemia, IR and MS were higher among people with NAFLD and their different degrees of severity, so they can be associated with the development and advancement of liver disease.

**Keywords:** NAFLD, obesity, dyslipidemia, insulin resistance, and metabolic syndrome

## **I. INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades hepáticas son una causa importante de mortalidad y morbilidad por lo que representan un importante problema de salud pública en el mundo. Desde 1980 hasta 2010 se ha reportado un incremento del 46% de mortalidad por enfermedades hepáticas observándose principalmente en regiones con ingresos medios/bajos de Asia y África (1,2). De las enfermedades hepáticas el hígado graso no alcohólico (HGNA) es una de las afecciones más comunes y está relacionada con desórdenes cardiovasculares y metabólicos tales como la obesidad, la resistencia a insulina, la hipertensión, la dislipidemia y la diabetes tipo 2 (3). Recientemente se estimó una prevalencia en el centro y sur de América de 32 y 31%, respectivamente (4), en el caso particular de la población mexicana este indicador epidemiológico varía en un rango que va desde los 14.4 hasta el 62.9% (5), estas diferencias pueden deberse al método utilizado para la realización del diagnóstico.

Por otro lado, es importante puntualizar que la carga económica provocada por la enfermedad de HGNA es considerable y aumentará progresivamente a medida que la sociedad se vea afectada por este problema de salud (6,7). Este trabajo discute la patogénesis, epidemiología, diagnóstico y tratamiento del HGNA; se propuso determinar la influencia de RI y SM sobre HGNA y los distintos grados de severidad de la enfermedad mediante un estudio transversal correlacional con un enfoque cuantitativo en adultos jóvenes de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

## II. ANTECEDENTES

### 2.1. Generalidades

#### 2.1.1. Anatomía y fisiología del Hígado

El hígado es el órgano más grande y representa del 2 al 3% del peso corporal, se encuentra en el cuadrante superior derecho en la cavidad abdominal. Presenta una forma cónica y una coloración marrón oscuro. Está conformado por dos lóbulos principales que están divididos en ocho segmentos, los lóbulos tienen una forma hexagonal y en cada vértice se encuentra una tríada portal que está conformada por la vena porta, arteria hepática y conducto biliar.

Dentro de las funciones principales funciones del hígado se encuentran:

- Producción de bilis
- Producción de proteínas para plasma sanguíneo
- Producción de colesterol y proteínas transportadoras de lípidos
- Conversión de la glucosa a glucógeno
- Regulación de los aminoácidos presentes en la sangre
- Metabolismo de la hemoglobina
- Conversión de amoníaco venoso en urea
- Metabolismo de drogas, fármacos o agentes xenobióticos presentes en sangre
- Participa en la regulación de la coagulación sanguínea
- Producción de factores inmunitarios
- Eliminación de bilirrubina

La funcionalidad del hígado está estrechamente relacionada con la tensión de oxígeno, este órgano recibe un 25 a 30% de sangre oxigenada (arteria hepática) y de un 70 a 75% de sangre rica en nutrientes (vena porta).

La población celular está conformada principalmente por hepatocitos que comprenden el 60%; en ellas se llevan a cabo procesos metabólicos por la presencia de distintas isoformas de citocromo P450 (CYP-450). Dependiendo de la función y la perfusión, se puede encontrar a los hepatocitos en tres zonas distintas, la zona I o región periportal es mayormente perfundida, las células que se encuentran en este sitio son las primeras en

regenerarse debido a su proximidad a la sangre oxigenada y rica en nutrientes, además en este lugar se llevan a cabo reacciones de oxidación, la gluconeogénesis, producción de bilis y colesterol y en el catabolismo de aminoácidos. La zona II que también es conocida como región pericentral, está situada entre la zona I y III. La zona III tiene una escasa perfusión sanguínea, sin embargo, en esta se lleva a cabo el metabolismo de fármacos o agentes xenobióticos, cetogénesis, glucólisis, lipogénesis, síntesis de glucógeno y glutamina.

Por otro lado, el 40% restante está conformado por las células parenquimatosas (NPC), estas desempeñan una función importante en la arquitectura del tejido y están involucradas en la respuesta a estímulos metabólicos y tóxicos, además, se ha demostrado que contribuyen en los estímulos pro-regenerativos, proinflamatorios y profibróticos. Dentro de las NPC se encuentran las células endoteliales sinusoidales hepáticas (LSEC) que participan en la regeneración del órgano, las células de Kupffer (KC) consideradas los macrófagos residentes del hígado por la producción de citocinas y especies reactivas de oxígeno, las células estrelladas hepáticas (HSC) que almacenan retinoides y otros lípidos y las células asesinas naturales (NK) (8–11).

### *2.1.2. Epidemiología de las enfermedades del hígado*

Las enfermedades hepáticas crónicas (EHC) son un problema de salud pública de gran importancia a nivel global, en 2018 se estimó que 844 millones de personas padecían de algún tipo de EHC. El padecimiento con mayor prevalencia global fue la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) con un 25%, el segundo padecimiento más frecuente fue la enfermedad hepática alcohólica con un 8.5%, seguido de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) con un 3-5%, mientras que las enfermedades con una menor prevalencia fueron la hepatitis B crónica con un 3.6% y hepatitis C crónica con un 2.5% (1).

Se sabe que las EHC causan aproximadamente 2 millones de muertes por año, de los cuales 1.16 millones se relacionan con la cirrosis y 788,000 con el cáncer de hígado, que son padecimientos que se presentan como resultado de la progresión de las EHC (12).

### 2.1.3. *Hígado Graso no alcohólico*

Este término es empleado para definir un conjunto de afecciones hepáticas, su característica principal es la acumulación de lípidos en  $\geq 5\%$  de los hepatocitos y cuya etiología no está relacionada a el consumo excesivo de alcohol o drogas, causas secundarias de esteatosis u otro aspecto que pueda provocar una enfermedad hepática crónica. El espectro clínico incluye a la EHNA en la cual además de la acumulación de grasa se presentan procesos inflamatorios, la fibrosis, cirrosis, insuficiencia hepática o cáncer de hígado.

El HGNA se desarrolla por la disminución o ineficiencia del metabolismo de los hepatocitos, una oxidación de ácidos grasos limitada, lipogénesis de *novo* en exceso, una baja en la síntesis y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad y/o por la presencia de otras enfermedades (13–16).

#### 2.1.3.1. *Epidemiología*

Actualmente se ha considerado a el HGNA como la afección hepática más común, se estima que está presente en un 25% de la población adulta mundial y los datos indican que se presenta más en hombres que en mujeres; en años anteriores se informó que las regiones con una mayor tasa de esta enfermedad eran América del sur (31%) y el Medio Oriente (32%) mientras que en África se registraron los números más bajos (14%). Se estima que para 2030 el número de casos aumentará un 18.3% y se proyecta una prevalencia aproximada de 28.4% (13,14).

En México, no hay datos exactos para el HGNA, sin embargo, derivado de un estudio en población hispano/latina se observó que los mexicanos tuvieron la mayor sospecha de padecer HGNA (22%) (17), además, como resultado de un estudio forense se estimó una prevalencia del 34% (18), por su parte, el Consenso mexicano de la enfermedad por HGNA indicó un rango de prevalencia del 14.4 hasta el 62.9% (5). Por otro lado, se sabe que esta condición se presenta hasta en un 25% de la población obesa y hasta en un 50% de la población con diabetes tipo 2 (19).

#### 2.1.3.2. *Patogenia*

La patogénesis del HGNA puede ser explicada bajo la teoría de “dos golpes”, en la cual se establece que para la progresión a EHNA se tuvo que presentar el impacto de factores

como el estrés oxidativo, sin embargo, también se ha considerado que la progresión sigue un proceso de “tres golpes”; en primer lugar la esteatosis generada por la dieta, la microbiota intestinal, factores genéticos y la lipogénesis de *ново*, bajo esta condición hay un aumento en la señalización del factor de transcripción nuclear kappa B (NF-κB) con lo que se induce a la producción de mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleucina 6 e interleucina 1 $\beta$ ; seguido de la lipotoxicidad que causa estrés en el retículo endoplasmático y una disminución de la función mitocondrial por lo que hay un aumento de las reacciones de oxidación generando una concentración elevada de especies reactivas de oxígeno y finalmente el tercer golpe está asociado a los procesos inflamatorios. Las condiciones de estrés oxidativo generadas en estos procesos favorecen la necrosis celular. Se han considerado un número significativo de vías moleculares para la progresión hacia EHNA y los mecanismos por los cuales se desarrolla la enfermedad son muy heterogéneos, no obstante, la mayoría se asocia a alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y ácidos grasos, esto puede hacer que se presente una acumulación de lípidos que pueden inducir condiciones de estrés, lesión y necrosis hepatocelular; se ha considerado al diacilglicerol, las ceramidas, algunas especies de lisofosfatidilcolina y el colesterol como agentes lipotóxicos. El suministro de ácidos grasos hacia el hígado es a través del torrente sanguíneo, primero deben tener lugar las reacciones de lisis de los lípidos en el tejido adiposo, este proceso está regulado por la insulina, por lo que las alteraciones en la vía de señalización derivan en una lipólisis descontrolada y finalmente en un suministro excesivo de ácidos grasos en el órgano. Por otro lado, se ha demostrado que la síntesis de ácidos grasos a partir de glucosa y fructosa por la lipogénesis de *ново* es otra fuente importante para el aumento de grasa hepática. Los ácidos grasos se unen de forma no covalente a proteínas presentes en el hígado, son metabolizados por  $\beta$ -oxidación mitocondrial o por esterificación; por lo que el desarrollo de HGNA puede estar relacionado a una alteración en la función mitocondrial o esta disfunción puede presentarse como consecuencia de la enfermedad (20,21).

La alteración del metabolismo de los lípidos también se relaciona con la pérdida de homeostasis del retículo endoplasmático, que es el organelo principal de síntesis. En condiciones de estrés crónico se puede inducir la lipogénesis de *ново*, alteración en la

secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), la señalización de insulina y la autofagia (22).

La resistencia a la insulina también ha sido asociada al alza de la lipogénesis de *novo* hepática y a las alteraciones en el tejido adiposo por lo que se favorece la producción y secreción de adipocinas y citocinas inflamatorias (3).

#### 2.1.3.3. Diagnóstico

La realización de un diagnóstico del HGNA es complicada, en la mayoría de los casos no se presentan síntomas, algunos pacientes pueden sentir fatiga, náuseas, dolor en la parte superior derecha del abdomen y en algunas ocasiones se puede palpar la hepatomegalia.

Las variaciones anormales y crónicas en suero de las enzimas hepáticas aspartato transaminasa (AST) o alanina transaminasa (ALT), fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl transferasa (GGT) podrían estar relacionados con el HGNA, sin embargo, estos indicadores no se pueden utilizar para la realización del diagnóstico por lo que es necesario complementar con la realización de más pruebas.

El estándar de oro para la realización del diagnóstico del HGNA es la biopsia hepática y el análisis histopatológico, no obstante, la realización de estos procedimientos representa un alto gasto económico y son invasivos; otro inconveniente es que la realización de la biopsia se puede llevar a cabo con un grado elevado de error en la etapa del muestreo y pueden presentarse complicaciones como dolor, sangrado y en ocasiones la muerte. La ecografía abdominal se utiliza para evaluar el parénquima y vasculatura hepática; este método detecta esteatosis moderada a masiva, sin embargo, es poco sensible en la detección de esteatosis leve (<20%) así como la tomografía computarizada que también es muy poco específica para la detección de esteatosis leve.

Actualmente los estudios realizados mediante imagen por resonancia magnética avanzada pueden determinar la fracción grasa por densidad protónica de manera precisa y reproducible, con este método se puede cuantificar totalmente el contenido de la grasa hepática. La elastografía transitoria es otro método de cuantificación que se basa en el ultrasonido, en este se cuantifica la rigidez del órgano y si se trabaja con el parámetro de atenuación controlada se puede medir simultáneamente la esteatosis pues en un hígado saludable la atenuación de señales de ultrasonido es mucho menor que en un hígado graso.



Una desventaja de este método es la incapacidad de discriminación entre las etapas de esteatosis.

La utilización de los índices de hígado graso, grasa NAFLD y el de esteatosis hepática, que son marcadores serológicos validados representa una alternativa de bajo costo, sin embargo, no se puede realizar la cuantificación de la grasa hepática. Para la confirmación del diagnóstico se debe excluir a los pacientes con antecedentes de ingesta elevada de alcohol, enfermedades hepáticas crónicas y el uso de medicamentos que contribuyan a la esteatosis.

Generalmente, los pacientes con HGNA tienen un mayor índice de masa corporal, la circunferencia de cintura y/o cuello elevado, adiposidad visceral, aunque existen casos de pacientes con un índice de masa corporal normal (14,16,19,23).

#### *2.1.3.4.Tratamiento*

El tratamiento de pacientes con HGNA no puede generalizarse, debido a que la enfermedad tiene distintas etiologías y realizar el diagnóstico es complicado, por otro lado, también se tiene que tomar en consideración la progresión de la enfermedad y las enfermedades concurrentes. La aplicación del tratamiento tiene como fin la reducción de la esteatosis y la prevención de estados más avanzados de la enfermedad; por lo que el punto de partida para tratar esta condición es el cambio del estilo de vida. Dentro de las recomendaciones para la modificación se encuentran la restricción energética (500-1000 kcal/día), una ingesta baja o moderada de grasas y de moderada a alta de carbohidratos, restricción de la ingesta de fructosa, el consumo de alcohol no debe superar los 30 g en el caso de los hombres y 20 g para las mujeres, realización de al menos 150-200 minutos a la semana de actividad física de intensidad moderada. Se ha demostrado que la reducción de peso es una manera eficaz de revertir la esteatosis y prevenir la progresión a fibrosis, una pérdida del 3 al 5% del peso corporal reduce la esteatosis y una pérdida del 7 al 10% disminuye la necro-inflamación.

En algunos casos donde la modificación de los hábitos sea insuficiente o la progresión de la enfermedad esté en una etapa muy avanzada es necesario un tratamiento farmacológico, no obstante, aún no se cuenta con una terapia específica aprobada y la mayoría de los medicamentos siguen en las primeras fases de ensayos clínicos.

Algunos medicamentos se enfocan en favorecer la pérdida de peso, el Orlistat inhibe la lipasa pancreática por lo que hay una absorción deficiente de grasas; lorcaserin es un supresor de apetito y se ha demostrado que con su uso se puede perder hasta un 4% de peso y una disminución de los niveles de ALT; el uso de naltrexona/bupropión o de fentermina/topiramato también resultan eficientes para la reducción de peso; el uso de liraglutida en dosis altas favorece la disminución de peso de hasta el 8.5% y también se han demostrado mejoras en la histología hepática.

La pioglitazona es un sensibilizador a la insulina que ha demostrado efectos positivos en el tratamiento, es un agonista de receptores activados por proliferadores de peroxisoma  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) y participa en la regulación de expresión de genes implicados en el metabolismo de la glucosa y lípidos. Con el uso de este fármaco se disminuye la resistencia a la insulina y la gluconeogénesis en el hígado. De manera general los ligandos para PPAR $\gamma$  tienen un buen efecto en la reducción de esteatosis, la inflamación y la fibrosis hepática; algunos efectos negativos del uso de estos ligandos son el aumento de peso, la retención de líquidos y la osteopenia.

La metformina también se ha utilizado para el tratamiento de HGNA, se ha demostrado que hay una mejora en la resistencia a la insulina y en los niveles de AST y ALT. En pacientes con diabetes tipo 2 o enfermedades hepáticas crónicas puede prevenir el desarrollo del carcinoma hepatocelular

La vitamina E también ha sido propuesta como una alternativa, aunque aún se requieren más estudios para evidenciar los resultados de su uso a largo plazo pues existe evidencia de que es un factor de riesgo para el ictus hemorrágico y cáncer de próstata. Este antioxidante tiene propiedades antiinflamatorias y anti apoptóticas. Se ha demostrado que los niveles del  $\alpha$ -tocoferol un componente de la vitamina E son menores en pacientes con HGNA. Su uso está contraindicado en pacientes con diabetes o con cirrosis por EHNA.

Las estatinas también se han presentado como una alternativa pues su uso se recomienda para mejorar el perfil lipídico y para la prevención de riesgo cardiovascular, sin embargo, es necesario ser precavido cuando son utilizadas por pacientes cirróticos descompensados.

En los pacientes intolerantes a las estatinas o con trastornos lipídicos que no se puedan tratar con otros fármacos reductores de lípidos, el uso de inhibidores proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) es una alternativa; la PCSK9 es secretada por los hepatocitos e inhibe la captación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) e induce un incremento de la lipogénesis. Generalmente los niveles de esta proteína son elevados en el HGNA.

El cenicriviroc es un fármaco experimental antagonista de los receptores de quimiocinas cisteína-cisteína del tipo 2 y 5 (CCR2 y CCR5); CCR2 se expresa principalmente en monocitos y macrófagos y su antagonismo reduce el reclutamiento, migración e infiltración de estas células en las lesiones hepáticas, por su parte, el bloqueo de CCR5 afecta la migración, activación y proliferación de las células estrelladas hepáticas.

Otro medicamento experimental es el Ela Fibranor, un agonista dual de los receptores activados por proliferadores de peroxisoma  $\alpha$  y  $\delta$  (PPAR  $\alpha/\delta$ ); PPAR $\alpha$  participa en la modulación del transporte de ácidos grasos y la  $\beta$ -oxidación hepática. Se sabe que en un estadio avanzado de EHNA hay una disminución de los niveles de PPAR $\alpha$ . Por su parte, la activación de PPAR $\delta$ , mejora el transporte y oxidación de los ácidos grasos, hay una elevación de los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en plasma y las concentraciones de glucosa alcanzan un estado de equilibrio.

El Ácido obeticólico (OCA) es un derivado del ácido quenodesoxicólico, un ácido biliar humano y agonista natural del receptor X farnesoide (FXR); el OCA estimula la actividad del FXR hasta 100 veces más, tiene actividad anticoléstatica y hepatoprotectora debido a la regulación del metabolismo del colesterol y ácidos biliares, también tiene propiedades antiinflamatorias y antifibrogénicas.

El péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) es una hormona peptídica intestinal cuya función es la secreción de insulina de forma glucosa-dependiente después de la ingesta de alimentos, reduce la secreción de glucagón, suprime el apetito y retrasa el vaciamiento gástrico, debido a que el GLP-1 tiene una vida media de unos pocos minutos, actualmente se han sintetizado análogos, uno de ellos es la liraglutida que tiene un tiempo de vida media de 13 h, este fármaco induce la pérdida de peso y participa en la regulación metabólica; en

estudios *in vitro* en hepatocitos se ha observado que mejora el transporte de lípidos, la  $\beta$ -oxidación y la lipogénesis de *novo*.

La apoptosis promueve la lesión tisular y el desarrollo de fibrosis en el hígado en pacientes con EHNA o con presencia de otras enfermedades hepáticas crónicas; el fármaco Emricasan es un inhibidor de la pan-caspasa; como resultado de la disminución de actividad apoptótica se atenúa la inflamación y la fibrosis.

Cuando la enfermedad ha progresado hasta etapas muy avanzadas es necesario hacer un trasplante, sin embargo, si se continúa con un estilo de vida que favorezca el desarrollo del HGNA existen altas probabilidades de recurrencia de la enfermedad en el órgano trasplantado (13,14,16,20,24).

#### 2.1.4. *Sobrepeso y Obesidad*

Estos términos se refieren a la acumulación atípica o excesiva de grasa y con posibles efectos negativos para la salud. El índice de masa corporal (IMC) es el indicador más utilizado para hacer la identificación del sobrepeso u obesidad; se calcula mediante la división del peso corporal (kg) entre la talla elevada al cuadrado ( $m^2$ ). De acuerdo con la clasificación dada por la OMS, se considera sobrepeso o preobesidad si el IMC es  $\geq$  a 25 y obesidad con un IMC  $\geq$  a 30; la cual se subdivide en obesidad grado I, II y III cuyos valores correspondientes de IMC son 30-34.99, 35-39.99 y  $\geq$ 40, respectivamente.

Un IMC elevado es un factor de riesgo para enfermedades no transmisibles como las cardiopatías, accidentes cerebrovasculares, la diabetes, osteoartritis, algunos tipos de cáncer como el de endometrio, mama, ovarios, próstata, hígado, vesícula biliar, riñones y colon. El desarrollo de esta condición no tiene una etiología definida, no obstante, una de las principales causas es el desbalance entre las calorías consumidas y las gastadas, no obstante, también se debe de tomar en consideración el efecto de los factores biológicos, psicosociales y conductuales.

En los últimos años se ha optado por un mayor consumo de alimentos ultraprocesados, muchos de ellos tienen una formulación deficiente de fibra y con un alto contenido de grasas, azúcares simples y sales; esto se traduce en un aumento del consumo de calorías.

Por otro lado, como resultado de diversos estudios, se ha propuesto que los factores genéticos podrían determinar la predisposición a la obesidad.

Además, la fisiología de algunas personas puede ser afectada por su microbioma intestinal; se ha observado que estos microorganismos pueden elevar el requerimiento energético, por lo que con un microbioma obeso se tiene una mayor cantidad de grasa corporal; el cambio o alteración mantenida de los ritmos circadianos (cronodisrupción) se ha relacionado con el desarrollo de obesidad, prediabetes, diabetes y trastornos lipídicos; el factor hormonal también es importante debido a que la ingesta de alimentos está regulada por señales hormonales enviadas desde el intestino hasta las áreas implicadas en el control del apetito en el sistema nervioso central. Dentro de las hormonas que participan en este proceso está el péptido similar al glucagón, la oxintomodulina, la leptina, el péptido tirosina-tirosina y la colecistoquinina.

Se ha demostrado que cada elevación de 5 unidades en el IMC en valores posteriores a 25 kg/m<sup>2</sup> implica un aumento de la mortalidad general en un 29%, la mortalidad vascular en un 41% y la mortalidad asociada a la diabetes en un 210% (25–27).

#### *2.1.4.1.Epidemiología*

En 2016 la cifra de adultos de 18 o más años con sobrepeso se estimó en 1900 millones, de estos aproximadamente 650 millones se consideraron obesos, Estados Unidos fue el país con la mayor tasa de obesidad (40%), seguido de Chile (34.4%), en el tercer lugar México (33.3%) y Japón con el valor más bajo (4.2%). Se ha proyectado que para 2030 el valor de la tasa de obesidad de México este cercano al 40%. En 2017 la obesidad se vinculó con 4.7 millones de muertes prematuras y esta condición fue la causa de aproximadamente del 8% de los decesos en ese mismo año (25,28,29).

En México el 39.1% de la población  $\geq 20$  años tiene sobrepeso y el 36.1% obesidad, a nivel estatal los valores son de 40% y 31.2% respectivamente y se observó una mayor proporción de personas con estas condiciones en las localidades urbanas en comparación con las localidades rurales (30).

### 2.1.5. Dislipidemia

Esta condición también se denomina hiperlipidemia y se caracteriza por la presencia de LDL, colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas en concentraciones mayores al percentil 90 o una concentración de HDL menor que el percentil 10 respecto a la población general; el patrón de herencia poligénica es la principal causa para el desarrollo de esta enfermedad, sin embargo, existen otros factores de riesgo como el consumo de grasas de origen animal, la diabetes, la insuficiencia renal crónica, el síndrome nefrótico, el hipotiroidismo, la edad, el consumo de tabaco; la inactividad física; la ingesta insuficiente de frutas, verduras y semillas, la obesidad y el uso de ciertos fármacos.

La dislipidemia se puede clasificar con base en el fenotipo de Frederickson

- Fenotipo I es una anomalía de los quilomicrones con concentraciones de triglicéridos mayores al percentil 99.
- Fenotipo IIa es una anomalía del colesterol LDL con concentraciones de colesterol total superiores al percentil 90, sin embargo, también se puede presentar un valor de apolipoproteína B mayor.
- Fenotipo IIb es una anomalía en el colesterol LDL y VLDL por lo que las concentraciones de apolipoproteína, colesterol total y/o triglicéridos son superiores al percentil 90.
- Fenotipo III es una anomalía en el VLDL remanente y en los quilomicrones, las concentraciones de colesterol total y triglicéridos son superiores al percentil 90.
- Fenotipo IV es una anomalía en VLDL por lo que las concentraciones de colesterol total son superiores al percentil 90, sin embargo, también se pueden tener valores de triglicéridos superiores a este percentil e inferiores para HDL.
- Fenotipo V es una anomalía de los quilomicrones y el VLDL por lo que las concentraciones de los triglicéridos son superiores al percentil 99.

También se puede clasificar dependiendo de su etiología

- Hiperlipidemia primaria o familiar la cual es causada por modificaciones genéticas hereditarias.

- Hiperlipidemia secundaria o adquirida la cual se asocia a un modo de vida poco saludable, el uso de un determinado tipo de medicamentos o la existencia de otras enfermedades.

Las altas concentraciones de colesterol LDL son un factor de riesgo para el desarrollo de placas ateroscleróticas y de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, además de las afectaciones en las estructuras vasculares, la hiperlipidemia se ha relacionado con la pérdida de eficacia mecánica del tendón rotuliano y se ha observado una mayor propensión a lesiones (31,32).

#### *2.1.5.1.Epidemiología*

En años anteriores la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que el 38.9% de los adultos de 25 años o más tenían esta condición; Europa fue la región con la tasa más elevada (53.7%), seguido de la región de las Américas (47.7%) y en la región de África se reportaron los valores más bajos (23.1%). A nivel nacional, se estimó una prevalencia de 50.7% (33).

En 2011 como resultado de la Evaluación múltiple de factores de riesgo cardiovascular en América Latina realizado en una población de 25 a 64 años se estimó que en México la prevalencia de dislipidemia en hombres fue de 62.5% y 37.5% en mujeres (34).

#### *2.1.6. Síndrome metabólico*

Este complejo de anomalías fue nombrado inicialmente como síndrome X, actualmente se le conoce como síndrome metabólico (SM) o síndrome de resistencia a la insulina; el SM es el conjunto de factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica o diabetes mellitus tipo 2; desde 1998 se han presentado diversos criterios planteados por diferentes instituciones sanitarias para la definición de esta condición (Tabla 1).

No hay una etiología definida para el síndrome metabólico, sin embargo, el consumo excesivo de calorías, el sedentarismo y factores ambientales son consideradas las causas principales mientras que la diabetes, la obesidad, la resistencia a la insulina, la dislipidemia, la inflamación crónica, mutaciones genéticas o epigenéticas, así como las anomalías circadianas también pueden tener cierta influencia en el desarrollo de la condición (35–38).

Tabla 1. *Criterios de las diferentes instituciones sanitarias para la realización del diagnóstico de SM.*

|                   | OMS 1998                                                                         | AACE 2003                                       | NCEP ATPIII<br>2005                     | AHA/NHLBI<br>2005                       | FID 2006                                                                   | FID/NHLBI<br>2009                                      |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                   | ITG, GAA, DM2 o sensibilidad reducida a la insulina más 2 de los sigs. criterios | ITG o GAA más cualquiera de los sigs. criterios | Tener al menos 3 de los sigs. criterios | Tener al menos 3 de los sigs. criterios | CC específica de la etnia y la presencia de 2 o más de los sigs. criterios | Presentar al menos 3 de las sigs. condiciones          |
| Obesidad          | IC-C >0.9 (H) y >0.85 (M)<br>IMC >30 kg/m <sup>2</sup>                           | IMC >25 kg/m <sup>2</sup>                       | CC ≥102 cm (H) y ≥ 88 cm (M)            | CC ≥102 cm (H) y ≥ 88 cm (M)            | CC* >94 cm (H) y >80 cm (M)                                                | Valores de corte específicos de la población y el país |
| Glucosa           | ITG, GAA o DM2                                                                   | ITG o GAA                                       | ≥100 mg/dL<br>Incluida DM2              | ≥100 mg/dL o en Tx                      | ≥100 mg/dL o con diagnóstico de DM2                                        | ≥100 mg/dL                                             |
| TG                | ≥ 150 mg/dL                                                                      | ≥ 150 mg/dL                                     | ≥ 150 mg/dL o en Tx                     | ≥ 150 mg/dL o en Tx                     | > 150 mg/dL o en Tx                                                        | ≥ 150 mg/dL                                            |
| HDL-C             | < 40mg/dL (H)<br>< 50 mg/dL (M)                                                  | < 40mg/dL (H)<br>< 50 mg/dL (M)                 | < 40mg/dL (H)<br>< 50 mg/dL (M) o en Tx | < 40mg/dL (H)<br>< 50 mg/dL (M) o en Tx | < 40mg/dL (H)<br>< 50 mg/dL (M) o en Tx                                    | < 40mg/dL (H)<br>< 50 mg/dL (M)                        |
| Presión sanguínea | ≥ 140/90 mmHg                                                                    | ≥ 130/85 mmHg                                   | ≥ 130/85 mmHg o con Tx                  | ≥ 130/85 mmHg o con Tx                  | > 130/85 mmHg o con Tx                                                     | ≥ 130/85 mmHg o con Tx                                 |

ITG: intolerancia a la glucosa, GAA: glucosa en ayunas alterada, DM2: Diabetes tipo 2, IC-C: índice cintura-cadera, Tx: Tratamiento, TG: triglicéridos, (H): hombre y (M): mujer, CC: circunferencia de cintura, CC\*: valores específicos de la población europea y norteamericana. Panel III de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP ATPIII), Asociación estadounidense de endocrinólogos clínicos (AACE), Asociación americana del corazón / Instituto nacional del corazón, los pulmones y la sangre (AHA/NHLBI) y Federación internacional de diabetes (FID). Fuente: (36,38,39).



#### *2.1.6.1.Epidemiología*

Se estima que la incidencia del SM ha aumentado de manera paralela a los valores de obesidad y diabetes tipo 2 y se sabe que es tres veces más frecuente que la diabetes; por lo que la Federación Internacional de Diabetes ha calculado que aproximadamente un 25% de la población mundial son afectadas por este síndrome (36,40).

A nivel nacional, derivado de un metaanálisis que incluyeron estudios realizados en personas mayores a 18 años, se observó una prevalencia combinada de 41% y en el 53% de los casos de SM el factor de riesgo más frecuente fue el HDL-C bajo (41).

#### *2.1.7. Resistencia a la insulina*

La insulina es un péptido compuesto por 51 aminoácidos sintetizado y secretado por las células  $\beta$  del páncreas, interviene en diversas vías de señalización involucradas la captación, utilización y almacenamiento de nutrientes celulares, en la elevación de la absorción de glucosa en sangre al promover la conversión a glucógeno en el músculo y a triglicéridos en el tejido adiposo, en la inhibición la gluconeogénesis, la glucogenólisis y la cetogénesis hepática, así mismo este ligando interviene en la activación de la enzima sintasa de óxido nítrico endotelial que inducen a la relajación vascular; en el sistema nervioso central es un neuromodulador y se ha relacionado con el desarrollo neuronal, la regulación del metabolismo de la glucosa, el peso corporal, las conductas de alimentación y algunos procesos cognitivos como la atención, el aprendizaje y la memoria. Cuando existen alteraciones en el receptor de insulina o proteínas efectoras debidas a mutaciones y/o modificaciones postraduccionales se genera un estado de insulinoresistencia.

Esta condición tiene una etiología que se puede clasificar en adquirida, hereditaria y mixta; el primer grupo incluye el exceso de tejido adiposo disfuncional, el envejecimiento, el sedentarismo, los desbalances nutricionales, el consumo de cierto tipo de medicamentos, una ingesta elevada de sodio y dentro de las causas heredadas se incluyen los síndromes de Alstrom, Rabson-Mendenhall y Werner; así mismo se ha demostrado que la inflamación, el estrés del retículo endoplasmático y la disfunción mitocondrial también tienen una influencia importante. La resistencia a la insulina tiene un rol determinante en el desarrollo del SM, el HGNA, la enfermedad cardiovascular y la diabetes tipo 2 (42,43).

#### *2.1.7.1.Epidemiología*

Actualmente no hay estimaciones precisas sobre la epidemiología, no obstante, se ha observado una estrecha relación con las tasas del SM y obesidad, se ha calculado que en el mundo del 15.5 al 46.5 % de personas adultas viven con la condición y respecto a la población occidental se considera que aproximadamente un tercio de los adultos presenta resistencia a la insulina (43–45).

## 2.2. Antecedentes del problema

### 2.2.1. Efecto de sobrepeso y obesidad en el desarrollo de HGNA

A nivel mundial, el 51% de los pacientes con esta afección son obesos, se sabe que el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para el desarrollo del HGNA, sin embargo, se ha planteado que la distribución de la grasa y la funcionalidad del tejido adiposo son la base de alteraciones metabólicas. Existe una hipótesis relacionada con la capacidad de expansión del tejido adiposo; en esta se declara que la capacidad de almacenamiento de lípidos depende de la expansión del tejido adiposo y está limitada por factores individuales; una vez que se alcanza el límite de expansión los lípidos ya no se almacenan en el tejido adiposo por lo que comienzan a almacenarse en tejido ectópico como lo es el músculo y el hígado (46).

Los lípidos se almacenan en los hepatocitos principalmente en forma de triglicéridos por lo que se presenta una esteatosis simple debido a que la amplia disponibilidad de ácidos grasos libres (AGL) circulantes derivados de una lipólisis acelerada y una escasa absorción de los ácidos grasos en el tejido adiposo subcutáneo (47).

Romero-Ibarguengoitia *et al.*, evaluaron a 137 pacientes de 18 a 45 años con una edad media de 30.61 años, los cuales fueron reclutados de enero a octubre de 2012 en la clínica del Hospital general de México, los participantes fueron divididos en tres grupos: G1 IMC <25, G2 IMC > 30 y G3 IMC > 30 con HGNA. En su primera visita se registró presión arterial e IMC y una semana posterior se pidió a los pacientes un ayuno de 8 h para llevar a cabo las pruebas de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) y para la evaluación de glucosa, ALT y AST sanguíneas; la detección de HGNA se realizó mediante ecografías hepáticas. Los investigadores clasificaron a 82 sujetos en el G1 y a 24 y 31 individuos en el G2 y G3, respectivamente y como se observa en la Tabla 2 hubo un mayor porcentaje de mujeres con obesidad e HGNA respecto a la población masculina (48), no obstante, en un estudio realizado con 431 expedientes de pacientes de 20 a 80 años cuya edad media fue de 47.71 años del Hospital San Javier de Guadalajara durante los años 2011 y 2015 se estimó a partir de los datos de somatometría, IMC, perfil hepático (ALT, AST y GGT), perfil lipídico y el ultrasonido abdominal que 31 mujeres y 182 hombres presentaron algún grado de esteatosis hepática (Tabla 2); además se observó que el HGNA estuvo presente en un mayor número de personas con sobrepeso u obesidad (49).

Wu *et al.* realizaron dos estudios transversales independientes en población de 20 a 75 años en Jilin China, en el año 2007 se tuvo una muestra de 3636 participantes de los cuales 1719 eran hombres y en 2013 la muestra fue de 1359, de la cual 602 eran hombres. La recopilación de datos fue mediante un cuestionario estandarizado que incluía cuestiones relacionadas al historial médico y al estilo de vida, se les practicó un examen de salud integral a los pacientes con ayuno de 12 a 14 h, se midió la circunferencia de cintura, la altura de pie, el peso y la presión arterial; por otro lado, se les realizó la ecografía de hígado para detectar la presencia de infiltración de grasa en el hígado y en las muestras sanguíneas se evaluaron enzimas hepáticas, lípidos, glucosa, pruebas del antígeno de superficie para la hepatitis B y del virus de la hepatitis C. Se observó un aumento estadísticamente significativo en la prevalencia de obesidad, sobrepeso e HGNA del año 2007 al 2013 en ambos sexos y en los dos periodos de evaluación la prevalencia de las tres afecciones fue significativamente mayor en los varones (Tabla 2). Los pacientes con HGNA tienen una mayor tendencia a ser obesos y esta condición ha sido considerada como el componente hepático del SM (50).

Tabla 2. Prevalencias estimadas de obesidad, sobrepeso e HGNA en muestras de diversos estudios.

| Sexo    | Año  | (%)       |          |       | Ref.                                       |
|---------|------|-----------|----------|-------|--------------------------------------------|
|         |      | Sobrepeso | Obesidad | HGNA  |                                            |
| Hombres | 2007 | 35.85     | 15.82    | 23.48 | Wu <i>et al.</i> , 2017                    |
|         | 2013 | 41.80     | 19.41*   | 44.31 |                                            |
|         | 2012 | -         | 6.57     |       | Romero-Ibarguengoitia <i>et al.</i> , 2018 |
|         | 2015 | -         | -        | 42.23 | Briseño-Bass <i>et al.</i> , 2019          |
|         | 2007 | 31.11     | 13.18    | 17.56 | Wu <i>et al.</i> , 2017                    |
| Mujeres | 2013 | 37.54     | 18.77*   | 43.06 |                                            |
|         | 2012 | -         | 16.06    |       | Romero-Ibarguengoitia <i>et al.</i> , 2018 |
|         | 2015 | -         | -        | 7.19  | Briseño-Bass <i>et al.</i> , 2019          |

p <0.01:2007 vs 2013, hombres vs mujeres en 2007 y hombres vs mujeres en 2013. p\*<0.05: hombres vs mujeres en 2013. Fuente: (48–50).

Por otro lado, Van den Berg *et al.* realizaron un estudio transversal entre 2006 y 2013 con una cohorte de 37,496 personas mayores de 18 años (mediana 44 años) en los Países Bajos. La recolección de datos fue a través de un cuestionario, se hizo la medición de antropometría, presión arterial y en las muestras sanguíneas se evaluaron algunos marcadores bioquímicos y enzimas hepáticas. Se utilizó el algoritmo del índice de hígado graso (FLI) para determinar el HGNA considerando que el valor óptimo de corte es 60. Se estimó que en el 22% de los participantes (8,259) el valor del FLI ( $\geq 60$ ) indicó sospecha de HGNA y la edad promedio para estas personas fue de 47 años mientras que la mediana del IMC fue 30.8 kg/m<sup>2</sup> y la prevalencia estimada de obesidad fue de 60.2% mientras que el grupo sin HGNA el valor fue de 3.9%, también se observaron valores de las enzimas ALT, AST y GGT significativamente más altos que en las personas con FLI menor a 60 ( $P < 0.001$ ). Se estimó una prevalencia de HGNA en hombres de 32.7% y en mujeres de 15.7% (51).

Pang *et al.* realizaron un metaanálisis y observaron que existe una asociación independiente entre la obesidad central y general con un riesgo mayor de HGNA. Determinaron que el aumento por unidad de la circunferencia de cintura y el IMC eleva respectivamente 0.07 y 0.25 veces el riesgo de desarrollar HGNA y se observó un aumento de la tasa de incidencia de HGNA en 1.34, 3.06 y 1.85 veces en los individuos con valores más altos de circunferencia de cintura, de relación cintura-cadera y de IMC, respectivamente. Los autores sugieren que la obesidad central o abdominal representa un riesgo mayor que la obesidad general para la enfermedad hepática. En el metaanálisis incluyeron estudios realizados en Europa, Estados Unidos y Asia, con un total de 12065 casos (9135 hombres y 2930 mujeres) y 33692 controles (15983 hombres y 15709 mujeres), la media de edad osciló entre los 35.5 y los 71.9 años y en todos los casos la evaluación de HGNA se hizo mediante tomografía computarizada o ecografía (52).

Chang *et al.* estudiaron a una cohorte surcoreana de 77,425 pacientes mayores de 18 años (30,502 hombres y 46,923 mujeres) libres de HGNA u alguna otra anomalía metabólica al inicio del estudio y realizaron un seguimiento durante un promedio de 4.5 años, se les practicaron análisis de laboratorio y ultrasonido abdominal. La edad e IMC inicial promedio de los participantes fue de 35.7 años y 21.5 kg/m<sup>2</sup>. Se identificaron 10,340 casos de HGNA durante 348,193.5 personas-año de seguimiento (tasa de incidencia, 29.7 por 1000 personas-años). Las razones de riesgo para HGNA entre participantes con sobrepeso y obesidad fueron

de 2.15 (IC del 95%; 2.06-2.26) y 3.55 (IC del 95%; 3.37-3.74), respectivamente. Los resultados sugieren que la obesidad metabólicamente saludable representa una condición de riesgo, pues el fenotipo obeso per se está asociado al riesgo de desarrollar el HGNA (53).

#### 2.2.2. *Efecto de dislipidemia en el desarrollo de HGNA*

Una excesiva acumulación de triglicéridos en el hígado genera un estado de esteatosis, esto puede estar relacionado a una desregulación entre la síntesis y catabolismo de los triglicéridos, la importación en exceso de AGL del tejido adiposo y una exportación deficiente de estos desde el hígado derivada de la producción y secreción reducida de VLDL o una alteración de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos libres. Por otro lado, se sabe que la fructosa induce a la lipogénesis de *novo* en el hígado e influye en la disminución del aclaramiento de triglicéridos y VLDL. Además, el metabolismo alterado del colesterol influye en el desarrollo del HGNA pues el colesterol libre acumulado en el órgano produce una activación de vías de señalización en las células de Kupffer, las células estrelladas y los hepatocitos induciendo la inflamación, fibrogenesis, disfunción mitocondrial por especies reactivas de oxígeno, lipotoxicidad y apoptosis (54,55).

En un estudio transversal retrospectivo multicéntrico realizado de 2012 a 2017 en siete centros de atención de tercer nivel en distintos estados de México con 215 pacientes mayores de 20 años (media 51.9) con un diagnóstico de EHNA comprobado por biopsia, se encontró que el 83% de la muestra estudiada presentó fibrosis no significativa, el 7% y 10% tuvo fibrosis en estadio F-3 y F-4, respectivamente y cinco pacientes fueron diagnosticados con carcinoma hepatocelular. La media del colesterol fue de 185 mg/dL (DE 51.3) y la de los triglicéridos fue de 162.5 mg/dL (DE 61.2) y mediante un análisis de regresión logística multivariante se demostró que la hipertrigliceridemia (OR 2.55; IC del 95%, 1.20-5.39,  $p<0.015$ ) y el colesterol alto (OR 2.56; IC del 95%, 1.04-6.31,  $p<0.041$ ) aumentaron significativamente el riesgo de fibrosis hepática avanzada mientras que en el desarrollo de la cirrosis la hipertrigliceridemia (OR 4.96; IC del 95%, 1.69-14.48,  $p<0.003$ ) representó el mayor factor de riesgo. Con base a los resultados los autores sugieren que la dislipidemia tiene un papel importante en el desarrollo de estadios progresivos del HGNA (56).

Por otro lado, en un estudio realizado entre 2013 y 2016 en Viena en el que se evaluó la prevalencia de la dislipidemia definida como una concentración mayor de colesterol total

>200 mg/dL, LDL >130 mg/dL o triglicéridos >200 mg/dL en pacientes mayores de 18 años diagnosticados con diversas enfermedades hepáticas crónicas, los 2708 pacientes un total de 532 fueron diagnosticados con HGNA mediante elastografía transitoria, la mediana de la edad fue mayor a 50 años, de estos el 82.1% no tenían un estado avanzado de la enfermedad y la prevalencia de dislipidemia fue mayor en este grupo (Tabla 3) (57).

Tabla 3. *Porcentaje de pacientes con valores elevados de cada criterio relacionado con la dislipidemia en una muestra de la población de Viena entre 2013 y 2016.*

|                  | Sin estado avanzado | Con estado avanzado |
|------------------|---------------------|---------------------|
| Colesterol total | 46.8 %              | 24.1%               |
| LDL              | 34.7%               | 18.6%               |
| Triglicéridos    | 18%                 | 17.7%               |

Fuente: (57).

Un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos evaluó los datos recabados en la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición III de 2566 pacientes de 20 a 74 años (edad media 47.8) diagnosticados con HGNA mediante ultrasonido hepatobiliar entre 2009 y 2010, la prevalencia de hiperlipidemia para esta muestra fue de 28.1% (55).

No obstante, también se ha propuesto que el HGNA puede causar dislipidemia debido a la elevación de secreción de lípidos al torrente sanguíneo, el incremento de lipogénesis de *novo*, presencia de procesos inflamatorios y alteraciones en los mecanismos profibrogénicos. Se sabe que estas comorbilidades elevan el riesgo de padecer una enfermedad cardíaca (58,59).

### 2.2.3. *Efecto de la resistencia a la insulina en el desarrollo de HGNA*

La resistencia a la insulina en el tejido adiposo subcutáneo induce a la lipogénesis hepática de *novo* y favorece la lipólisis; derivado de este proceso se presenta un mayor flujo de AGL hacia el hígado y se sabe que una alta concentración de estos, estimula la acumulación de las ceramidas que son un tipo de derivados lipídicos que al igual que la resistencia a la insulina *per se* participan en la activación y liberación de adipocinas proinflamatorias como lo son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y las interleucinas 6 (IL-6) y 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), esto da lugar a un mayor estado de resistencia a la insulina y

lipotoxicidad. Por otro lado, las altas concentraciones de insulina en sangre y la acumulación de colesterol, regulan al alza a la proteína 2 de unión al elemento regulador del estero (SREBP-2), este hecho favorece el aumento de la síntesis de colesterol y una disminución de  $\beta$ -oxidación en la mitocondria; dichos eventos promueven la acumulación de colesterol y AGL en el hígado.

La lipotoxicidad, disfunción mitocondrial y estrés en el retículo endoplasmático generados por la presencia de triglicéridos y metabolitos tóxicos influyen en el daño en hepatocitos y favorecen la apoptosis y fibrosis celular (46,56,60).

En el estudio realizado con datos de 90 sujetos italianos con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica y biopsia hepática, se hicieron tres grupos dependiendo de la ausencia o presencia de HGNA, el grupo A con 21 personas (no HGNA), grupo B con 47 personas (esteatosis simple) y el grupo C con 22 personas (EHNA). La media del IMC fue de  $43.2 \text{ kg/m}^2$  y la prevalencia de HGNA fue del 77%. Los valores de enzimas hepáticas séricas (ALT y g-GT) fueron significativamente más altos en el grupo B y C en comparación con el grupo A ( $p < 0.01$ ), se observaron concentraciones significativamente más bajas de HDL en los pacientes del grupo C ( $43.68 \pm 7.56 \text{ mg/dL}$ ) en comparación con el grupo B ( $51.17 \pm 12.24 \text{ mg/dL}$ ) ( $p = 0.02$ ), respecto a los valores de triglicéridos, estos eran significativamente más altos ( $p = 0.01$ ) en el grupo B y C en comparación con el grupo A,  $142.05 \pm 59.40$ ,  $153.10 \pm 44.11$  y  $108 \pm 49.65 \text{ mg/dL}$  respectivamente. El valor del HOMA fue marginalmente más elevado en los grupos B ( $4.5 \pm 3.3$ ) y C ( $4.8 \pm 2.8$ ) al compararlo con el grupo A ( $3.03 \pm 2.64$ ) ( $p = 0.05$ ), no obstante, el índice de sensibilidad insulínica de glucosa oral (OGIS) el cual representa una medida de la sensibilidad a la insulina en todo el cuerpo fue significativamente menor ( $p = 0.001$ ) en el grupo B y C en comparación con el grupo A,  $360.6 \pm 63.3$ ,  $337.9 \pm 62$  y  $422.09 \pm 44.3 \text{ mL/min} \cdot \text{m}^2$  respectivamente. Con base en los resultados se sugiere que los sujetos con obesidad mórbida tienen un deterioro en la sensibilidad a la insulina durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT), estos eventos favorecen el aumento del grado de daño o fibrosis hepática y los niveles altos de insulina promueven la esteatosis hepática. HOMA y OGIS tuvieron una asociación con la esteatosis ( $r = 0.31$  y  $0.34$ , respectivamente,  $p < 0.01$ ) y solo el primer índice se correlaciono



con el grado de fibrosis ( $r=0.41$ ,  $p<0.02$ ), sin embargo, no hubo correlación con la inflamación hepática (61).

Por otro lado, un estudio realizado con 300 pacientes de 30 a 70 años con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en Jining China entre 2015 y 2017, se agruparon dependiendo de la concurrencia de HGNA, el grupo A con 80 personas (no HGNA) y el grupo B con 220 personas (HGNA); este último grupo se subdividió en B1 con 84 casos (HGNA leve), B2 con 75 casos (HGNA moderado) y B3 con 61 casos (HGNA grave) con base a los hallazgos ecográficos. Los valores de LDL-c ( $p<0.01$ ), triglicéridos, colesterol total, IMC y ALT ( $p<0.05$ ) fueron significativamente más altos en los pacientes del grupo B que en los del grupo A. El valor calculado para HOMA para el grupo A fue de  $4.80\pm1.86$  y fue significativamente menor que el del grupo B ( $8.72\pm3.03$ ) ( $p<0.01$ ).

Respecto a los resultados de los subgrupos, se observó una diferencia significativa del HOMA entre los pacientes de los tres grupos (Tabla 4).

Tabla 4. *Comparación de la resistencia a la insulina entre los subgrupos de pacientes de Jining China (2015-2017) con HGNA.*

| Grupo | B1            | B2              | B3                   |
|-------|---------------|-----------------|----------------------|
| HOMA  | $5.75\pm2.84$ | $8.77\pm3.11^a$ | $12.30\pm3.15^{b,c}$ |

<sup>a</sup> $p<0.05$ , <sup>b</sup> $p<0.01$ , comparación con grupo B1; <sup>c</sup> $p<0.01$ , comparación con grupo B2

Fuente:(62).

Con base a los resultados de la regresión logística binaria, se determinó que hay 3.06 veces más posibilidades de desarrollar HGNA si se tiene una condición de resistencia a la insulina independientemente de la diabetes mellitus tipo 2 (62).

#### 2.2.4. *Efecto de síndrome metabólico en el desarrollo de HGNA*

Existe una estrecha relación entre el SM y el HGNA, se sabe que comparten una gran cantidad de mecanismos patológicos y en el desarrollo de ambas condiciones se involucran procesos inflamatorios del tejido adiposo. Es muy frecuente que en un paciente con HGNA coexista el SM y viceversa, esta correspondencia se ve reflejada en los valores de prevalencia global, ya que para ambos padecimientos es del 25%. Por otro lado, se sabe que los componentes del SM tienen influencia en el grado de esteatosis en el hígado y en este órgano se sintetizan la glucosa y VLDL que son componentes clave en el desarrollo del SM.

En pacientes con una o ambas condiciones se presenta una serie de eventos vinculados en primer lugar hay una alteración de la capacidad de la insulina para inhibir la síntesis de glucosa, esto da lugar a una hiperglucemia leve por lo cual hay una estimulación de la secreción de insulina que induce a una hiperinsulinemia. Tanto la hiperglucemia e hiperinsulinemia en ayunas se derivan de la resistencia a la insulina en el hígado y están estrechamente vinculadas con la esteatosis hepática debido a que la síntesis de VLDL ricas en triglicéridos se eleva por la capacidad limitada de la insulina para suprimir la lipólisis del tejido adiposo y la síntesis de VLDL hepática (63,64).

En un estudio realizado con 2394 pacientes chinos de los cuales 437 tuvieron HGNA y una edad promedio de  $48.03 \pm 13.65$  años, se diagnosticó el SM con base a los criterios de la FID y del ATP III (2001), se observó que la prevalencia del síndrome en pacientes con la enfermedad hepática fue del 36.84% (FID) y del 26.09% (ATP III), estos valores fueron mayores a la determinada para los individuos sin HGNA (5.37 y 4.55%, respectivamente) (65). Por otro lado, derivado de un metaanálisis en el cual se incluyeron 8 estudios, se analizaron los datos de 81,411 pacientes que tuvieron un seguimiento de 3 a 11 años (media de 4.5 años), la evaluación del riesgo relativo (RR) se hizo según los criterios de diagnóstico para HGNA, ALT tuvo un  $RR=1.80$  (IC del 95%, 1.72-1.89), para GGT se calculó un valor de RR de 1.98 (IC del 95%, 1.89-2.07) y para la ecografía el RR fue de 3.22 (IC del 95%, 3.05-3.41), con base a los resultados se sugiere que la presencia del HGNA representa un factor de riesgo para el desarrollo de SM (66).

### *2.3.Planteamiento del problema*

El HGNA se caracteriza por una acumulación igual o mayor al 5% de lípidos en los hepatocitos, la etiología de la esteatosis no debe estar relacionada con un consumo elevado de alcohol, drogas u otras causas secundarias. Se ha considerado a la obesidad (central), la hipertensión, dislipidemia, diabetes tipo 2 y el SM como factores de riesgo para el desarrollo de HGNA y se sabe que la progresión de esta afección incluye a la EHNA, procesos inflamatorios, fibrosis, cirrosis, insuficiencia hepática o cáncer de hígado.

El HGNA ha sido considerada como la enfermedad hepática más común y se estima que aproximadamente el 25% de la población adulta vive con esta condición y las proyecciones indican que para el 2030 la prevalencia será de 28.4% (13,14,67).

A nivel nacional no se cuenta con información epidemiológica precisa, sin embargo, se ha observado que el HGNA está presente hasta en un 25 y 50% de la población con obesidad y diabetes tipo 2 respectivamente (19) y de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT-2018) la prevalencia nacional de sobrepeso y obesidad en la población mayor de 20 años es del 75.2%, respecto a los datos estimados para el estado de Hidalgo, se observó que más personas viven con sobrepeso (40%) que obesidad (31.2%) y estos valores fueron más elevados en las localidades urbanas (44.7% y 32% respectivamente) en comparación con las personas de localidades rurales (33.9% y 30.1% respectivamente) (30).

Dado el progresivo incremento de obesidad, prediabetes, diabetes, SM en la población mundial y en México, que son comorbilidades que influyen en el desarrollo de HGNA y que en etapas avanzadas el tratamiento más adecuado es el trasplante de hígado, es muy importante identificar los pacientes con factores de riesgo, implementar medidas de prevención y efectuar un diagnóstico oportuno.

### III. JUSTIFICACIÓN

El HGNA representa una carga de salud importante entre los adolescentes y adultos jóvenes, pues ha aumentado de manera sustancial en los últimos años. El desarrollo de esta condición está influenciado por el estilo de vida, factores genéticos, el sexo, la etnia y la presencia de otras enfermedades coexistentes. Se ha observado una estrecha relación entre las altas tasas de obesidad y SM con los valores estimados para HGNA (68).

México es el tercer país en el mundo con un mayor número de personas con sobrepeso y obesidad y de acuerdo con los resultados de la ENSANUT 2018 a nivel nacional el 39.1% de la población  $\geq 20$  años tiene sobrepeso y el 36.1% obesidad, en el estado del Hidalgo 40% y 31.2% respectivamente y se observó que esta tendencia se presenta con una mayor proporción en personas de localidades urbanas. Por otro lado, se ha estimado que el SM en este país tiene una prevalencia combinada de 41%.

Contar con herramientas viables y no invasivas para el diagnóstico de HGNA es importante para evitar los estadios progresivos de la enfermedad como la cirrosis o cáncer de hígado, casos en los que el trasplante del órgano es la única opción de tratamiento.

La realización de esta investigación fue factible debido al progresivo incremento del HGNA/EHNA, como nueva enfermedad del hígado en niños y adultos, es de vital importancia protocolizar a la población para identificar a pacientes con alto riesgo, para su diagnóstico y tratamiento oportuno para evitar a mediano plazo un problema de Salud Pública.

#### **IV. HIPÓTESIS**

La presencia de resistencia a la insulina y síndrome metabólico están asociadas en el desarrollo de HGNA en una población de adultos jóvenes.

#### **V. OBJETIVOS**

##### *5.1.Objetivo general*

Analizar la asociación entre la presencia de HGNA con las condiciones de resistencia a la insulina y síndrome metabólico en adultos jóvenes.

##### *5.2.Objetivos específicos*

- 1) Evaluar la prevalencia de HGNA en población mexicana.
- 2) Determinar las prevalencias de resistencia a la insulina y síndrome metabólico para conocer si existe una relación entre estos padecimientos con el desarrollo de HGNA.
- 3) Analizar las prevalencias de resistencia a la insulina y síndrome metabólico en los individuos con HGNA para determinar la relación de estas comorbilidades con el grado de severidad de la enfermedad hepática.

## **VI. MATERIALES Y MÉTODOS**

### *6.1. Contexto de la investigación*

Esta investigación se realizó en el periodo de 2015-2017 en sujetos de la licenciatura de Medicina del Área Académica de Medicina perteneciente al Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

### *6.2. Tipo y diseño de estudio*

Se llevó a cabo un estudio transversal correlacional y comparativo, las mediciones de las diferentes variables se realizaron en un momento específico y se evaluaron para conocer la correlación entre la presencia de RI y SM con el desarrollo de HGNA, finalmente se hizo la comparación de la prevalencia de sujetos con HGNA entre los grupos con presencia de las comorbilidades y el grupo control.

La población de estudio clasificó en dos grupos de estudio (con y sin HGNA) en los cuales se determinó el sobrepeso, obesidad y dislipidemia para poder realizar el diagnóstico de SM, además también se evaluó la condición de RI, posterior a esto el grupo de personas con HGNA se subclasifican en dos dependiendo de la severidad de la enfermedad (HGNA leve y HGNA moderado y severo) y se determinaron las mismas variables que en los grupos principales.

### *6.3. Selección de la población, criterios de inclusión y exclusión*

Criterios de inclusión:

- Adultos jóvenes mayores de 18 años.

Criterios de exclusión:

- Consumo de alcohol superior a 30 g/día y 20 g/día en varones y mujeres respectivamente.
- Enfermedades hepáticas u otras que puedan influir en el desarrollo de esteatosis.

Criterios de eliminación:

- Sujetos de estudio que no completen el consentimiento informado adecuadamente.

#### 6.4. Tamaño de muestra y muestreo

Se determinó un tamaño de muestra de 171 sujetos y se realizó un muestreo aleatorizado

#### 6.5. Diagrama de diseño experimental

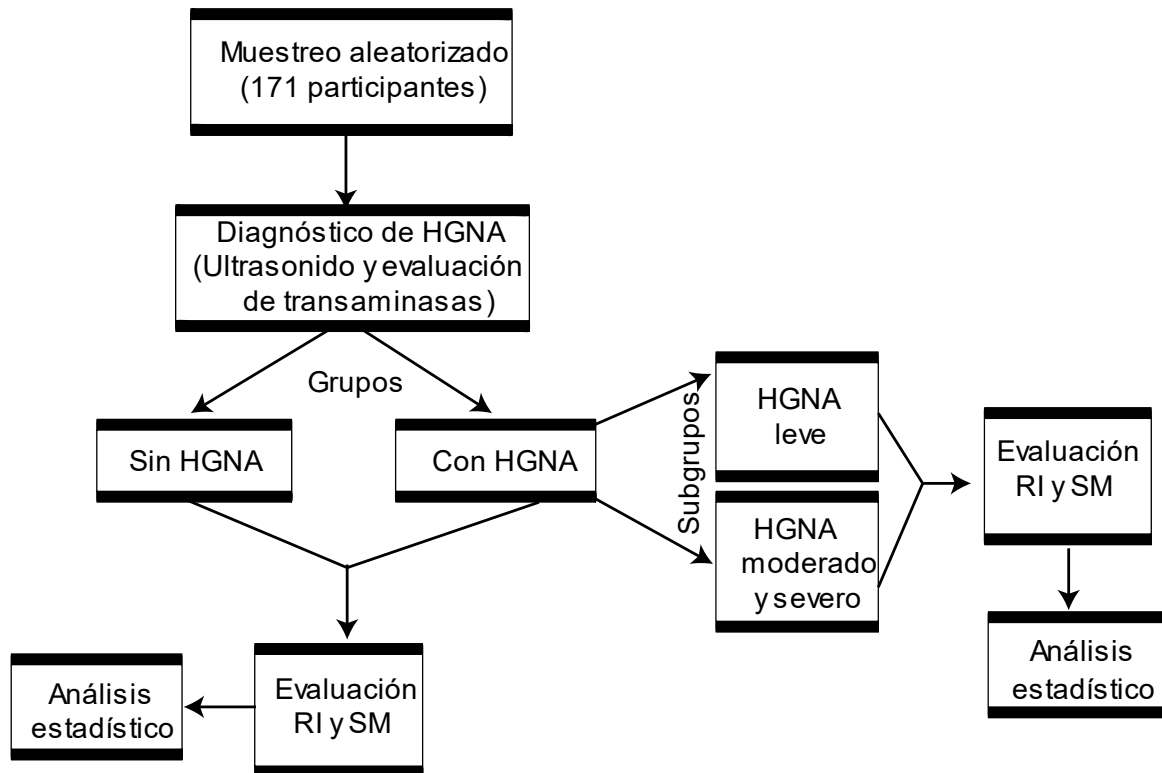


Figura 1. Diagrama del diseño experimental.

#### 6.6. Definición de variables

Para efectos de este estudio se tomó como variable independiente a el HGNA y el sobrepeso, obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina y SM como variables dependientes.

#### 6.7. Métodos

##### 6.7.1. Identificación de sobrepeso y obesidad

**Principio:** La identificación de estas condiciones se hace a partir de las medidas de peso, talla, circunferencia de cintura, estimación de la relación cintura/cadera y la

determinación del índice de masa corporal. Los valores obtenidos son cotejados con los criterios de la OMS para determinar la categoría (30).

**Procedimiento:** Las mediciones antropométricas se realizaron por personal capacitado, para la talla se utilizó un estadiómetro y se pidió a los participantes que se colocaran de pie sobre la base, con una postura erguida y los brazos a los costados. El IMC fue calculado mediante la división del peso (kilogramos) entre el cuadrado de la talla ( $m^2$ ). Para la identificación de obesidad abdominal se midió la circunferencia de cintura y se utilizaron los criterios de la Federación Internacional de Diabetes donde el punto de corte es un valor  $\geq 94$  cm en hombres y  $\geq 80$  cm en mujeres.

Para la relación cintura cadera se midió el perímetro de la cintura a la altura de la última costilla, y el perímetro máximo de la cadera a nivel de glúteos; se tomó en consideración los puntos de corte propuestos por la OMS para evaluar riesgo potencial de una enfermedad cardiometabólica (69): Hombres:  $> 0.90$  cm y Mujeres:  $> 0.85$  cm.

#### 6.7.2. Diagnóstico de Dislipidemia

**Principio:** El diagnóstico se hace mediante la medición de la concentración de los lípidos en sangre y un cotejo de los valores obtenidos con los criterios considerados como normales (colesterol total  $< 200$  mg/dL, colesterol-LDL  $\leq 100$  mg/dL, colesterol-HDL en mujeres  $\geq 50$  mg/dL y en hombres  $\geq 40$  mg/dL y Triglicéridos  $\leq 150$  mg/dL) (70).

**Procedimiento:** La toma de muestra sanguínea fue realizada por personal calificado y se envió al laboratorio para el análisis del perfil lipídico.

#### 6.7.3. Diagnóstico de resistencia a la insulina

**Principio:** La evaluación de la resistencia a la insulina se puede hacer mediante el modelo homeostático (HOMA), es un modelo matemático que evalúa la interacción de la glucosa e insulina plasmática en ayunas, pues se sabe que la concentración de insulina está determinada por la concentración de glucosa (71).

**Procedimiento:** Se realizó la medición de glucemia venosa en ayunas y la concentración de insulina fue evaluada en una muestra sanguínea tomada por personal capacitado y se envió al laboratorio para su análisis.



Para la estimación del HOMA se utilizó la siguiente fórmula: [Insulina en ayunas ( $\mu\text{U/mL}$ ) X glicemia en ayunas ( $\text{mg/dL}$ )]/22.5 y se consideró un valor de  $\text{HOMA} < 3$  como rango normal y un valor de  $\text{HOMA} \geq 3$  como una condición de resistencia a la insulina (71).

#### 6.7.4. Diagnóstico de SM

**Principio:** La definición de esta condición se realiza con base a los distintos criterios de diagnóstico propuestos por diversas organizaciones de salud pública, los cuales están relacionados con la presencia de ciertas anomalías metabólicas entre las que se encuentran la hiperglucemia, niveles elevados de triglicéridos, presión arterial elevada, niveles de HDL-C bajos y la obesidad principalmente la adiposidad abdominal o central (38).

**Procedimiento:** Para poder determinar la presencia de SM en los participantes del estudio se consideraron los criterios propuestos por la FID 2006 y el ATP III 2005 (Tabla 1) y se compararon con los resultados de los análisis clínicos de las muestras sanguíneas, las medidas antropométricas y el valor de presión arterial (36,38,72).

#### 6.7.5. Diagnóstico de HGNA

Se descartó a los participantes con antecedente de enfermedad hepática con otra etiología, como hepatitis viral, enfermedad autoinmune, consumo de drogas o alcohol y enfermedad hepática colestásica y se realizaron análisis para conocer las concentraciones de transaminasas hepáticas, así como ecografía abdominal para la realización del diagnóstico.

##### 6.7.5.1. Transaminasas hepáticas

**Principio:** La elevación de 1.5 a 4 veces de las concentraciones sanguíneas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl transferasa (GGT) se pueden relacionar con un diagnóstico inicial, sin embargo, no son marcadores tan confiables y precisos. ALT y AST se encuentran mayoritariamente en el citosol de las células hepáticas y sus concentraciones en suero son elevadas cuando se presenta algún tipo de lesión en los hepatocitos o la apoptosis. Por otro lado, se ha propuesto que la acumulación de grasa hepática está relacionada con la síntesis de GGT y los niveles elevados de esta enzima inducen al daño mitocondrial y la generación de radicales libres con lo que se favorece un estado de estrés oxidativo y procesos proinflamatorios (19,23,73–75).

**Procedimiento:** Para la evaluación de las enzimas hepáticas ALT, AST y GGT, la muestra sanguínea fue tomada por personal calificado y se envió al laboratorio para el análisis. Se consideraron los siguientes valores como rangos de concentraciones normales: ALT de 7 a 55 U/L, AST de 8 a 48 U/L y GGT de 9 a 48 U/L.

#### 6.7.5.2. Ultrasonido

**Principio:** El ultrasonido es una técnica no invasiva en la que se producen imágenes dentro del cuerpo. Las sondas de ultrasonido o transductores generan ondas sonoras con una frecuencia superior a 20 kilohertzios y también detectan los ecos reflejados por el ultrasonido; una vez que los ecos llegan al transductor se producen señales eléctricas y estas son enviadas al escáner. El escáner utiliza la velocidad del sonido y el tiempo que toma en retornar cada eco para determinar la distancia entre el transductor y el límite de los tejidos. Las imágenes bidimensionales de tejidos y órganos son generadas a partir de las distancias calculadas (76).

**Procedimiento:** Se trabajó con la metodología descrita por Shannon *et al.* (77) y la clasificación internacional de HGNA para ultrasonido. Se efectuaron 6 cortes del ultrasonido: 1) del lóbulo hepático izquierdo, 2) de la vesícula, 3) de la bifurcación portal, 4) de las venas hepáticas, 5) del lóbulo hepático derecho y riñón y 6) del bazo. Los ultrasonidos se revisaron por dos médicos radiólogos de manera independiente. Se evaluó la infiltración de grasa hepática con el aumento de refringencia con respecto al riñón y se establecieron tres niveles: leve, moderada o severa. Se clasificaron en 3 grados según la severidad ecográfica y se utilizó una escala de medición para mejorar la objetividad de la evaluación del HGNA: sus características, puntaje y definición (Tabla 5).

#### 6.8. Análisis estadístico

Se realizaron pruebas de Chi cuadrada, t de student y prueba exacta de Fisher para conocer las diferencias de medidas antropométricas, marcadores bioquímicos, así como la presencia de sobrepeso, obesidad, dislipidemia, RI y SM entre los grupos sin HGNA y con HGNA. Por otro lado, la evaluación de las diferencias de medidas antropométricas, marcadores bioquímicos, presencia de sobrepeso, obesidad, dislipidemia, RI y SM entre los subgrupos de HGNA dependientes de la severidad de la enfermedad se hizo mediante prueba

exacta de Fisher y ANOVA. El análisis de datos se realizó con el software Stata 14, en todas las pruebas los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

Tabla 5. Grados de evaluación ultrasonográfica.

| Infiltración de Grasa difusa hepática                                                                                                                                                       | Ecotextura                                                                                                                                    | Penetración del eco y visibilidad del diafragma                                                                                            | Estructuras vasculares hepáticas                                                                                                                        | Criterios ecográficos evaluados                                                | HGNA                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 hígado normal: (0 puntos)                                                                                                                                                                 | 0 normal: la ecogenicidad del parénquima hepático es homogénea y no hay diferencia de contraste entre el parénquima hepático y el renal       | 0 normal: el parénquima hepático se distingue claramente de la superficie del diafragma. El contorno del diafragma se visualiza claramente | 0 normal: la pared de las estructuras vasculares y su lumen se visualizan claramente                                                                    | 1: elevación de la ecogenicidad respecto al riñón                              | 0: normal, sin ecorrefrigencia hepática                                                                                                                              |
| 1 infiltrado leve: (1 a 3 puntos), se observa un aumento de la ecogenicidad y hepatomegalia                                                                                                 | 1 infiltrado graso leve: ligero aumento de ecogenicidad del hígado                                                                            | 1 infiltrado graso leve: hay una ligera disminución en la visualización del diafragma                                                      | 1 infiltrado graso leve: hay una ligera disminución de la definición de las paredes de las estructuras venosas portales periféricos                     | 2: áreas no comprometidas; zonas específicas del hígado sin infiltración grasa | 1o leve: cambios mínimos de la ecorrefrigencia con normal visualización del diafragma y de los bordes de la porta                                                    |
| 2 infiltrado moderado: (4 a 6 puntos), se observa un aumento de la ecogenicidad, hepatomegalia y hay una atenuación del sonido                                                              | 2 infiltrado graso moderado: intermedio entre el puntaje 1 y 3                                                                                | 2 infiltrado graso moderado: el contorno del diafragma se visualiza parcialmente                                                           | 2 infiltrado graso moderado: intermedio entre el puntaje 1 y 3                                                                                          | 3: visualización de la pared de vasos portales y diafragma                     | 2 o moderada: con cambios moderados de la ecorrefrigencia y mínima alteración de la visualización del diafragma y de los bordes de la porta                          |
| 3 infiltrado severo: (7 a 9 puntos), hay un aumento de la ecogenicidad y hepatomegalia, se presenta una atenuación del sonido y no se visualizan la pared de los vasos portales y diafragma | 3 infiltrado graso severo: hay una diferencia importante entre la ecogenicidad del parénquima hepático y la ecogenicidad del parénquima renal | 3 infiltrado graso severo: el contorno del diafragma no se visualiza                                                                       | 3 infiltrado graso severo: sólo es posible observar las paredes de la porta central, no se observan las paredes de las estructuras portales periféricos | 4: atenuación del sonido<br>5: hepatomegalia                                   | 3 o severa: con hiperrefringencia, pérdida de visualización del diafragma y bordes de la porta, con difícil identificación del segmento posterior del lóbulo derecho |

## VII. RESULTADOS

### 7.1.Descripción de la población de estudio

El presente estudio, tuvo una muestra total de 171 sujetos (63.74% mujeres y 36.26% hombres), con una edad promedio de  $21.2 \pm 1.6$  años y una media de  $10.1 \pm 8.4$  años de residencia (Tabla 6).

Tabla 6. Descripción de la población de estudios diferenciados por sexo.

| Variable           | N=171          | Mujer (n=109)  | Hombre (n=62)  | p |
|--------------------|----------------|----------------|----------------|---|
| Edad (años)        | $21.2 \pm 1.6$ | $21.1 \pm 1.4$ | $21.5 \pm 1.9$ | - |
| Años de residencia | $10.1 \pm 8.4$ | $10.2 \pm 8.7$ | $10.0 \pm 8.0$ | - |

### 7.2.Determinación del sobrepeso y obesidad

Los valores de las medidas antropométricas (Tabla 7) fueron significativamente más altos en las personas con HGNA respecto a los sujetos sin esta condición ( $p < 0.001$ ), los individuos con HGNA tuvieron una obesidad de grado I de acuerdo con el promedio del IMC, y fue considerada como obesidad abdominal de acuerdo con los valores de la circunferencia de cintura que son mayores al punto de corte, mientras que el índice de cintura/cadera se mantuvo en un rango normal de acuerdo con la OMS.

Las personas sin HGNA se encontraron con un promedio de IMC muy cercano al sobrepeso ( $24.3 \pm 2.9$ ), la media del perímetro de cintura estuvo por debajo de los puntos de corte para ser considerado como obesidad abdominal y el índice de cintura/cadera estuvo entre los parámetros del rango normal.

Se observó una incidencia significativamente mayor de obesidad en las personas con HGNA en comparación con los individuos sin la enfermedad (63.16 y 2.36%, respectivamente;  $p < 0.001$ ).

De acuerdo con otros autores se demostró que los valores de algunas variables como el peso, IMC e Índice de cintura/cadera son significativamente mayores en el grupo de personas con HGNA (Tabla 7).

Tabla 7. Medidas antropométricas de los sujetos de estudio.

| Parámetros                | Sin HGNA     | Con HGNA      | p                           | Ref.                                       |
|---------------------------|--------------|---------------|-----------------------------|--------------------------------------------|
| Peso (kg)                 | 63.5 ± 9.9   | 84.8 ± 13.1   | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> | <b>**</b>                                  |
|                           | 69.1 ± 12    | 82.2 ± 14.6   | <b>0.000</b>                | Chinchilla <i>et al.</i> , 2018            |
|                           | 58.04 ± 9.74 | 70.89 ± 10.38 | < <b>0.001</b>              | Chen <i>et al.</i> , 2011                  |
| IMC                       | 24.3 ± 2.9   | 31.3 ± 4.3    | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> | <b>**</b>                                  |
|                           | 24.4 ± 3.5   | 28.3 ± 4.3    | <b>0.000</b>                | Chinchilla <i>et al.</i> , 2018            |
|                           | 32.9         | 36.2          | < <b>0.001</b>              | Romero-Ibarguengoitia <i>et al.</i> , 2018 |
|                           | 22.8 ± 2.7   | 28.1 ± 3.5    | < <b>0.001</b>              | Cheng <i>et al.</i> , 2013                 |
|                           | 20.41 ± 0.31 | 30.05 ± 0.51  | < <b>0.001</b>              | Salgado <i>et al.</i> , 2010               |
|                           | 21.80 ± 2.72 | 25.99 ± 2.67  | < <b>0.001</b>              | Chen <i>et al.</i> , 2011                  |
| Cintura (cm)              | 80.5 ± 7.5   | 98.0 ± 9.8    | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> | <b>**</b>                                  |
|                           | 75.14 ± 8.34 | 87.82 ± 7.23  | < <b>0.001</b>              | Chen <i>et al.</i> , 2011                  |
| Cadera (cm)               | 98.4 ± 6.6   | 110.5 ± 10.7  | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> | <b>**</b>                                  |
|                           | 91.66 ± 5.44 | 97.77 ± 5.00  | < <b>0.001</b>              | Chen <i>et al.</i> , 2011                  |
| Índice cintura/cadera     | 0.81 ± 0.06  | 0.88 ± 0.06   | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> | <b>**</b>                                  |
|                           | 0.9          | 0.93          | 0.58                        | Chinchilla <i>et al.</i> , 2018            |
|                           | 0.82 ± 0.07  | 0.92 ± 0.06   | < <b>0.05</b>               | Cheng <i>et al.</i> , 2013                 |
| Circunferencia de abdomen | 80.7 ± 7.7   | 97.9 ± 9.9    | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> | <b>**</b>                                  |
| Obesidad (%)              | 2.63         | 63.16         | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> | <b>**</b>                                  |

Los valores representan la media ± DE, a excepción del porcentaje de obesidad. Los datos se evaluaron mediante <sup>b</sup>t de student, p<0.05 indica diferencias estadísticamente significativas. **\*\***Resultados del estudio del grupo de investigación del M en C. Chávez Pagola analizados en este trabajo (n Sin HGNA=114 y n Con HGNA=57). Fuente: (48,65,78–80).

### 7.3.Determinación de la dislipidemia

Las condiciones de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia fueron 4 y 3 veces más frecuentes entre los pacientes con HGNA respecto a los sujetos sin la condición. Las concentraciones de colesterol total, LDL y triglicéridos fueron significativamente mayores ( $p<0.001$ ) y las concentraciones de HDL significativamente menores en los pacientes con HGNA en comparación con los sujetos sin la enfermedad.

En las personas con HGNA la media de la concentración de colesterol total estuvo por debajo de los criterios establecidos para la determinación del diagnóstico de dislipidemia, sin embargo, los valores de LDL y triglicéridos estuvieron 1.3 y 1.4 veces más elevados respecto a las concentraciones establecidas (Tabla 8).

Tabla 8. *Parámetros evaluados para la determinación de la dislipidemia.*

| Parámetros               | Sin HGNA<br>(n=114) | Con HGNA<br>(n=57) | p                           |
|--------------------------|---------------------|--------------------|-----------------------------|
| Hipercolesterolemia (%)  | 0.88                | 3.51               | 0.25 <sup>c</sup>           |
| Hipertrigliceridemia (%) | 1.75                | 5.26               | 0.33 <sup>c</sup>           |
| Colesterol total (mg/dL) | 161.5 ± 31.6        | 189.7 ± 39.3       | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> |
| LDL (mg/dL)              | 91.8 ± 25.6         | 129.9 ± 32.2       | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> |
| HDL (mg/dL)              | 47.2 ± 8.7          | 41.7 ± 8.9         | <b>0.001</b> <sup>b</sup>   |
| Triglicéridos (mg/dL)    | 143.8 ± 42.2        | 216.4 ± 117.7      | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> |

Los valores representan la media  $\pm$  DE, a excepción del porcentaje de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Los datos se evaluaron mediante <sup>b</sup>t de student o <sup>c</sup>prueba exacta de Fisher,  $p<0.05$  indica diferencias estadísticamente significativas.

Resultados del estudio del grupo de investigación del M en C. Chávez Pagola analizados en este trabajo.

#### *7.4.Determinación de la resistencia a la insulina y síndrome metabólico*

La prevalencia de RI (70.18%) y el HOMA ( $3.07 \pm 0.73$ ) fueron significativamente mayores en las personas con HGNA en comparación con los sujetos sin HGNA (2.63% y  $2.06 \pm 0.34$ , respectivamente;  $p < 0.001$ ).

Por otro lado, la determinación de SM se determinó con base a los criterios propuestos por ATP III de EUA y la Federación Internacional de Diabetes y se observó una prevalencia significativamente mayor de sujetos con SM entre los pacientes con HGNA ( $p < 0.001$ ). Se estimó que el SM presentó 18 veces y 6 veces más en personas con HGNA respecto a los sujetos sin la enfermedad, considerando los criterios del ATP III y de la Federación Internacional de Diabetes, respectivamente.

Con base a los resultados de diversos autores, se observó que algunos indicadores como las concentraciones de glucosa e insulina y el valor de HOMA los cuales son utilizados para el diagnóstico de RI y SM fueron significativamente mayores en el grupo de sujetos con HGNA, de igual manera, las prevalencias de SM siguieron esta tendencia (Tabla 9).



Tabla 9. Indicadores de resistencia a la insulina y síndrome metabólico.

| Parámetros      | Sin HGNA                | Con HGNA                | p                           | Ref.                                       |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------|
| Glucosa (mg/dL) | 84.6 ± 3.6              | 88.9 ± 3.9              | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> | <b>**</b>                                  |
|                 | 89.8 ± 12.5             | 101.1 ± 28.8            | <b>0.000</b>                | Chinchilla <i>et al.</i> , 2018            |
|                 | 88                      | 91                      | <b>0.003</b>                | Romero-Ibarguengoitia <i>et al.</i> , 2018 |
|                 | 84.7 ± 6.8              | 94.5 ± 9.9              | < <b>0.001</b>              | Salgado <i>et al.</i> , 2010               |
| Insulina (U/mL) | 10.1 ± 1.3              | 14.2 ± 3.1              | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> | <b>**</b>                                  |
|                 | 5.3 ± 2.8*              | 9.7 ± 6.7*              | <b>0.000</b>                | Chinchilla <i>et al.</i> , 2018            |
|                 | 6.04 ± 2.8 <sup>+</sup> | 15.7 ± 7.6 <sup>+</sup> | < <b>0.001</b>              | Salgado <i>et al.</i> , 2010               |
| HOMA            | 2.06 ± 0.34             | 3.07 ± 0.73             | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> | <b>**</b>                                  |
|                 | 1.1 ± 0.69              | 2.4 ± 1.9               | <b>0.000</b>                | Chinchilla <i>et al.</i> , 2018            |
|                 | 1.19 ± 1.1              | 2.8 ± 2.7               | < <b>0.001</b>              | Cheng <i>et al.</i> , 2013                 |
|                 | 1.2 ± 0.6               | 3.9 ± 2.8               | < <b>0.001</b>              | Salgado <i>et al.</i> , 2010               |
| RI (%)          | 2.63                    | 70.18                   | < <b>0.001</b> <sup>c</sup> | <b>**</b>                                  |
| SM-ATP III (%)  | 1.75                    | 31.58                   | < <b>0.001</b> <sup>c</sup> | <b>**</b>                                  |
|                 | 4.55 <sup>b</sup>       | 26.09 <sup>b</sup>      | -                           | Chen <i>et al.</i> , 2011                  |
| SM-FID (%)      | 8.77                    | 52.63                   | < <b>0.001</b> <sup>a</sup> | <b>**</b>                                  |
|                 | 5.37                    | 36.84                   | -                           | Chen <i>et al.</i> , 2011                  |

Los valores de glucosa, insulina y HOMA representan la media ± DE. Los datos se evaluaron mediante <sup>a</sup>Chi cuadrada, <sup>b</sup>t de student o <sup>c</sup>prueba exacta de Fisher, p<0.05 indica diferencias estadísticamente significativas, \*mU/mL, +μUi/mL, <sup>b</sup>ATP III 2001, **\*\***Resultados del estudio del grupo de investigación del M en C. Chávez Pagola analizados en este trabajo (n sin HGNA=114 y n con HGNA=57). Fuente: (48,65,78–80).

### *7.5. Antecedentes hereditarios de acuerdo con la severidad de HGNA*

El grupo de pacientes con HGNA se subdividió en dos subgrupos dependiendo de la severidad de la enfermedad, en el primero estuvo conformado por un total de 44 sujetos con HGNA leve (21 mujeres y 23 hombres) y el segundo por individuos con HGNA moderado y severo con un total de 13 personas (11 mujeres y 2 hombres).

En general la prevalencia de familiares con diabetes fue mayor en el subgrupo de HGNA moderado y severo (76.92%) en comparación con las personas con HGNA leve (75%) y sin HGNA (64.91%), sin embargo, en los familiares de primera y segunda línea, específicamente los padres, abuelos y abuelas el porcentaje de diabetes fue menor respecto a los otros dos grupos.

Por otro lado, se observó que el 69.23% de los pacientes con HGNA moderado y severo tenían familiares con hipertensión, esta cifra fue mayor a la de las personas sin HGNA (68.42%) y las del grupo de HGNA leve (61.36%), no obstante, la prevalencia de esta enfermedad fue menor en las madres respecto a los otros grupos.

Respecto al antecedente familiar de hipercolesterolemia la presencia de esta condición fue mayor en el subgrupo de personas con HGNA leve (38.64%) en comparación con los individuos con HGNA moderado y severo (30.77%) y los que no tuvieron HGNA (27.19%), la prevalencia de esta enfermedad fue mayor en las madres del subgrupo con HGNA leve (22.73%) y en los padres de las personas con HGNA moderado y severo (23.08%).

Finalmente, la hipertrigliceridemia fue más prevalente en los familiares de personas con HGNA leve (43.18%) respecto al grupo sin HGNA (31.581%) y el subgrupo de HGNA moderado y severo (30.77%), sin embargo, como resultado de la evaluación específica de cada categoría de familiar, se observó una mayor frecuencia de la enfermedad entre las madres de las personas sin HGNA (18.42%) y entre los padres de los individuos con HGNA moderado y severo (30.77%).

### 7.6.Determinación de sobrepeso y obesidad respecto a la severidad de HGNA

Como se observa en la Tabla 10, todos los parámetros evaluados para la determinación de sobrepeso y obesidad fueron significativamente mayores ( $p < 0.001$ ) en las personas con HGNA moderado y severo respecto a los individuos con HGNA leve y sin HGNA.

El peso de los individuos con HGNA moderado y severo fue 1.14 y 1.48 veces mayor en comparación con los otros grupos evaluados (HGNA leve y sin HGNA, respectivamente) y de acuerdo con el valor de IMC y los criterios propuestos por la OMS los sujetos con una condición moderada y severa de HGNA tuvieron obesidad grado II, mientras que el grupo con HGNA leve permaneció en obesidad grado I y en ambos subgrupos se consideró como obesidad abdominal debido a que los valores de circunferencia de cintura fueron mayores al punto de corte propuesto por la OMS. Por otro lado, los valores de índice de cintura/cadera se encontraron dentro de los puntos de corte considerados como rango normal.

La prevalencia de obesidad fue significativamente mayor entre las personas con HGNA moderado y severo ( $p < 0.001$ ), respecto a los individuos con HGNA leve y sin HGNA (1.69 y 35.1 veces más, respectivamente).

Tabla 10. Medidas antropométricas de los sujetos con diversos grados de severidad de HGNA.

| Parámetros                   | Sin HGNA<br>(n=114) | HGNA leve<br>(n=44) | HGNA moderado<br>y severo (n=13) | p                           |
|------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| Peso (kg)                    | 63.5 ± 9.9          | 82.1 ± 11.0         | 93.9 ± 15.9                      | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> |
| IMC                          | 24.3 ± 2.9          | 30.0 ± 2.9          | 35.6 ± 5.5                       | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> |
| Cintura (cm)                 | 80.5 ± 7.5          | 95.5 ± 8.5          | 106.3 ± 9.6                      | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> |
| Cadera (cm)                  | 98.4 ± 6.6          | 107.8 ± 9.7         | 119.5 ± 8.8                      | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> |
| Índice cintura/cadera        | 0.81 ± 0.06         | 0.88 ± 0.06         | 0.88 ± 0.05                      | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> |
| Circunferencia de<br>abdomen | 80.7 ± 7.7          | 95.4 ± 8.6          | 106.3 ± 9.6                      | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> |
| Obesidad (%)                 | 2.63                | 54.55               | 92.31                            | < <b>0.001</b> <sup>a</sup> |

Los valores representan la media ± DE, a excepción del porcentaje de obesidad.

Los datos se evaluaron mediante un análisis de <sup>a</sup>Prueba exacta de Fisher o <sup>b</sup>ANOVA,  $p < 0.05$  indica diferencias estadísticamente significativas.

Resultados del estudio del grupo de investigación del M en C. Chávez Pagola analizados en este trabajo.

### 7.7.Determinación de la dislipidemia de acuerdo con la severidad de HGNA

La prevalencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia fue 5.17 y 3.90 veces mayor, respectivamente en el grupo con HGNA leve respecto a las personas sin HGNA, no obstante, pese a que entre las personas con HGNA moderado y severo no se observó la presencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, las concentraciones de colesterol total, LDL y triglicéridos fueron significativamente mayores ( $p<0.001$ ) y los valores de HDL significativamente menores ( $p=0.001$ ) respecto a los individuos con HGNA leve y sin HGNA.

En el subgrupo con HGNA moderado y severo la media de la concentración de colesterol estuvo por debajo de los puntos de corte para el diagnóstico de dislipidemia, sin embargo, fue 1.05 y 1.22 veces mayor respecto al subgrupo con HGNA leve y sin HGNA, respectivamente; en cuanto a las concentraciones de LDL estas estuvieron por encima del punto de corte para el diagnóstico de dislipidemia y estuvieron 1.02 y 1.43 veces más elevadas en comparación con los otros grupos (HGNA leve y sin HGNA, respectivamente), por otro lado, se observó que la concentración de triglicéridos se encontraron por encima de los valores establecidos para el diagnóstico y en comparación con las personas con HGNA leve y sin HGNA fueron 1.27 y 1.80 veces mayores, respectivamente (Tabla 11).

Tabla 11. *Parámetros evaluados para la determinación de la dislipidemia respecto al grado de severidad de HGNA.*

| Parámetros               | Sin HGNA<br>(n=114) | HGNA leve<br>(n=44) | HGNA<br>moderado y<br>severo (n=13) | p                           |
|--------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Hipercolesterolemia (%)  | 0.88                | 4.55                | 0                                   | 0.36 <sup>a</sup>           |
| Hipertrigliceridemia (%) | 1.75                | 6.82                | 0                                   | 0.22 <sup>a</sup>           |
| Colesterol total (mg/dL) | 161.5 ± 31.6        | 187.5 ± 39.6        | 197.1 ± 38.6                        | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> |
| LDL (mg/dL)              | 91.8 ± 25.6         | 129.4 ± 34.4        | 131.7 ± 24.4                        | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> |
| HDL (mg/dL)              | 47.2 ± 8.7          | 41.7 ± 9.5          | 41.6 ± 6.7                          | <b>0.001</b> <sup>b</sup>   |
| Triglicéridos (mg/dL)    | 143.8 ± 42.2        | 204.0 ± 114         | 258.5 ± 124                         | < <b>0.001</b> <sup>b</sup> |

Los valores representan la media ± DE, a excepción del porcentaje de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Los datos se evaluaron mediante un análisis de <sup>a</sup>Prueba exacta de Fisher o <sup>b</sup>ANOVA,  $p<0.05$  indica diferencias estadísticamente significativas. Resultados del estudio del grupo de investigación del M en C. Chávez Pagola analizados en este trabajo.

### 7.8.Determinación de RI y SM conforme a la severidad de HGNA

La condición de RI (70.45%) y el valor de HOMA ( $3.1 \pm 0.7$ ) fueron significativamente mayores ( $p < 0.001$ ) en las personas con HGNA leve en comparación con los individuos con HGNA moderado y severo (69.23% y  $2.9 \pm 0.7$ , respectivamente) y las personas sin la afección hepática.

Respecto al SM, este se determinó con base a los criterios de la ATP III y la FID, para ambos diagnósticos el porcentaje de personas con el síndrome fue significativamente mayor en el subgrupo de HGNA moderado y severo ( $p < 0.001$ ) respecto a las personas con HGNA leve y sin HGNA.

Considerando los criterios del ATP III y de la FID, se estimó que el SM estuvo presente 4.23 y 2.26 veces más en personas con HGNA moderado y severo respecto a los sujetos con HGNA leve y en comparación con las personas sin HGNA el SM estuvo presente 43.95 y 10.52 veces más (Tabla 12).

Tabla 12. Indicadores de resistencia a la insulina y síndrome metabólico en los sujetos con distintos grados de severidad de HGNA.

| Parámetros      | Sin HGNA<br>(n=114) | HGNA leve<br>(n=44) | HGNA moderado y<br>severo (n=13) | p           |
|-----------------|---------------------|---------------------|----------------------------------|-------------|
| Glucosa (mg/dL) | $84.6 \pm 3.6$      | $89.2 \pm 4.0$      | $87.9 \pm 3.1$                   | $< 0.001^b$ |
| Insulina (U/mL) | $10.1 \pm 1.3$      | $14.4 \pm 3.1$      | $13.7 \pm 3.0$                   | $< 0.001^b$ |
| HOMA            | $2.06 \pm 0.34$     | $3.1 \pm 0.7$       | $2.9 \pm 0.7$                    | $< 0.001^b$ |
| RI (%)          | 2.63                | 70.45               | 69.23                            | $< 0.001^a$ |
| SM-ATP III (%)  | 1.75                | 18.18               | 76.92                            | $< 0.001^a$ |
| SM-FID (%)      | 8.77                | 40.91               | 92.3                             | $< 0.001^a$ |

Los valores de glucosa, insulina y HOMA representan la media  $\pm$  DE. Los datos se evaluaron mediante un análisis de <sup>a</sup>Prueba exacta de Fisher o <sup>b</sup>ANOVA,  $p < 0.05$  indica diferencias estadísticamente significativas.

Resultados del estudio del grupo de investigación del M en C. Chávez Pagola analizados en este trabajo.

### 7.9. Influencia de los grados de severidad del HGNA en el HOMA y SM.

Con base a la comparación de resultados de diversos estudios en donde se evalúa el grado de severidad de HGNA, se observó que los grupos en los cuales no se presentó la condición de HGNA los valores para el indicador de RI y las prevalencias de SM fueron significativamente más bajas y en general estos indicadores fueron significativamente mayores entre los grupos con un grado de esteatosis severo. Los datos presentados en la Tabla 13, indican que la presencia de HGNA y su progresión de severidad están relacionados con el aumento paralelo de los valores de HOMA y SM.

Tabla 13. Comparación de los valores indicados por diversos autores para HOMA y SM (%) respecto a los grados de severidad de HGNA.

|        | Severidad del HGNA |                    |                           |                               | p                                             | Ref.                            |
|--------|--------------------|--------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|
|        | Sin HGNA           | Leve               | Moderado                  | Severo                        |                                               |                                 |
| HOMA   | 2.06 ± 0.34        | 3.1 ± 0.7          |                           | 2.9 ± 0.7                     | < 0.001                                       | **                              |
|        | -                  | 1.4 ± 0.5          |                           | 2.8 ± 1.7                     | <0.05                                         | Aller <i>et al.</i> , 2008      |
|        | 1.2 ± 0.6          |                    | 3.9 ± 2.8                 |                               | <0.001                                        | Salgado <i>et al.</i> , 2010    |
|        | 1.19 ± 1.1         | 2.2 ± 1.7          | 2.9 ± 2.1                 | 3.3 ± 4.3                     | <0.001                                        | Cheng <i>et al.</i> , 2013      |
|        | -                  | 2.34*              | 2.62*                     | 6.98*                         | 0.008                                         | Ferreira <i>et al.</i> , 2015   |
|        | 4.80 ± 1.86        | 5.75 ± 2.84        | 8.77 ± 3.11 <sup>a*</sup> | 12.30 ± 3.15 <sup>b*,c*</sup> | <0.05 <sup>a*</sup><br><0.01 <sup>b*,c*</sup> | Zhang <i>et al.</i> , 2018      |
|        | 1.1 ± 0.69         |                    | 2.4 ± 1.9                 |                               | 0.000                                         | Chinchilla <i>et al.</i> , 2018 |
| SM (%) | 1.75 <sup>a</sup>  | 18.18 <sup>a</sup> |                           | 76.92 <sup>a</sup>            | < 0.001                                       | **                              |
|        | 4.55 <sup>b</sup>  |                    | 26.09 <sup>b</sup>        |                               | -                                             | Chen <i>et al.</i> , 2011       |
|        | -                  | 13.15 <sup>c</sup> | 13.77 <sup>c</sup>        | 25.19 <sup>c</sup>            | -                                             | Cheng <i>et al.</i> , 2013      |
|        | 4.2                | 23.1               |                           | 44.4                          | <0.001                                        | Mustapic <i>et al.</i> , 2018   |

Los valores representan la media ± DE, \* los valores representan las medianas, <sup>a</sup>ATP III 2005, <sup>b</sup>ATP III 2001, <sup>c</sup>ATP III para los estudios asiáticos, <sup>a\*</sup>- <sup>b\*</sup>, comparación con HGNA leve; <sup>c\*</sup> comparación con HGNA Moderado, \*\* Resultados del estudio del grupo de investigación del M en C. Chávez Pagola analizados en este trabajo (n sin HGNA=114, n con HGNA leve=44 y n con HGNA moderado y severo=13). Fuente: (62,65,78–83).

## VIII. DISCUSIÓN

### *8.1. Relación de obesidad, hipertensión, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia con la presencia y el grado de severidad del HGNA.*

El porcentaje de sujetos con HGNA que tuvieron antecedentes familiares de diabetes en mujeres con un parentesco de primer grado fue de 17.55 mientras que en las personas sin HGNA fue de 11.40, estos valores son cercanos a los porcentajes de diagnósticos confirmado de diabetes indicados en la ENSANUT del 2018-2019 para las mujeres de 40-59 años (13.8%), sin embargo, para el estrato de 60 años y más el valor fue de 27.1% y al compararlo con el porcentaje de individuos con HGNA (8.77%) con antecedentes hereditarios en mujeres con un parentesco de segundo grado y sin HGNA (11.40%) el valor fue más elevado. Respecto al porcentaje de sujetos con HGNA y sin HGNA con antecedentes familiares de primer grado (22.81 y 30.70, respectivamente) y segundo grado (49.12 y 34.21, respectivamente;  $p=0.059$ ) del sexo masculino los valores estimados en este estudio fueron mayores a los valores de diagnósticos confirmados de diabetes mostrados en la ENSANUT para los hombres de 40 a 59 años (11.7%) y los de 60 años o más (22.4%).

Por otro lado, el 21.05 y el 17.54% de personas con HGNA y sin HGNA, respectivamente tuvieron un familiar de primer grado del sexo femenino con hipertensión, estos valores son menores a los porcentajes de diagnóstico confirmado de hipertensión informados en la ENSANUT para mujeres de 40 a 59 años (22.9%), en esta misma encuesta se indicó que el porcentaje de mujeres de 60 años o más con hipertensión fue de 47.8 y fue mayor a los valores estimados para el antecedente hereditario de las mujeres con parentesco de segundo grado en sujetos con HGNA (1.75%) y sin HGNA (6.19%). En relación con el diagnóstico confirmado para hombres de 40 a 59 años el valor informado en la ENSANUT es de 16.9%, este valor se es mayor al antecedente hereditario de los padres de personas con HGNA (15.79%) y menor con respecto a los individuos sin HGNA (29.82%); sin embargo, el valor fue muy semejante entre lo informado en la encuesta para hombres de 60 años y más (35.2%) y el antecedente de los abuelos de personas con HGNA y sin HGNA (35.09 y 35.96%, respectivamente).

De acuerdo con la ENSANUT el porcentaje de mujeres de 40 a 59 años con hipercolesterolemia fue de 35.1%, este valor fue superior a lo estimado en los antecedentes familiares de las madres de pacientes con HGNA (21.05%) y sin HGNA (14.91%), de esta misma manera el porcentaje informado en la encuesta para el estrato de hombres de 40 a 59 años (35.1%) fue mayor a lo estimado en los antecedentes de los padres de individuos con HGNA (15.79%) y sin HGNA (13.16%) (30).

Con respecto a la hipertrigliceridemia, no hay informes en la ENSANUT, sin embargo, en la evaluación múltiple de factores de riesgo cardiovascular en América Latina (CARMELA) se estimó una prevalencia de 23 y 43.3% en mujeres y hombres de 24 a 64 años, respectivamente; estos valores fueron mayores a los calculados en los antecedentes de las madres y padres de pacientes con HGNA (15.79 y 26.32%, respectivamente) y sin HGNA (18.42 y 14.04%, respectivamente) (84).

En este estudio, el porcentaje de pacientes con HGNA fue mayor para el antecedente de diabetes (75.44%), hipercolesterolemia (36.84%) e hipertrigliceridemia (40.35%), sin embargo, respecto a la hipertensión este valor fue menor (63.16%); esto puede estar relacionado con lo mencionado por Streba *et al.*, los cuales sugieren que la diabetes y la dislipidemia son las enfermedades que se asocian con mayor frecuencia al desarrollo de HGNA (85).

Con respecto a los grupos clasificados por progresión de la enfermedad, se observó que los antecedentes familiares de diabetes fueron mayores en las personas con HGNA moderado y severo (76.92%), respecto a los sujetos con HGNA leve (75%); este comportamiento concuerda con lo informado en 2012, por Loomba *et al.*, quienes evaluaron la información de 1069 individuos provenientes de la base de datos de personas con HGNA y del estudio Pioglitazona, vitamina E o placebo para el tratamiento de pacientes no diabéticos con esteatohepatitis no alcohólica (PIVENS) y estimaron que el 56% de los pacientes tuvo un familiar de primer grado con diabetes y observaron que las personas con estos antecedentes tuvieron un riesgo significativo asociado a estadios de la enfermedad de HGNA más avanzados, la EHNA y fibrosis (OR=1.48, IC95% 1.11-1.97,  $p=0.001$  y OR=1.66, IC95% 1.25-2.20,  $p<0.001$ ; respectivamente) (86). En cuanto al antecedente de hipertensión, este estuvo presente con una mayor frecuencia entre los individuos con HGNA moderado y severo (69.23%) respecto a las personas con HGNA leve (61.36%) y en relación



con los antecedentes familiares de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia estos fueron más prevalentes entre los pacientes con HGNA leve (38.64 y 43.18%, respectivamente) en comparación con los pacientes con un grado de severidad mayor (30.77% para ambas enfermedades).

La tendencia de una mayor prevalencia de antecedentes familiares de estas comorbilidades entre los pacientes con HGNA y sus diferentes grados de severidad podría estar vinculado con los factores genéticos, en primer lugar se ha propuesto que las alteraciones en el grado de metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) en genes candidatos para diabetes pueden ser hereditarias (87), en relación con las variaciones del patrón de presión arterial se sabe que pueden ser hereditarios de un 30 a un 50% y el riesgo de padecer hipertensión se eleva hasta 4 veces más cuando existe un antecedente familiar (88), por su parte, se ha demostrado que las modificaciones en los niveles de lipoproteínas transportadoras de lípidos pueden estar relacionadas con alteraciones genéticas de un 40 a un 60% (89), además las mutaciones en los genes LDLR, APOB, LDLRAP1 y PCSK9 los cuales codifican a las proteínas receptoras de LDL, apolipoproteína B, proteína adaptadora del receptor de LDL y proteína PCSK9, respectivamente; causan la hipercolesterolemia familiar debido a que están involucradas en la captación y catabolismo de LDL (90).

## *8.2. Asociación y prevalencia la obesidad, la dislipidemia, la resistencia a la insulina y el SM en personas con HGNA*

En este estudio, la condición de obesidad se presentó con una frecuencia significativamente mayor entre las personas con HGNA (63.16%,  $p < 0.001$ ), lo cual es similar a lo mencionado por Younossi et al, que mediante un metaanálisis estimaron que la prevalencia general de obesidad entre pacientes con HGNA fue de 51.34% (IC del 95%: 41.38-61.20), mientras que, en la evaluación por regiones, América del Norte tuvo una prevalencia del 57.02% (IC del 95%: 47.82-65.76) (4). De acuerdo con la media de IMC ( $31.3 \pm 4.3 \text{ kg/m}^2$ ), se determinó que los pacientes con HGNA presentaron obesidad grado I, lo cual está relacionado a lo estimado en un estudio de 390 pacientes del Hospital Universitario de la Ciudad de México con una edad promedio de  $46.7 \pm 10.1$  años y cuya media de IMC ( $28.3 \pm 4.3 \text{ kg/m}^2$ ) en las personas con la enfermedad hepática indicó una condición de preobesidad (80). Por otro lado, de acuerdo a Chang *et al.*, los cuales estimaron

los cocientes de riesgo ajustado (HRa) mediante un análisis de 77,425 expedientes clínicos, se encontró que la obesidad triplica el riesgo de HGNA (HRa, 3.47 IC del 95%: 3.30-3.66) (53), así mismo, como resultado de un meta análisis en el que se evaluaron los datos de 381, 655 participantes se demostró que la obesidad aumenta hasta 3.5 veces el riesgo de desarrollar HGNA (RR=3.53; IC del 95%: 2.48-5.03) y que cada incremento por unidad de IMC aumenta este riesgo hasta 1.2 veces (RR=1.20; IC del 95%: 1.14-1.26) (91).

Con respecto a los resultados de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia se observó que estas condiciones estuvieron presentes en un mayor porcentaje de la población con HGNA (3.51 y 5.26%, respectivamente), sin embargo, estos valores son inferiores a lo informado por Younossi *et al.* que estimaron una prevalencia de hiperlipidemia del 69.16% (IC del 95%: 49.91-83.46%) y de hipertrigliceridemia del 40.74% (IC del 95%: 30.80-51.50) (4); las diferencias en los resultados podrían estar relacionadas con el número de participantes evaluados en el estudio; no obstante, los valores promedio de las concentraciones de colesterol total, triglicéridos y LDL (  $189.7 \pm 39.3$ ,  $216.4 \pm 117.7$  y  $129.9 \pm 32.2$  mg/dL, respectivamente) en el grupo con HGNA fueron concordantes con lo mencionado por Romero-Ibarguengoitia *et al.*, los cuales evaluaron a 137 pacientes subsecuentes de consulta externa del Hospital General de México y en el grupo de pacientes con IMC>30 e HGNA estimaron una media de 190 (IC del 95%;178,202), 170 (IC 95%;141,206) y 119 (IC del 95%;110,129) mg/dL, respectivamente (48); de igual manera las medias de las concentraciones de colesterol y triglicéridos son similares con los resultados del estudio de Chinchilla-López *et al.* cuya media estimada fue de  $210.8 \pm 40$  y  $206.1 \pm 129.4$  mg/dL, respectivamente (78).

La patología de HGNA ha sido relacionada con un proceso de “tres golpes”, en primer lugar, la esteatosis, seguida de la lipotoxicidad y finalmente la inflamación. La acumulación de grasa se favorece por la importación en exceso de AGL del tejido adiposo hacia el hígado, exportación hepática reducida de los AGL debido a una secreción disminuida de VLDL, por la alteración de la  $\beta$ -oxidación de los AGL o puede ser el resultado de las interacciones entre la dieta, la microbiota intestinal, factores genéticos y la lipogénesis de *novo*, se sabe que en los pacientes obesos los AGL se almacenan en sitios ectópicos como lo es el hepático y se ha relacionado a las proteínas transportadoras de ácidos grasos (FATP) y traslocasas de ácidos grasos (FAT/CD36) con la captación de AGL en el hígado, además se ha demostrado que en

sujetos obesos o con HGNA las concentraciones de estas proteínas están elevadas. Por otro lado, la esteatosis induce un aumento de la señalización del factor de transcripción NFκB (factor nuclear kappa B) favoreciendo la síntesis de mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), interleucina 6 y 1β (IL-6 e IL-1β) que junto al colesterol libre hepático participan en la activación de las células de Kupffer, células dendríticas y células estrelladas que favorecen la fibrogenesis y aumentan los procesos inflamatorios (21,47,54).

Por su parte, estas citocinas se relacionan con una condición de resistencia a la insulina, pues se ha demostrado que tanto IL-β e IL-6 están relacionadas con la inhibición de la expresión del sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1), por su parte IL-6 inactiva la lipoproteína lipasa por lo que se elevan los niveles plasmáticos de triglicéridos, además reduce la expresión del transportador de glucosa-4 (GLUT-4) y está relacionada con la activación de las proteínas supresoras de señalización de citocinas SOCS las cuales bloquean al transductor de señal y activador de la transcripción 5B (STAT5B) que forma parte de los factores transcripcionales del receptor de insulina mediado por citocinas. Respecto a TNF-α, se ha demostrado que esta citocina promueve la elevación de la captación de glucosa en adipocitos viscerales y subcutáneos a través del aumento de la traslocación de GLUT-4 mediante la activación de la vía de señalización de las cinasas activadas por monofosfato de adenina (AMPK) (92), no obstante, la unión de TNF-α con su receptor pueden desencadenar cascadas de señalización por medio de las cuales se activan otras vías de transcripción como la de NFκB y jun NH2-terminal (JNK); estos a su vez aumentan la fosforilación de los residuos de serina/treonina en IRS-1 por lo que se altera la respuesta a la insulina, principalmente en adipocitos viscerales (93,94).

La esteatosis provee una elevada concentración de lípidos oxidables por lo que se conduce a la lipotoxicidad, está a su vez genera estrés en el retículo endoplasmático y alteraciones en la mitocondria que elevan las reacciones de oxidación de los AGL; derivado de esto hay una mayor concentración de especies reactivas de oxígeno, generando un estado de estrés oxidativo el cual favorece los procesos de apoptosis celular (21).

El 70.18% de las personas que participaron en este estudio, con diagnóstico positivo de HGNA tuvieron una condición de resistencia a la insulina, frecuencia que fue

significativamente mayor respecto a los pacientes sin HGNA ( $p < 0.001$ ), esta prevalencia fue similar a la estimada por Suresh *et al.* los cuales evaluaron una submuestra de 100 individuos de India con HGNA con un rango de edad de 41 a 50 años, de los cuales el 66% tuvieron resistencia a la insulina (95). En este estudio se realizó el cálculo del HOMA para definir la condición de resistencia a la insulina y esta fue significativamente mayor entre las personas con HGNA ( $3.07 \pm 0.73$ ), lo que concuerda con los resultados del estudio de Chinchilla-López *et al.* cuyo valor del índice también fue significativamente mayor entre las personas con HGNA ( $2.4 \pm 1.9$ ) (78); por otro lado, Romero-Ibarguengoitia *et al.* (48) estimaron desigualdades significativas entre los grupos de estudio; realizaron la evaluación de la sensibilidad a la insulina a través del índice de Matsuda y en el grupo con HGNA el valor del índice fue de 3.1 (IC del 95%; 2.4,3.9) muy cercano al que se considera como punto de corte para definir la resistencia a la insulina;  $< 3$  como lo mencionaron Stern *et al* (96) o  $\leq 2.5$  según lo indicado por Kernan. *et al.* (97). Por su parte, algunos autores han sugerido que el valor de HOMA podría utilizarse para el diagnóstico de HGNA; un grupo de investigadores brasileños evaluó a 204 pacientes con una edad promedio cercana a los 40 años y observaron que el HOMA fue significativamente mayor ( $p < 0.001$ ) entre los pacientes con HGNA ( $3.9 \pm 2.8$ ) respecto al control ( $1.2 \pm 0.6$ ) y mediante el análisis de la curva operador-receptor (ROC) estimaron que un HOMA de 2.0 es el más indicado para la identificación de pacientes con HGNA (80); además Isokuortti *et al.* estimaron una correlación positiva entre el porcentaje de grasa hepática y el valor de HOMA ( $r = 0.67$ ,  $p < 0.001$ ) y observaron que para un porcentaje de grasa hepática normal ( $< 5.56\%$  según el Estudio del corazón de Dallas [DHS]) el valor de HOMA correspondiente fue de 2 (IC del 95%; 1.9-2.1), mientras que el punto de corte óptimo calculado mediante la curva ROC fue un HOMA de 1.9 (98).

Una condición de resistencia a la insulina altera las funciones de los adipocitos, induce la lipogénesis hepática de *nov*o y la lipólisis por lo que el flujo de AGL hacía el hígado es mayor, los AGL favorecen la acumulación de ceramidas que junto a la condición de resistencia a la insulina participan en la activación y liberación de adipocinas proinflamatorias, como resultado se promueve aún más el estado de resistencia a la insulina y lipotoxicidad. Por otro lado, las concentraciones elevadas de insulina plasmática y la acumulación de colesterol están relacionados con el aumento de síntesis del colesterol y la

disminución de la  $\beta$ -oxidación en la mitocondria, esto se traduce en daño en las células del hígado, apoptosis y fibrosis (46,56,60).

Con respecto al diagnóstico de SM en los pacientes con HGNA, se observó una diferencia en el valor de la prevalencia, la cual fue dependiente de los criterios utilizados. Con base a la FID, el SM se presentó en el 52.63% de los individuos y en el 31.58% de los sujetos de acuerdo con el ATP III, estas prevalencias son comparables con la estimación global realizada por Younossi *et al.* que indicaron un valor de 42.54 % (IC del 95%; 30.06-56.05 (4) y con la determinada en un estudio realizado con 359 expedientes clínicos de pacientes con HGNA de la Unidad de Diagnóstico Clínico de la Fundación Clínica Médica Sur, en el cual se observó que el 22.8% de los individuos cumplían con 3 o más de los criterios del ATP III (2001) para ser diagnosticados con el síndrome (99).

En nuestro estudio se observó que el SM estuvo presente con una frecuencia significativamente mayor entre los sujetos con HGNA ( $p < 0.001$ ) lo cual concuerda con los resultados de un estudio realizado con 2394 pacientes chinos de los cuales 437 tuvieron HGNA y una edad promedio de  $48.03 \pm 13.65$  años, con base a los resultados se observó que la prevalencia del síndrome en pacientes con la enfermedad hepática con base a los criterios de la FID (36.84%) y del ATP III 2001 (26.09%) fue mayor a la determinada para los individuos sin HGNA (5.37 y 4.55%, respectivamente) (65).

Generalmente la valoración del SM se realiza con base a los criterios del ATP III, debido a que no condicionan la realización del diagnóstico con el cumplimiento de un indicador en específico a diferencia de lo establecido por la FID que considera necesaria la presencia de obesidad, la cual es dependiente de los puntos de corte establecidos para cada población (Tabla 1), por este motivo se pueden presentar variaciones en las prevalencias de SM (100), como las observadas en nuestro estudio.

Por otro lado, se sabe que el HGNA y el SM comparten mecanismos patogénicos por lo que se ha considerado que existe una asociación bidireccional entre ambas enfermedades, además se ha considerado al HGNA como un componente hepático del SM (20,24). En los pacientes con estas enfermedades se altera la inhibición de la síntesis de la glucosa mediada por la insulina, produciendo una hiperglucemia leve por lo cual se estimula la secreción de insulina favoreciendo un estado de hiperinsulinemia; tanto la hiperglucemia e hiperinsulinemia están relacionadas con la esteatosis hepática, debido a que la insulina no

disminuye la síntesis de VLDL directamente en el hígado o mediante la inhibición la lipólisis del tejido adiposo; las VLDL ricas en triglicéridos contribuyen a la elevación de los triglicéridos séricos (64).

### *8.3. Influencia de la obesidad, la dislipidemia, la resistencia a la insulina y el SM en el grado de severidad del HGNA*

En este estudio se observó que la prevalencia de obesidad (92.31%) y la media de IMC ( $35.6 \pm 5.5 \text{ kg/m}^2$ ) fueron significativamente mayores ( $p < 0.001$ ) entre los pacientes con un grado moderado y severo de la enfermedad respecto a los pacientes con HGNA leve (54.55% y  $30.0 \pm 2.9$ , respectivamente), esta tendencia concuerda con lo informado por Briseño *et al.* que evaluaron los expedientes de 431 pacientes del Hospital San Javier en Guadalajara con una edad media de 47.71 años y estimaron que el 27.21% de los individuos con esteatosis grado 1 eran obesas mientras que entre los individuos con esteatosis grado 2 y 3 la prevalencia de obesidad fue del 51.52% (49); así mismo, en una evaluación realizada en 159 pacientes croatas con una edad promedio cercana a los 50 años se observó que al igual que en este estudio la prevalencia de obesidad (61.1%) y la mediana de IMC ( $32.6 \text{ kg/m}^2$ , RIQ: 28.02-35.85) fueron significativamente mayores ( $p < 0.001$ ) en el grupo de HGNA moderado y severo respecto a los pacientes con esteatosis leve (40.4% y  $28.5 \text{ kg/m}^2$ , RIQ: 25.2-32; respectivamente) (83), por otro lado, Cheng *et al.* demostraron un incremento significativo ( $p < 0.001$ ) del valor de IMC correspondiente al aumento del grado de esteatosis, para un grado de esteatosis leve el IMC fue de  $25.2 \pm 2.6 \text{ kg/m}^2$ , mientras que para los grupos con esteatosis moderada y severa fue de  $28.3 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$  y  $30.7 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$ , respectivamente; estos datos se calcularon a partir una muestra de 8350 pacientes subsecuentes de un hospital de Taiwán y cuya edad promedio osciló entre los 44.9 y 45.9 años (79).

Referente a los factores asociados a la dislipidemia, se observó que las medias de las concentraciones de colesterol ( $197.1 \pm 38.6 \text{ mg/dL}$ ) y triglicéridos ( $258.5 \pm 124 \text{ mg/dL}$ ) fueron significativamente mayores ( $p < 0.001$ ) en el grupo con un estado de la enfermedad moderado y severo respecto a las personas con HGNA leve ( $187.5 \pm 39.6$  y  $204.0 \pm 114 \text{ mg/dL}$ , respectivamente), estos valores coinciden con el trabajo de Cheng *et al.* en el que el HGNA se diagnosticó en 2873 pacientes con una edad promedio de 40 a 50 años y se observó

que la media de la concentración de colesterol para personas con un grado de esteatosis leve fue de  $197.1 \pm 34.8$  mg/dL, mientras que en los individuos con una esteatosis moderada y severa los valores fueron  $204.1 \pm 34.5$  y  $205.5 \pm 46.7$  mg/dL, respectivamente. Respecto a las concentraciones de triglicéridos, se estimó un incremento significativo ( $p < 0.001$ ) correspondiente a la severidad de la esteatosis, se determinó un valor promedio de  $145.2 \pm 8.5$ ,  $151.7 \pm 3.4$  y  $184.7 \pm 8.1$  mg/dL para las personas con una esteatosis leve, moderada y severa, respectivamente (79). Por su parte, en un estudio iraní, realizado con 95 pacientes diagnosticados con HGNA con una edad promedio de  $49.27 \pm 9.7$  años no se observaron diferencias significativas entre las concentraciones de colesterol y los distintos grados de esteatosis pues para un grado I la concentración media fue de  $211.9 \pm 71.8$  mg/dL y para el grado II y III los valores correspondientes fueron  $204.7 \pm 51.8$  y  $208.7 \pm 61.5$  mg/dL, no obstante, en relación a los triglicéridos se estimó un aumento significativo ( $p = 0.026$ ) de las concentraciones a la par incremento de grado de esteatosis, los valores determinados fueron  $151.7 \pm 61.3$ ,  $167.4 \pm 46.8$  y  $183.7 \pm 52.9$  mg/dL para los grados I, II y III, respectivamente (101).

En este estudio la prevalencia de resistencia a la insulina (69.23%) y la media del HOMA ( $2.9 \pm 0.7$ ) fueron menores entre los pacientes con HGNA moderado y severo en comparación con el grupo de severidad leve (70.45% y  $3.1 \pm 0.7$ , respectivamente), a pesar de que la diferencia fue de unas pocas unidades, se observó una significancia estadística ( $p < 0.001$ ); estos resultados difieren de lo mencionado en un estudio español en donde se incluyeron a 24 pacientes ambulatorios con una edad promedio de 41.6 años, en el cual se encontraron diferencias significativas entre el valor promedio de HOMA para el grupo de pacientes con un bajo y alto grado de esteatosis ( $1.4 \pm 0.5$  y  $2.8 \pm 1.7$ , respectivamente;  $p < 0.05$ ) y se estimó que es 7.8 veces (IC del 95%: 1.8-75) más probable desarrollar una esteatosis severa con cada unidad del HOMA (81), por su parte, como parte del estudio realizado en pacientes de un hospital de Taiwán, el grupo de investigadores estimó que el HOMA fue significativamente mayor ( $p < 0.001$ ) en las personas con esteatosis severa ( $3.3 \pm 4.3$ ) respecto a los individuos con un grado moderado ( $2.9 \pm 2.1$ ) y leve ( $2.2 \pm 1.7$ ) (78), así mismo, Ferreira Cruz *et al.* evaluaron a 233 pacientes brasileños con HGNA con una mediana de edad cercana a los 40 años y observaron que las medianas de HOMA estimadas fueron significativamente mayores ( $p = 0.008$ ) paralelamente al aumento del grado de esteatosis, para

un grado 1 la mediana de HOMA fue 2.34, mientras que para los grados 2 y 3 fueron 2.62 y 6.98, respectivamente (82).

En relación con el SM, se observó que en ambos grupos las prevalencias fueron mayores cuando se realizó el diagnóstico con base a los criterios de la FID en comparación con los del ATP III y la frecuencia del síndrome fue significativamente mayor ( $p<0.001$ ) entre las personas con HGNA moderado y severo (FID= 92.3% y ATP III= 76.92%) respecto a los participantes con un estado de la enfermedad leve (40.91 y 18.18%, respectivamente); lo cual concuerda con el estudio asiático mencionado anteriormente, en el que se observó que del total de pacientes con HGNA, 915 pacientes tuvieron SM, el diagnóstico fue realizado bajo los criterios del ATP III, por su parte, se observó un incremento de la prevalencia correspondiente al grado de severidad, se estimó que el 13.15% tuvo esteatosis leve, mientras que para las personas con un grado moderado y severo los valores fueron del 13.77 y 25.19%, respectivamente (79); por su parte, en el estudio croata mencionado anteriormente, se observó una prevalencia significativamente mayor ( $p<0.001$ ) de pacientes con SM correspondiente al incremento del grado de esteatosis, se estimó que entre los individuos con esteatosis leve el 23.1% tuvieron SM y respecto a las personas con esteatosis moderada a severa el síndrome estuvo presente en 44.4% de los pacientes, por otro lado, se demostró un incremento significativo ( $p<0.001$ ) del porcentaje de pacientes con HGNA correspondiente al aumento del número de componentes del SM, para una población con 4 componentes del SM la prevalencia del HGNA fue del 100%, mientras que para las personas que solo presentaban 3 componentes del síndrome la prevalencia fue del 85.7% y para los sujetos con 2 componentes del SM la prevalencia de HGNA fue de 67.4% (83).

Se sabe que la obesidad, puede estar relacionada con una condición de hipoxia que es generada por la reducción de suministro sanguíneo a los adipocitos relacionado al agrandamiento progresivo de estos; por su parte en condiciones de hipoxia se puede producir necrosis lo cual conduce a una sobreexpresión de citocinas proinflamatorias, que a su vez da lugar a una inflamación sistémica (102), además los factores que influyen en la patogenia del HGNA se relacionan mutuamente en lo que podría describirse como un círculo vicioso lo cual favorece la progresión de las alteraciones de las características histopatológicas y procesos bioquímicos del hígado (21).



## IX. CONCLUSIONES

Se determinó que el 33.33% de la población de estudio presentó una condición de HGNA y se observó que las condiciones de diabetes e hipertensión fueron los antecedentes hereditarios más frecuentes entre los individuos con los distintos grados de severidad de esta enfermedad hepática, respecto a los antecedentes familiares de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia estos tuvieron una prevalencia casi dos veces menor que las condiciones antes mencionadas entre los sujetos con HGNA y sus distintos grados de severidad.

Se relaciona a la obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina y el síndrome metabólico con la condición de HGNA debido a que las prevalencias de estas comorbilidades fueron mayores entre los pacientes con esteatosis hepática y se estimó que el 77.19% de los pacientes con HGNA presentó un grado de esteatosis leve mientras que solo el 22.81% se consideró con esteatosis moderada y severa; no obstante, las comorbilidades estuvieron presentes con mayor frecuencia en este último grupo por lo cual se les pudo asociar con la progresión de la enfermedad hepática.

Se observó que los valores de algunas variables como el IMC, las concentraciones de colesterol total y triglicéridos, así como el HOMA fueron significativamente mayores entre los pacientes con HGNA y en general entre las personas con un grado moderado y severo por lo que podrían utilizarse como un referente en el diagnóstico y la determinación de la progresión de esta enfermedad hepática.

Es necesario la realización de un diagnóstico oportuno del HGNA para la aplicación de un tratamiento adecuado y poder evitar el desarrollo de la enfermedad a etapas más avanzadas en las cuales la única opción terapéutica es el trasplante de hígado.

## **X. RECOMENDACIONES**

Con base a los resultados obtenidos en el desarrollo de este trabajo, se presentan las siguientes recomendaciones para una población con características similares a las de los participantes de este estudio:

- Verificar en los pacientes con diagnóstico positivo para HGNA, la presencia de los polimorfismos en el gen PNPLA3 que codifica enzimas con actividad de lipasa o en LYPLAL1 que está relacionado con la degradación de los triglicéridos y en GCKR involucrado en la regulación de la glucoquinasa; genes que actualmente han sido asociados al desarrollo de esta enfermedad hepática.
- Estimar los puntos de corte del HOMA para realizar el diagnóstico del HGNA y estimación del grado de severidad de la enfermedad.
- Identificar marcadores de inflamación como TNF- $\alpha$ , IL- $\beta$  e IL-6 para determinar el riesgo de desarrollar el HGNA.
- Evaluar si existen diferencias significativas entre los diferentes métodos para la realización del diagnóstico del HGNA.
- Informar a la población acerca de la problemática de salud generada por HGNA para fomentar un estilo de vida más saludable.

## XI. REFERENCIAS

1. Marcellin P, Kutala BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int.* 2018;38(Suppl. 1):2–6.
2. Mokdad AA, Lopez AD, Shahraz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: A systematic analysis. *BMC Med.* 2014;12(145):1–24.
3. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016 Aug;65(8):1038–48.
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84.
5. Bernal-Reyes R, Castro-Narro G, Malé-Velázquez R, Carmona-Sánchez R, González-Huezo MS, García-Juárez I, et al. The Mexican consensus on nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019;84(1):69–99.
6. Allen AM, Van Houten HK, Sangaralingham LR, Talwalkar JA, McCoy RG. Healthcare Cost and Utilization in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Real-World Data From a Large U.S. Claims Database. *Hepatology.* 2018;68(6):2230–8.
7. Stepanova M, De Avila L, Afendy M, Younossi I, Pham H, Cable R, et al. Direct and Indirect Economic Burden of Chronic Liver Disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(5):759-766.e5.
8. Beckwitt CH, Clark AM, Wheeler S, Taylor DL, Stolz DB, Griffith L, et al. Liver ‘organ on a chip.’ *Exp Cell Res.* 2018;363(1):15–25.
9. Abdel-Misih SRZ, Bloomston M. Liver Anatomy. *Surg Clin North Am.* 2010;90(4):643–53.
10. Johns Hopkins Medicine. Liver: Anatomy and Functions [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/liver-anatomy-and-functions>
11. Kalra A, Tuma F. Physiology, Liver [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2018 [cited 2021 Jan 28]. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30571059>

12. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. Vol. 70, *Journal of Hepatology*. Elsevier B.V.; 2019. p. 151–71.
13. Pydyn N, Miękus K, Jura J, Kotlinowski J. New therapeutic strategies in nonalcoholic fatty liver disease: a focus on promising drugs for nonalcoholic steatohepatitis. *Pharmacol Reports*. 2020;72(1):1–12.
14. Kelly N, Wattacheril J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Evidence-Based Management and Early Recognition of Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Nurse Pract*. 2019;15(9):622–6.
15. Lindenmeyer CC, McCullough AJ. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease—An Evolving View. *Clin Liver Dis*. 2018;22(1):11–21.
16. Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Med J R Coll Physicians London*. 2018;18(3):245–50.
17. Kallwitz ER, Daviglius ML, Allison MA, Emory KT, Zhao L, Kuniholm MH, et al. Prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease in hispanic/latino individuals differs by heritage. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):569–76.
18. Rojano-Ramón R, Ana Laura Calderón-Garcidueñas D, Rubén Ruiz-Ramos D, Noé López-Amador D, Laura Calderón-Garcidueñas A. Frequency of non-alcoholic fatty liver disease in a series of forensic cases in Mexico. *Horiz Sanit*. 2021;20(2):169–77.
19. Aguilera-Méndez A. Esteatosis hepática no alcohólica: una enfermedad silente. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018;56(6):544–9.
20. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018;24(7):908–22.
21. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)—pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab Rev*. 2017;49(2):197–211.
22. Lebeaupin C, Vallée D, Hazari Y, Hetz C, Chevet E, Bailly-Maitre B. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(4):927–47.
23. Piazzolla VA, Mangia A. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. *Cells*. 2020;9(4):1005.

24. Pappachan JM, Babu S, Krishnan B, Ravindran NC. Non-alcoholic fatty liver disease: A clinical update. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(4):384–93.
25. World Health Organization. Obesidad y sobrepeso [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 3]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
26. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes and burden. *Am J Manag Care*. 2016;22(7):176–85.
27. Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity Epidemiology Worldwide. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(4):571–9.
28. Organisation for Economic Co-operation and Development. Obesity Update [Internet]. 2017 [cited 2021 Feb 4]. Available from: <http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm>
29. Ritchie H, Roser M. Obesity [Internet]. Our World in Data. 2017 [cited 2021 Feb 4]. Available from: <https://ourworldindata.org/obesity>
30. INEGI, INSP. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-2019-Resultados Nacionales . 2019.
31. Pappan N, Rehman A. Dyslipidemia. In: *Endocrinology and Diabetes: A Problem-Oriented Approach* [Internet]. Springer New York; 2014. p. 489–502. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/>
32. Hill MF, Bordini B. Hyperlipidemia. *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2020.
33. World Health Organization. Global Health Observatory data repository- Raised total cholesterol ( $\geq 5.0$  mmol/L) - Data by WHO region [Internet]. [cited 2021 Feb 4]. Available from: <https://apps.who.int/gho/data/view.main.2570?lang=en>
34. Pramparo P, Boissonnet C, Schargrodsky H. Evaluación del riesgo cardiovascular en siete ciudades de Latinoamérica: principales conclusiones del estudio CARMELA y de los subestudios. *Rev Argent Cardiol*. 2011;79(4):377–82.
35. Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Nutrients*. 2019;11(7):1652.
36. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12.
37. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome:

- Pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):215–25.
38. Xu H, Li X, Adams H, Kubena K, Guo S. Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention. *Int J Mol Sci.* 2019;20(1):128.
  39. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. 2006.
  40. Nolan PB, Carrick-Ranson G, Stinear JW, Reading SA, Dalleck LC. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. *Prev Med Reports.* 2017;7:211–5.
  41. Gutiérrez-Solis AL, Datta Banik S, Méndez-González RM. Prevalence of Metabolic Syndrome in Mexico: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metab Syndr Relat Disord.* 2018;16(8):395–405.
  42. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. [Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update] - PubMed. *Gac Med Mex.* 2017;153(2):214–28.
  43. Freeman AM, Pennings N. Insulin resistance. In: *Mechanisms of Insulin Action: Medical Intelligence Unit.* Springer New York; 2020. p. 185–209.
  44. Fahed M, Abou Jaoudeh MG, Merhi S, Mosleh JMB, Ghadieh R, Ghadieh R, et al. Evaluation of risk factors for insulin resistance: A cross sectional study among employees at a private university in Lebanon. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):85.
  45. Pollak C. F. Resistencia a la insulina: verdades y controversias. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2016;27(2):171–8.
  46. Godoy-Matos AF, Silva Júnior WS, Valerio CM. NAFLD as a continuum: From obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12(1):NA.
  47. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism.* 2019;92:82–97.
  48. Romero-Ibarguengoitia ME, Vadillo-Ortega F, Caballero AE, Ibarra-González I, Herrera-Rosas A, Serratos-Canales MF, et al. Family history and obesity in youth, their effect on acylcarnitine/aminoacids metabolomics and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Structural equation modeling approach. *PLoS One.* 2018;13(2):1–17.
  49. Briseño-Bass P, Chávez-Pérez R, López-Zendejas M. Prevalence of hepatic steatosis

- and its relation to liver function tests and lipid profile in patients at medical check-up. *Rev Gastroenterol Mex.* 2019;84(3):290–5.
50. Wu J, Xu H, He X, Yuan Y, Wang C, Sun J, et al. Six-year changes in the prevalence of obesity and obesity-related diseases in Northeastern China from 2007 to 2013. *Sci Rep.* 2017;7:41518.
  51. Van den Berg EH, Amini M, Schreuder TCMA, Dullaart RPF, Faber KN, Alizadeh BZ, et al. Prevalence and determinants of non-alcoholic fatty liver disease in lifelines: A large Dutch population cohort. Petta S, editor. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171502.
  52. Pang Q. Central obesity and nonalcoholic fatty liver disease risk after adjusting for body mass index. *World J Gastroenterol.* 2015;21(5):1650.
  53. Chang Y, Jung H-S, Cho J, Zhang Y, Yun KE, Lazo M, et al. Metabolically Healthy Obesity and the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(8):1133–40.
  54. Santiago-Lagunes L, Ríos-Gallardo P, Perea-Martínez A, Lara-Campos A, González-Valadez A, García-Osorio V, et al. Impacto de la dislipidemia en la enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Salud Jalisco.* 2019;6(2):116–20.
  55. Shahab O, Biswas R, Paik J, Bush H, Golabi P, Younossi ZM. Among Patients With NAFLD, Treatment of Dyslipidemia Does Not Reduce Cardiovascular Mortality. *Hepatol Commun.* 2018;2(10):1227–34.
  56. Méndez-Sánchez N, Cerda-Reyes E, Higuera-de-la-Tijera F, Salas-García AK, Cabrera-Palma S, Cabrera-Álvarez G, et al. Dyslipidemia as a risk factor for liver fibrosis progression in a multicentric population with non-alcoholic steatohepatitis. *F1000Research.* 2020;9(56):1–12.
  57. Unger LW, Forstner B, Schneglberger S, Muckenhuber M, Eigenbauer E, Scheiner B, et al. Patterns and prevalence of dyslipidemia in patients with different etiologies of chronic liver disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(17–18):395–403.
  58. Matsuzaka T, Shimano H. New perspective on type 2 diabetes, dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig.* 2020;11(3):532–4.
  59. Akhtar DH, Iqbal U, Vazquez-Montesino LM, Dennis BB, Ahmed A. Pathogenesis of insulin resistance and atherogenic dyslipidemia in nonalcoholic fatty liver disease.

- J Clin Transl Hepatol. 2019;7(4):362–70.
60. Divella R, Mazzocca A, Daniele A, Sabbà C, Paradiso A. Obesity, nonalcoholic fatty liver disease and adipocytokines network in promotion of cancer. *Int J Biol Sci.* 2019;15(3):610–6.
  61. Coccia F, Testa M, Guarisco G, Di Cristofano C, Silecchia G, Leonetti F, et al. Insulin resistance, but not insulin response, during oral glucose tolerance test (OGTT) is associated to worse histological outcome in obese NAFLD. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(1):106–13.
  62. Zhang Z, Wang J, Wang H. Correlation of blood glucose, serum chemerin and insulin resistance with NAFLD in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med.* 2018;15(3):2936–40.
  63. Grander C, Grabherr F, Moschen AR, Tilg H. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Cause or Effect of Metabolic Syndrome. *Visc Med.* 2016;32(5):329–34.
  64. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):901–10.
  65. Chen SH, He F, Zhou HL, Wu HR, Xia C, Li YM. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *J Dig Dis.* 2011;12(2):125–30.
  66. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(5):936–44.
  67. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease a systematic review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015;313(22):2263–73.
  68. Doycheva I, Watt KD, Alkhouri N. Nonalcoholic fatty liver disease in adolescents and young adults: The next frontier in the epidemic. *Hepatology.* 2017;65(6):2100–9.
  69. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. 2011.
  70. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de práctica clínica-Diagnóstico y tratamiento de dislipidemias (Hipercolesterolemia) en el adulto [Internet]. 2016



[cited 2021 Feb 12]. Available from:

<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>

71. 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*. 1985;28(7):412–9.
72. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
73. Ma X, Liu S, Zhang J, Dong M, Wang Y, Wang M, et al. Proportion of NAFLD patients with normal ALT value in overall NAFLD patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1).
74. Dasgupta A. Liver Enzymes as Alcohol Biomarkers. In: *Alcohol and its Biomarkers*. Elsevier; 2015. p. 121–37.
75. Hossain IA, Rahman Shah MM, Rahman MK, Ali L. Gamma glutamyl transferase is an independent determinant for the association of insulin resistance with nonalcoholic fatty liver disease in Bangladeshi adults: Association of GGT and HOMA-IR with NAFLD. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2016;10(1):S25–9.
76. National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering. Ultrasonido [Internet]. [cited 2021 Feb 12]. Available from: <https://www.nibib.nih.gov/espanol/temas-cientificos/ultrasonido>
77. Shannon A, Alkhouri N, Carter-Kent C, Monti L, Devito R, Lopez R, et al. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children With NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(2):190–5.
78. Chinchilla-López P, Ramírez-Pérez O, Cruz-Ramón V, Canizales-Quinteros S, Domínguez-López A, Ponciano-Rodríguez G, et al. More evidence for the genetic susceptibility of Mexican population to nonalcoholic fatty liver disease through PNPLA3. *Ann Hepatol*. 2018;17(2):250–5.
79. Cheng HY, Wang HY, Chang WH, Lin SC, Chu CH, Wang TE, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence, influence on age and sex, and relationship with

- metabolic syndrome and insulin resistance. *Int J Gerontol*. 2013;7(4):194–8.
80. Salgado ALFDA, De Carvalho L, Oliveira AC, Dos Santos VN, Vieira JG, Parise ER. Insulin resistance index (HOMA-IR) in the differentiation of patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy individuals. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(2):165–9.
  81. Aller R, De Luis DA, Fernandez L, Calle F, Velayos B, Olcoz JL, et al. Influence of insulin resistance and adipokines in the grade of steatosis of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2008;53(4):1088–92.
  82. Ferreira Cruz MA, Ferreira Cruz J, Baracho Macena L, Silva de Santana D, Costa da Cunha Oliveira C, Oliveira Lima S, et al. Association of the Nonalcoholic Hepatic Steatosis and Its Degrees With the Values of Liver Enzymes and Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance Index. *Gastroenterol Res*. 2015;8(5):260–4.
  83. Mustapic S, Ziga S, Matic V, Bokun T, Radic B, Lucijanac M, et al. Ultrasound Grade of Liver Steatosis Is Independently Associated with the Risk of Metabolic Syndrome. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:1–10.
  84. Escobedo-De La Peña J, De Jesús-Pérez R, Schargrotsky H, Champagne B. Prevalencia de dislipidemias en la ciudad de México y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular. Resultados del estudio CARMELA ARTÍCULO ORIGINAL. *Gac Med Mex*. 2014;150:136.
  85. Streba LAM, Vere CC, Rogoveanu I, Streba CT. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: An open question. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4103–10.
  86. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology*. 2012;56(3):943–51.
  87. Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2019;29(5):1028–44.
  88. Ehret GB, Caulfield MJ. Genes for blood pressure: An opportunity to understand hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34(13):951–61.
  89. García-Giustiniani D, Stein R. Genetics of dyslipidemia. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(5):434–8.

90. Paththinige CS, Sirisena ND, Dissanayake VHW. Genetic determinants of inherited susceptibility to hypercholesterolemia - a comprehensive literature review. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):103.
91. Li L, Liu D-W, Yan H-Y, Wang Z-Y, Zhao S-H, Wang B. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev.* 2016;17(6):510–9.
92. Fernández-Veledo S, Vila-Bedmar R, Nieto-Vazquez I, Lorenzo M. c-Jun N-terminal kinase 1/2 activation by tumor necrosis factor- $\alpha$  induces insulin resistance in human visceral but not subcutaneous adipocytes: Reversal by liver X receptor agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3583–93.
93. Rehman K, Akash MSH. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: How are they interlinked? *J Biomed Sci.* 2016;23(1):1–18.
94. Chen L, Chen R, Wang H, Liang F. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *Int J Endocrinol.* 2015;2015(1):1–9.
95. Suresh S, Rajanbabu B, Veetil V, Hussain A, Veetil J. A study on the altered glycemic and lipid parameters and prevalence of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Fam Med Prim Care.* 2018;7(1):93–7.
96. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes.* 2005;54(2):333–9.
97. Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, Brass LM, Bravata DM, Shulman GI, et al. Pioglitazone improves insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke. *Stroke.* 2003;34(6):1431–6.
98. Isokuortti E, Zhou Y, Peltonen M, Bugianesi E, Clement K, Bonnefont-Rousselot D, et al. Use of HOMA-IR to diagnose non-alcoholic fatty liver disease: a population-based and inter-laboratory study. *Diabetologia.* 2017;60(10):1873–82.
99. Lizardi-Cervera J, Becerra-Laparra I, Chávez-Tapia NC, Ramos-Ostos ME, Uribe-Esquivel M. Prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in asymptomatic subjects. *Rev Gastroenterol México.* 2006;71(4):453–9.
100. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2(5–6):231–7.

101. Tutunchi H, Saghafi-Asl M, Asghari-Jafarabadi M, Ostadrahimi A. The relationship between severity of liver steatosis and metabolic parameters in a sample of Iranian adults. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):218.
102. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: The linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851–63.