



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR**

**TÍTULO**

**“PREVALENCIA DE PREDIABETES EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE**

**HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y SU RELACIÓN**

**CON FIBROSIS HEPÁTICA”**

**TESIS**

**QUE PARA OTORGAR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**DR. CARLOS ALBERTO ROJAS GUERRERO**

**TUTOR**

**DR. NORBERTO CARLOS CHAVEZ TAPIA**

**MEXICO D.F. JULIO DE 2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

Dr. Norberto Carlos Chávez Tapia  
Coordinador de Investigación  
Clínica de Enfermedad Digestivas y Obesidad  
Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Misael Uribe Esquivel  
Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad  
Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Octavio González Chon  
Dirección Médica  
Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Alberto Lifschitz Guinzpug  
Dirección Académica  
Fundación Clínica Médica Sur

Dra. Carmen Zavala García  
Dirección Académica y Profesor Titular del  
Curso Medicina Interna  
Fundación Clínica Médica Sur

## **ÍNDICE**

- I. INTRODUCCIÓN**
- II. MARCO TEÓRICO**
- III. JUSTIFICACIÓN**
- IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**
- V. HIPÓTESIS**
- VI. OBJETIVOS**
- VII. VARIABLES**
- VIII. TIPO DE ESTUDIO**
- IX. MATERIAL Y MÉTODOS**
- X. RESULTADOS**
- XI. DISCUSIÓN**
- XII. CONCLUSIONES**
- XIII. REFERENCIAS**

## **I. INTRODUCCIÓN.**

La Prediabetes es la presencia de estados de alteración del metabolismo de la glucosa sin llegar a ser considerados diabetes, los cuales son “Glucosa alterada en ayuno (GAA) e intolerancia a la glucosa (ITG). LA GAA es definida como Glucosa en ayuno de 100 mg/dl a 125 mg/dl así como ITG con curva de tolerancia a la glucosa con valores de glicemia a las 2 horas de 140 mg/dl a 199 mg/dl<sup>1</sup>. Esta alteración de la glucosa conlleva un mayor riesgo de padecer Enfermedad Cardiovascular de diversos tipos así como progresión a Diabetes, la cual, tiene mayor impacto en Enfermedad Cardiovascular y a su vez es un factor influyente en la presencia de otras enfermedades metabólicas como Hígado Graso No Alcohólico.

El Hígado Graso no Alcohólico (HGNA ó NAFLD por sus siglas en inglés) es un espectro de enfermedad hepática metabólica que comprende desde la presencia de esteatosis simple esteatosis e inflamación y fibrosis hepática, en ausencia de consumo de alcohol significativo. Se ha relacionado con factores de riesgo metabólicos como lo son Obesidad, Diabetes tipo 2, Dislipidemia y síndrome metabólico siendo el factor principal de todas ellas la resistencia a la insulina <sup>2-5</sup>.

Debido a lo anterior, existe una gran relación entre estados de resistencia a la insulina como Diabetes y Síndrome Metabólico con la presencia de Hígado Graso no alcohólico aunque no se ha logrado identificar el momento de la progresión de una enfermedad hacia la otra<sup>6</sup>, por lo que la prediabetes puede ser ese precursor de estados de hiperglicemia, no diabéticos, que presente impacto en el desarrollo de enfermedad metabólica hepática y que en ese escenario el propio tratamiento de prediabetes evitaría progresión a Diabetes, y a su vez el desarrollo de Hígado Graso por lo que es obligado conocer la existencia de relación entre las enfermedades aquí expuestas.

## II. MARCO TEÓRICO

### **Prediabetes**

#### **Definición**

El término Prediabetes fue descrito inicialmente por Alberti<sup>7</sup> para describir alteraciones del metabolismo de la glucosa en el embarazo y su relación con alto peso al nacer e historia familiar de diabetes. En 1980<sup>8</sup> (Organización Mundial de la Salud) descartó el término debido a la poca conversión de prediabetes a diabetes, vista hasta esos momentos. Finalmente en 2005 la ADA<sup>9</sup> (Sociedad Americana de la Diabetes) reintroduce el término para la GAA y la ITG<sup>10</sup>.

La Prediabetes es un estado intermedio de hiperglucemia dentro de la historia natural de la diabetes, que no corresponde a la diabetes, sin ser un estado normal. Existen 2 categorías diferentes la Tolerancia de ayuno alterada y glucosa de ayuno alterada, definidas previamente. La relevancia de este estado es evitar la progresión a diabetes y sus múltiples comorbilidades, las cuales se encuentran en estadios tardíos, como son dislipidemia, hipertensión, síndrome metabólico y todas sus relaciones<sup>11</sup>.

En 2010 después de diversos estudios epidemiológicos, la Hemoglobina glicosilada (HbA1c) se tomó como criterio para diagnóstico de diabetes con valores > 6.5% y más tarde de prediabetes, por su capacidad de predecir la progresión hacia diabetes con niveles entre 5.7% y 6.4%<sup>7</sup>.

La importancia de prediabetes radica en su asociación con mayor riesgo de eventos cardiovasculares, siendo la ITG y los niveles de HbA1c, previamente mencionados, las categoría con mayor impacto<sup>7</sup>. Como ejemplo, el estudio de Diabetes Prevention Program<sup>12</sup> demostró 7.9% de sus participantes hallazgos compatibles con retinopatía diabética y el estudio de Selvin y cols. que demostró una razón de riesgo cardiovascular de 1.78 (1.48-2.15) para HbA1c entre 5.5% - 6.0% y de 1.95 (1.53-2.48) con valores entre 6.0%-6.0%<sup>13</sup>.

## **Epidemiología**

En Estados Unidos se encontró que el 22.6% de adultos de 45 a 74 años con sobrepeso, tienen prediabetes. De ellos, el 51.2% tenían solo Tolerancia a la Glucosa Alterada (TGA), el 23.5% Glucosa en Ayuno Alterada (GAA) y el 25.2% GAA y TGA combinada, cifras similares a estudios europeos <sup>14</sup>.

En México, los datos de la ENSANUT 2006 muestran una prevalencia de DM2 de (7%), presentándose la GAA en el 12.7% de los casos, comparando éstas cifras con los datos de ENSA 2000 que fue de 5.8%. Éstas cifras se incrementaron cuando se disminuyó el punto de corte de glucosa de ayuno para definir prediabetes por debajo de 100 mg/dl a 20.1% <sup>15</sup>. De esta proporción progresarán a diabetes tipo 2 el 25% de pacientes en los siguientes tres a 5 años <sup>16</sup>.

En otros estudios mexicanos, la prevalencia de pre-diabetes fue de 43.2%, siendo por GAA 24.6% y ITG 18.6% y siendo el factor relacionado más importante la circunferencia de cintura <sup>17</sup>.

## **Fisiopatología**

Independientemente de la definición de prediabetes, su fisiopatología se encuentra relacionada al metabolismo de la glucosa. Existen dos diferentes mecanismos alterados dentro de su fisiología que son<sup>18</sup>:

1. Liberación anormal y depósito periférico ineficiente de glucosa
2. Funcionalidad de célula beta pancreática.

En cuanto a la liberación de glucosa la resistencia a la insulina es piedra angular en su mecanismo fallido, manifestado por la incapacidad de inhibición de gluconeogénesis hepática y depósito inadecuado de glucosa en tejidos periféricos. Dichas situaciones se encuentran en mayor proporción en pacientes con obesidad visceral/abdominal y mayor tejido adiposo hepático <sup>19</sup>.

Las alteraciones en el depósito de glucosa se encuentran dadas, principalmente por la resistencia a la insulina y ésta a su vez, esta relacionada con la distribución corporal de la grasa, encontrando que la sensibilidad hepática a la insulina esta disminuida en aquéllos pacientes con GAA . En cambio la sensibilidad periférica es la que se encuentra alterada en los pacientes con ITG <sup>20</sup>.

Por otra parte, la función de la célula beta también se encuentra alterada. El mecanismo propuesto es la insensibilidad a la glucosa de la misma célula pancreática, que en estudios se ha reflejado como disminución de la capacidad de secreción de insulina comparada con sujetos sanos. Aunque, específicamente se desconocen los mecanismos moleculares <sup>21</sup>.

A su vez, el fenotipo o perfil clínico del paciente muestra una tendencia de mayor historia familiar de diabetes. Otros factores con la misma distribución en que han sido estudiados en la prediabetes son sexo masculino, edad avanzada, distribución central de grasa corporal, mayor frecuencia cardiaca y cifras de presión arterial, mayores niveles de LDL (lipoproteína de baja densidad), triglicéridos y menores concentraciones de HDL (lipoproteínas de alta densidad) así como hiperinsulinemia en ayuno y postprandial <sup>22</sup>.

## **Diagnóstico**

De acuerdo a la relación estrecha entre prediabetes y diabetes con sus respectivas complicaciones, la ADA en 2010 ha denominado a la GAA e ITG como categoría de riesgo de diabetes incrementado. Cabe mencionar que ambas categorías aún no se han definido si son fases evolutivas de un proceso similar, por lo que la ADA recomienda el estudio de glucosa en ayuno, como la prueba preferida para búsqueda de alteración en metabolismo de la glucosa y es parte fundamental para realizar un tamizaje adecuado <sup>23</sup>.

En Estados Unidos se recomienda su tamizaje en pacientes con presión arterial mayor de 135/80 milímetros de mercurio (mmHg) aunque existen diversas guías clínicas y puntos de visita acerca del momento adecuado de realizar el tamizaje <sup>24,25</sup>.



La ADA recomienda realizarlo en todos los sujetos con sobrepeso o peso normal y otros factores de riesgo cardiovascular en mayores de 45 años. En cambio la Asociación American de Endocrinólogos Clínicos (ACCE, por sus siglas en inglés) sólo recomienda realizar pruebas de tamizaje en sujetos de alto riesgo <sup>26</sup>.

De acuerdo a la Sociedad Latinoamericana de Diabetes la mejor estrategia es tomar en cuenta la suma de diversos factores que incrementan el riesgo de disglucemia como son Antecedente Familiar, Obesidad, signos clínicos de resistencia a la insulina (acantosis nigricans, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, síndrome de ovario poliquísticos). En México, la Secretaria de Salud propuso un sistema de estratificación tomando en cuenta factores como índice masa corporal, edad, circunferencia abdominal, hipertensión, dieta y sedentarismo, asignándoles cierto puntaje a cada variable y si en la suma de variables el puntaje es mayor a 9 el paciente es candidato a determinación de glucosa en ayunas y curva de tolerancia a glucosa oral <sup>23</sup>.

## **Tratamiento**

Las medidas que han demostrado en estudios retrasar o evitar la progresión a diabetes son cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico que incrementa la sensibilidad a la insulina. La relación entre obesidad, diabetes y resistencia a la insulina es uno de los principales puntos a tratar. Los cambios en el estilo de vida con reducción de ingesta calórica y ejercicio aeróbico es la estrategia que mejores resultados presenta en estudios <sup>23</sup>.

El estudio Da Qing analizó cambios en la dieta comparados con ejercicio y una estrategia combinada y demostró que ésta última redujo la presencia de diabetes en 42% de pacientes y hasta 51% en seguimiento a 20 años <sup>27</sup>.

Otros estudios también han obtenido los mismo resultados logrando disminuir 5-7% de peso corporal <sup>28,29</sup>.

Por lo tanto las recomendaciones actuales es la disminución de peso con ingesta diaria de 300-500 kcal/día, fibra 15 gramos por cada 1000 kilocalorías (kcal) de consumo diario y una cantidad estandarizada de nutrimentos como ácidos grasos y sus diferentes subtipos<sup>23,30</sup>. Con respecto al ejercicio físico deberá de realizarse de forma cotidiana por lo menos 30 minutos por día de tipo aeróbico de forma gradual <sup>23</sup>.

Dentro de las estrategias farmacológicas, las que han demostrado efectos benéficos son la metformina, las tiazolidinedionas, acarbosa y orlistat.

La metformina reduce la producción hepática de glucosa y ocasiona pérdida leve de peso y en dosis de 850 mg dos veces al día redujo la progresión a diabetes en 31% en comparación con diabetes particularmente en pacientes jóvenes con mayor índice de masa corporal y mujeres con historia de diabetes gestacional <sup>31</sup>.

Las tiazolidinedionas son medicamentos que actúan mejorando la sensibilidad a la insulina a pesar de ocasionar incremento de peso. Existen diversos estudios en donde se ha comprobado tener buenos desenlaces para evitar progresión a diabetes. El estudio inicial de estos medicamentos en prediabetes fue el estudio TRIPOD, que utilizó troglitazona, aunque dicho fármaco fue retirado del mercado debido a toxicidad hepática <sup>32,33</sup>. La rosiglitazona fue evaluada en el estudio DREAM acompañada de ramipril; redujo la incidencia de diabetes hasta en 78% aunque también se observaron efectos adversos como incremento en enzimas hepáticas, falla cardíaca además de su alto costo <sup>34</sup>.

La inhibición de la enzima alfa-glucosidasa a nivel intestinal por la acarbosa también ha demostrado buenos resultados en este escenario, ya que disminuye la incidencia de diabetes en 25% aunque su mayor inconveniente fue su alta tasa de suspensión del medicamento por síntomas gastrointestinales adversos <sup>35</sup>.

El orlistat, fármaco utilizado principalmente para reducción de peso, por su mecanismo de inhibición de la absorción de grasa a nivel intestinal, también cuenta con resultados positivos.

El más importante fue el del estudio XENDOS que demostró en sujetos con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, reducir el riesgo en 45% de conversión hacia diabetes.

Con todo lo anterior, podemos decir que existen diversas alternativas para el manejo de prediabetes y que junto con la evaluación de costo – efectividad las medidas mejores posicionadas parecen ser los cambios en estilo de vida y el uso de metformina <sup>37</sup>. Además de realizar un tratamiento conjunto de otros factores de riesgo como son hipertensión arterial y dislipidemia, como lo recomienda la ADA, siendo candidatos a tratamiento aquellos pacientes con GAA e ITG y al menos un factor de riesgo como historia familiar en primer grado de diabetes, obesidad, hipertensión, HDL bajo e hipertrigliceridemia <sup>24</sup>.

## **Esteatosis Hepático no Alcohólica**

### **Definición**

La sospecha de Esteatosis Hepática no Alcohólica, (NAFLD) por sus siglas en inglés, representa una de las causas más comunes por la que los pacientes visitan gastroenterólogos y hepatólogos en el ambiente ambulatorio <sup>38</sup>. Comprende espectro de enfermedad que va desde el depósito lipídico hepático con o sin presencia de inflamación o fibrosis y teniendo desenlaces como cirrosis hepática por lo que histológicamente está categorizada en hígado graso no alcohólico (NAFL) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Se requiere de evidencia de esteatosis hepática ya sea por imagen o histología en ausencia de causas secundarias para la acumulación de grasa como consumo de alcohol de forma significativa, medicamentos esteatogénicos o causas hereditarias <sup>39</sup>.

No existe un acuerdo de forma consistente en lo que respecta a la definición de consumo de alcohol significativo. Sin embargo en general se cree que el promedio de alcohol de mas de dos bebidas por día en mujeres y mas de tres bebidas por día en hombres es suficiente para desarrollar hígado graso alcohólico <sup>40</sup>. Aunque en la mayoría de los estudios la definición utilizada es > 21 bebidas por semanas en hombres y > 14 bebidas por semana en mujeres en un período de 2 años previo al diagnóstico <sup>39</sup>.

De forma reciente, investigadores de la Clínica Mayo han desarrollado el índice “enfermedad hepática alcohólica/NAFLD” que consiste de cinco variables: volumen corpuscular medio, AST, ALT, peso, talla y género. Un resultado mayor de 0 incrementa de forma proporcional el diagnóstico de enfermedad hepática alcohólica, mientras que un valor menor de 0 favorece a NAFLD <sup>41</sup>.

Es importante descartar hepatitis B, hepatitis C y dependiendo el escenario clínico descartar también deficiencia de alfa- 1 antitripsina y enfermedad de Wilson <sup>39</sup>.

## **Epidemiología**

La incidencia de la NAFLD ha sido investigada en numerosos estudios. De acuerdo a la población estudiada en Japón se ha reportado una incidencia de 31 a 86 casos por 1000 habitantes de forma anual <sup>42</sup>, mientras que en Inglaterra la incidencia fue mucho menor, de tan solo 29 casos por 100, 000 habitantes/año <sup>43</sup>.

La prevalencia estimada a nivel mundial varía desde 6.3% hasta 33% con una media de 20% en la población general basado en diversos métodos diagnóstico. Esta prevalencia se puede ver modificada de acuerdo a si existen factores de riesgo asociados. Por ejemplo la prevalencia es mucho mayor en pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes obesos. En pacientes con obesidad severa la prevalencia de NAFLD puede exceder el 90% y hasta 5% pueden tener cirrosis <sup>44,45</sup>. Otros factores asociados a mayor prevalencia son mayor edad, género masculino y ser hispano <sup>46</sup>. Cabe mencionar que por sí los valores de glucosa en sujetos sanos, obesos o prediabetes tiene una correlación positiva con la presencia de hígado graso.<sup>47</sup>

En México la prevalencia estimada en estudios varía de acuerdo a los estudios desde 7% en población con peso normal y la misma cifra en población con sobrepeso, 14% en pacientes con Obesidad y 28% en pacientes con Diabetes tipo 2, llegando hasta 80-85% de prevalencia en pacientes con síndrome metabólico <sup>48,49</sup>.

En México, el hígado graso es de las causas más comunes de enfermedad hepática crónica, siendo el primer lugar en mujeres y el tercero en hombres, teniendo una proyección en estudios estadísticos para el 2050 para llegar a ser la primera causa de cirrosis en México en población general <sup>50</sup>. A su vez en otros análisis, se estima que para el 2025 que la cirrosis relacionada a NASH exceda la de hepatitis viral como indicación para trasplante hepático <sup>46</sup>.

## **Fisiopatología**

La piedra angular para el desarrollo de hígado graso es la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, como se ha observado en otras enfermedades como diabetes tipo 2, Síndrome metabólico y prediabetes. Dichos factores, en condiciones normales, suprimen el flujo de ácidos grasos a la circulación hepática, por lo que con la alteración del metabolismo de la glucosa, esto no se lleva a cabo <sup>51</sup>. También hay un papel importante de citosinas como la adiponectina, ya que su disminución relacionada a la obesidad, disminuye la oxidación de ácidos grasos e incrementa de la síntesis de novo lipídica <sup>52</sup>.

Existe un modelo propuesto que trata de explicar el porqué algunos pacientes progresan de NAFLD a NASH. Este modelo se le conoce como “2-hit model” o modelo de “2-impactos”. En este modelo la esteatosis hepática (impacto 1) expone al parénquima hepático a insultos ambientales y extracelulares (impacto 2) lo que conlleva a inflamación, esteato – necrosis y fibrosis. Estos insultos incluyen dietas altas en fructosa, ingesta aumentada de ácidos grasos saturados y colesterol y una capacidad disminuida de la insulina de inhibir la lipólisis (resistencia a la insulina) y metabolismo alterado de VLDL <sup>53,54</sup>.

Posteriormente, sino se detiene los estímulos fisiopatogénicos se genera un estado de inflamación crónica, en el cual existe activación de células estelares hepáticas y mecanismos moleculares que implican daño ductal hepático con fibrogénesis periportal, que correlacionan con grado y actividad de la inflamación en el hígado graso y el grado de resistencia a la insulina <sup>55</sup>.

Existen otras teorías menos aceptadas como la de antioxidantes, hierro y citocinas del tejido adiposo. La teoría de los antioxidantes esta basada en el mecanismo de oxidación de ácidos grasos y las consecuentes especies radicales de oxígeno liberadas, las cuales depletan enzimas y otras sustancias capaces de amortiguar el daño por los radicales libres como glutatión, la vitamina E, los beta carotenos y la vitamina C existiendo mayor susceptibilidad hepática a cualquier lesión <sup>56</sup>. Además existe evidencia que apoya el uso de vitamina E sola o en combinación con vitamina C como tratamiento para normalizar los valores de transaminasas en pacientes con esteatosis hepática y en el caso de vitamina C mejorando la inflamación y fibrosis en la histología hepática <sup>57</sup>.

Por su parte el hierro se ha visto en niveles incrementados en pacientes con resistencia a insulina y que disminuyen con mejoría del control glicémico. El depósito de hierro en el parénquima hepático también se encuentra aumentado y en correlación histopatológica con la severidad de la lesión hepática <sup>58-59</sup>. El mecanismo exacto del hierro en NAFLD se desconoce, aunque se ha observado que esta asociado con la producción de radicales libres de hierro <sup>60</sup>.

En el caso de las citocinas como leptina y adiponectina también se han correlacionado con la presencia de hígado graso y esteatohepatitis. La leptina induce defosforilación del receptor de insulina generando resistencia a la insulina y se encuentra en relación al grado de fibrosis hepática. En cuanto a la adiponectina, hormona secretada en tejido adiposo, inhibe los niveles de Factor de necrosis tumoral alfa en el hígado. En el estudio de Savvidou, los niveles de esta citocina se encuentran disminuidos en pacientes con NAFLD y fibrosis hepática <sup>61-63</sup>.

## **Historia Natural**

Existen una serie de factores determinantes en la progresión de la enfermedad estatósica hepática hacia la presencia de fibrosis y cirrosis con sus subsecuentes complicaciones y riesgo de carcinoma hepatocelular.

De todos los pacientes con NAFLD el 20% progresará a cirrosis de los cuales fallecerán 30-40% con mortalidad asociada al hígado. Dentro de esa mortalidad asociada, el carcinoma hepatocelular es una complicación severa. En algunos estudios su relación se refleja en la incidencia acumulada a 1 y 5 años de carcinoma hepatocelular, la cual es del 3 y 8% respectivamente. A su vez, se conoce que el 70% de los pacientes con cirrosis tienen factores de riesgo para NAFLD <sup>64-67</sup>.

El factor más importante de éstos es la presencia de evidencia histológica de inflamación en la biopsia hepática. En el estudio de 187 pacientes con seguimiento a 15 años utilizando biopsias de hígado pareadas con biopsias sanas se observó que el 17% de las mismas sin inflamación progresó a cirrosis en comparación con 49% de las que sí tenían fibrosis <sup>68</sup>.

Existen otros factores asociados a progresión de la enfermedad como edad, género, diabetes, transaminasemia 2 veces arriba el valor normal, IMC mayor a 28, mayor adiposidad central, así como alta ingesta de alcohol <sup>44</sup>.

### **Manifestaciones clínicas**

Generalmente son pacientes asintomáticos aunque algunos con NASH pueden presentar fatiga y dolor abdominal vago. La mayoría de los pacientes acuden al médico resultado de hallazgos anormales en estudio de pruebas de función hepática o de estudios de imagen del hígado <sup>69</sup>.

En general, existe mucha variabilidad entre pacientes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Algunos pacientes tienen un curso indolente de la enfermedad, sin embargo otros presentan datos de progresión de la enfermedad como cirrosis y carcinoma hepatocelular <sup>70</sup>.

Dentro de los hallazgos de laboratorio pueden encontrarse niveles aumentados de transaminasas aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT) de 2 a 5

veces el límite superior normal y típicamente con una relación AST:ALT menor a 1, aunque sus niveles normales no descartan el diagnóstico <sup>71,72</sup>.

Algunos pacientes pueden presentar niveles elevados de Ferritina sérica o saturación de transferrina 1.5 veces el valor superior normal, generalmente en aquellos pacientes con mayor progresión de la enfermedad. También pueden presentar anticuerpos antinucleares o anti-músculo liso aunque su significado hasta el momento es incierto <sup>73,74</sup>.

## **Diagnóstico**

El diagnóstico se puede realizar mediante la demostración de esteatosis por medio de biopsia hepática o estudios de imagen y exclusión de causas secundarias de hígado graso como lipodistrofia, Nutrición parenteral, abelipoproteinemia, medicamentos como esteroides, tamoxifeno o amiodarona, embarazo, síndrome HELLP y errores innatos del metabolismo. Además de excluir consumo de alcohol de forma significativa. Cabe mencionar que la enfermedad grasa hepática alcohólica y no alcohólica pueden coexistir A su vez se debe de descartar otras enfermedades que cursen daño hepático como son Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis Autoinmune, Hemocromatosis y patologías dependientes de factores de riesgo del paciente como enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1 antitripsina, Síndrome de HELLP y síndrome de Budd-Chiari <sup>39</sup>.

## **Estudios de imagen**

La valoración radiológica es suficiente para realizar el diagnóstico de hígado graso, dentro de los hallazgos podemos observar incremento de la ecogenicidad hepática por ultrasonido, disminución de atenuación hepática por tomografía e incremento de señal grasa por medio de resonancia magnética <sup>75</sup>.

La sensibilidad y especificidad del ultrasonido para el diagnóstico de esta patología es de 60-94% y 66-95% respectivamente y por su naturaleza de ser dependiente del operador puede estimar subjetivamente el grado de infiltración grasa. Puede presentar falsos



positivos en el caso de pacientes obesos, en quienes la sensibilidad disminuye hasta 50%. Su mayor ventaja es sencillo de usar y de bajo costo <sup>76-77</sup>.

La tomografía y la resonancia magnética tienen un papel secundario como método de diagnóstico debido a que presentan menores valores de especificidad y sensibilidad. La tomografía simple tiene sensibilidad de 33%, tomografía con medio de contraste la incrementa hasta 50% y la resonancia magnética tiene un valor de 88% con especificidades de 100%, 83% y 63% respectivamente <sup>78</sup>.

Cabe mencionar que la modalidad de espectroscopia de la resonancia magnética puede ayudar a cuantificar la grasa hepática, siendo de mayor utilidad en pacientes con mínima esteatosis <sup>79</sup>.

### **Biopsia Hepática**

Representa actualmente el estándar de oro para su diagnóstico y permite a su vez la exclusión de otras causas de esteatosis hepática y determinar la severidad de la infiltración grasa en el hepatocito. A pesar de ello presenta limitaciones como su invasividad y su interpretación es igualmente subjetiva por parte del patólogo <sup>80,81</sup>.

Actualmente se sugiere realizar la biopsia hepática en aquellos pacientes con signos de cirrosis como esplenomegalia, citopenias, ferritina > 1.5 veces el límite superior, edad avanzada, obesidad y/o diabetes porque presentan mayor riesgo de fibrosis avanzada <sup>82</sup>.

Los hallazgos histológicos incluyen esteatosis, inflamación, daño celular y fibrosis. El criterio mínimo para diagnóstica hígado graso es >5% de hepatocitos con esteatosis de la muestra. Generalmente el tipo de esteatosis es microvesicular aunque se puede encontrar de forma macrovesicular. La zona típicamente afectada es la zona acinar 3. La inflamación puede localizarse de forma lobular, portal leve y como lipogranulomas. La fibrosis no es un requisito para realizar el diagnóstico pero puede estar presente <sup>83</sup>.

La presencia de esteatohepatitis también tiene características histopatológicas como degeneración o balonamiento hepatocelular, inflamación lobular y portal, depósito de colágeno perisinusoidal, fibrosis portal, cirrosis macronodular y siderosis hepática. Estas alteraciones pueden conducir a cirrosis hepática con esteatosis e inflamación imperceptibles, que serían indistinguibles de cualquier otra causa de cirrosis. Debido a lo anterior es de suma importancia evaluar la presencia de fibrosis hepática <sup>83</sup>.

### **Importancia de la evaluación de fibrosis hepática**

La fibrosis hepática ocurre en respuesta a daño hepático de forma crónica sin importar la causa del daño. Dicha respuesta se traduce a nivel histológico en colapso de lobulillo hepático con presencia de septos fibróticos y regeneración de hepatocitos con formación de nódulos que conlleva riesgo de desarrollar cirrosis con sus complicaciones. Inicialmente se creía que el proceso de fibrosis era irreversible, pero actualmente se ha visto que es un proceso dinámico con potencial de resolución dependiendo del estímulo negativo para ocasionar el daño hepático <sup>84</sup>.

La evaluación de la fibrosis se puede realizar de dos formas, invasiva y no invasiva. La primera ha tenido gran auge debido a los diversos métodos que se han implementado y por la ventaja de su nula invasividad, dentro de los que se encuentran exámenes serológicos, exámenes radiológicos y la combinación de los mismos.

El estándar de oro es el estadiaje invasivo por medio de la histología hepática utilizando el sistema Metavir <sup>85</sup>, inicialmente desarrollado en pacientes con Hepatitis C, y que clasifica en estadios en la siguiente forma:

- F0: Sin Fibrosis
- F1: Fibrosis portal sin septos
- F2: Algunos septos
- F3: Múltiples septos sin presencia de cirrosis
- F4: Cirrosis,

siendo significativo la presencia de fibrosis a partir del estadio F2 hasta F4 <sup>85</sup>.

Existen diversas escalas clínicas no invasivas de estratificación del riesgo de fibrosis avanzada en pacientes con NAFLD. Las más importantes son BARD score, NAFLD fibrosis score, radio AST/plaquetas (APRI) y el radio AST/ALT.

El score de BARD está diseñado para identificar pacientes con HGNA con bajo riesgo de enfermedad avanzada, incluye IMC, radio AST/ALT y diabetes, tiene una área bajo la curva ROC fue de 0.77 con sensibilidad de 89%, especificidad del 44%, valor predictivo negativo de 95% y valor predictivo positivo de 25% <sup>86</sup>.

El NAFLD fibrosis score (NFS) toma en cuenta edad, hiperglucemia, IMC, cuenta plaquetaria, albúmina. Aplicando diversos 2 diferentes valores de corte, se puede excluir o incluir la presencia de fibrosis, dejando un nivel intermedio conocido indeterminado. Aplicando el valor de corte de 0.676 tiene un gran valor predictivo positivo para fibrosis avanzada. También ha demostrado mejorar el rendimiento diagnóstico cuando se realiza de forma seriada y con seguimiento para reducir el uso de métodos invasivos <sup>87-88</sup>.

Dentro de los exámenes no invasivos se encuentran los también se encuentran disponibles diversos paneles que usan biomarcadores o pruebas serológicas serológicos y los estudios radiológicos. Los exámenes serológicos más comúnmente usados son Fibrotest/FibroSure, Hepascore, Fibrospect, que tiene buena capacidad diagnóstica para diferenciar estadios de fibrosis F2-F4 del resto. A su vez, los exámenes serológicos se subdividen en marcadores directos o indirectos de fibrosis. Los marcadores directos son aquellos que evalúan el recambio matriz extracelular como procolágeno tipo 1 y 3 o ácido hialurónico; y los indirectos nos hablan acerca de la función hepática sin reflejar cambios de la matriz extracelular como transaminasas, plaquetas o tiempos de coagulación <sup>89-90</sup>.

En el grupo de los estudios radiológicos tenemos la elastografía por ultrasonografía, elastografía por resonancia magnética, entre otros. La elastografía utiliza un transductor de vibración de baja frecuencia (50 MHz) y amplitud que transmite ondas hacia el hígado la cual se propaga a través del mismo y cambiando la velocidad de propagación dependiendo del grado de rigidez (fibrosis hepática).

Sus resultados se expresan en kilopascales (kPa) y fue aprobado por la FDA en Abril de 2013. Diferentes estudios han evaluado su rendimiento diagnóstico para evaluar fibrosis significativa y cirrosis, teniendo una sensibilidad 70% y 87%, especificidad 84% y 91% y área bajo la curva de 0.89 y 0.94 <sup>91,92</sup>. Según el grado de kPa es la severidad de la fibrosis, donde el punto de corte mayor de > 7-8 kPa correlaciona de forma positiva con estadios de fibrosis F2-F4 <sup>93-94</sup>.

Sus limitaciones son similares a la del ultrasonido, como lo mostró Petta et. al <sup>95</sup> en su estudio en pacientes con obesidad, debido a que el mayor tejido subcutáneo ocasiona alteración en la transferencia de las ondas elásticas, presentando tasas de falla diagnóstica del 3-16%.

Otros estudios como la resonancia magnética con elastografía, radiación acústica por imagen de impulso de onda (ARFI) ó elastografía con onda en tiempo real (SWE) han demostrado ser superiores. Por ejemplo la resonancia magnética ya que tiene sensibilidad 94% y especificidad 95% para diferenciar fibrosis avanzada de estadios F0-F1, incrementando su especificidad a 96% y disminuyendo en mayor proporción (92%) su sensibilidad al diferenciar estadios F0-F2 de F3-F4 <sup>96</sup>.

## **Tratamiento**

Existen diversas terapias que se han intentado utilizar basadas en el concepto de mejoría de la resistencia a la insulina como disminución de peso aunque no existe un consenso acerca de la forma y cantidad en como realizarlo. Así mismo incrementar o iniciar el ejercicio aeróbico 30-45 minutos por día en 5-7 sesiones por semana <sup>39</sup>.

En el grupo de los medicamentos se encuentra orlistat, rimonabant, metformina, tiazolidinedionas, sin embargo ninguno ha demostrado un efecto contundente en el hígado graso. El único medicamento capaz de modificar la histología fueron las tiazolidinedionas aunque dicho efecto no tuvo mayor duración al suspenderlas <sup>97</sup>.

## **Alteraciones Metabólicas, NAFLD y Fibrosis Hepática.**

La presencia de NAFLD esta estrechamente relacionada con estados de resistencia a la insulina, como obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo 2. La presencia de dichas características parecen impactar de forma negativa en la histología hepática del paciente con NAFLD y posiblemente con mayor riesgo de progresión del NAFLD. La diabetes confiere mayor riesgo para desarrollo de fibrosis y cirrosis, aunque se desconoce a ciencia cierta la historia natural de la enfermedad en pacientes con diabetes y NAFLD.

Conociendo en México la prevalencia de enfermedades como diabetes según la ENSANUT 2006 10.7% y prediabetes 12.7% y que de ésta población progresará el 25% a diabetes <sup>11</sup>. A su vez, la prevalencia de diabetes en pacientes con HGNA es del 25% <sup>98</sup>.

Diversos estudios realizados de forma prospectiva con biopsia hepática, han evaluado los factores de riesgo para la progresión hacia fibrosis. Uno de ellos incluyó 103 pacientes con 2 biopsias entre 1-21 años y reportaron diabetes y el IMC como independientemente asociados con progresión. En otro estudio similar de Suecia 70 pacientes sometidos a 2 biopsias con diferencia de 10-16 años observaron que la misma progresión ocurrió en 41% de los pacientes y estaba asociado a la presencia de diabetes, mayores índices de peso y mayor resistencia a insulina <sup>99,100</sup>. Otra relación de importancia es que el HGNA predice mayor mortalidad en comparación con población normal como fue demostrado en la cohorte de NHANES III de 980 pacientes con seguimiento a 8.7 años con riesgo de 1.37 (IC<sub>95%</sub> 1.1 – 1.91) para mortalidad general, en el subgrupo de edad 45-54 con riesgo mortalidad por cualquier causa de 4.4 (IC<sub>95%</sub> 1.27 – 13.23), mortalidad cardiovascular 8.15 (IC<sub>95%</sub> 2.0 – 33.2) ajustado para factores de riesgo cardiovascular tradicionales <sup>101</sup>.

Los factores que han demostrado mayor impacto sobre la mortalidad en los pacientes con HGNA fueron investigados por Adams et. al. en el seguimiento que realizó a 7.6 años de su cohorte de pacientes con NAFLD (n = 435), evaluando como desenlace mortalidad general y mortalidad relacionada con causas hepáticas. Dentro de sus resultados los 3 factores pronósticos para mortalidad general fueron edad (por décadas), glucosa de ayuno anómala

y/o diabetes y cirrosis con riesgo de 2.2 (IC<sub>95%</sub> 1.7-2.7, p<0.001), 2.6 (IC<sub>95%</sub> 1.3-5.2, p 0.005) y 3.1 (IC<sub>95%</sub> 1.2-7.8, p 0.02), respectivamente <sup>102</sup>.

Debido a lo anterior, es importante determinar la prevalencia de estadios tempranos de alteración del metabolismo de la glucosa y su relación con HGNA.

### **III. Justificación.**

Existe información acerca de la asociación entre el síndrome metabólico y diabetes con la presencia de hígado graso no alcohólico, pero no hay literatura que mencione la prevalencia de la alteración del metabolismo de glucosa y resistencia a insulina en estadios tempranos en población mexicana, como la prediabetes, por lo que sería de los primeros estudios en analizar dicha relación. En caso de encontrar una relación, se puede implementar medidas preventivas para evitar la progresión de la prediabetes a diabetes y así mismo disminuir la incidencia de enfermedad hepática metabólica asociada y sus subsecuentes complicaciones como cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular.

### **IV. Pregunta de investigación**

¿Tendrá la prediabetes relación con hígado graso no alcohólico?

### **V. Hipótesis**

#### **Hipótesis Alterna**

- Existe relación entre prediabetes e hígado graso no alcohólico diagnosticado por ultrasonido en paciente mexicanos mayores 18 años.
- Existe relación entre prediabetes y fibrosis hepática determinada con fibroscan y NAFLD score .

## **Hipótesis Nula**

- No existe relación entre prediabetes e hígado graso no alcohólico diagnosticado por ultrasonido en paciente mexicanos mayores 18 años.
- No existe relación entre prediabetes y fibrosis hepática determinada con fibroscan y NAFLD score .

## **VI. Objetivos.**

### Primarios

Determinar la prevalencia entre estadios tempranos de alteración del metabolismo de la glucosa, específicamente prediabetes en pacientes con Hígado graso no alcohólico diagnosticado por ultrasonido.

Determinar la relación entre prediabetes y fibrosis hepática por medio NAFLD score y fibroscan en pacientes con hígado graso diagnosticado por ultrasonido.

### Secundarios

Determinar las diferencias entre diabetes, prediabetes y síndrome metabólico en la presencia de hígado graso no alcohólico.

Comparar la relación entre hígado graso no alcohólico con síndrome metabólico, diabetes y prediabetes.

## **VII. Variables**

### Variables Dependientes

Prediabetes (Glucosa de ayuno anormal)

Diabetes tipo 2

Síndrome Metabólico (Criterios de Federación Internacional de Diabetes)

Fibrosis Hepática (NAFLD Score y Fibroscan)

## VARIABLES INDEPENDIENTES

Edad, género, tabaquismo, antecedente familiar en primer grado de diabetes, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, peso corporal, estatura, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, índice cintura - cadera, niveles séricos de glucosa, nitrógeno ureico, creatinina, proteína "C" reactiva, pruebas de función hepática, perfil de lípidos.

## **VII. Tipo de Estudio**

### Diseño del estudio.

Estudio observacional, transversal, retrolectivo .

## **VIII. Material y Métodos.**

### Universo de Estudio

Pacientes que hayan acudido a valoración en el Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDyT) del hospital Fundación Clínica Médica Sur, quienes tuvieran expediente completo con medidas antropométricas así como estudios de laboratorio e imagen como ultrasonido de abdomen superior en período de 2 años comprendido entre enero de 2012 y marzo de 2012.

Criterios inclusión: Pacientes mayores 18 años de edad que tengan diagnóstico de hígado graso diagnosticado mediante ultrasonido con evaluación clínica, antropométrica y bioquímica completa, que asistieron a su valoración en el año 2012 y hayan aceptado participar en el estudio.

Criterios Exclusión: Pacientes menores de 18 años con hepatopatía distinta a la del estudio, que no deseen participaren el estudio, presenten etilismo, definido como > 21 copas para



hombres y >19 copas a la semana en mujeres, hayan recibido fármacos como amiodarona, tamoxifeno, metotrexate, antirretrovirales, transfusión antes de 1990 y no acepten entrar en el estudio.

Se eliminarán a los pacientes que no cuenten con valoración completa (clínica, antropométrica y bioquímica) así como aquellos que no cuenten con los datos necesarios en sus expedientes.

La valoración clínica completa en el centro de diagnóstico consta de:

1. Historia clínica completa.

Interrogatorio obteniendo datos como nombre, edad, género, historia familiar de diabetes en familiar de primer grado, antecedente de hipertensión arterial, tratamiento para hipertensión arterial, antecedente de dislipidemia y tratamiento para la misma. Además de exploración física realizada por médico especialista en Medicina Interna consiguiendo signos vitales y hallazgos exploratorios.

2. Valoración antropométrica.

Medición de peso en kilogramos, talla en metros, perímetro de cintura y cadera en centímetros e índice cadera – cintura, índice de masa corporal (Fórmula peso/talla<sup>2</sup>).

3. Estudios de laboratorio

Se realizaron toma de muestra sanguínea a los pacientes, en ayuno de por lo menos 8 horas, para obtener biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática y perfil de lípidos.

4. Ultrasonido de Abdomen Superior

Se realizó por personal experto con Ultrasonido Siemens Sonoline g50 con transductor convexo multifrecuencia de 5MHz en tiempo real.

### Definición de Variables.

1. Hígado graso no alcohólico por Ultrasonido: Ecogenecidad hepática incrementada con respecto a la ecogenecidad renal que además ocasiona pérdida de la visualización de la vasculatura hepática y atenuación profunda.

2. Diabetes: Diagnóstico realizado previamente por médico para el cual este tomando tratamiento. Además se tomo como diabetes un valor de glicemia en ayunas > o igual a 200 mg/dl para fines de este estudio.

3. Prediabetes: Presencia de glucemia en ayuno en rango de 100 mg/dl y 125 mg/dl., curva de tolerancia a la glucosa con valores postprandiales a las 2 horas entre 140-199 mg/dl o hemoglobina glicosilada con valores entre 5.7% y 6.4%. Para fines de este estudio solo se tomo como criterio los valores de glucosa en ayuno<sup>1</sup>.

4. Síndrome Metabólico: Definido por los criterios de la Federación internacional de diabetes, ya que es la mejor definición aplicable en nuestra población <sup>103,104</sup>.

- Obesidad Central, marcada como circunferencia de cadera  $\geq 90$  cm hombres y  $\geq 80$  cm en mujeres además de 2 de los 4 siguientes criterios:

- Triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl o tratamiento específico para esta alteración
- Colesterol HDL  $< 40$  mg/Dl en hombres y  $< 50$  mg/dl en mujeres o tratamiento específico para esta alteración
- Diagnóstico previo Hipertensión ó tratamiento ó presión arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg o diastólica  $\geq 85$  mmHg.
- Glucosa de ayuno  $\geq 100$  mg/dl o diagnóstico previo de diabetes.

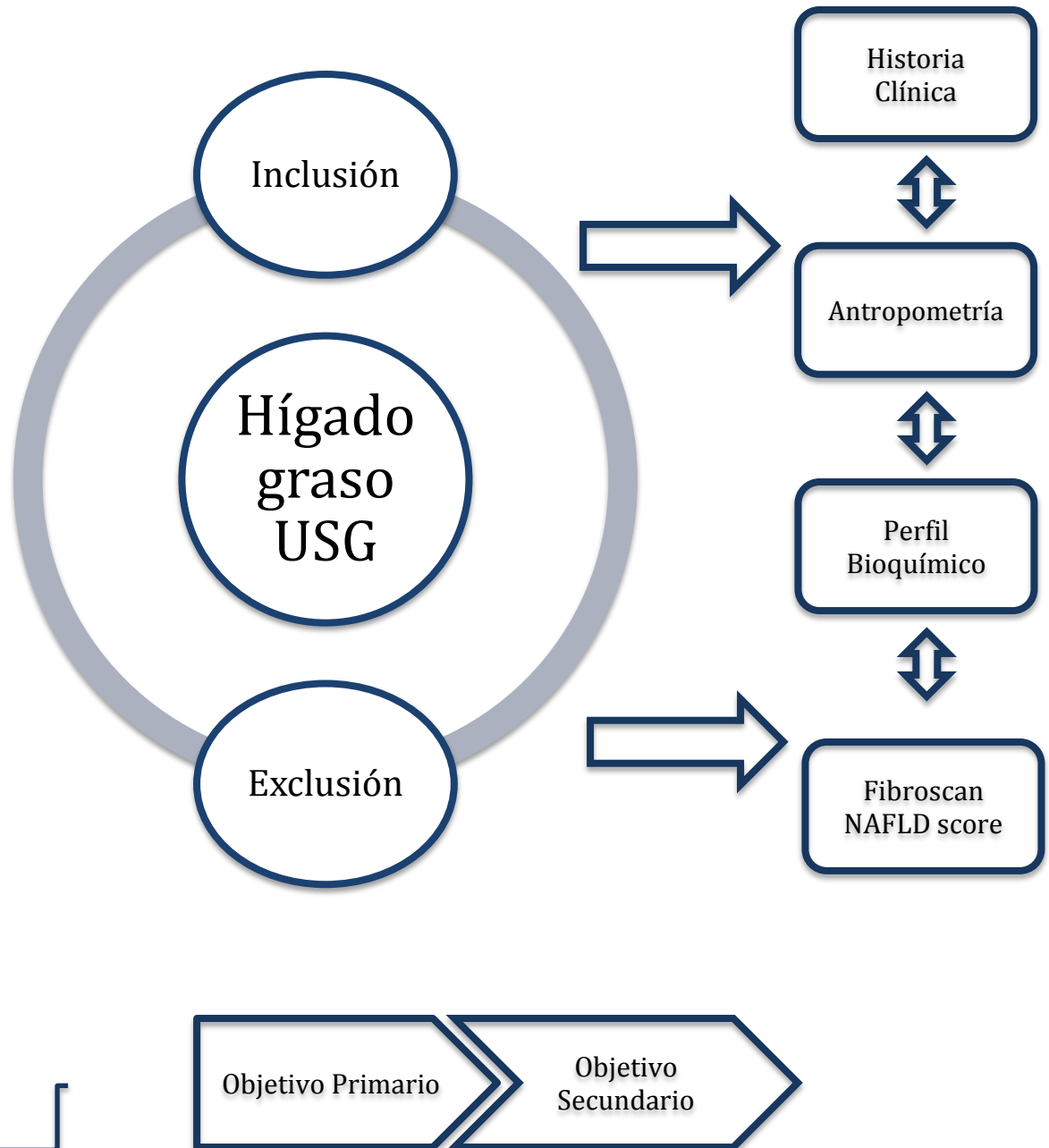
5. Fibrosis Hepática: Definida por medio de 2 sistemas. La presencia de NAFLD score  $> 0.676$  obtenido por medio dela siguiente fórmula <sup>105</sup>:

$$-1.675 + 0.037 * \text{Edad (años)} + 0.094 * \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 1.13 * \text{GAA/diabetes (Si = 1, No = 0)} + 0.99 * (\text{AST/ALT}) - 0.013 * \text{plaquetas (*}10^9\text{/l)} - 0.66 * \text{albúmina (g/dl)}.$$

ó por medio de elastografía por ultrasonografía con valores de 7 a 9 kPa como o estadio F2-F4 <sup>92</sup>.

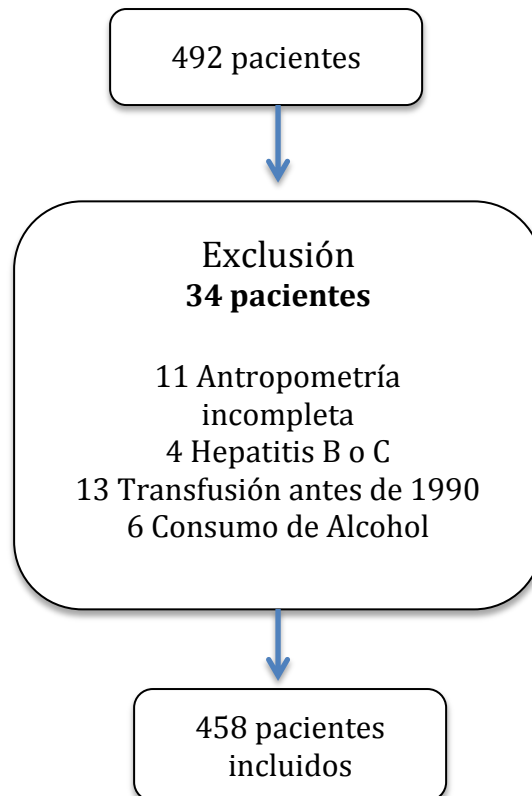
## Métodos

Se registrarán medidas antropométricas como peso, talla, índice de masa corporal, diámetro de cintura y cadera, índice cintura - cadera, presión arterial, resultados bioquímicos en ayuno de química sanguínea (glucosa, nitrógeno ureico, creatinina), perfil de lípidos y pruebas de función hepática. Además se evaluará la presencia de hígado graso por ultrasonido y fibrosis por Fibroscan y NAFLD score. **(Ver Figura)**



### Tamaño de la muestra.

Debido a que el estudio esta anidado a un ensayo clínico se incluyeron todos los pacientes disponibles con diagnóstico de hígado graso por ultrasonido en el período de 2011 – 2012, siendo inicialmente un total de 492 registros y que posterior a la aplicación de criterios de inclusión y exclusión se obtuvo un total de 458 pacientes.



### Análisis Estadístico.

Se describen las variables continuas utilizando media y desviación estándar y su comparación con prueba T de Student. Para las variables categóricas, su descripción se realizó con frecuencias y porcentajes, su comparación con prueba exacta de Fisher y Chi cuadrada. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como valor estadísticamente significativo.

El material estadístico utilizado fue el software IBM SPSS versión 20.

## **X. Resultados**

Las características basales de la población se muestran en la tabla 1. Se incluyeron 458 pacientes con diagnóstico por ultrasonido de HGNA con una edad de media 46 años, en donde predominó el sexo masculino 77.2%. La mitad de los pacientes tenían sobrepeso, seguidos por la categoría de obesidad en 43.9% con un IMC medio de 30.36 kg/m<sup>2</sup>.

El 6.3% de la población tuvo diabetes, de los cuales 6.9% ya conocían este diagnóstico y se realizó de novo en 0.4%. En el caso de prediabetes la prevalencia fue 38.6%, contrastando con una incidencia de la misma de 30%, presentando una glicemia en ayuno de 107.5 mg/dl. En cambio el número de pacientes que cumplieron criterios para síndrome metabólico fue 292 que corresponde al 63.8%, de los cuales la cintura tuvo una media de 104.88 cm. Cabe mencionar que la media de glucosa en la población general fue 102.29, valor que se encuentra en el rango de glucosa de ayuno alterada. Por otra parte el diagnóstico de hipertensión se presentó en 18.8% de la población, dislipidemia de cualquier tipo en 35.6%, de las cuales hipertrigliceridemia fue el más frecuente.

En cuanto a las variables relacionadas con fibrosis, el NAFLD score fue positivo en sólo 7 (1.5%) de la población general, siendo la categoría negativa, la que mayor número de participantes concentró con 66.2%. Con el método fibroscan, el cual se realizó a 163 pacientes (36.45%) de toda la muestra; se obtuvo fibrosis avanzada 32 (13.4%) y ausencia de la misma en 141 (86.6%) pacientes.

**Tabla 1. Características demográficas, bioquímicas, metabólicas y características de fibrosis en 458 pacientes con esteatosis hepática de origen no alcohólico.**

<b>Características</b>	<b>Media ± DE / %</b>
Edad (años)	46.66 ± 8.94
Género Masculino	354 (77.3%)
Tabaquismo	133 (29%)
Familiar de Diabetes	203 (44.3%)
Diabetes	29 (6.3%)
Prediabetes	177 (38.6%)
Prediabetes sin Sx. Metabólico	30 (6.5%)
Síndrome metabólico (IDF)	292 (63.8%)
Hipertensión arterial	86 (18.8%)
Dislipidemia	295 (64.5%)
Enfermedad Cardiovascular	16 (3.5%)
<b>Antropometría</b>	
IMC	30.36 ± 3.8
< 25 kg/m <sup>2</sup>	19 (4.1%)
25 – 30 kg/m <sup>2</sup>	238 (52%)
30 kg/m <sup>2</sup>	201 (43.9%)
Cintura (cm)	102.55 ± 11.32
ICC	0.98 ± 0.94
<b>Bioquímica</b>	
Glucosa (mg/dl)	102,29 ± 25.02
Proteína C reactiva (mg/L)	3.5 ± 5.4
AST (UI/L)	30.87 ± 12.19
ALT	38.08 ± 24.01
FA ((UI/L)	71.87 ± 21.14
Plaquetas (Valor * 10 <sup>9</sup> /mcl)	224.15 ± 65.89
Triglicéridos (mg/dl)	207.7 ± 164
Colesterol Total (mg/dL)	206.81 ± 42.14
Colesterol HDL (mg/dL)	43.84 ± 21.93
<b>Marcadores de Fibrosis</b>	
NAFLD Score	
Negativo	303 (66.2%)
Positivo	7 (1.5%)
Fibroscan (n=163)	
F0 – F1	141 (86.5%)
F2 – F4	22 (13.5%)
IDF (Federación Internacional de Diabetes), kg (kilogramos), m <sup>2</sup> (metro cuadrado), mg (miligramos), L (litros), dL (decilitros), UI (Unidades Internacionales), mcl (microlitro).	

En la **tabla 2**, se comparan las características de los pacientes sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa con prediabetes y diabetes. En los tres grupos predominó el sexo masculino, aunque es significativamente mayor en el grupo de diabetes así como también es mayor el número de pacientes con antecedentes familiares de primer grado y el porcentaje de pacientes con síndrome metabólico, hipertensión y dislipidemia, sobre todo en el subgrupo de hipertrigliceridemia y dislipidemia mixta; comparándolos con prediabetes. En cambio no se encontraron diferencias en los tres grupos con respecto a la presencia de enfermedad cardiovascular.

Dentro de la valoración antropométrica el IMC fue mayor en el grupo de diabetes aunque la media de los tres grupos se encuentra la categoría de obesidad. En la comparación por subgrupos de acuerdo al IMC para las categorías de IMC normal y obesidad, la media es mayor en las pacientes con diabetes con respecto a los otros grupos y lo mismo sucede con la media de prediabetes comparativamente con la de grupo sin disglucemia en ayuno. En la categoría de sobrepeso el promedio más alto se concentró en los pacientes con prediabetes. Además en las variables de cintura, presión arterial sistólica y diastólica la media fue mayor en los diabéticos, seguido de los pacientes con prediabetes y al final los pacientes sanos.

Con respecto a la evaluación bioquímica los únicos valores que difirieron significativamente ( $p < 0.05$ ) fue glucosa ayuno, el valor de ALT, el colesterol total y sus partículas LDL, siendo mayor los dos primeros en la diabetes seguido de prediabetes; los últimos valores contrastan con los dos previos, ya que fueron significativamente mayores en los pacientes sanos. En el resto de los valores bioquímicos no hubo diferencias significativas, aunque cabe mencionar algunos aspectos. Existió mayor inflamación en la prediabetes, demostrado por mayor elevación de la proteína C reactiva, AST y FA fue discretamente mayor en diabetes y en segundo lugar en prediabetes e inversamente fue el valor de plaquetas siendo casi el mismo nivel en los grupos de sanos y prediabetes.

Por último al hablar de los marcadores de fibrosis, tanto por Score clínico (NAFLD > 0.676)

y por estudio de gabinete (Fibroscan F2-F4) permanecieron más altos significativamente en las personas con diabetes y en los mismos rangos en los pacientes con prediabetes y sanos.

**Tabla 2. Características demográficas, bioquímicas, metabólicas y su comparación entre grupos (Prediabetes vs sin diabetes, ni prediabetes y prediabetes vs diabetes).**

Características	Media ± DE / %				
	Sin prediabetes y sin diabetes. (252)	Prediabetes (177)	p	Diabetes (29)	p
Edad (años)	45.38 ± 9.08	47.51 ± 8.26	<b>0.014</b>	52.62 ± 8.93	<b>&lt;0.01</b>
Género Masculino	191 (75.8%)	139 (78.5%)	NS	24 (82.8%)	NS
Tabaquismo	72 (28.6%)	53 (21.5%)	NS	8 (27.6%)	NS
Familiar de Diabetes	98 (38.9%)	87 (49.2%)	<b>0.03</b>	18 (62.1%)	<b>0.015</b>
Diabetes	-	-		-	-
Prediabetes	-	-		-	-
Sx. metabólico (IDF)	119 (47.2%)	147 (83.1%)	<b>&lt;0.01</b>	26 (89.7%)	<b>&lt;0.01</b>
Hipertensión arterial	37 (14.7%)	41 (23.2%)	<b>0.02</b>	8 (27.6%)	<b>0.039</b>
Dislipidemia	80 (31.7%)	69 (39%)	NS	14 (48.3%)	<b>&lt;0.01</b>
Hipercolesterolemia	25 (9.9%)	2 (5%)		1 (3.4%)	
Hipertrigliceridemia	21 (8.3%)	0 (0%)		6 (20.7%)	
Hipoalfalipoproteinemia	5 (2%)	0 (0%)		0 (0%)	
Mixta	29 (11.5%)	4 (10%)		7 (24.1%)	
Enf. Cardiovascular	8 (3.2%)	8 (4.5%)	NS	0 (0%)	NS
<b>Antropometría</b>					
IMC	30.05 ± 3.45	30.64 ± 4.16	NS	31.42 ± 4.41	NS
< 25 kg/m <sup>2</sup>	8 (3.2%)	9 (5.1%)	NS	2 (6.9%)	NS
25 – 30 kg/m <sup>2</sup>	143 (56.7%)	83 (46.9%)		12 (41.4%)	
30 kg/m <sup>2</sup>	101 (40.1%)	85 (48%)		15 (51.7%)	
Cintura (cm)	101.73 ± 9.75	103.06 ± 13.03	NS	108.56 ± 10.55	NS
ICC	0.95 ± 0.09	1.01 ± 0.71	NS	0.98 ± 0.04	NS
PAS (mmHg)	114.05 ± 10.22	117.29 ± 12.95	<b>0.04</b>	119.83 ± 13.26	NS
PAD (mmHg)	75.9 ± 7.66	77.31 ± 9.35	<b>0.08</b>	78.79 ± 8.82	NS
<b>Bioquímica</b>					



Glucosa (mg/dl)	92.17 ± 5.54	107.5 ± 11.76	<b>&lt;0.001</b>	158.55 ± 68.6	<b>&lt;0.01</b>
PCR (mg/L)	3.4 ± 6.08	3.89 ± 4.90	NS	3.02 ± 2.01	NS
AST (UI/L)	30.29 ± 11.07	31.42 ± 13.97	NS	32.59 ± 9.57	NS
ALT	35.86 ± 20.6	24.68 ± 28.92	<b>0.04</b>	41.45 ± 14.95	<b>&lt;0.01</b>
FA ((UI/L)	70.43 ± 18.02	72.61 ± 21.05	NS	79.9 ± 38.28	NS
Plaquetas (* 10 <sup>9</sup> /l)	225.28 ± 58.01	225.53 ± 76.09	NS	205.86 ± 62.74	NS
Triglicéridos (mg/dl)	199.17 ± 183.57	212.9 ± 140.8	NS	249.59 ± 97.98	NS
Colesterol (mg/dl)	208.59 ± 37.63	207.07 ± 47.75	NS	189.79 ± 40.41	<b>0.06</b>
HDL (mg/dl)	44.01 ± 25.5	43.25 ± 9.38	NS	45.97 ± 38.27	NS
LDL (mg/dl)	127.7 ± 32.82	123.89 ± 34.67	NS	103.14 ± 33.07	<b>&lt;0.01</b>
<b>Marcadores de Fibrosis</b>					
NAFLD Score					
Negativo	174 (69%)	115 (65%)		14 (48.3%)	
Positivo	3 (1.2%)	2 (1.1%)	NS	2 (6.9%)	<b>0.047</b>
Fibroscan	n = 93	n = 63		n = 7	
F0 – F1	81 (87.1%)	56 (88.8%)		4 (57.1%)	
F2 – F4	12 (12.9%)	7 (12.2%)	NS	3 (42.9%)	<b>&lt;0.01</b>
Sx. (Síndrome), Enf. (Enfermedad), IDF (Federación Internacional de Diabetes), kg (kilogramos), m2 (metro cuadrado), cm (centímetros), mmHg (milímetros de mercurio), mg (miligramos), L (litros), dL (decilitros), UI (Unidades Internacionales), mL (microlitro).					

En la **tabla 3**, se muestra las variables en comparación de los prediabéticos con los pacientes que cumplieron criterios de síndrome metabólico; en la cual no existen diferencias significativas en los antecedentes ni en la valoración antropométrica. De éstos últimos cabe destacar que hay más tabaquismo y dislipidemia en el grupo de síndrome metabólico.

Del total de pacientes con síndrome metabólico la mitad tenían prediabetes 147 (50.3%) y en menor proporción diabetes 26 (8.9%), mientras que en el grupo de prediabetes 83% de los pacientes presentó características de síndrome metabólico. También resalta la mayor proporción de pacientes con obesidad en el grupo de síndrome metabólico y a su vez la menor proporción de pacientes con peso normal en el mismo grupo.

En la misma tabla, en la sección de bioquímicos se observa una media mayor de ALT (41.24 vs 24.68 **p<0.001**) y en triglicéridos (242 vs 212.98 **p<0.01**) en el grupo de síndrome metabólico, obteniendo una relación opuesta entre grupos en el promedio de colesterol HDL (43.24 vs 40.04 **p<0.01**). En el bloque de fibrosis no existieron diferencias entre los

pacientes con síndrome metabólico y prediabetes.

**Tabla 3. Características demográficas, bioquímicas, metabólicas y su comparación entre grupos (prediabetes y síndrome metabólico).**

Características	Media ± DE / %		
	Prediabetes (177)	Síndrome Metabólico (292)	p
Edad (años)	47.51 ± 8.26	47.4 ± 9.05	NS
Género Masculino	139 (78.5%)	232 (79.5%)	NS
Tabaquismo	53 (21.5%)	87 (29.8%)	NS
Familiar de Diabetes	87 (49.2%)	133 (45.5%)	NS
Diabetes	-	26 (8.9%)	-
Prediabetes	-	147 (50.3%)	-
Sx metabólico (IDF)	147 (83.1%)	-	-
Hipertensión arterial	41 (23.2%)	75 (25.7%)	NS
Dislipidemia	69 (39%)	127 (43.5%)	NS
Enf. Cardiovascular	8 (4.5%)	12 (4.1%)	NS
<b>Antropometría</b>			
IMC	30.64 ± 4.16	31.09 ± 3.79	NS
< 25 kg/m <sup>2</sup>	9 (5.1%)	7 (2.4%)	
25 - 30 kg/m <sup>2</sup>	83 (46.9%)	130 (44.5%)	
30 kg/m <sup>2</sup>	85 (48%)	155 (53.1%)	
Cintura (cm)	103.06 ± 13.03	104.48 ± 11.95	NS
ICC	1.01 ± 0.71	1.0 ± 0.55	NS
PAS (mmHg)	117.29 ± 12.95	117.76 ± 12.34	NS
PAD (mmHg)	77.31 ± 9.35	78.06 ± 8.7	NS
<b>Bioquímica</b>			

Glucosa (mg/dl)	107.5 ± 11.76	107.5 ± 28.75	NS
PCR (mg/L)	3.89 ± 4.90	3.89 ± 4.9	NS
AST (UI/L)	31.42 ± 13.97	32.35 ± 13.52	NS
ALT	24.68 ± 28.92	41.24 ± 26.09	<0.01
FA ((UI/L)	72.61 ± 21.05	73.66 ± 22.31	NS
Plaquetas (* 10 <sup>9</sup> /l)	225.53 ± 76.09	224.31 ± 68.25	NS
Triglicéridos (mg/dl)	212.98 ± 140.86	242 ± 191.13	<0.01
Colesterol (mg/dl)	207.07 ± 47.75	207.67 ± 45.51	NS
HDL (mg/dl)	43.25 ± 9.38	40.04 ± 14.42	<0.01
LDL (mg/dl)	123.89 ± 34.67	122.89 ± 35.22	NS
<b>Marcadores de Fibrosis</b>			
NAFLD Score			
Negativo	115 (65%)	187 (64%)	
Positivo	2 (1.1%)	4 (1.4%)	NS
Fibroscan	n = 63	n = 106	
F0 – F1	56 (88.8%)	88 (86.3%)	
F2 – F4	7 (12.2%)	18 (14.7%)	NS

En la penúltima tabla (**tabla 4**) se realiza una comparación por subgrupos de prediabetes, aquellos que cumplían criterios de síndrome metabólico (n = 147) contra los que no (n = 30).

Existen algunas diferencias significativas dadas por los propios criterios del síndrome metabólico, como por ejemplo la mayor proporción de dislipidemia, llámese hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia y dislipidemia combinada, no así hipercolesterolemia; además de obesidad, hipertensión arterial y mayor media de presión arterial sistólica y diastólica así como diámetro de cintura e IMC. En las categorías de sobrepeso fue el único en donde la abundancia fue mayor en la prediabetes (63.3% vs 43.5%).

Otro punto a mencionar es la mayor prevalencia de tabaquismo y enfermedad cardiovascular en el mismo grupo. Los antecedentes familiares de diabetes también fueron mayores en el grupo con síndrome metabólico (51.7% vs 36.7%).

Por otro lado, en la comparación de bioquímicos se encontró una media mayor de glucosa en ayuno (108.65 vs 101.67 mg/dl ), triglicéridos (229.2 vs 133.3 mg/dl), colesterol total (210.4 vs 190.3 mg/dl) de forma significativa en el grupo que cumplió los criterios de

síndrome metabólico de la IDF ( $p < 0.01$ ). El colesterol HDL fue significativamente menor en el mismo grupo (42 vs 49.1 mg/dl  $p < 0.01$ ).

En cuanto a las otras constantes bioquímicas, el síndrome metabólico se caracterizó por presentar mayor promedio de forma no significativa de PCR, AST, ALT, FA y LDL. No se observaron diferencias en los marcadores de fibrosis.

**Tabla 4. Características demográficas, bioquímicas y metabólicas entre prediabetes sin síndrome metabólico y prediabetes con síndrome metabólico).**

Características	Media $\pm$ DE / %		
	Prediabetes con Síndrome Metabólico (147)	Prediabetes sin Síndrome Metabólico (30)	p
Edad (años)	47.7 $\pm$ 8.22	46.53 $\pm$ 8.56	NS
Género Masculino	114 (77.6%)	25 (83.3%)	NS
Tabaquismo	45 (30.6%)	8 (26.7%)	<b>0.02</b>
Familiar de Diabetes	76 (51.7%)	11 (36.7%)	NS
Hipertensión arterial	41 (27.9%)	0 (0%)	<b>0.039</b>
Dislipidemia	63 (42.85%)	6 (20%)	<b>&lt; 0.01</b>
Hipercolesterolemia	14 (9.5%)	3 (10%)	
Hipertrigliceridemia	25 (17%)	0 (0%)	
Hipoalfalipoproteinemia	5 (3.4%)	0 (0%)	
Mixta	19 (12.9%)	3 (10%)	
Enf. Cardiovascular	8 (5.4%)	0 (0%)	NS
IMC	31.2 $\pm$ 4.12	27.86 $\pm$ 3.16	<b>&lt; 0.01</b>
< 25 kg/m <sup>2</sup>	4 (2.7%)	5 (16.7%)	<b>&lt; 0.01</b>
25 – 30 kg/m <sup>2</sup>	64 (43.5%)	19 (63.3%)	
30 kg/m <sup>2</sup>	79 (53.7%)	6 (20%)	
Cintura (cm)	103.86 $\pm$ 13.38	99.15 $\pm$ 10.46	<b>&lt; 0.01</b>
ICC	1.03 $\pm$ 0.78	0.93 $\pm$ 0.07	NS
PAS (mmHg)	118.95 $\pm$ 12.96	109.17 $\pm$ 9.56	<b>&lt; 0.01</b>
PAD (mmHg)	78.47 $\pm$ 9.3	71.6 $\pm$ 6.91	<b>&lt; 0.01</b>

Glucosa (mg/dl)	108.65 ± 12.5	101.87 ± 3.5	<b>&lt;0.01</b>
PCR (mg/L)	4.07 ± 5.12	2.99 ± 3.61	NS
AST (UI/L)	31.74 ± 14.74	29.83 ± 9.37	NS
ALT	41.38 ± 30.54	37.23 ± 19.12	NS
FA ((UI/L)	73.99 ± 21.45	65.87 ± 17.84	NS
Plaquetas (* 10 <sup>9</sup> /l)	227.13 ± 76.71	217.7 ± 73.75	NS
Triglicéridos (mg/dl)	229.23 ± 147.86	133.37 ± 50.34	<b>&lt;0.01</b>
Colesterol (mg/dl)	210.47 ± 49.94	190.33 ± 30.51	<b>0.03</b>
HDL (mg/dl)	42.05 ± 9.48	49.1 ± 6.18	<b>&lt;0.01</b>
LDL (mg/dl)	125.63 ± 35.71	115.4 ± 28.01	NS
NAFLD Score			
Negativo	96 (65.3%)	19 (63.3%)	
Positivo	2 (1.4%)	0 (0%)	NS
Fibroscan	n = 63	n = 10	
F0 – F1	57 (90.4%)	9 (90%)	
F2 – F4	6 (9.6%)	1 (10%)	NS

Enf. (Enfermedad), IDF (Federación Internacional de Diabetes), kg (kilogramos), m2 (metro cuadrado), cm (centímetros), mmHg (milímetros de mercurio), mg (miligramos), L (litros), dL (decilitros), UI (Unidades Internacionales), mL (microlitro).

Por último en la **tabla 5** se desglosan las variables entre los pacientes prediabetes vs sanos y prediabetes sin síndrome metabólico vs síndrome metabólico.

Características	Media ± DE / %				
	Sanos (133)	Prediabetes sin Síndrome Metabólico (30)	p	Síndrome Metabólico (292)	p
Edad (años)	44.96 ± 8.58	46.53 ± 8.56	NS	47.4 ± 9.05	NS
Género Masculino	94 (70.7%)	25 (83.3%)	NS	232 (79.5%)	NS
Tabaquismo	38 (28.6%)	8 (26.7%)	NS	87 (29.8%)	NS
Familiar de Diabetes	56 (42.1%)	11 (36.7%)	NS	133 (45.5%)	NS
Diabetes	0 (0%)	0 (0%)	-	26 (8.9%)	<b>0.08</b>
Prediabetes	0 (0%)	30 (100%)	-	147 (50.3%)	<b>&lt;0.01</b>
Hipertensión arterial	11 (8.3%)	0 (0%)	NS	75 (25.7%)	<b>&lt;0.01</b>
Sx. Metabólico	0 (0%)	0 (0%)	-	292 (100%)	<b>&lt;0.01</b>
Dislipidemia	29 (27.8%)	6 (20%)	NS	127 (43.5%)	<b>0.05</b>
Enf. Cardiovascular	4 (3%)	0 (0%)	NS	12 (4.1%)	NS
IMC	29.38 ± 3.52	27.86 ± 3.16	<b>0.03</b>	31.09 ± 3.79	<b>&lt;0.01</b>
< 25 kg/m <sup>2</sup>	6 (4.5%)	5 (16.7%)	<b>0.04</b>	7 (2.4%)	<b>&lt;0.01</b>
25 – 30 kg/m <sup>2</sup>	89 (66.9%)	19 (63.3%)		130 (44.5%)	
30 kg/m <sup>2</sup>	38 (28.6%)	6 (20%)		155 (53.1%)	
Cintura (cm)	99.15 ± 8.92	99.15 ± 10.46	NS	104.48 ± 11.95	<b>0.01</b>
ICC	0.94 ± 0.10	0.93 ± 0.07	NS	1.0 ± 0.55	NS
PAS (mmHg)	112.54 ± 9.32	109.17 ± 9.56	<b>0.07</b>	117.76 ± 12.34	<b>&lt;0.01</b>
PAD (mmHg)	74.7 ± 7.2	71.6 ± 6.91	<b>0.03</b>	78.06 ± 8.7	<b>&lt;0.01</b>

Glucosa (mg/dl)	91.03 ± 5.19	101.87 ± 3.5	<b>&lt;0.01</b>	107.5 ± 28.75	NS
PCR (mg/L)	2.89 ± 6.49	2.99 ± 3.61	NS	3.89 ± 4.9	NS
AST (UI/L)	27.6 ± 8.5	29.83 ± 9.37	NS	32.35 ± 13.52	NS
ALT	31 ± 15.37	37.23 ± 19.12	0.057	41.24 ± 26.09	NS
FA ((UI/L)	68.88 ± 17.94	65.87 ± 17.84	NS	73.66 ± 22.31	<b>0.06</b>
Plaquetas (* 10 <sup>9</sup> /l)	226.55 ± 57.26	217.7 ± 73.75	NS	224.31 ± 68.25	NS
Triglicéridos (mg/dl)	147.33 ± 64.01	133.37 ± 50.34	NS	242 ± 191.13	<b>0.02</b>
Colesterol (mg/dl)	209.44 ± 35.72	190.33 ± 30.51	<b>&lt;0.01</b>	207.67 ± 45.51	<b>0.04</b>
HDL (mg/dl)	50.86 ± 3.14	49.1 ± 6.18	NS	40.04 ± 14.42	<b>&lt;0.01</b>
LDL (mg/dl)	131.63 ± 31.16	115.4 ± 28.01	<b>&lt;0.01</b>	122.89 ± 35.22	NS
NAFLD Score					
Negativo	96 (72.2%)	19 (63.3%)		187 (64%)	
Positivo	2 (1.5%)	0 (0%)	NS	4 (1.4%)	NS
Fibroscan	n = 47	n = 10		n = 106	
F0 – F1	44 (93.6%)	9 (90%)		88 (86.3%)	
F2 – F4	3 (6.4%)	1 (10%)	NS	18 (14.7%)	NS
Enf. (Enfermedad), IDF (Federación Internacional de Diabetes), kg (kilogramos), m2 (metro cuadrado), cm (centímetros), mmHg (milímetros de mercurio), mg (miligramos), L (litros), dL (decilitros), UI (Unidades Internacionales), mL (microlitro).					

En ésta última tabla se observan diferencias significativas como mayor prevalencia de hipertensión y dislipidemia en el grupo de síndrome metabólico, las cuales son esperadas por la propia definición de ésta enfermedad en comparación con sujetos sanos y prediabéticos, aunque no es así en el caso de enfermedad cardiovascular. Las variables correspondientes a exploración física existe mayor cifras de presión arterial en síndrome metabólico, siguiéndole prediabetes. Caso contrario las categorías de sobrepeso y obesidad, siendo la primera categoría más prevalente en grupo de pacientes sanos seguido de prediabetes y por último de síndrome metabólico y teniendo una relación inversa el grupo de obesidad.

En el rubro de las características bioquímicas sólo fue mayor el nivel de fosfatasa alcalina en pacientes con síndrome metabólico y prediabetes así como valores de triglicéridos y colesterol total. En el caso del colesterol HDL los valores fueron mayores en pacientes sanos.

Por último en los marcadores de fibrosis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas a pesar de que existe mayor porcentaje de pacientes con categoría F2-F4 por Fibroscan en el grupo con síndrome metabólico.

## **XI. Discusión**

En este estudio, se incluyeron un total de 458 pacientes con HGNA. Predominó el género masculino con una media .

Existen diferentes estudios en los que se busca encontrar una relación entre el metabolismo de glucosa alterado con la presencia de hígado graso y su relación con fibrosis hepática. Los trastornos del metabolismo glicémico más frecuentes fueron síndrome metabólico, seguido de prediabetes y diabetes. La presentación de dichos trastornos fue en mayor proporción en pacientes con sobrepeso y obesidad.

Comparando la prevalencia de otros estudios de diabetes y prediabetes, como la ENSANUT realizada en 2006, con este estudio, se observó que se tuvieron porcentajes similares, de diabetes fue de (7%) y en nuestro estudio de 6.3% y prediabetes de 20-40%, la cual es muy parecida a la de nuestro estudio (36%)<sup>15,17</sup>. Cabe mencionar que al eliminar todos los criterios de síndrome metabólico, la prevalencia de prediabetes disminuye hasta 6%. Contrastando la proporción de pacientes con síndrome metabólico por criterios de IDF en México (49.8%), nosotros obtuvimos una prevalencia mayor de 63.8%. <sup>15</sup>

La prevalencia de hígado graso en población general puede ser desde 29%, incrementándose hasta 43% en glucosa anómala de ayuno y 62% en pacientes diabéticos <sup>47</sup>.

NAFLD sin disglucemia presenta resistencia a la insulina en grado similar a los pacientes con prediabetes o diabetes tipo 2, en diferentes tejidos como adiposo, hepático y muscular, siendo más prominente en músculo e hígado, por lo que es obligado descartar de primera instancia trastornos metabólicos glicémicos<sup>106</sup>.

Relación entre GAA (32%), ITG (32%) y 16% (diabetes) aunque 37.6% glucosa de ayuno normal presentaron ITG. Relación entre ITG y síndrome metabólico (23.1% en pacientes con curva normal, 25% con ITG y 75% con diabetes. Además GAA predice curva tolerancia anormal OR 1.197 IC95% 1.017-1.41 p = 0.031 (\* Pacientes con ALT elevada)<sup>107</sup>.

Haukeland et. al. reportó tolerancia anormal mayor en pacientes con NASH vs Esteatosis simple (72% vs 49%) y fibrosis (76% vs 49%)<sup>108</sup>.

La diferencia entre GAA (mediado por gluconeogénesis hepática y resistencia a la insulina en mismo órgano) comparado con IGT asociado a resistencia a insulina periférica. Es mayor el riesgo de conversión a diabetes al cumplir con las 2 categorías (IGT y GAA) y probablemente mayor riesgo de fibrosis <sup>109</sup>.

Diabetes mayor prevalencia de fibrosis F2-F4 por fibroscan. Los mismos pacientes (diabéticos) en otra región de oriente, tienen niveles de ALT más altos así como los pacientes con síndrome metabólico en comparación con prediabetes, a pesar de que entre estos pacientes no se observaron diferencias en cuanto a la presentación de fibrosis <sup>110</sup>.

La mayor parte de estudios muestran prediabetes (intolerancia a carbohidratos) y relación positiva con NAFLD demostrando que la presencia de NAFLD puede ser predictor para desarrollar diabetes tipo 2.



Dentro de las ventajas de este estudio es confirmar la relación entre estadios anormales de metabolismo de glucosa e HGNA, demostrando que todas las etapas de la historia natural de la resistencia a insulina (prediabetes, síndrome metabólico y diabetes) están presentes en los pacientes con hígado graso. Además de ser uno de los primeros estudios en comparar y evaluar la relación de prediabetes con fibrosis hepática, con diabetes y síndrome metabólico, en pacientes con HGNA en población mexicana.

Las limitaciones del presente trabajo son debidas a la no inclusión de otras variables definitorias de prediabetes como HbA1c o curva de tolerancia a glucosa, además de la ausencia de algún método objetivo para evaluar la resistencia a la insulina. Otro factor no evaluado fue la presencia de esteatohepatitis, ya que sólo se utilizó ultrasonido para el diagnóstico de HGNA y no existió confirmación histológica del mismo diagnóstico ni de la presencia de fibrosis hepática. Además de que el formato de este estudio es principalmente descriptivo.

## **XII. Conclusiones**

La mayor prevalencia trastornos del metabolismo glicémico fue el síndrome metabólico en primer lugar seguido de prediabetes. Ésta prevalencia no afecto la presencia de fibrosis hepática, excepto, en los pacientes con diabetes, en quienes al parecer este factor es el de mayor peso para la presencia de la misma. Los niveles de ALT fueron más altos en los pacientes con diabetes y se relacionan con la presencia de fibrosis.

En nuestra población no existe diferencia en la prevalencia de HGNA en distintos grupos como prediabetes, prediabetes sin síndrome metabólico y síndrome metabólico, a pesar de que cuentan con la misma base fisiopatológica de resistencia a la insulina. Probablemente eso pudiera dilucidarse midiendo dicha resistencia, lo cual no fue objetivo de este estudio.

Existen más factores asociados a la fisiología del mecanismo de resistencia de la insulina que deben ser estudiados y evaluados en nuestra población y verificar si existe relación con la presencia de HGNA o es más un fenómeno epigenético.

### **XIII. Referencias Bibliográficas.**

1. **American diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** Position Statement. Diabetes Care. 2013.
2. **Soderberg S, Zimmet P, Tuomilehto J, de Courten M, Dowse GK, Chitson P, Stenlund H, Gareeboo H, Alberti KG, Shaw J.** High incidence of type 2 diabetes and increasing conversion rates from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in Mauritius. J Intern Med. 2004;256:37– 47.
3. **Ford ES, Zhao G, Li C.** Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1310 –1317
4. **Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD.** Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 1999;30:1356-1362.
5. **Vuppalanchi R, Chalasani N.** Nonalcoholic Fatty liver disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and Managment. Hepatology 2009; 49: 306-317.
6. **Kitabchi AE, Tempresa M, Knowler WC, Kahn SE, Fowler SE, Haffner SM, Andres R, Saudek C, Edelstein SL, Arakaki R, Murphy MB, Shamon H.** The Diabetes

- Prevention Program Research Group: Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the Diabetes Prevention Program: effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes Care* 2005;54:2404–2414.
7. **Alberti KG.** Screening and diagnosis of prediabetes: where are we headed? *Diabetes Obes Metab* 2007;9 (Suppl 1):6-12.
  8. **Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS.** Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to the 1997 American Diabetes Association and 1980–1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care* 1997; 20: 1859–62.
  9. **American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** Position Statement. *Diabetes Care*. 2005.
  10. **Grundy SM.** Pre-diabetes, Metabolic Syndrome and Cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology* 2012;59(7):635-643.
  11. **Rosas-Guzmán J, Calles J, Friege F, Lara-Esqueda A, Suverza A, Campuzano R, et al.** Consenso de Prediabetes. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes*. 2009;XVII(4):146-158.
  12. **Diabetes Prevention Program Research Group.** The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabet Med* 2007;24:137–44
  13. **Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al.** Glycated hemoglobin, diabetes and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800–811.
  14. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics (NCHS). National Health and Nutrition Examination Survey Data.** Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994, NHANES III Hyattsville, MD, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2009.
  15. **Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Álvila M, et al.** Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.

16. **Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al.** Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*. 2007;30:753-759.
17. **Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M, Pérez-Fuentes R, Sánchez-Guillén C, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, et. al.** Prediabetes and its relationship with Obesity in Mexican Adults: The mexican Diabetes Prevention (MexDiab) Study. *Metabolic Syndrome and related disorders*. 2008;6(1):15-23.
18. **Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P.** Pathophysiology of prediabetes. *Medical Clinics of North America* 2011;95(2);327-339.
19. **Kahn CR, Folli F.** Molecular determinants of insulin action. *Horm Res* 1993;39 (Suppl 3):93–101.
20. **Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA.** Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006;29:1130–1139.
21. **Ferrannini E, Mari A.** Beta cell function and its relation to insulin action in humans: a critical appraisal. *Diabetologia* 2004;47:943–956.
22. **Pascoe L, Frayling TM, Weedon MN, et al. RISC Consortium.** Beta cell glucose sensitivity is decreased by 39% in non-diabetic individuals carrying multiple diabetes- risk alleles compared with those with no risk alleles. *Diabetologia* 2008;51: 1989–1992.
23. **Rosas-Guzmán J, Calles J, Friege F, Lara-Esqueda A, Suverza A, Campuzano R, et.al.** Consenso de Prediabetes. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes*. 2009;XVII(4);146-158.
24. **American Diabetes Association 2010.** Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S11–61. Aroda V, Ratner R. Approach to the patient with pre-diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3259–3265.
25. **American Diabetes Association, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease.** Position statement. Prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):s47.
26. **ACE/AACE Consensus Statement.** Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia: when do the risks of diabetes begin? A consensus

- statement from the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2008; 13 (Suppl1):1-68.
27. **Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et. al.** Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-544.
  28. **Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, et. al.** Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997;46:701-710.
  29. **Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et. al,** Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1450.
  30. **Klein S, Sheard N, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie- Rosett J, Kulkarni K, Clark NG; American Diabetes Association; North American Association for the Study of Obesity; American Society for Clinical Nutrition.** Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin. Nutr.* 2004; 80:257-263.
  31. **Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar D, Vijay V. Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP).** The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-297.
  32. **Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J. et. al.** Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-803.
  33. **Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, Kjos S, Xiang A, Buchanan TA.** TRIPOD (TRoglitazone In the Prevention Of Diabetes): a randomized, placebo-controlled trial

- of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. *Control Clin Trials* 1998;19(2):217-231.
34. **Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N. et. al. The DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators.** Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–1105.
  35. **Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laasko M; STOP-NIDDM Trial Research Group.** Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072–2077.
  36. **Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. Xenical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study:** A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155–161.
  37. **Engelgau MM.** Trying to predict the future for people with diabetes: a tough but important task. *Ann Intern Med* 2005;143:301–302.
  38. **Torres DM, Harrison SA.** Diagnosis and therapy of non alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;134:1682-1698.
  39. **Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, et. al.** The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012. 142: 1592-1609.
  40. **McCullough AJ, O'Connor JF.** Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2022-2036.
  41. **Dunn W, Angulo P, Sanderson S, Jamil LH, Stadheim L, Rosen C, et al.** Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. *Gastroenterology* 2006;131:1057-1063.

42. **Suzuki A, Angulo P, Lymp J, St Sauver J, Muto A, Okada T, Lindor K.** Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. *Hepatology*. 2005;41(1):64–71.
43. **Whalley S, Puvanachandra P, Desai A, Kennedy H.** Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs. *Clin Med*. 2007;7(2): 119 –124.
44. **Vernon G, Baranova A, Younossi ZM.** Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274–285.
45. **Boza C, Riquelme A, Ibañez L, Duarte I, Norero E, Viviani P. et. al.** Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg*. 2005;15:1148–1153.
46. **Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC. et. al.** Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40:1387–1395.
47. **Jimba S, Nakagami T, Wakamatsu T, Hirota Y, Iwamoto Y, Wasada T.** Prevalence of Non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabetic Medicine* 2005;22;1141-1145.
48. **Roesch-Dietlen F, Dorantes-Cuellar A, Carrillo-Toledo MG, Martínez-Sibaja C, Roja-Carrera S, Bonilla-Rojas S. Et. al.** Frecuencia del hígado graso no alcohólico en un grupo de pacientes con síndrome metabólico estudiado en la Ciudad de Veracruz. *Rev Gastroenterol Mex* 2006;71(4); 446-452.
49. **Castro-Martínez MG, Banderas-Lares DZ, Ramírez-Martínez JC, Escobedo-de la Peña J.** Prevalence of Non alcoholic fatty liver disease in subjects with metabolic syndrome. *Cir Cir* 2012;80(2);128-133.
50. **Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia NC, Ponciano-Rodríguez G, Almeda-Valdés P, González D, Uribe M.** Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Annals of Hepatology* 2005;4(1): 52-55.
51. **Sanyal AJ.** Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*, 2001.120(5): 1183-1192.

52. **Liu Q, Bengmark S, Qu S.** The role of hepatic fat accumulation in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Lipids in Health and disease* 2010;9(42):1-9.
53. **Day C.** Pathogenesis of steatohepatitis. *Best practice and research. Clin Gastroenterol* 2002;16(7):663.
54. **Marchesini G, Forlani G.** NASH: from liver diseases to metabolic disorders and back to clinical hepatology. *Hepatology* 2002;35(2):497-499.
55. **Richardson MM, Jonsson JR, Powell EE, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Bhathal PS, et al.** Progressive fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: association with altered regeneration and a ductular reaction. *Gastroenterology*. 2007;133(1):80-90.
56. **Sastre J, Pallardó FV, Llopis J, Furukawa T, et al.** Glutathione depletion by hyperphagia-induced obesity. *Life Sci* 1989; 45:183.
57. **Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S.** Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2485.
58. **Viganò M, Vergani A, Trombini P, Paleari F, Piperno A.** Insulin resistance influence iron metabolism and hepatic steatosis in type II diabetes. *Gastroenterology* 2000; 118:986.
59. **Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, Yeh MM, Kleiner DE, Unalp-Arida A, et al.** Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53:448.
60. **Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, Matteoni Ca, Boparai N, O'Neil R, et al.** Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 1999; 30:847.
61. **Cohen B, Novick D, Rubinstein M.** Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996; 274:1185.
62. **Xu A, Wang Y, Keshaw H, et al.** The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003; 112:91
63. **Savvidou S.** Low serum adiponectin levels are predictive of advanced hepatic fibrosis in patients with NAFLD. *J Clin Gastroenterology* 2009; 43:765.



64. **McCullough AJ.** The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8:521-533.
65. **Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN.** The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51:1972.
66. **Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespeneide EE, Battle EH, Driscoll CJ.** Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29:664.
67. **Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH.** Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009; 51:371.
68. **Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chan HY, Chim AM, et al.** Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010; 59:969.
69. **Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA.** Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994;107(4):1103.
70. **Farrell GC, Larter CZ.** Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:S99–S112.
71. **Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et. al.** Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003;37(6):1286.
72. **Sorbi D, Boynton J, Lindor KD.** The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):1018
73. **Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, et. al. NASH Clinical Research Network.** Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55(1):77.
74. **Mendez-Sanchez,N.** Current Concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*, 2007. 27(4): 423-433.

75. **Lonardo A, Bellini M, Tondelli E, Frazzoni M, Grisendi A, Pulvirenti M, et. al.** Nonalcoholic steatohepatitis and the bright liver syndrome. *Am J Gastroenterol* 1995;90(11);2072.
76. **Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F.** Noninvasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol* 2009; 51 (3):433-445.
77. **Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, et. al.** The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004;May(14);635-637.
78. **Cho CS, Curran S, Schwartz LH, Kooby DA, Klimstra DS, Shia J, et. al.** Preoperative radiographic assessment of hepatic steatosis with histologic correlation. *J Am Coll Surg* 2008;206(3):480.
79. **Springer F, Machann J, Claussen CD, Schick F, Schwenzer NF.** Liver fat content determined by magnetic resonance imaging and spectroscopy. *World J Gastroenterol* 2010;16(13):15060-1566.
80. **Ratziu V, Bugianesi E, Dixon J, Fassio E, Ekstedt M, Charlotte F, et al.** Histological progression of nonalcoholic fatty liver disease: a critical reassessment based on liver sampling variability. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 821–830.
81. **Fukusato T, Fukushima J, Shiga J, Takahashi Y, Nakano T, Maeyama S, et al.** Liver Disease Working Group- Kanto. Interobserver variation in the histopathological assessment of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2005; 33: 122–127.
82. **Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH.** Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003 May;37(5):1202-1219.
83. **Brunt EM, Tiniakos DG.** Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010 Nov;16(42):5286-5296.
84. **Brunt EM.** Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 2000; 31:241.
85. **Bedossa P, Poynard T.** An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996; 24:289.

86. **Mc Pherson S, Stewart S, Henderson E, Burt DB, Day CP.** Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010;59:1265-1269.
87. **Angulo P, Hui J, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et. al.** The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45(4): 846-854.
88. **Pérez-Gutiérrez O-Z, Hernández-Rocha C, Candia-Balboa RA, Arrese M A, Benítez C, Brizuela-Alcántara DC. et. al.** Validation study of systems for noninvasive diagnosis of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in Latin population. *Ann Hepatol.* 2013 May-Jun;12(3):416-424.
89. **Chou R, Wasson N.** Blood test to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: A systematic Review. *Ann Intern Med* 2013;158(1):807-820.
90. **Guha IN, Rosenberg WM.** Noninvasive assesment of liver Fibrosis. test for diagnosis. *Clin Liver Dis* 2008;12:883-900.
91. **Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM.** Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1214.
92. **Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E.** Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134:960.
93. **Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H.** Noninvasive assesment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008; 40: 371-378.
94. **Wong VW, Vergniol J, Wong GL.** Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 454–462.
95. **Petta S, Di Marco V, Camm\_a C, Butera G, Cabibi D, Crax A.** Reliability of liver stiffness measurment in nonalcoholic fatty liver disease: the effects of body mass index. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1350-1360.

96. **Wang QB, Zhu H, Liu HL, Zhang B.** Performance of magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging for the staging of hepatic fibrosis: A meta-analysis. *Hepatology*. 2012;56(1):239.
97. **Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, Promrat K, Heller T, Ghany M, et al.** The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007;46:424-429.
98. **Kobashi-Margáin RA, Gutiérrez-Grobe Y, Ponciano-Rodríguez G, Uribe M, Méndez-Sánchez N.** Prevalence of type 2 diabetes mellitus and chronic liver disease: a retrospective study of the association of two increasingly common diseases in Mexico. *Ann Hepatol* 2010;9:282-282.
99. **Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P.** The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol*. Jan; 2005 42(1):132–138.
100. **Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, BassNM, et al; NASHClinical Research Network.** Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:913–924
101. **Dunn W, Xu R, Wingard DL, Rogers C, Angulo P, Zobair M, et. al.** Suspected Nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk ina population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2008;103(9):2263-2271.
102. **Adams LA, Lymp JF, Sauver JS, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P.** The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-121.
103. **Alberti KG, Zimmet P, Shaw J.** The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062.
104. **Rojas R, Aguilar-salina CA, Jiménez-Corona A, Shamah-Levy T, Rauda J, et.al.** Metabolic Syndrome in Mexican Adults. Results from the National health and Nutrition Survey. *Salud Pública de México* 2010;50 (1); S11-S18.
105. **Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, Geroge J, Farrell GC, et. al.** The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45(4): 846-854.

106. **Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG, et. al.** Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2012;35:873-878.
107. **Yun WJ, Cho YK, Park JH, Kim HJ, Parl DI, Sohn CI, et. al.** Abnormal glucose tolerance in Young male patients with NAFLD. *Liver International* 2008; ISSN 1478-3223.
108. **Haukeland JW, Konopski Z, Linnestad P, et al.** Abnormal glucose tolerance is a predictor of steatohepatitis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1469–77.
109. **Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG.** Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabetes Med* 2002; 19: 708–23.
110. **Chan Wk, Tan AT, Vethakkan SR, Tah PC, Vijayanathan A, Goh KL.** Non-alcoholic fatty liver disease in diabetics – prevalence and predictive factors in a multiracial hospital clinic population in Malaysia.