



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D
DR. EDUARDO LICEAGA

**PREVALENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA Y SU RELACIÓN CON PARÁMETROS
 ASOCIADOS CON EL SÍNDROME METABÓLICO Y LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA EN
 PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DRA. GABRIELA PAREDES TURRUBIARTE

TUTOR DE TESIS:

DR. GALILEO ESCOBEDO GONZÁLEZ

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad, Unidad de Medicina Experimental.
 Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México

DR. ANTONIO GONZÁLEZ CHÁVEZ

Jefe de Servicio de Medicina Interna Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"
 Jefe del Curso de Medicina Interna Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

PROFESOR TITULAR: DR. ANTONIO GONZÁLEZ CHÁVEZ

MÉXICO D.F 10 DE NOVIEMBRE DE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**TESIS**

Dra. Gabriela Paredes Turrubiarte

Residente Cuarto año

Medicina Interna

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga

Dr. Antonio González Chávez

Jefe de Servicio de Medicina Interna

Jefe del Curso de Medicina Interna

Hospital General de México "Dr.
Eduardo Liceaga"

Dr. Galileo Escobedo

Investigador en Ciencias Médicas "D".

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad

Unidad de Medicina Experimental

Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

AGRADECIMIENTOS

A mi familia , en especial a mi madre , por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.

Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

A todos mis amigos, por compartir los buenos y malos momentos.

A mi tutor de tesis, Dr.Galileo Escobedo González por su esfuerzo y dedicación, quien con sus conocimientos, su experiencia, su paciencia y su motivación ha logrado que pueda terminar mis estudios con éxito. También me gustaría agradecer a mis profesores durante toda mi carrera profesional ya que todos han aportado conocimientos a mi formación.

“La salud no lo es todo pero sin ella, todo lo demás es nada.”

A. Schopenhauer

ÍNDICE

Información general del protocolo.....	6
Resumen.....	7
Desarrollo del proyecto.....	8
Planteamiento del problema.....	35
Justificación.....	35
Hipótesis.....	36
Objetivo.....	36
Material y métodos.....	37
Metodología.....	37
Resultados.....	39

Discusión.....	42
Conclusiones.....	44
Tablas y Graficas.....	46
Referencias.....	60

**PREVALENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA Y SU RELACIÓN CON PARÁMETROS
ASOCIADOS CON EL SÍNDROME METABÓLICO Y LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA EN
PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA**

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

CLÍNICA DE OBESIDAD

Financiamiento: Recursos existentes en el hospital

Investigadores:

- Gabriela Paredes Turrubiarte.
Médico Residente de Medicina Interna
RFC. PATG8710301Z4
Email: gapatu@yahoo.es
Tel. 54215044
- Dr. Galileo Escobedo
Investigador en Ciencias Médicas "D"
Unidad de Medicina Experimental

Jefe de Servicio Medicina Interna: Antonio González Chávez.

Inicio Protocolo: Noviembre 2013

Terminación Protocolo: Abril 2014

**PREVALENCIA DE ESTEATOSIS HEPÁTICA Y SU RELACIÓN CON PARÁMETROS
ASOCIADOS CON EL SÍNDROME METABÓLICO Y LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA EN
PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA**

RESUMEN

Introducción. La obesidad es el factor epidemiológico más frecuentemente asociado con el desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica. En México se desconoce la prevalencia de esta patología en la población con obesidad mórbida. **Objetivos.** Conocer la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica y su asociación con marcadores de síndrome metabólico e inflamación sistémica en pacientes con obesidad mórbida. **Material y Método.** Se incluyeron pacientes adultos de ambos géneros que acudieron a la Clínica de Obesidad del Hospital General de México de 2011 a la fecha, con un índice de masa corporal mayor de 35 kg/m² asociado con una o más comorbilidades y se les practicó un ultrasonido abdominal acompañado de una toma de 3 ml de sangre. **Resultados.** Se encontró una prevalencia de esteatosis hepática del 67.2% en la población de estudio, de los cuales el 38.3% presentaba un grado leve de esteatosis, mientras que 22.09% y 6.97% mostró grados moderados y severos de la patología, respectivamente. Interesantemente, la edad, el porcentaje de hemoglobina glucosilada y los niveles de glucosa en ayuno, colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos, bilirrubina total, aminotransferasas, proteína C reactiva y factor de necrosis tumoral alfa mostraron una correlación significativa con el grado de esteatosis. **Conclusiones.** La esteatosis hepática es altamente prevalente en mexicanos con obesidad mórbida, principalmente en los estadios iniciales e intermedios de la enfermedad. El grado de esteatosis hepática está relacionado con la presencia del síndrome metabólico y de un estado de inflamación sistémica en la población de estudio.

PALABRAS CLAVE

Esteatosis hepática, Obesidad, Síndrome Metabólico, Cirugía bariátrica, Citocinas, Inflamación.

DESARROLLO DEL PROYECTO

ANTECEDENTES

La obesidad se ha considerado un problema grave de salud pública a nivel mundial, dado un incremento alarmante en su prevalencia.

En México según la Encuesta Nacional de Salud 2012 (ENSANUT) la población experimenta un incremento en el índice de masa corporal (IMC), tanto en zonas urbanas, como rurales. El aumento en la prevalencia de obesidad en México se encuentra entre las más rápidas a nivel mundial. Según esta encuesta 69.4% de los hombres y 73% de las mujeres presentan sobrepeso u obesidad. En comparación con la evaluación previa (ENSANUT 2006) la prevalencia agregada de sobrepeso y obesidad ha mostrado una reducción en la velocidad de aumento de 0.35% anual, respecto a una previa de 2%, sin embargo la prevalencia de obesidad en México se considera como una de las más altas a nivel mundial. ⁽¹⁾

Aunado al incremento en la obesidad, la prevalencia de enfermedades crónicas también se ha ido incrementando; por lo tanto la enfermedad hepática no alcohólica y el síndrome metabólico están en aumento ⁽²⁾.

Síndrome Metabólico

Definición:

Reaven fue el primero en proponer el concepto, denominándolo Síndrome X. Es un trastorno complejo relacionado con la disfunción del tejido adiposo con desarrollo de resistencia periférica a la acción de la insulina. Se define como la asociación de diferentes factores de riesgo metabólico que predisponen al desarrollo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. ^(3,4).

Existen diferentes definiciones para el síndrome metabólico.

En 1998 la OMS lo define por:

Resistencia a la insulina definida por cualquiera de los siguientes criterios: Presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM), glucosa alterada en ayunas (> 100 mg/dl), intolerancia a la glucosa tras sobrecarga oral. Aunado a dos de los siguientes: Obesidad abdominal (cintura-cadera $> 0,9$ en hombres y $> 0,85$ en mujeres), y/o índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m² Triglicéridos ≥ 150 mg/dl y/o colesterol HDL < 40 mg/dl (hombres) o < 50 mg/dl (mujeres), Tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg y Microalbuminuria (≥ 20 μ g/min, o cociente albúmina-creatinina ≥ 30 mg/g) ⁽⁵⁾.

La National Cholesterol Education Panel (NCEP) /ATP III (2001/2004) lo definió por la presencia de 3 de los siguientes criterios:

Circunferencia de cintura mayor de 102 cm y 88cm, en hombres y mujeres de forma respectiva, hipertrigliceridemia mayor o igual de 150mg/dl, o la recepción de tratamiento para esta patología, colesterol HDL reducido, menor de 40mg/dl en hombres y 50mg/dl en mujeres, hipertensión arterial sistémica definida como una presión mayor de 130/85mmHG o requerimiento de tratamiento antihipertensivo , y glucosa elevada en ayuno, por encima de 110mg/dl o que el individuo se encuentre en manejo hipoglucemiante⁽⁶⁾.

La American Heart Association and National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), disminuyó e valor de corte de glucosa en ayuno, definiendo síndrome metabólico con al menos 3 de los siguientes:

Circunferencia de cintura mayor de 102 cm y 88cm, en hombres y mujeres respectivamente, hipertrigliceridemia mayor o igual de 150mg/dl, o la recepción de tratamiento para esta patología, colesterol HDL reducido, menor de 40mg/dl en hombres y 50mg/dl en mujeres, hipertensión arterial sistémica definida como una presión 130/80mmHG o recepción de tratamiento antihipertensivo, y glucosa elevada

en ayuno, por encima de 100mg/dl y/o la necesidad de tratamiento hipoglucemiante⁽⁷⁾.

Por otra parte en 2005 la Federación Internacional de Diabetes (IDF), propone un cambio importante, considerando como un factor indispensable a la presencia de obesidad visceral, definida por la presencia de una circunferencia de cintura mayor de 94cm y 80cm en hombres y mujeres de origen Europeo de forma respectiva, 90 y 80cm en hombres y mujeres del Sur de Asia y mayor de 85 y 90 cm en Japoneses; aunado a 2 de 4 factores adicionales, dados por hipertrigliceridemia mayor de 150mg/dl, Colesterol HDL menor de 40 y 50 mg/dl en hombres y mujeres de forma respectiva, presión arterial sistémica mayor de 130/85 , glucosa en ayuno mayor de 100mg/dl, o que el individuo se encuentre en tratamiento para cualquier de las alteraciones previamente mencionadas ⁽⁸⁾.

La IDF propuso el uso temporal de las medidas de circunferencia de cintura en Latinoamericanos de acuerdo a lo estipulado para la población del Sur de Asia ⁽⁹⁾. Posteriormente el Grupo Latinoamericano para el Estudio del Síndrome Metabólico determinó con base en estudios tomográficos y curvas ROC, que el perímetro de cintura que discriminaba mejor el exceso de grasa visceral en esta población, era una circunferencia de cintura mayor de 94cm para hombres y 90cm en mujeres ⁽¹⁰⁾.

Se compararon los criterios de la NCEP y la Federación Internacional de Diabetes, encontrando que ambos tenían una capacidad similar para predecir mortalidad cardiovascular a 11.4 años del seguimiento de 20789 pacientes, de raza blanca, entre 20 y 83 años ⁽¹¹⁾.

Por otra parte se comparó la habilidad diferentes criterios para síndrome metabólico(NCEP e IDF vs OMS), marcadores de insulino-resistencia, inflamación , intolerancia a la glucosa, para predecir la aparición de Diabetes Mellitus en una cohorte de 822 personas de 40 a 69 años de edad, con seguimiento durante 5,2 años,

de los cuales 148 desarrollaron Diabetes Mellitus. Todos los marcadores estudiados, fueron predictores de Diabetes de forma significativa, con OR entre 3,4 a 5,4 ($p < 0.001$)⁽¹²⁾.

En un estudio más reciente, se compararon las definiciones para síndrome metabólico de la NCEP-ATP III, AHA e IDF para predecir el riesgo a largo plazo de eventos cardiovasculares, mortalidad por cualquier causa, desarrollo de Diabetes Mellitus, Hipertensión e Hipertrofia ventricular izquierda. Con una cohorte de 2051 participantes se encontró que la prevalencia de Síndrome metabólico es mayor utilizando los criterios de la AHA y de la IDF comparado con la definición de la ATP III. A 12 años de seguimiento, se encontraron 179 eventos cardiovasculares, 233 muertes por cualquier causa, el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, Diabetes Mellitus, Hipertensión e Hipertrofia ventricular izquierda fue similar con las tres definiciones; sin embargo la definición de la AHA e IDF son más sensibles que la ATP III para identificar esta condición ⁽¹³⁾.

Epidemiología:

La prevalencia global de síndrome metabólico por criterios de ATP III según la NHNES realizada entre 1988-1994 fue del 22%, con un incremento dependiente de la edad. Los mexico-americanos tenían una prevalencia ajustada por edad más alta, 31.9%. Entre los estadounidenses de origen mexicano, la prevalencia fue mayor en las mujeres 57% vs 26% en hombres ⁽¹⁴⁾.

Basados en la definición de la IDF la prevalencia ajustada es de 39 +/- 1.1%. Esta definición, como ya se había comentado es más sensible, condujo a estimaciones de prevalencia más altas en todos los grupos demográficos, principalmente en hombres estadounidenses de origen mexicano ⁽¹⁵⁾.

En México se realizó un estudio de la población entre 1990 a 1999, encontrando que en los hombres la prevalencia ajustada por edad era de 38.9% en 1990-1992, 43.4%

entre 1993-1995 y 39.9% en el periodo de 1997-1999. En las mujeres la prevalencia fue de 65.4, 65.7 y 59.9% respectivamente. Se encontró que no había cambios significativos en la prevalencia de síndrome metabólico en sujetos del género masculino ($p=0.349$), con un decremento de la misma en las mujeres ($p<0.001$)⁽¹⁶⁾.

Para el año 2008 se determinó la prevalencia de Síndrome Metabólico mediante un estudio transversal, en 189 individuos adultos sanos, de acuerdo a los criterios de la OMS ,NCEP-ATPII e IDF, la prevalencia encontrada fue de 46.5, 43.3 y 36.5% respectivamente⁽¹⁷⁾.

Patogenia y Biomarcadores:

El fenómeno patológico fundamental en el desarrollo del síndrome metabólico es la acumulación de grasa visceral, que induce resistencia a la insulina.

El tejido adiposo visceral segrega una serie de adiponectinas (Leptina, Resistina, Visfatina, Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), Interleucina 6 (IL-6) y angiotensina 2) que inducen resistencia a la insulina y promueven un estado pro-inflamatorio crónico. Otros factores liberados por el tejido adiposo visceral son el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), favoreciendo el desarrollo de trombosis. Por otra parte la Adiponectina (que disminuye el riesgo de hipertensión arterial y diabetes mellitus) se encuentra disminuida ⁽³⁾.

A nivel hepático la insulina reduce la gluconeogénesis al disminuir los niveles de Glucosa 6 Fosfatasa y Fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, disminuyendo los niveles de glucosa en sangre. La insulina también activa la expresión de sterol response element binding proteín (SREBP-1) que estimula la expresión de genes inductores de la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos, aumentando la lipogénesis hepática, especialmente de partículas VLDL. Los sujetos con síndrome metabólico tienen una resistencia disociada, con afección en la homeostasis de glucosa, sin embargo con un aumento en la

expresión de SREBP-1, con incremento en la síntesis de novo de ácidos grasos (particularmente VLDL), o cual conduce a la acumulación hepática con aumento en algunas citocinas pro-inflamatorias, favoreciendo un estado pro-inflamatorio sistémico⁽¹⁸⁾.

La inflamación sugiere un riesgo incrementado de aterosclerosis, algunos componentes del síndrome de resistencia a la insulina se han relacionado con marcadores inflamatorios. En pacientes no diabéticos se ha sugerido que la insensibilidad a la insulina se asocia con inflamación. El estudio IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study), encontró una fuerte correlación entre los niveles séricos de Proteína C reactiva (grasa corporal (IMC y la circunferencia de cintura), sensibilidad a la insulina y niveles de insulina y proinsulina en ayuno, con un coeficiente de correlación >0.30 , $P<0.001$. Se encontró un incremento lineal de CPR con el incremento en el número de desórdenes metabólicos (IMC, presión arterial sistólica y resistencia a la insulina) sugiriendo que la inflamación subclínica es parte del síndrome de resistencia a la insulina ⁽¹⁹⁾.

Por otro lado los niveles basales de CPR e IL-6 son significativamente más elevados en pacientes con Diabetes Mellitus 2. El riesgo relativo de Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes con IL-6 por arriba de lo normal es de 7.5 (IC 95%, 3.7-15.4) y para elevación de la CPR es de 15.7 (IC 95% de 6.5-37.9), por lo tanto los niveles elevados de estos biomarcadores predice riesgo de desarrollo de Diabetes Mellitus, confirmando el rol de la inflamación en la diabetogénesis ⁽²⁰⁾.

Enfermedad Hepática No Alcohólica

Definición:

La enfermedad hepática no alcohólica es una entidad clínico histo-patológica que por definición ocurre en pacientes sin historia de etilismo o con un consumo mínimo de

alcohol (una a dos bebidas por día en mujeres y dos a tres en hombres, en promedio menos de 20g de alcohol). El espectro varía desde la acumulación de grasa en los hepatocitos sin inflamación concomitante o fibrosis, hasta la presentación de un componente necro-inflamatorio que puede o no asociarse a fibrosis. Esta última se conoce como esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la cual puede progresar a cirrosis hasta en un 20% de los pacientes. La esteatohepatitis no alcohólica es una causa reconocida de cirrosis criptogénica ^(21, 22)

La Esteatosis Hepática No Alcohólica (NAFLD) está definida por la acumulación macrovesicular de grasa en más del 5% de los hepatocitos. El desarrollo de esteatosis es un proceso relativamente sencillo dependiente de un exceso de ácidos grasos libres dado por lipólisis en los hepatocitos, lípidos en la dieta, lipogénesis de novo o alteración en la disposición de los mismo ⁽²¹⁾.

Epidemiología:

La NAFLD es una de las enfermedades consideradas como una de las primeras causas de morbi-mortalidad en Estados Unidos, y posiblemente a nivel mundial. La prevalencia de obesidad de Estados Unidos es más del doble respecto a 1960 ⁽²³⁾, recientemente estimada en un 33.8%, con un incremento significativo en mujeres mayores de 60 años (31.5%-38.1%) $p=0.006$ ⁽²⁴⁾. La prevalencia estimada de Diabetes Mellitus en adultos de edad media es del 10.6% ⁽²⁵⁾. De forma concurrente la prevalencia de Síndrome metabólico se estima en aumento.

La incidencia y prevalencia de NAFLD y NASH es difícil de establecer, estudios de autopsia han encontrado la evidencia de esteatosis en un 36% delgados y hasta 72% en sujetos obesos. La prevalencia de esteatohepatitis en ese mismo grupo fue de 2.7% y 18.5% respectivamente ⁽²⁶⁾. En Estados Unidos se ha estimado una prevalencia del 30%⁽²⁷⁾. En pacientes con obesidad mórbida la prevalencia de esteatosis y NASH fue de 91 y 37% respectivamente, con presencia de cirrosis en un 1.7%⁽²⁸⁾.

En estudios con ultrasonido hepático (USG) y biopsia hepática se determinó una prevalencia de NAFLD en sujetos asintomáticos de edad media del 46% y de NASH del 12.2%⁽²⁹⁾.

En pacientes diabéticos la patogenia de la NAFLD incluye resistencia a la insulina (IR), con una prevalencia de 60-76%, y 22% de prevalencia de NASH. ^(29, 30). La progresión a fibrosis en NAFLD es lenta en general, los cambios en los niveles de aminotransferasas no son paralelos al grado de fibrosis, sin embargo en pacientes con Diabetes Mellitus y un IMC elevado tienen un alto riesgo de progresión rápida hacia la misma ($p=0.008$)⁽³¹⁾.

Numerosos estudios han demostrado que la NAFLD y NASH son más comunes en hombres, en las mujeres la incidencia se incrementa con la edad, relacionado con los cambios hormonales postmenopáusicos ⁽²⁹⁾. En la menopausia disminuye la capacidad del hígado para oxidar ácidos grasos y se incrementa la lipogénesis ⁽³²⁾. La deficiencia estrogénica causa redistribución corporal de grasa con acumulación de la misma a nivel visceral, lo cual influye en el desarrollo y progresión de NAFLD ⁽³³⁾. Se ha visto que las concentraciones fisiológicas de estrógenos inhiben la secreción de citocinas pro-inflamatorias como la IL-1, IL-6 y TNF alfa. Posterior a la menopausia la disminución en la secreción de estrógenos ováricos causa elevación de dichas citocinas ⁽³⁴⁾. En ratas los estrógenos inhiben la transformación de células estrelladas a miofibroblastos⁽³⁵⁾. En algunos estudios se ha visto una menor frecuencia de síndrome metabólico y obesidad en pacientes con terapia de reemplazo hormonal (TRH), por una posible disminución en la grasa visceral, lo cual sugiere que la TRH puede tener un efecto benéfico en la disminución de peso y sobre la presencia de NAFLD ⁽³⁶⁾.

En sujetos hispanicos se ha identificado una mayor prevalencia. Browning et al, han reportado una prevalencia del 31% de NAFLD usando espectroscopia por resonancia magnética (MR) en una población de hombres obesos con una media de edades entre

41-46 años. Individuos hispánicos tiene una alta prevalencia de esteatosis ,45%, seguida de los blancos con un 33% y solo 24% en sujetos Áfrico-Americanos (^{22,29}).

En México existen pocos estudios, Bernal et al, calculó una prevalencia de Esteatosis Hepática No Alcohólica de 10.3%⁽³⁷⁾. Más recientemente se encontró una prevalencia de 91% en pacientes con obesidad mórbida (³⁸). Por otra parte en un estudio se determinó la presencia de esteatosis hepática no alcohólica en el estado de Oaxaca, siendo esta de 4.54% en pacientes con síndrome metabólico (³⁹).

Aspectos Genómicos En La Patogenia De NAFLD:

La patogenia de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) no ha sido completamente comprendida. La mayoría de las teorías implican la resistencia a la insulina como el mecanismo clave. Otras propuestas sugieren la presencia de un segundo golpe, daño oxidativo, para que se manifieste el componente necro inflamatorio (²²).

La obesidad incrementa el riesgo de progresión de NAFLD con una prevalencia mayor al 25% de NASH. La progresión de NAFLD a NASH resulta de dos golpes: La acumulación de triglicéridos en el hígado, la activación de vías inflamatorias, estrés oxidativo, fibrogénesis y la lipotoxicidad mediada por ácidos grasos libres (AGL)⁽⁴⁰⁾.

La acumulación de triglicéridos en el hígado (>5% de células con esteatosis) es el marcador de esteatosis hepática. La modulación en la expresión y o secreción de factores de transcripción y citocinas respectivamente, influyen a la baja las vías metabólicas que juegan un papel crucial en la patogenia de NAFLD. Los pacientes con NASH tienen una elevación en la expresión de los genes involucrados en la activación de células estrelladas, fibrogénesis y regulación a la baja de genes de supervivencia. El estrés oxidativo, resulta en disfunción mitocondrial, oxidación microsomal y por peroxisomas de ácidos grasos y peroxidación de lípidos. Entre las citocinas, las adipocinas (adiponectina y leptina) están ligadas a la progresión de NAFLD a NASH. Las

adiponectinas se correlacionan de forma negativa con la resistencia a la insulina, niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol LDL, contenido hepático de grasa y progresión de esta patología. La deficiencia de Leptina causa hiperfagia, obesidad e hígado graso. La Leptina activa a la Proteínkinasa Dependiente de AMP (AMPK/PRKAA) en el músculo esquelético e hígado incrementando la oxidación de grasas, la producción de glucosa hepática y supresión de la lipogénesis mejorando la NAFLD. Otras adipocinas como Resistina (RENT), Vifastin (NAMPT) y la Proteína de Unión a Retinol tipo 4 (RBP4) son marcadores prometedores. El TNF α está elevado en pacientes con NASH, comparado con pacientes con esteatosis simple. La activación de la transcripción de otras citocinas pro-inflamatorias como el factor nuclear kappa- β (IKBKB) y su inhibidor están involucradas en la lipogénesis de novo. La inhabilidad del hepatocito para regenerarse y reemplazar las células muertas está propuesta como el tercer golpe en la progresión de NAFLD. Este evento es crucial en el desarrollo de la fibrosis, cirrosis y eventualmente carcinoma hepatocelular. En la obesidad, la expansión del tejido adiposo incrementa la liberación de citocinas pro-inflamatorias como el TNF α , Interleucina 6 (IL-6), activa pro-oncogenes y vías antiapoptóticas. La deposición ectópica de grasa en el hepatocito, puede alterar el perfil de expresión genético a través de la dis-regulación de vías de señalización celular, lo cual contribuye al desarrollo de carcinoma hepatocelular. Los niveles elevados de peróxido y radicales libres, como consecuencia de la oxidación de ácidos grasos puede causar lesión por oxidación, estrés a nivel del retículo endoplásmico y apoptosis. Estos eventos juntos, promueven la inflamación hepática e incrementan el riesgo de carcinoma hepatocelular (HCC) ⁽⁴⁰⁾.

La fosforilación específica y biomarcadores (Caspasa 9) en la grasa de omento pueden diferenciar entre NAFLD/NASH en pacientes obesos. Algunos metabolitos séricos han sido identificados para diferenciar entre ambas entidades ⁽⁴⁰⁾.

El análisis de transcripción en pacientes con diferentes estadios de NAFLD se ha identificado una transcripción diferencial de genes hepáticos y en tejido adiposo en los

estados progresivos de la enfermedad. En estadios tempranos se acompaña de una regulación a la alta de células de supervivencia, genes de regeneración hepática, con una regulación a la baja de los mecanismos de defensa al estrés oxidativo, en formas más tardías existe una regulación a la alta de factores de activación de las células estrelladas, inflamación, fibrogénesis y vías centradas en TNF α , IL 6, Jun, Interferón gamma (INF γ) y factores de supervivencia⁽⁴⁰⁾.

La metilación de DNA representa un nivel de regulación epigenética estrechamente ligada a unión de factores de transcripción y accesibilidad a la cromatina. La comparación interindividual en biopsias hepáticas antes y después de cirugía bariátrica muestra que la EHNA asociada a cambios en la metilación del DNA es parcialmente reversible. Estos hallazgos proveen un ejemplo de tratamiento que induce un remodelamiento epigenético en órganos humanos⁽⁴¹⁾.

El incremento en los niveles de TNF α se correlaciona con resistencia a la insulina y activación de vías proinflamatorias, que incrementan el riesgo de progresión de NAFLD a NASH. Muchos polimorfismos se han identificado a nivel del gen promotor de TNF α . En mexicanos se ha visto la asociación entre el polimorfismo TNF α -238 y NAFLD/NASH. De la misma forma, algunos polimorfismos se han asociado al desarrollo de hepatocarcinoma, TNF α -238 G/A y TNF α -863C/A principalmente en poblaciones asiáticas⁽⁴⁰⁾.

El PPAR α juega un papel fundamental en el metabolismo de lípidos y activación de la oxidación de ácidos grasos así como su hidrólisis, previniendo la acumulación de los mismos a nivel hepático. Las adiponectinas juegan un papel indirecto en la activación de este receptor⁽⁴⁰⁾.

Papel de la Resistencia a La Insulina:

La resistencia periférica a la insulina se considera el factor primario en el desarrollo de EHNA. El uso del Clamp hiperinsulinémico/euglucémico ha demostrado que los

pacientes con esteatosis hepática y esteatohepatitis tiene resistencia periférica a la insulina. De forma adicional a la resistencia a la insulina, los pacientes con EHNA tienen un incremento compensatorio en la secreción de insulina pancreática, causando hiperinsulinemia. La fisiopatología de la resistencia a la insulina es compleja y multifactorial ⁽⁴²⁾.

El tejido adiposo es un órgano complejo, metabólicamente activo que tiene un efecto profundo en la resistencia a la insulina y esteatosis hepática. El incremento en la adiposidad causa un incremento en las citocinas proinflamatorias como el TNF alfa e IL-6, causando supresión en la secreción de algunas adiponectinas benéficas, lo cual desarrolla resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, con un incremento en la llegada de ácidos grasos libres a nivel hepático. Los factores dietéticos, con una alta ingesta de carbohidratos, fructuosa y grasas empeoran la resistencia a la insulina, incrementando el grado de esteatosis ⁽⁴²⁾.

Se ha postulado que la regulación directa a la alta de factores de crecimiento fibrogénicos por la hiperinsulinemia e hiperglucemia, así como los cambios en los niveles de adipocitocinas que acompañan a la Diabetes, como el TNF α y la reducción de adiponectinas juegan un papel fundamental en el desarrollo de daño hepático y complicaciones en este tipo de pacientes ⁽²²⁾.

El TNF alfa reduce la sensibilidad a la insulina con un efecto pro-inflamatorio. Los niveles séricos de estos marcadores se correlacionan con la severidad en los cambios histológicos. En un análisis multivariado de sujetos con NASH los niveles reducidos de adiponectinas y el incremento en TNF alfa y su receptor soluble sTNFR2, pero no los niveles de Leptina se asociaron de forma independiente a resistencia a la insulina. Cuando se comparó la presencia de esteatosis simple con NASH, esta última se asoció con bajos niveles de adiponectinas, altos índice de HOMA-IR (modelo homeostático), sin encontrarse diferencias significativas en los niveles de TNF alfa y sTNFR2. HOMA –IR

y niveles bajos de adiponectinas se asociaron de forma independiente a un mayor grado de inflamación y necrosis (⁴³).

Presentación Clínica

La mayoría de los pacientes con NAFLD cursan asintomáticos, presentando elevación de aminotrasferasas en exámenes de rutina. La obesidad abdominal y la hepatomegalia se presenta hasta en un 50% de los. Fatiga, malestar general, y el dolor en el cuadrante superior derecho son no específicos. Los pacientes con cirrosis por NAFLD tienen hallazgos similares a pacientes con cirrosis por otras causas (⁴⁴).

La apnea obstructiva del sueño (OSA), se ha asociado a todos los componentes del síndrome metabólico así como a NAFLD. La evidencia sugiere que la OSA juega un papel importante en la severidad de la NAFLD y puede contribuir a la presencia de fatiga y malestar (^{44,45}).

La presencia de adiposidad visceral ha sido fuertemente implicada en el desarrollo del Síndrome Metabólico. La obesidad abdominal se correlaciona solamente con el grado de inflamación ($r=0.2$, $P<0.05$). La lipohipertrofia dorsocervical es el parámetro antropométrico más correlacionado con la severidad de todos los parámetros histológicos (inflamación, balonización, hialina de Mallory y fibrosis) excepto con el grado de esteatosis (⁴⁶).

Anormalidades de Laboratorio:

Los niveles de AST y ALT típicamente están ligeramente elevados, la relación AST/ALT es menor de uno. La fosfatasa alcalina puede encontrarse dos veces por encima del límite superior normal (⁴⁴). Estudios retrospectivos han encontrado una media de ALT y AST de 83UI/ml y 62UI/ml respectivamente (⁴⁷). Se puede encontrar elevación de GGT,

la cual se ha asociado con un incremento en la mortalidad en hombres, por causa cardiovascular ⁽⁴⁸⁾.

En un estudio de cohorte de tipo prospectivo el colesterol No-HDL elevado es un factor independiente para la aparición de hígado graso no alcohólico, con un OR 1.02 por cada incremento de un mg/dl (95% IC 1.1 a 1.4, P=0.008), sin embargo no es un mayor predictor de NAFLD respecto al colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. En este mismo estudio ninguno de los pacientes desarrollo NAFLD cuando los niveles de colesterol No-HDL eran menores a 130mg/dl, mientras que los pacientes con valores de 130mg/dl a 160mg/dl la desarrollaron en un 20.8 %, hasta un 24.6% de los pacientes desarrollaron NAFLD con niveles de colesterol No-HDL por encima de 160mg/dl, con una p=0.015⁽⁴⁹⁾.

La hiperuricemia está asociada con resistencia a la insulina e hiperinsulinismo compensatorio. Varios estudios muestran que cuando el ácido úrico entra en las células a través de transportadores específicos tiene propiedades proinflamatorias en el tejido adiposo y otras líneas celulares, lo cual contribuye a la oxidación de lipoproteínas y la inflamación. De acuerdo con este mecanismo la terapia hipouricemiante pude mejorar el grado de esteatosis en modelos animales. Un estudio trasversal examino la asociación entre los niveles séricos de ácido úrico y la EHNA .En el National Health and Nutrition Examination Survey, con una población de 10732 pacientes adultos no diabéticos, se encontró una asociación significativa entre los niveles de ácido úrico con NAFLD ,el ajuste de las covariables produjo un OR 1.15 (IC 95% 1.9-1.22, p<0.001). El incremento en los niveles de ácido úrico se asoció a un incremento en la severidad de la esteatosis hepática por ultrasonografía ⁽⁵⁰⁾.

Historia Natural De La Enfermedad:

Los pacientes que presentan esteatosis aislada tienen un buen pronóstico, con una bajo riesgo de progresión de la enfermedad avanzada. El diagnóstico de NASH tiene un

peor pronóstico, con un incremento en la mortalidad por enfermedad hepática, cardiovascular, así como malignidad ⁽⁵¹⁾. La presencia de NASH con fibrosis tiene un peor pronóstico, respecto a cuándo esta no se encuentra. La progresión de la fibrosis está asociada con Diabetes Mellitus, IR, IMC, ganancia de peso mayor a cinco kilogramos y elevación de AST y ALT ⁽³¹⁾.

La progresión de NASH a cirrosis se ha reportado con una tasa de 11% en un periodo de 15 años ⁽⁵²⁾. La progresión a enfermedad hepática terminal o hepatocarcinoma es variable. En una cohorte de pacientes con NAFLD, con seguimiento a 85.6 meses, 19.4% presentaron complicaciones hepáticas, 13.4% murieron o requirieron trasplante hepático. En esta cohorte el conteo plaquetario, la fibrosis estadio 4, los niveles séricos de colesterol y ALT estuvieron asociados al desarrollo de complicaciones hepáticas. Una relación AST/ALT mayor de uno y edad avanzada se asociaron a un incremento en la mortalidad general. Niveles altos de bilirrubina y fibrosis en estadio 4 se asociaron a una mayor mortalidad por causas hepáticas. ⁽⁵³⁾.

En un estudio prospectivo de biopsias hepáticas repetidas, 31.8% de los pacientes con NASH tienen empeoramiento de la fibrosis con una media de 4.3 años posteriores a la toma de la primera biopsia, en donde la obesidad ($P < 0.01$) y el IMC ($P < 0.24$) fueron los únicos factores asociados a dicha progresión ⁽⁵⁴⁾.

Diagnóstico:

Histológico

La biopsia hepática percutánea es el estándar de oro para el diagnóstico de NAFLD, con el beneficio adicional de que puede distinguir entre esteatosis simple y NASH. La biopsia evalúa el grado de fibrosis, proporcionando información con implicaciones pronósticas que pueden influenciar el manejo médico ⁽⁵⁵⁾.

Los criterios de Brunt son los más comúnmente utilizados para el diagnóstico de NASH ⁽⁵²⁾. El grado histológico indica la actividad de las lesiones de esteatohepatitis y el

estadio evalúa el grado de fibrosis .NASH está definida por el patrón histológico de daño tisular caracterizado por esteatosis macrovesicular, inflamación del lóbulo, balonización hepatocelular y fibrosis perivenular (zona 3). Los cuerpos de Mallory-Denk pueden o no estar presentes. La esteatosis microvesicular se ha visto hasta en un 10% de las biopsias obtenidas de pacientes con NAFLD, y se correlaciona con cambios histológicos más avanzados (⁵⁶).

La cuantificación histológica del grado de esteatosis es un método reproducible, con una variabilidad inter observador de 0.98, sin embargo es un método invasivo, en ocasiones inaceptable para el paciente (⁵⁷).

Imagenológico

El ultrasonido (US) es el método diagnóstico de imagen más comúnmente utilizado como tamizaje en pacientes asintomáticos. Los hallazgos incluyen hepatomegalia, incremento difuso en la ecogenicidad del parénquima hepático y congestión vascular. Es fácilmente realizable, económico, operador dependiente, con una variabilidad inter observador e intra-observador variable. La sensibilidad del US disminuye cuando el infiltrado de grasa es menor al 30% así como en pacientes obesos.

Ecográficamente la infiltración grasa varía dependiendo de la cantidad de grasa y si los depósitos son difusos o focales.

La esteatosis difusa se caracteriza de la siguiente forma (⁵⁷):

- Leve: aumento mínimo de la ecogenicidad hepática con visualización normal del diafragma y las paredes de los vasos intrahepáticos.
- Moderada: Aumento moderado de la ecogenicidad hepática con visualización ligeramente alterada de los vasos intrahepáticos y el diafragma.
- Grave: Aumento marcado en la ecogenicidad, con escasa penetración del segmento posterior del lóbulo derecho del hígado, y visualización pobre o ausente de los vasos intrahepáticos y el diafragma.

La infiltración grasa focal se caracteriza por regiones de aumento de la ecogenicidad que están presentes dentro de un fondo de parénquima normal, pueden aparecer como masas hipoecoicas.

Estas infiltraciones focales más a menudo involucran la región periportal del segmento medial del lóbulo izquierdo, por la fosa de la vesícula biliar, a lo largo de los márgenes de hígado. En pacientes diabéticos tratados con insulina puede presentarse a nivel focal subcapsular. Este tipo de infiltración puede simular infiltración tumoral, sin embargo a diferencia de las masas tumorales los vasos hepáticos generalmente no son desplazados, los márgenes son geométricos y cambian rápidamente con el tiempo (hasta 6 días) ⁽⁵⁷⁾.

El ultrasonido es un método diagnóstico operador dependiente además se ha visto que IMC es un factor que influye en la sensibilidad diagnóstica de esta herramienta para detectar esteatosis hepática.

El resultado de un Metanálisis de 49 estudios, con 4720 pacientes, muestra que el ultrasonido es una técnica de imagen fiable para la detección de hígado graso, en comparación con el diagnóstico histológico, con una sensibilidad 84.8% y una especificidad del 93.6% para detectar esteatosis del 20-30%, con un área bajo la curva de 0.93. Las enzimas hepáticas, como marcadores indirectos de daño hepatocelular tienen una menor sensibilidad (0.30-0.63) y especificidad (0.38-0.63), respecto al ultrasonido. Estos hallazgos, junto con el incremento en la prevalencia de obesidad y factores asociados a el desarrollo de esteatosis hepática, su bajo costo y la ausencia de exposición a radiación , apoyan el uso de la ecografía como técnica de elección en la detección de esteatosis hepática , principalmente moderada a grave, en estudios de población y entornos clínicos^(58).

En un estudio prospectivo de 187 pacientes, con obesidad mórbida, se encontró que la sensibilidad del ultrasonido para detectar NAFLD es del 49.1%, con una especificidad del 75%, con un valor predictivo positivo del 95.4%. En los pacientes con un índice de

masa corporal entre 35-40kg/m², la sensibilidad es del 39%, con una especificidad del 100%, y un valor predictivo positivo del 100%. El valor predictivo positivo del ultrasonido de 95.4 al 100% indica que esta prueba tiene validez como herramienta diagnóstica para EHNA en pacientes con obesidad mórbida. Los bajos niveles de sensibilidad pueden estar relacionados con la falta de normas claras para el diagnóstico, así como las dificultades técnicas para su realización en estos pacientes⁽⁵⁹⁾.

Posteriormente se realizó un estudio que incluía 105 pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica. La sensibilidad y especificidad del ultrasonido para el diagnóstico de NAFLD fueron, 64.9%(95%IC 54.9-74.3) y 90.9% (IC 95% 57.1-99.5), respectivamente. El valor predictivo positivo y negativo fue de 98.4% (IC 95% 90.2-99.9) y 23.3% (IC 95%; 12.3-39) respectivamente. La presencia de esteatosis ultrasonográficamente se asoció con un mayor grado histológico (p=0.016) ⁽⁶⁰⁾.

La resonancia magnética (MR) detecta esteatosis en niveles menores al 3%, la espectroscopia por resonancia magnética descompone la señal del hígado en agua y grasa, evaluando la cantidad de grasa de una forma más directa; otra técnica es la elastografía por resonancia magnética (MRE), la cual es un estudio cuantitativo no invasivo para evaluar la rigidez hepática.

La tomografía computada (TC) es muy útil para detectar esteatosis hepática y fibrosis, sin embargo no es más útil que el US para detectar esteatosis leve a moderada y su uso está limitado por la exposición a radiación ionizante ^(36, 61).

Cabe destacar que los 3 métodos de imagen son insensibles para distinguir entre la presencia de esteatohepatitis no alcohólica de esteatosis simple ⁽⁶¹⁾.

Biomarcadores

Los niveles de transaminasas no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, pero estas son utilizadas en diversos scores, y a nivel histológico las enzimas normales

en pacientes con síndrome metabólico sin esteatohepatitis se correlaciona un menor grado de inflamación lobular y un grado mayor en cuanto a la degeneración balonoide y glicogenación nuclear ⁽⁶²⁾.

Los biomarcadores estudiados hasta la fecha incluyen colágena, enzimas de matriz extracelular, citocinas como el TNF α , marcadores proteómicos para detección de fibrosis y más recientemente marcadores genéticos asociados con NASH ⁽⁶³⁾.

El Enhanced Liver Fibrosis Panel (ELF) es un panel de inmunoensayo automatizado que detecta 3 marcadores: ácido hialurónico, inhibidor de metaloproteinasa 1 (TIMP 1) y el péptido amino terminal de la procolágena tipo 3 (P3NP). Tiene un área bajo la curva (AUC) de 0.90 para distinguir fibrosis grave, 0.82 moderada y 0.76 cuando no hay fibrosis. Al añadir a este panel marcadores simples (edad, índice de masa corporal, presencia de Diabetes mellitus o glucosa alterada en ayuno, relación AST/ALT, plaquetas, albúmina) el área bajo la curva se incrementa hasta 0.98, 0.93 y 0.84 para la detección de fibrosis grave, moderada y ausencia de fibrosis de forma respectiva ⁽⁶⁴⁾. FibroTest-FibroSURE, basado en α 2 macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, bilirrubina total y γ -glutamiltirasptidasa, tiene un valor predictivo negativo (VPN) del 90% y un 70% de valor predictivo positivo (VPP) para detectar fibrosis avanzada con un AUC 0.92. La precisión disminuye cuando la fibrosis es leve, por lo tanto en pacientes con NAFLD es un método no invasivo y simple para estimar de forma cuantitativa el grado de fibrosis ⁽⁶⁵⁾.

La Citoqueratina 18 (CK 18), es un marcador de apoptosis del hepatocito, por lo cual se ha propuesto como un marcador útil para distinguir la esteatosis simple de la presencia de NASH. Se ha observado una asociación moderadamente positiva entre sus valores plasmáticos, la actividad histológica y el estadio de fibrosis. Los niveles elevados de CK18 son un predictor independiente de la presencia de NASH. El test diagnóstico con fragmentos de CK 18 tiene una sensibilidad entre 65-77% y especificidad entre 65-92% para identificar NASH, con un área bajo la curva de 0.83 sin

embargo con valores entre 25-29% de falsos positivos y 15-19% para falsos negativos (66).

Escalas Clínicas

El índice de la relación Aspartato aminotransferasa /plaquetas, es mayor en pacientes con fibrosis avanzada. El área bajo la curva es del 0.85, con una sensibilidad de 75% y una especificidad de 86%, con un valor predictivo positivo 54% y negativo de 93% para predecir fibrosis avanzada. (67)

El índice de masa corporal (IMC), la relación AST/ALT y la presencia de Diabetes; constituyen el BARD score.

El score de BARD predice fibrosis de forma significativa utilizando los siguientes parámetros:

IMC > mayor o igual 28Kg/m²:.....1 punto

AST/ALT mayor o igual 0.8:.....1 punto

Diabetes Mellitus:2 puntos

Un score de 2-4 se asocia con un OR para fibrosis avanzada de 17 (IC 9.2-31.9), con un valor predictivo negativo del 96%(68).

De forma similar el score de fibrosis NASH (NFS) incluye datos como la edad, hiperglucemia, IMC, conteo plaquetario, albúmina, la relación AST/ALT. Esta escala requiere cálculos matemáticos más complejos (22). Tiene un (AUC) 0.77, con una sensibilidad 76% y especificidad 69%, con un valor predictivo positivo de 34% y negativo del 94% (67).

Tratamiento:

La obesidad y la resistencia a la insulina está estrechamente relacionada con NAFLD, la primera línea de tratamiento es la pérdida de peso y el incremento en la actividad

física. Las modificaciones en el estilo de vida se ha visto que mejora la resistencia a la insulina, los niveles de transaminasas, con reducción en la esteatosis hepática, necroinflamación y fibrosis. Se ha establecido que una adecuada reducción de peso, con una pérdida del 5-10%, la reducción en la ingesta de grasas saturadas, evitar bebidas con azúcar y el incremento en la ingesta de ácidos grasos omega 3 y fibra son benéficos (⁶⁹).

En una revisión sistemática se encontró un efecto significativo en el uso de omega 3-ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) como tratamiento para la esteatosis hepática, para el contenido de grasa hepática con un tamaño del efecto 0.97, IC 95% -0.58 a -1.35, $p < 0.001$, con mejoría en los niveles de AST 0.97 IC -0.13 a -1.82, $p = 0.02$, sin embargo con una heterogeneidad significativa en los estudios comparados. Estos datos sugieren que los PUFA pueden disminuir la esteatosis hepática, sin embargo la dosis óptima de estos aún no se conoce, se necesitan más ensayos aleatorizados para cuantificar de manera adecuada el efecto de esta medida terapéutica (⁷⁰).

Existen varios mecanismos biológicos hepatoprotectores en los que la vitamina D y sus metabolitos juegan un papel importante. 1 alfa 25- dihidroxivitamina D3 modula la vías de señalización de la insulina y resistencia a la misma, suprime la proliferación de fibroblastos y la producción de colágena, ejerce efectos anticoagulantes y profibrinolíticos y modula la actividad de macrófagos y la generación de citocinas proinflamatorias (⁷¹). En la esteatosis hepática no alcohólica se han documentado bajos niveles de ingesta de vitamina D (⁷²). El tratamiento con suplementación en la dieta podría ser una medida terapéutica importante para prevenir o tratar la NAFLD, sin embargo hace falta realizar estudios placebo controlados aleatorizados para determinar el beneficio de la vitamina D en prevenir el desarrollo de NAFLD y NASH.

La cirugía bariátrica resulta en una pérdida de peso mayor al 75%, la cual generalmente ocurre en los primeros 6 a 12 meses, así como una reducción en la mortalidad cardiovascular a largo plazo (10 años). La pérdida de peso, con una

reducción en la grasa visceral está asociada con una mejoría en muchos aspectos del síndrome metabólico, como la hipertensión, Diabetes Mellitus 2, las concentraciones de CPR y la dislipidemia (⁷³).

Mummadi et al , en 2008 realizó una revisión sistemática, en donde se evaluó como resultado primario la mejoría o resolución en los tres componentes del hígado graso no alcohólico, como resultado secundario se evaluó la pérdida de peso. De un total de 15 estudios (766 biopsias hepáticas pareadas), el porcentaje de reducción en la media del índice de masa corporal fue de 19.11 a 41.76%. La proporción de pacientes con mejoría o resolución de la esteatosis fue de 91.6% (IC 95% 82.4-97.6%), en esteatohepatitis 81.3% (IC 95%, 61.9-94.9%) y en la fibrosis era de 65.5% (IC 95%, 38.2-88.1%); para la resolución completa de la esteatohepatitis no alcohólica fue de 69.5% (IC 95% de 42.4-90.8%), por lo que se concluyó que la esteatosis, esteatohepatitis y la fibrosis parecen mejorar o desaparecer por completo, en la mayoría de los pacientes después de la pérdida de peso inducida por la cirugía(⁷⁴).

Se ha visto que la persistencia de NAFLD grave un año posterior a la realización cirugía bariátrica se asoció a un alto índice de resistencia a la insulina respecto a los pacientes que no lo tenían, 3.5 vs 3.1 (95% IC 3.06-3.71 y 3.05-3.16) respectivamente. El índice de resistencia a la insulina $P=0.01$ y la esteatosis preoperatoria $P=0.006$ fueron factores predictores independientes de persistencia de esteatosis severa 1 año posterior a la cirugía. Los pacientes con un índice de resistencia a la insulina (IR) con perfil refractario , definido por un IR a un año mayor de 3.13, presentan una pérdida de peso significativamente menor 6.6 veces ([95%IC , 3.8-7.5vs 10 [95% IC , 8.5-10.7)]; $p=0.01$).En términos de lesión hepática , los pacientes con IR con perfil refractario tienen una mayor probabilidad de presentar, posterior a cirugía esteatosis mayor al 30% (44 vs 20.2% $P=0.04$) o esteatosis severa (18.8% vs 4.5%; $P=0.03$) (^{75,87}).

En cuanto al manejo farmacológico se han utilizado fármacos antidiabéticos, antioxidantes, citoprotectores , bloqueadores del eje renina angiotensina-aldosterona y estatinas.

El ácido ursodeoxicólico (UDCA) se ha visto efectivo solo o en combinación con otros fármacos (Vitamina E, fosfatidilcolina, silimarina entre otros) en la NASH, con una mejoría significativa en las pruebas de funcionamiento hepático, esteatosis , inflamación y fibrosis hepática (⁷⁶).

La vitamina E a largo plazo (2 años) tiene un efecto significativo para disminuir la presencia de marcadores de fibrosis , transaminasas e índice de resistencia a la insulina, sin cambios histológicos (esteatosis , inflamación y fibrosis) (⁷⁷) . En el ensayo PIVENS , la disminución de ALT fue más frecuente en los que recibieron vitamina E (48%) vs placebo (16%) con una $P < 0.001$, asociado con una disminución en la actividad de NASH medida por NAS score , $P < 0.001$, pero no para scores de fibrosis , $P = 0.34$. La disminución de peso se asocio de forma significativa con la respuesta en los niveles de ALT ($P < 0.001$) , mejoría del NAS ($P < 0.001$) y fibrosis ($P < 0.02$), sin embargo la vitamina E tuvo efecto en pacientes con y sin pérdida de peso (⁷⁸).

El tratamiento con pentoxifilina a 12 meses ha mostrado un efecto significativo a una dosis de 1200mg al día para reducir ALT y AST ($P > 0.05$), a nivel histológico hay una mejoría en la esteatosis y la balonización en el grupo de tratamiento con Pentoxifilina , $P < 0.05$, sin cambios significativos a nivel bioquímico e histológico en el grupo placebo . En comparación con el placebo no se presentaron para marcadores metabólicos de NASH. La pentoxifilina es un fármaco bien tolerado , seguro y con un efecto significativo en pacientes con NASH(⁷⁹) .

Dado que la resistencia a la insulina respresenta un papel fundamenta el la patogenia y progresión de la NAFLD el papel de los insulinosensibilizadores en su tratamiento juega un rol de suma importancia .

En un estudio que evaluó la eficacia de Metformina, Pioglitazona y Silimarina en NAFLD, se encontró una reducción significativa en los niveles medios de glucosa en ayuno, perfil lipídico, niveles de AST y ALT, niveles de insulina en suero e índice de HOMA IR con los tres fármacos, con una $P < 0.01$. La mayor reducción de glucosa en ayuno, triglicéridos, insulina sérica e índice de HOMA IR se observó en el grupo de Pioglitazona, una mayor reducción en los niveles de colesterol en el grupo de Metformina y de los niveles de AST y ALT en el grupo de Silimarina. Estos resultados sugieren que todos los medicamentos son benéficos para mejorar los parámetros bioquímicos asociados a NAFLD ⁽⁸⁰⁾. En otro estudio las pruebas de función hepática a dos meses mejoraron de forma significativa en el grupo de Pioglitazona, sin cambios en el grupo de Metformina; a cuatro meses ambos medicamentos mostraron una mejoría significativa en las pruebas de funcionamiento hepático, glucosa en ayuno, colesterol total, LDL, HOMA-IR y disminución del contenido de grasa hepática, con un incremento en los niveles séricos de HDL. A cuatro meses post tratamiento no se demostró una diferencia significativa entre ambos fármacos para cambios en los parámetros de laboratorio y el contenido de grasa hepática, por lo tanto ambos fármacos son eficaces y seguros en pacientes con NAFLD ⁽⁸¹⁾. Liraglutida se comparó con Sitagliptina y Pioglitazona, mostrando que los tres fármacos son efectivos, con una mejoría significativa en los niveles de ALT, glucosa en ayuno y HbA1c (hemoglobina glucosilada). El índice APRI (score de fibrosis) disminuyó de forma significativa en el grupo de Liraglutida y Pioglitazona; el peso corporal se redujo de forma significativa en el grupo de Liraglutida ($P < 0.01$), con un incremento significativo en el grupo de pioglitazona, sin cambios en el mismo en el grupo de sitagliptina. En el análisis de regresión lineal la Liraglutida es un factor independiente para la reducción del peso corporal mayor al 5% (OR 9.04, IC 1.12-73.1, $P = 0.04$), por lo tanto este fármaco es una opción adecuada para pacientes con Diabetes Mellitus y NASH ⁽⁸²⁾.

Recientemente se ha visto la efectividad de los bloqueadores del receptor de Angiotensina II para el tratamiento de NAFLD, mediante la supresión del sistema

Renina-Angiotensina (RAS) teniendo como blanco algunos mecanismos de resistencia a la insulina y daño hepático. Losartan disminuye de forma significativa los niveles de aminotrasferasas y marcadores séricos de fibrosis, también se ha reportado una disminución en el número de células estrelladas. Por otro lado Telmisartan ha mostrado ser una agonista parcial del receptor PPAR- γ , en modelos animales atenua la progresión de la esteatohepatitis y mejora la resistencia a la insulina con base en el HOMA –IR y niveles de ALT en humanos. En el estudio FANTASY Telmisartan mostró una disminución significativa de los niveles de ácidos grasos libres (P=0.005) con un incremento significativo en la relación de atenuación hígado/bazo (P=0.049) evaluada por tomografía, sin cambios en este parámetro en el grupo de Losartan, sin cambios significativos en los niveles de transaminasas para ambos fármacos. La disminución en los niveles de ácidos grasos libres mejora la resistencia a la insulina y reduce el depósito de grasa a nivel hepático, lo cual indica que el Telmisartan podría ser un mejor fármaco para disminuir el depósito de grasa a nivel hepático, asociado con su capacidad de activar de forma parcial PPAR⁽⁸³⁾.

En cuanto al uso de inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA), estatinas, se realizó una revisión sistemática en pacientes con NASH. No hubo mejoría significativa en los niveles de Aminotrasferasas y los cambios histológicos en el grupo de Simvastatina versus placebo. En la evaluación de Atorvastatina versus Fenofibrato y su utilización conjunta, no existe diferencia significativa en los niveles de aminotrasferasas, GGT y fosfatasa alcalina, la presencia de cambios asociados a NAFLD por US fue mayor en el grupo de Fenofibrato comparado con Atorvastatina. Se ha concluido que son necesarios más estudios para corroborar la efectividad de las estatinas en NASH, sin embargo el uso de estos fármacos está justificado para las condiciones asociadas que se presentan en esta patología, sobre las cuales han mostrado una mejoría significativa.⁽⁸⁴⁾

Relación entre Enfermedad Hepática No Alcohólica y Síndrome metabólico:

Aunque la esteatosis hepática no es un criterio diagnóstico de síndrome metabólico (SM), frecuentemente se encuentra asociada a este. Algunos autores han visto asociado en un 90%, por lo menos uno de los componentes del síndrome metabólico a esteatosis hepática no alcohólica y hasta 33% cumplen todos los criterios diagnósticos. Por otra parte se ha demostrado que hasta el 60% de los pacientes con síndrome metabólico tienen esteatosis hepática no alcohólica (2).

En un estudio de cohorte de 1343 hombres y 547 mujeres mayores de 50 años de edad, se encontró que 223 pacientes desarrollaron NAFLD. Los predictores independientes de riesgo fueron la obesidad, con un HR 2.81 (IC al 95% de 2.14-3.69), hipertrigliceridemia HR 2.56 (IC 95%, 1.95-3.32), AST elevada con HR 1.004 (IC 95% 1.000-1.008). Los participantes con síndrome metabólico tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar NAFLD HR 3.17 (IC 95% 2.42-4.14). Un mayor número de componentes del síndrome metabólico se asoció con un mayor riesgo de NAFLD $p < 0.001$. En comparación con los que no tienen ninguno de los componentes del síndrome metabólico, los participantes, con solo un componente tenían 3.6 veces más riesgo de desarrollar esteatosis hepática (HR 3.64, IC95%, 1.50-8.88) (85).

La NAFLD predice Diabetes Mellitus independientemente de factores de riesgo clásico y Proteína C Reactiva elevada en grandes estudios de cohorte, por lo que puede ser un marcador precoz de eventos metabólicos. Al comparar directamente la presencia de NAFLD con los criterios de ATP para síndrome metabólico, en sujetos diabéticos no obesos, se encontró que el hígado graso está más estrechamente asociado a RI que los criterios de ATP III (2).

De forma paralela la NAFLD se perfila como un marcador de aterosclerosis temprana; las enzimas hepáticas predijeron enfermedad cardiovascular de forma independiente a factores de riesgo tradicionales, lo cual sugiere que los mediadores inflamatorios tienen acciones comunes en el hígado y los vasos ⁽⁸⁶⁾.

En un estudio de trasversal, con 197 pacientes caucásicos, de los cuales 50% de los sujetos tenían sobrepeso (71% con resistencia a la insulina), la prevalencia de NAFLD era del 30% (73% de los pacientes con resistencia a la insulina y 8% sin resistencia). Los sujetos con resistencia a la insulina tenían niveles más bajos de adiponectinas, mayores niveles de marcadores de estrés oxidativo y disfunción endotelial. La prevalencia de SM según la ATP III fue del 20%. Se observó que los criterios de la ATP III tenía un valor predictivo positivo de 62% para IR. La adición de la NAFLD a los criterios de la ATP III elevó la prevalencia a 32% , con una valor predictivo positivo de 72% para RI, la sensibilidad de ATP III para RI fue del 38%, pero se elevó al 69% con la inclusión de la EHNA como criterio ($p=0,002$), con un pequeño decremento en la especificidad , 89 vs 87% respectivamente ($p=0,002$) .Se ha visto que la adición de la NAFLD a los criterios de la ATP III duplica la sensibilidad y eleva de forma significativa el valor predictivo positivo, con una discreta disminución en la especificidad para detectar resistencia a la insulina. De la misma forma los sujetos con NAFLD muestran un mayor estrés oxidativo y disfunción endotelial que los sujetos con resistencia a la insulina sin esteatosis, por lo que se considera que la NAFLD implica un factor de estrés oxidativo y disfunción endotelial independiente ⁽⁸⁶⁾.

Estos estudios sugieren que la NAFLD puede ser un marcador precoz de disfunción endotelial independientemente de la presencia de resistencia a la insulina y otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales, por lo que es importante su detección para tomar medidas preventivas y proporcionar un tratamiento oportuno ⁽²³⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La obesidad se ha considerado un problema mayor de salud pública, ha mostrado un incremento alarmante en la prevalencia en los últimos años. En México según la Encuesta Nacional de Salud 2012 (ENSANUT) la población experimenta un incremento en el índice de masa corporal (IMC), tanto en zonas urbanas, como rurales. El aumento en la prevalencia de obesidad en México se encuentra entre las más rápidas a nivel mundial (1). Aunado al incremento en la obesidad, la prevalencia de enfermedades crónicas también se ha ido incrementando; entre ellos la enfermedad hepática no alcohólica y el síndrome metabólico. La obesidad es el factor epidemiológico más frecuentemente reportado asociado a EHNA (2).

La esteatosis hepática no alcohólica se perfila como un marcador de aterosclerosis temprana, se ha visto que las enzimas hepáticas son un predictor independiente de los factores de riesgo tradicionales, de enfermedad cardiovascular, por otra parte la histología hepática se correlaciona con aterosclerosis carotídea, lo que sugiere que a nivel vascular y hepático existen acciones comunes dadas por los mediadores inflamatorios (86).

México es un país en transición epidemiológica avanzada, en la cual predomina la presencia de enfermedades crónicas no transmisibles. Aproximadamente la mitad de todas las muertes de causa cardiovascular ocurridas en un año son en México, en individuos mayores de 50 años (88).

JUSTIFICACIÓN:

En México la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en la población general y en pacientes con obesidad mórbida no se conoce con precisión. De la misma forma no se ha correlacionado los factores componentes del síndrome metabólico y su relación con marcadores inflamatorios, los cuales son marcadores de riesgo cardiovascular.

La detección de esteatosis hepática no alcohólica eleva la sensibilidad de los criterios de síndrome metabólico para detectar resistencia a la insulina y por sí sola puede ser considerada un marcador de daño endotelial.

La detección de EHNA en pacientes con alto riesgo cardiovascular puede ser de utilidad para proporcionar medidas de prevención o un tratamiento oportuno.

HIPÓTESIS:

La prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica es mayor en los pacientes con obesidad que cumplen criterios diagnósticos de síndrome metabólico.

Hipótesis secundarias:

Los marcadores inflamatorios y de daño hepatocelular serán más elevados en pacientes con mayor grado de esteatosis hepática.

La presencia de síndrome metabólico se relaciona con un mayor grado de inflamación y por lo tanto de esteatosis hepática.

OBJETIVO GENERAL:

Conocer la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica y su asociación con síndrome metabólico y marcadores de inflamación, en los pacientes con obesidad mórbida durante el periodo preoperatorio a la realización de cirugía bariátrica en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Conocer la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica, así como el grado de severidad de la misma.

Conocer la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con obesidad mórbida, de acuerdo a criterios de la IDF y NCEP-ATP III y el grado de severidad de la esteatosis presentada en este grupo de pacientes.

Conocer cuál es el factor componente del síndrome metabólico más frecuentemente presentado en los pacientes obesos mórbidos con esteatosis hepática.

Conocer la relación de factores demográficos, parámetros bioquímicos, marcadores de daño hepatocelular y marcadores inflamatorios con la severidad de la esteatosis hepática y su relación con la presencia de síndrome metabólico.

Realizar un análisis descriptivo de la población con esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con obesidad mórbida que serán sometidos a cirugía bariátrica.

MATERIAL Y MÉTODO:

TIPO DE ESTUDIO:

Estudio observacional, retrospectivo, transversal, aleatorio simple.

POBLACIÓN Y MUESTRA:

Se realizara una revisión de un total de 94 expedientes de pacientes que pertenecen a la clínica de obesidad del Hospital General de México, que fueron sometidos a cirugía bariátrica en un periodo de Febrero 2011 a Septiembre del 2013.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Sujetos de ambos sexos, mayores de 18 años de edad que contaban con ultrasonido abdominal, con un índice de masa corporal mayor de 40Kg/m² o de mayor 35Kg/m² asociado a una o más comorbilidades (hipertensión, dislipidemia, niveles alterados de glucosa).

CRITERIOS DE EXCUSIÓN:

- Pacientes con consumo de etanol mayor a 20g por día y panel viral positivo a infección por virus de Hepatitis B o C.

METODOLOGÍA

Se evaluaron parámetros demográficos (género y edad) y antropométricos (peso, talla, circunferencia abdominal e índice de masa corporal). Se evaluaron también parámetros bioquímicos (glucosa en ayuno, glucosa postprandial, hemoglobina glucosilada HbA1c, colesterol total, colesterol HDL y LDL, triglicéridos y niveles séricos de ácido úrico) y pruebas de funcionamiento hepático (bilirrubina total, aminotrasferasas ALT y AST, así como albúmina sérica) y se determinaron por espectrofotometría. Los niveles plaquetarios fueron determinados por citometría de flujo. Los niveles de Proteína C reactiva (pCr), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) e interleucina 10 (IL-10) fueron determinados por ELISA tipo sándwich. En todos los

casos se siguieron las instrucciones del fabricante. El diagnóstico de Esteatosis Hepática no Alcohólica fue realizado por ultrasonografía abdominal, realizada con transductor convexo multifrecuencia en escala de grises. La severidad de la esteatosis se clasificó con base en reportes previos¹¹ de acuerdo a los siguientes parámetros:

- Leve: con escaso incremento en la ecogenicidad del parénquima hepático con visualización normal del diafragma y pared de los vasos intrahepáticos.
- Moderada: con un incremento moderado y difuso en la ecogenicidad del parénquima hepático y pared ligera con dificultad para visualizar la pared de los vasos intrahepáticos.
- Grave: significativo incremento en la ecogenicidad, con pobre visualización del diafragma, la pared vascular, y los segmentos posteriores del lóbulo derecho, pudiendo detectar un aumento en el volumen hepático.

El diagnóstico de Síndrome Metabólico se realizó con base en los siguientes criterios:

- National Cholesterol Education Panel (NCEP) /ATP III (2001/2004)¹².

Presencia de tres de los siguientes criterios:

- Circunferencia de cintura mayor de 102 cm y 88 cm, en hombres y mujeres de forma respectiva
 - Hipertrigliceridemia mayor o igual de 150 mg/dl, o la recepción de tratamiento.
 - Colesterol HDL reducido, menor de 40 mg/dl en hombres y 50 mg/dl en mujeres.
 - Hipertensión arterial sistémica definida como una presión mayor de 130/85 mmHg o el requerimiento de tratamiento.
 - Glucosa elevada en ayuno, por encima de 110 mg/dl o que el individuo se encuentre en tratamiento hipoglucemiante.
- Federación Internacional de Diabetes (IDF) (¹³).

Presencia de obesidad central definida por una circunferencia de cintura mayor de 90 cm en hombres y 80 cm en mujeres (puntos de corte recomendados para el Sur de Asia y población hispanoamericana) (¹⁴), aunado a dos de los siguientes cuatro factores:

- Hipertrigliceridemia mayor de 150 mg/dl.
- Colesterol HDL menor de 40 y 50 mg/dl en hombres y mujeres de forma respectiva.
- Presión arterial sistémica mayor de 130/85.
- Glucosa en ayuno mayor de 100 mg/dl
- Que el individuo se encuentre en tratamiento para cualquier de las alteraciones previamente mencionadas.

Para el análisis estadístico se emplearon los criterios de la IDF, dada su mayor sensibilidad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables continuas se utilizaron medidas de tendencia central como la media, la desviación estándar, y los máximos y mínimos. Para variables cualitativas se utilizaron porcentajes y frecuencias. Dado que en los datos obtenidos se observó una distribución normal por medio de una prueba de Kolmogorov-Smirnov, se utilizaron pruebas paramétricas para su análisis. Para la comparación de variables continuas entre tres grupos se utilizó ANOVA de dos vías seguida de una prueba post-hoc de Tukey. Para determinar el nivel de asociación estadística entre variables se utilizó el coeficiente de Correlación de Pearson. Los valores fueron considerados como significativos cuando el valor de *P* fue menor de 0.05.

RESULTADOS:

Se incluyeron un total de 86 pacientes, con una media de edad 36.7 años, ± 10.1 años. El 78.6% de la población incluida en el estudio estaba constituida por pacientes del sexo femenino. Los datos descriptivos se muestran en la tabla 1.

Se encontró una prevalencia de Esteatosis Hepática no Alcohólica del 67.2% en los pacientes con obesidad mórbida incluidos en el estudio (Gráfica 1). De los pacientes con Esteatosis Hepática no Alcohólica, 38.3% mostraron un grado de avance leve, mientras que el 22.09% presentó un nivel moderado de esteatosis y el 6.97% mostró un estadio de avance severo (Gráfica 1.1).

De acuerdo con los criterios de la NECEP-ATPIII, la prevalencia de SMet en la población de estudio fue de 66.2%, mientras que este valor se elevó a 69.7% usando los criterios de la IDF (Gráfica 2).

El valor promedio de la circunferencia de cintura en la población de estudio fue de 129.33 ± 20.33 cm. Aunado a la obesidad central, los factores de riesgo que se presentaron con mayor frecuencia fueron la disminución en los niveles de colesterol HDL (80% de la población de estudio), seguido de hipertensión (60% de la población de estudio), y por último hiperglucemia e hipertrigliceridemia (53.3% de la población de estudio para ambos componentes).

De los pacientes con Síndrome Metabólico de acuerdo con los criterios de la NCEP-ATPIII, el 75.36% presentaba esteatosis hepática, correspondiendo un 42.1% a esteatosis leve, 24.56% a moderada y 8.7% a grave (Gráfica 2.1). Con base en los criterios de la IDF, el 71.5% de la población de estudio presentaba esteatosis hepática, de los cuales el 41.6% presentaba esteatosis leve, el 21.6% esteatosis moderada y el 8.3% esteatosis severa (Gráfica 2.2).

Se comparó el subgrupo de pacientes con Síndrome Metabólico (de acuerdo a criterios de la IDF) con aquellos que no presentaban Síndrome Metabólico utilizando una prueba t de Student para parámetros bioquímicos, marcadores inflamatorios y de daño hepatocelular, encontrando una diferencia significativa únicamente en los niveles de pCr ($P = 0.0088$) (Gráfica 2.3), sin hallazgos significativos para el resto de los marcadores evaluados.

CORRELACIÓN CON PARÁMETROS DEMOGRÁFICOS

Se realizó un análisis de correlación de Pearson encontrando una asociación positiva y significativa entre los grados de esteatosis y la edad ($r = 0.38$, $P = 0.0004$), es decir, a mayor edad en el paciente con obesidad mórbida mayor grado de severidad en el desarrollo de esteatosis hepática (Gráfica 3).

CORRELACIÓN CON PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Se encontró una correlación significativa entre los niveles de glucosa en ayuno y la gravedad de la esteatosis hepática ($r = 0.22$, $P = 0.042$) (Gráfica 4). De la misma forma, la hemoglobina glucosilada mostró una relación significativa con el nivel de esteatosis

($r = 0.24$, $P = 0.043$) (Gráfica 5). A la aplicación de test de ANOVA se encontró una diferencia de medias -36.46 , ± 11.79 entre los pacientes que no presentaban esteatosis hepática y aquellos con enfermedad grave para los niveles de glucosa en ayuno, así como para aquellos que presentan esteatosis moderada y grave, con una diferencia de medias de -32.87 ± 12.13 con una $P < 0.01$ (Gráfica 6).

Para los niveles de glucosa postprandial la diferencia de medias fue de -65.79 ± 22.66 para los pacientes sin esteatosis y enfermedad grave; y de -72.58 ± 23.63 para los pacientes con enfermedad moderada y grave, con una $P 0.01$ (Gráfica 7). En el mismo sentido, los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos mostraron una asociación significativa la severidad de la esteatosis ($r = 0.41$, $P = 0.0002$; $r = 0.28$, $P = 0.01$; y $r = 0.26$, $P = 0.024$, respectivamente) (Gráfica 8-10). En el análisis de ANOVA para colesterol total, se encontró una diferencia de medias de -65.41 ± 16.01 entre los sujetos sin esteatosis y aquellos con enfermedad grave, así como para aquellos con enfermedad leve y grave, con una diferencia de medias 54.69 ± 15.77 , con una $P 0.0009$ (Gráfica 11). Para los niveles de colesterol LDL, se encontró una diferencia de medias significativa de 52.12 ± 18.04 para Esteatosis leve y grave, con $P 0.017$ (Gráfica 12).

CORRELACIÓN CON LOS MARCADORES DE DAÑO HEPATOCELULAR

Se observó una correlación positiva y significativa entre la severidad de la esteatosis hepática y los niveles de bilirrubina total ($r = 0.23$, $P = 0.043$), AST ($r = 0.23$, $P = 0.04$) y ALT ($r = 0.29$, $P = 0.01$) (Gráfica 13-15).

CORRELACIÓN CON MARCADORES INFLAMATORIOS

El grado de severidad de la esteatosis hepática se correlacionó significativamente y de manera muy importante con los niveles de pCr ($r = 0.32$, $P = 0.01$) y TNF-alfa ($r = 0.47$, $P = 0.0002$) (Gráfica 12, 13).

En contraste, se observó una asociación significativa pero inversa entre los niveles de IL-10 y el grado de esteatosis hepática ($r = -0.42$, $P = 0.0013$) (Gráfica 14). En el análisis de varianza para los niveles de IL-10 se encontró una diferencia de medias de 137.8 ± 51.65 para aquellos sujetos sin esteatosis y enfermedad leve y entre los que no tenían enfermedad y con esteatosis grave de 313 ± 97.57 , con un $P 0.005$ (Gráfica 19). Para los niveles de TNF la diferencia de medias fue significativa, siendo de -97.98

± 36.65 para los sujetos si esteatosis y enfermedad moderada, así como para enfermedad grave -221.9 ± 62.38 y entre aquellos sujetos con Esteatosis leve y grave -208.1 ± 60.7 , con una $P < 0.001$ (Gráfica 20).

DISCUSIÓN:

La prevalencia de esteatosis hepática y síndrome metabólico en pacientes obesos mórbidos, es similar a la reportada en la literatura mundial. El síndrome metabólico se asocia a un estado pro-inflamatorio, en el cual la obesidad visceral juega un papel primordia. En nuestra población, el total de los individuos presenta obesidad, esta conduce a un desequilibrio en los niveles de adiponectinas, resistencia a la insulina y un estado pro aterogénico ⁽⁸⁹⁾.

Hamaguchi et al⁽⁹⁰⁾ , reportaron una menor prevalencia de NAFLD en mujeres premenopáusicas con respecto a hombres ,mujeres postmenopáusicas y mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal, su estudio indica que la prevalencia de NAFLD en mujeres se incrementa con la edad, sin verse relacionada de la misma forma en sujetos del sexo masculino. El efecto de la edad para el desarrollo de NAFLD se vio únicamente en mujeres premenopáusicas. En nuestro estudio la mayoría de las pacientes son del sexo femenino, la edad media era de 36.7 años, se aprecia una correlación entre la edad y el grado de esteatosis, por lo que podríamos considerar que NAFLD es una patología crónica cuya gravedad se relaciona con el tiempo, y el hecho de que exista una relación entre la edad y el desarrollo de NAFLD en mujeres premenopáusicas refleja el papel de los niveles de estrógenos.

En estudios de casos y controles para establecer los factores de riesgo y evaluar la influencia de los componentes que constituyen el síndrome metabólico, asociados al riesgo de desarrollo de esteatosis hepática no alcohólica, se encontró significancia para la presencia de obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina e incremento en los niveles de ALT y GGT. De los componentes del síndrome metabólico, los mejores predictores de NAFLD son la hiperglicemia e hipertrigliceridemia ⁽⁹¹⁾. Se encontró dentro de los componentes del síndrome metabólico una correlación para la gravedad

de la esteatosis, la presencia de hiperglucemia e hipertrigliceridemia, lo cual es similar a lo documentado en la literatura.

En cuanto a los marcadores de daño hepatocelular, la bilirrubina ejerce efectos antioxidantes y citoprotectores, sobre todo en su forma no conjugada, la cual es en general más elevada en sujetos del sexo masculino. Los niveles séricos de bilirrubina se han asociado de forma inversamente proporcional con la prevalencia de NAFLD, por lo cual se podría considerar un factor protector para el desarrollo de NAFLD ⁽⁹²⁾. En nuestro estudio, existe una correlación positiva significativa para los niveles de AST y ALT, sin significancia para GGT y fosfatasa alcalina. Los niveles de bilirrubina total se correlacionaron de forma directa con el grado de esteatosis, esto puede ser debido a que la mayoría de nuestros pacientes son del sexo femenino, se consideraron niveles de bilirrubina total y el nivel de la misma no superaba las cifras de corte utilizadas en otros estudios, por lo que no se aprecia este factor protector.

La expresión de genes de citocinas pro-inflamatorias como el TNF-alfa y su receptor se incrementa en pacientes con NASH, en comparación con los pacientes con esteatosis simple y sin esta, la expresión es más elevada en pacientes con una mayor gravedad de NASH ⁽⁹³⁾. Por otra parte la gravedad de las características histológicas de NAFLD está fuertemente correlacionada con el aumento en los niveles de CPR, aun aumento en la resistencia a la insulina y la prevalencia de síndrome metabólico. Por lo tanto las características histológicas pueden predecir los niveles de CPR. Esto apoya la hipótesis de que la NAFLD se caracteriza por una inflamación sistémica de bajo grado, la cual está asociada a un incremento del riesgo cardiovascular, pudiendo considerarse a la EHNA un marcador de riesgo cardiovascular ⁽⁹⁴⁾. En nuestro estudio, como era de esperarse los niveles de TNF-alfa y CPR se correlacionaron con el grado de esteatosis. En el subgrupo de pacientes con síndrome metabólico los niveles de CPR eran significativamente mayores, respecto a los que no lo presentaban, lo cual les confiere un mayor riesgo cardiovascular.

En cuanto a los niveles de interleucina 10, se observa una correlación negativa entre estos y el grado de esteatosis, la cual se encuentra disminuida ante un mayor grado de

esteatosis. Dado que la IL-10 es considerada una citocina anti-inflamatoria, inhibiendo la función de células T, monocitos y macrófagos, a nivel hepático ha sido detectada en múltiples células, incluyendo hepatocitos y células estrelladas. En modelos animales protege contra el desarrollo de NAFLD, y otros estudios revelan que la inhibición de esta citocina incrementa la expresión de marcadores inflamatorios. En humanos, se ha visto una correlación inversa entre sus niveles y la presencia de síndrome metabólico en mujeres obesas (93).

Entre las limitaciones de este estudio, se encuentran que el Ultrasonido no es el estándar de oro para la detección de esteatosis hepática y no distingue entre la presencia de esteatosis simple y esteatohepatitis, requiriéndose de la biopsia hepática para realizar dicha distinción.

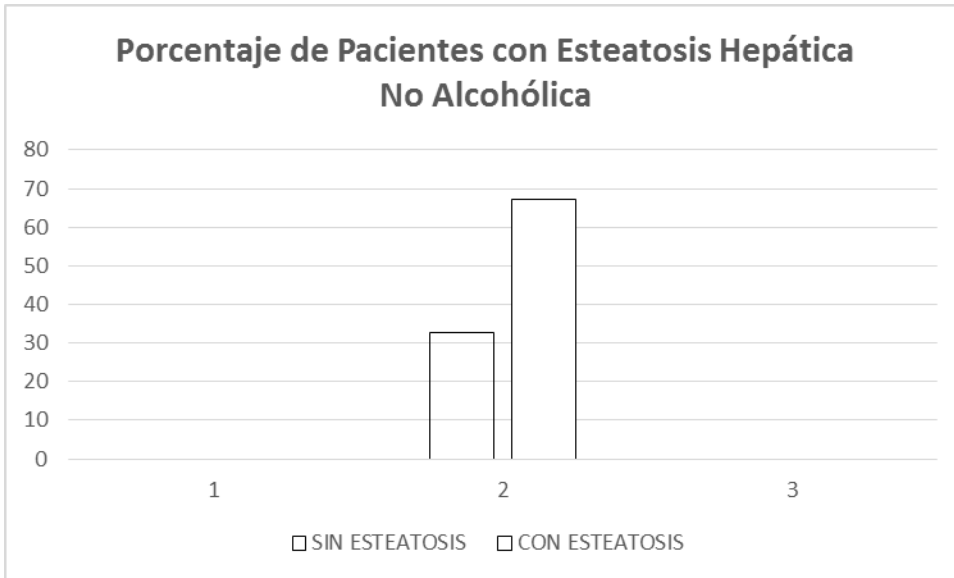
CONCLUSIONES:

La prevalencia de enfermedad hepática por hígado graso fue de 67.2% en la población mexicana con obesidad mórbida incluida en este estudio. En este grupo de estudio se observó un mayor nivel de esteatosis leve-moderada 60.39% que de esteatosis severa 6.97%. En esta población el grado de esteatosis se asoció significativamente con parámetros relacionados con el síndrome metabólico (glucosa, trig, HbA1c, HDL, etc.), la inflamación sistémica (TNF-alfa, pCr y disminución en IL-10) y el daño hepatocelular (ALT, AST, GGT, etc.). Estos resultados sugieren que la esteatosis hepática está íntimamente ligada con el Síndrome Metabólico y con un estado inflamatorio a nivel sistémico, debido a un desbalance entre citocinas pro y anti-inflamatorias. Es necesario realizar estudios de cohorte para establecer el papel del TNF-alfa y la IL-10 como posibles marcadores de progresión en la enfermedad hepática no alcohólica en la población con obesidad, particularmente aquella que padece obesidad mórbida. La consideración del grado de esteatosis por ultrasonografía hepática así como los niveles de marcadores relacionados con el síndrome metabólico y la inflamación sistémica podrían ayudar a determinar nuevos esquemas de atención en la prevención y el tratamiento de la esteatosis hepática.

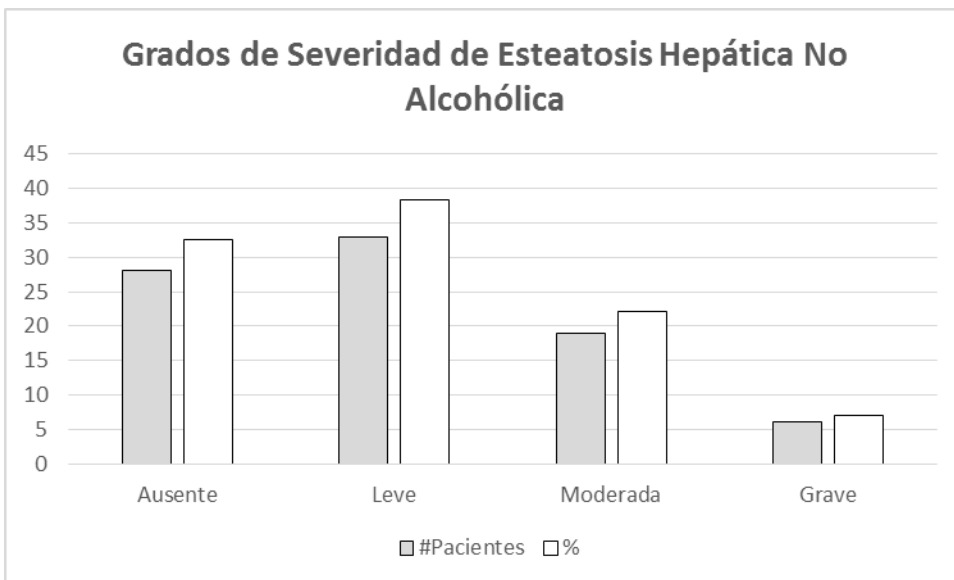
GRAFICAS Y TABLAS:

VARIABLES	Media	Desviación Estándar (DE)	Máximos	Mínimos
Edad (años)	36.7	10.10	60.0	18.0
Glucosa en ayuno mg/dl	102.7	24.71	215.0	66.0
Glucosa postprandial mg/dl	108.6	39.68	270.0	60.0
HbA1c %	5.11	1.34	10.19	3.01
Colesterol total mg/dl	182.03	35.5	286.0	90.0
Colesterol HDL mg/dl	37.25	7.80	56.0	22.0
Colesterol LDL mg/dl	110.61	30.89	201.4	22.0
Triglicéridos mg/dl	178.08	84.10	412.0	69.0
Ácido úrico mg/dl	5.98	1.36	10.2	2.6
Bilirrubina total md/dl	0.68	0.33	2.1	0.1
AST UI/L	32.8	21.4	120.0	14.0
ALT UI/L	42.68	36.70	225.0	13.0
AST/ALT	0.94	0.79	6.87	0.18
GGT UI/L	33.21	22.40	127.0	12.0
Fosfatasa Alcalina UI/L	76.51	23.79	139.0	20.0
Albúmina g/dL	3.86	0.31	4.6	3.2
Plaquetas mm ³	261372	58095.3	140000	419000
CPR mg/L	4.41	1.87	8.61	1.27
TNF alfa pg/ml	361.81	112.68	603.52	163.0
IL 10 pg/ml	651.18	166.29	1102.47	325.36
Peso Kg	121.13	26.07	202.0	72.7
IMC Kg/m ²	47.16	8.58	35.9	71.5
Circunferencia de cintura cm	129.33	20.03	96.0	183.0
Presión arterial sistólica /diastólica mmHg	126.05/82.12	13.87/9.92	160.0/110	90.0/50

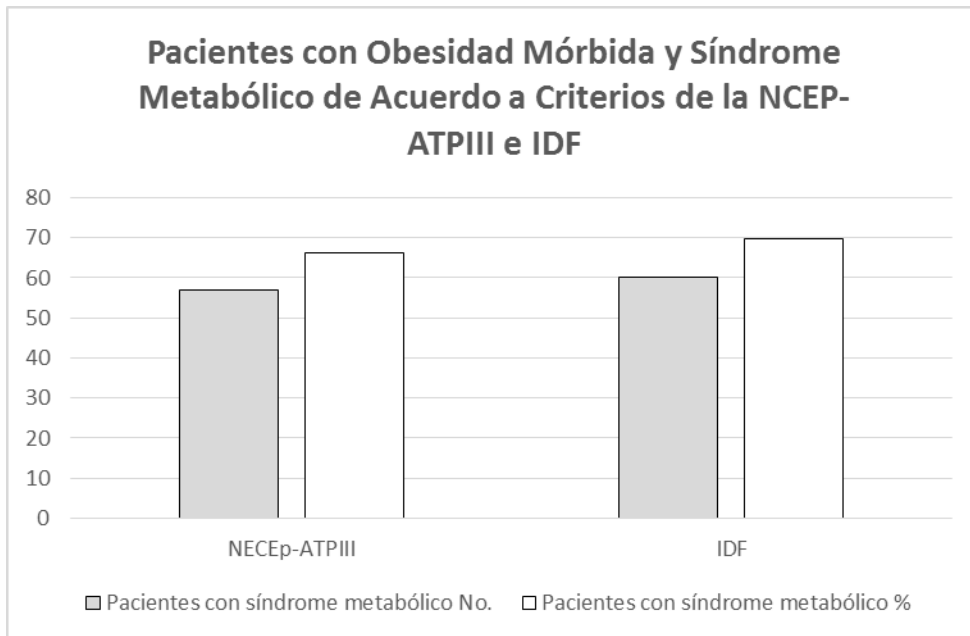
Tabla 1. Datos descriptivos



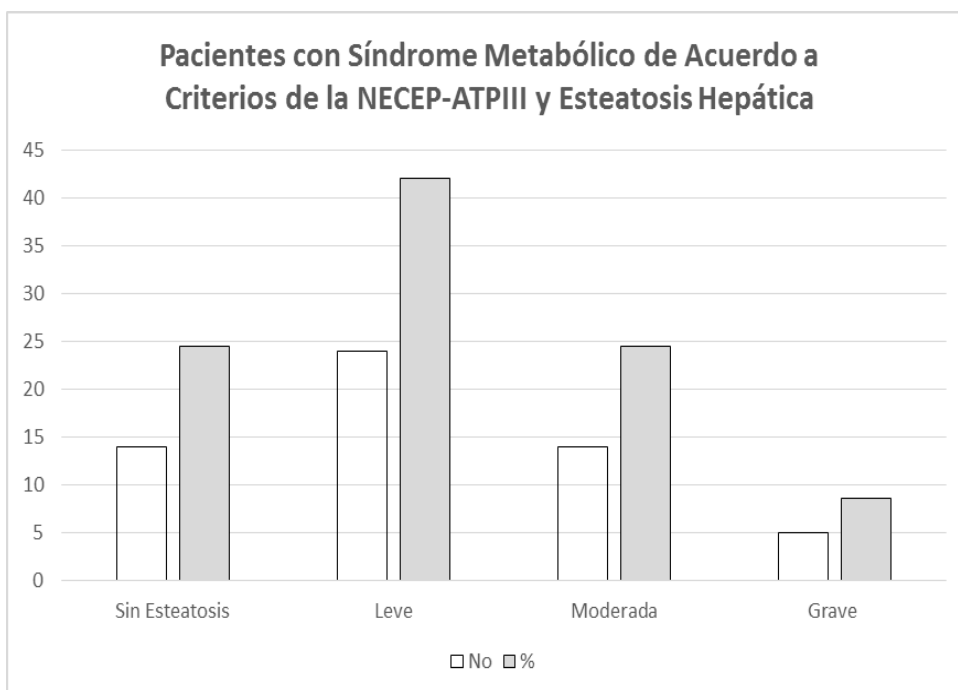
Grafica 1. Prevalencia de Esteatosis Hepática No Alcohólica



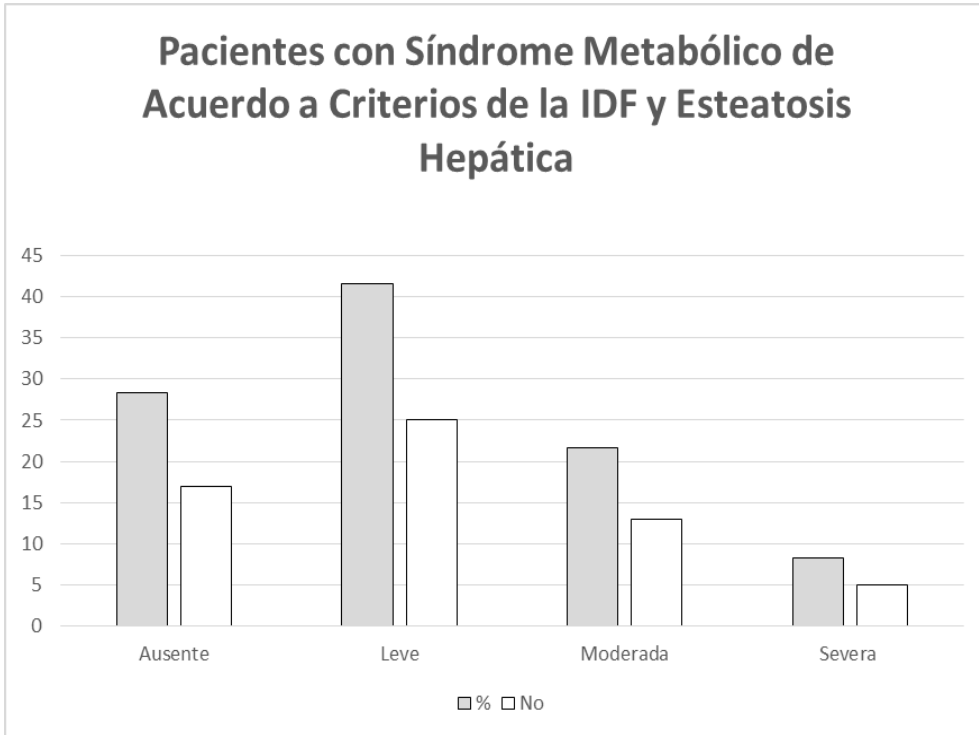
Gráfica 1.1. Grados de Severidad de Esteatosis Hepática No Alcohólica en pacientes con obesidad mórbida .



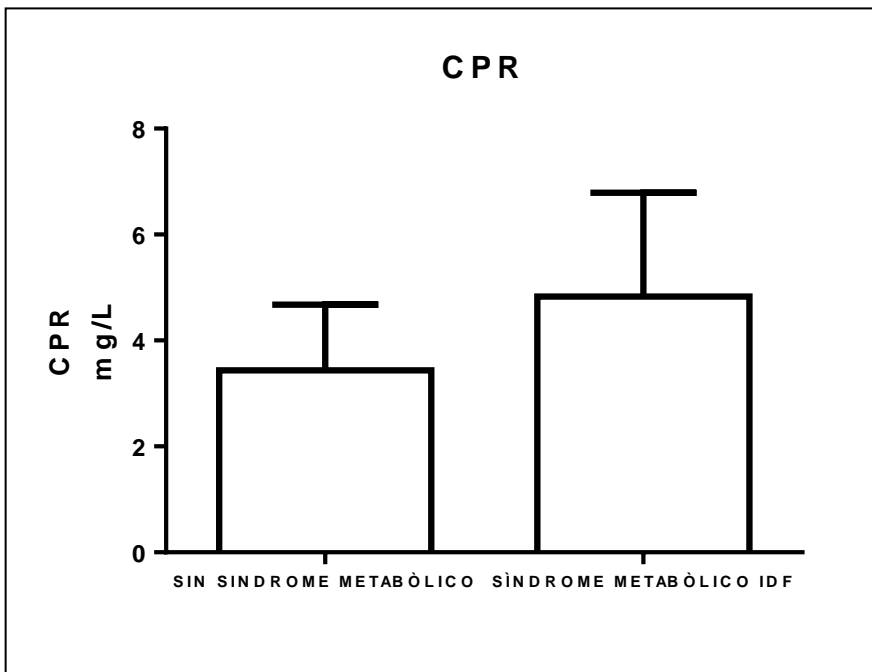
Gráfica 2. Pacientes con Obesidad Mórbida y Síndrome Metabólico



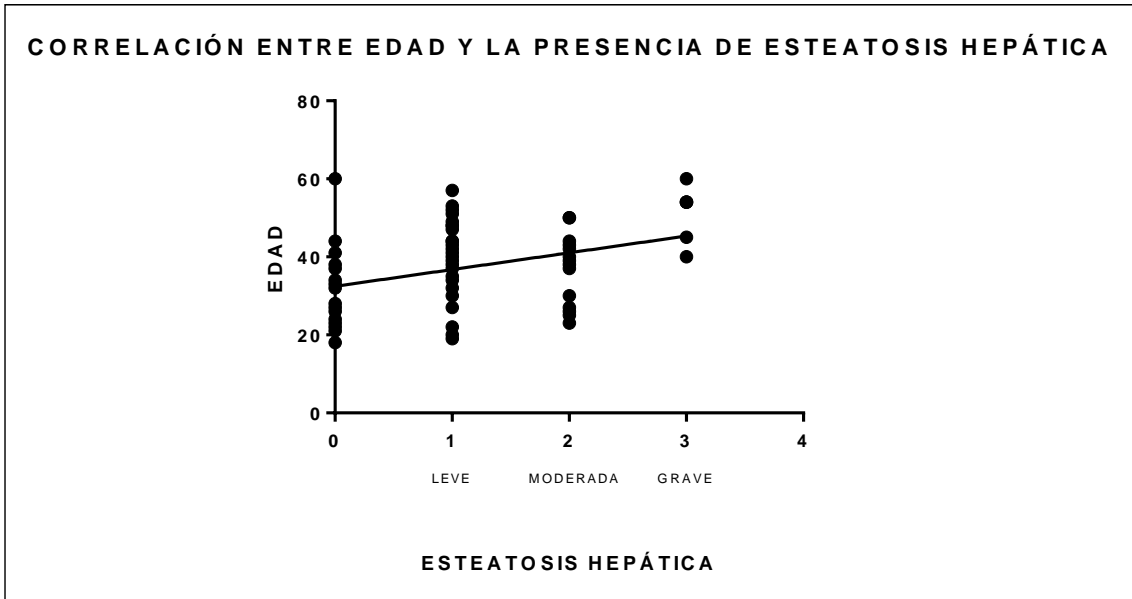
Gráfica 2.1 . Severidad de Esteatosis Hepática en Pacientes con Síndrome Metabólico de Acuerdo a Criterios de la NCEP-ATP III



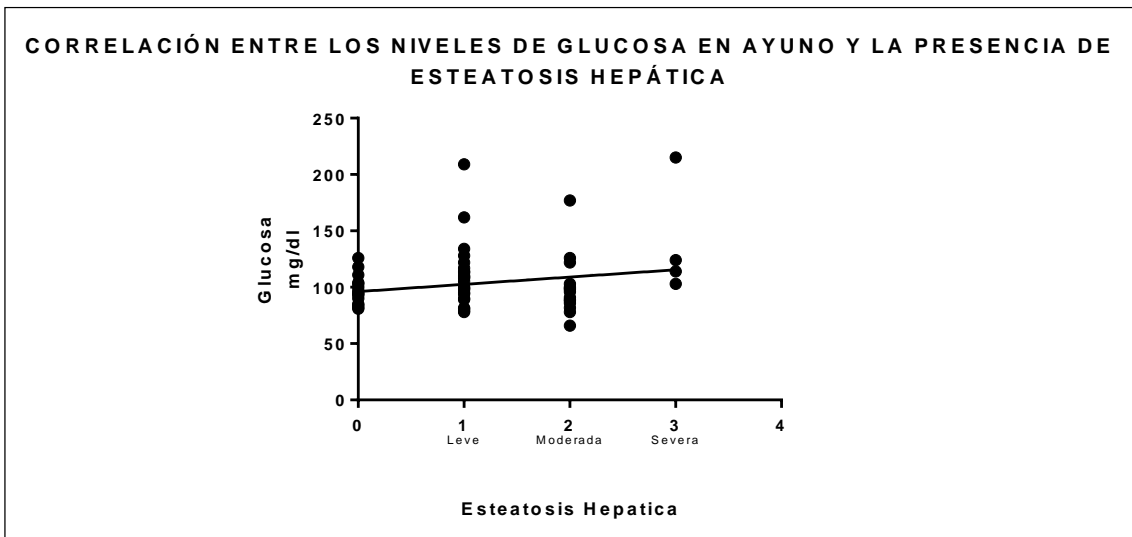
Gráfica 2.2 . Severidad de Esteatosis Hepática en Pacientes con Síndrome Metabólico de Acuerdo a Criterios de la IDF.



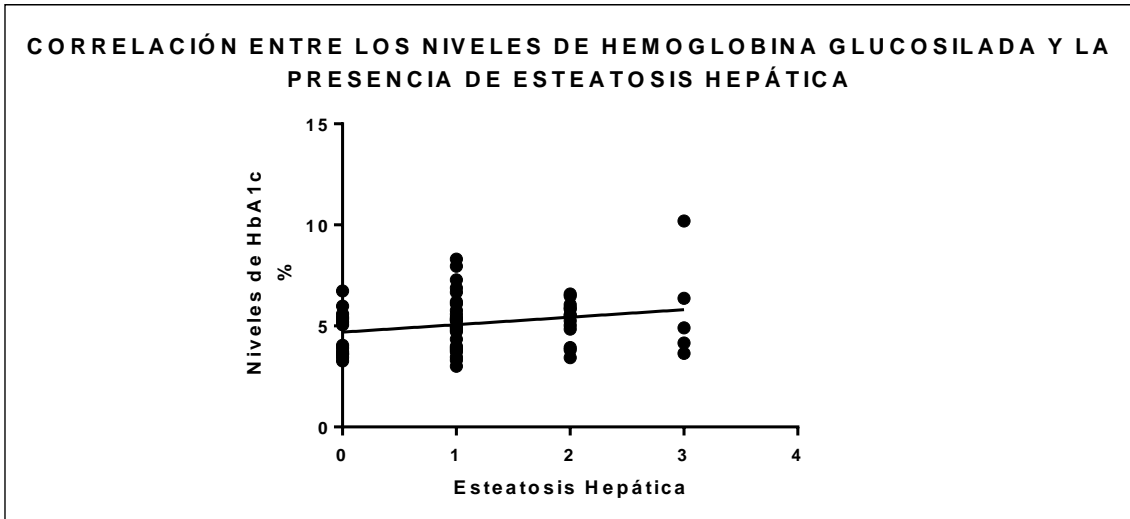
Grafica 2.3.



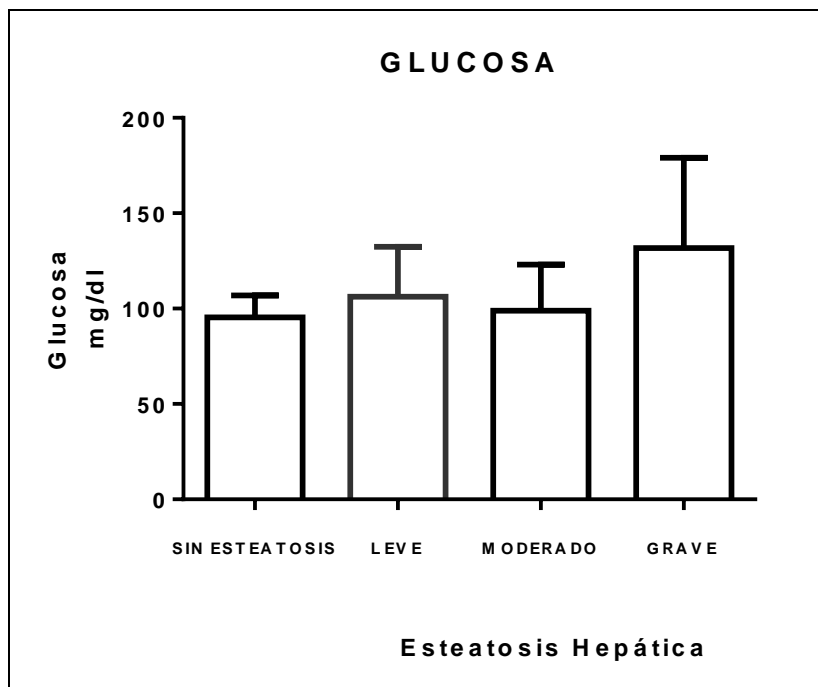
Gráfica 3.



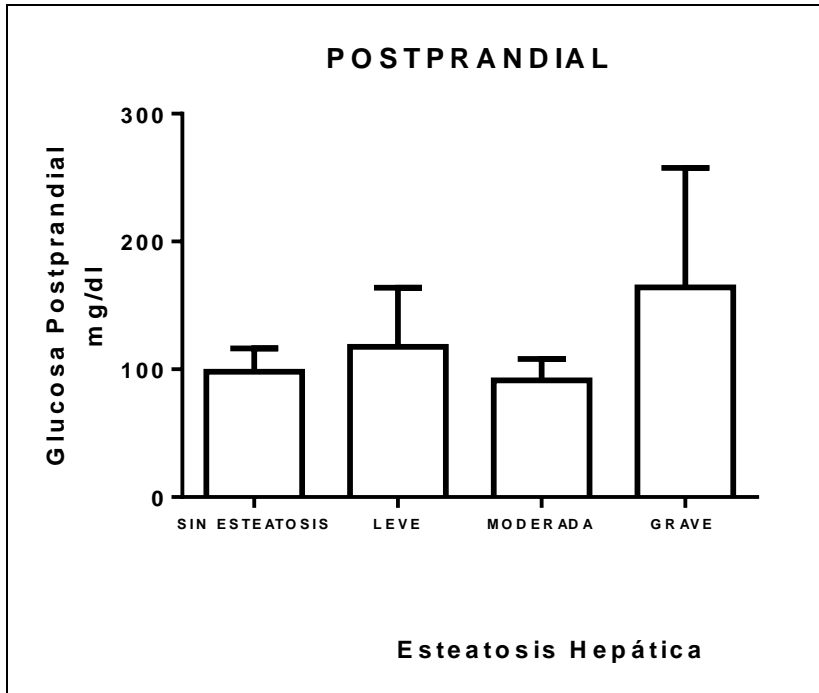
Gráfica 4.



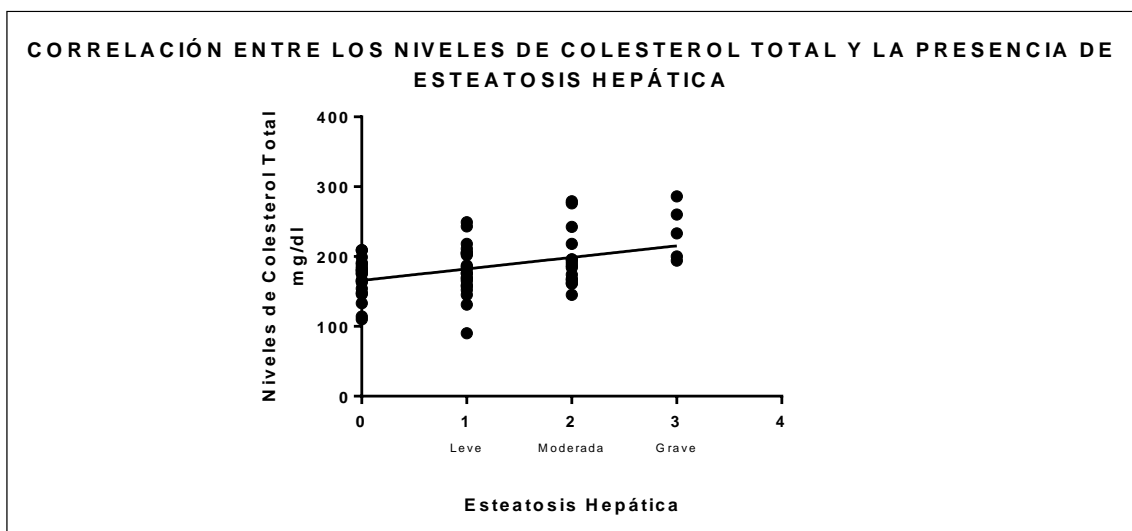
Gráfica 5.



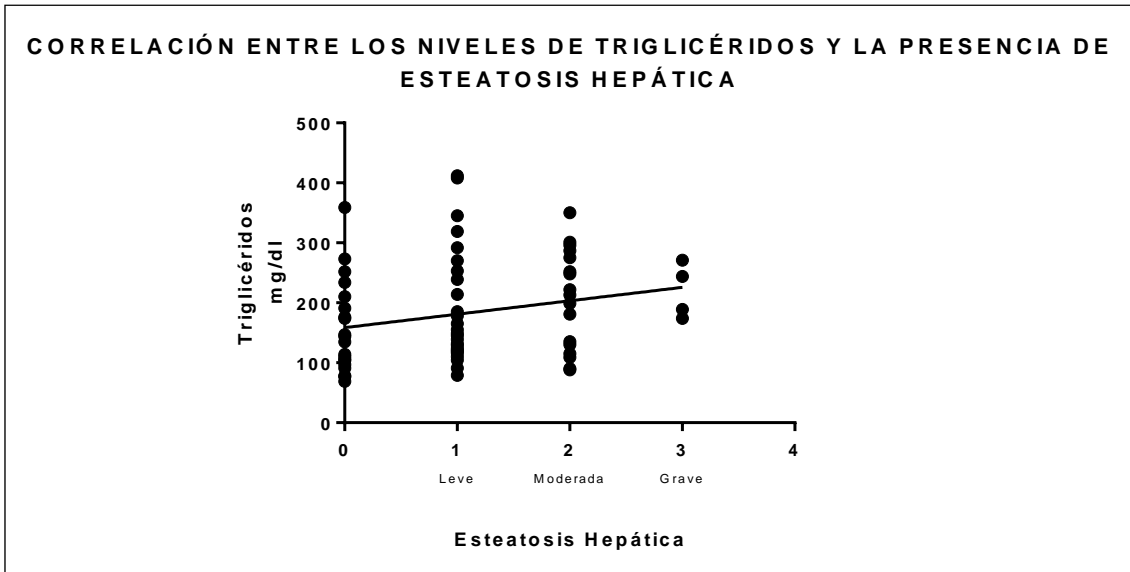
Gráfica 6.



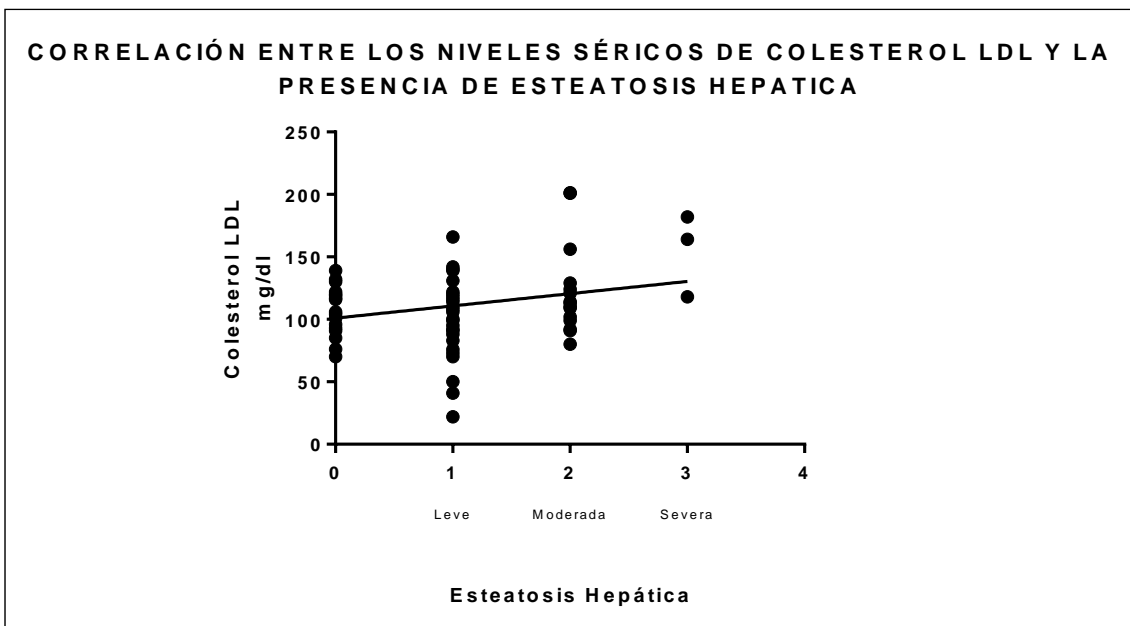
Gráfica 7.



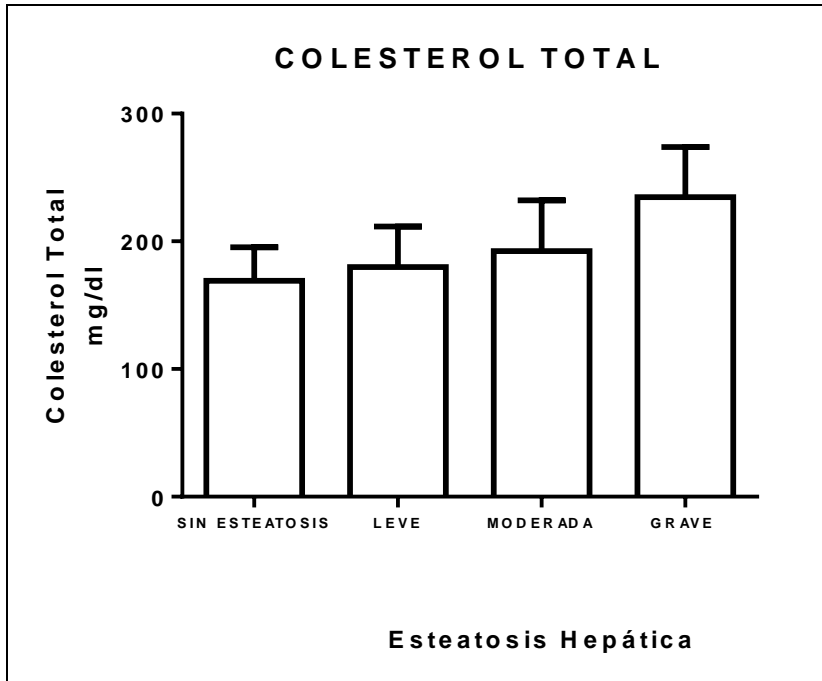
Gráfica 8.



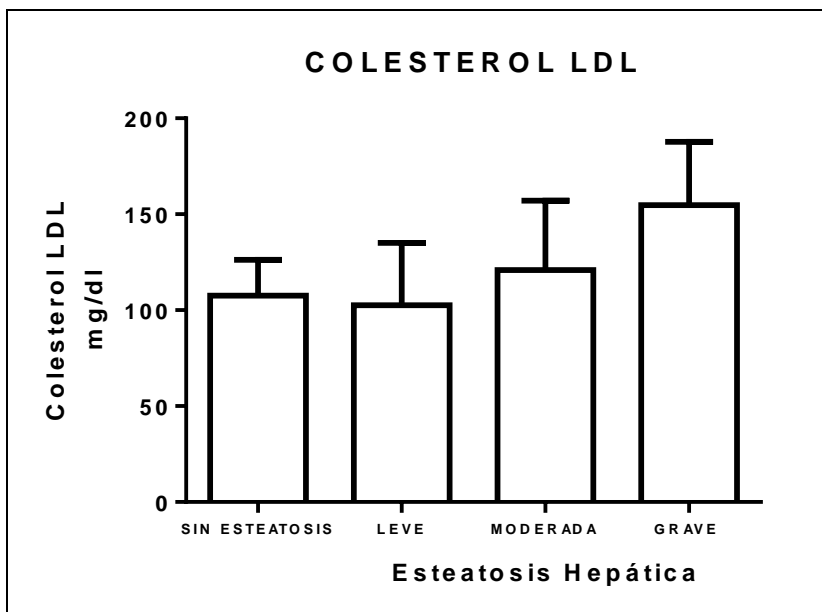
Gráfica 9.



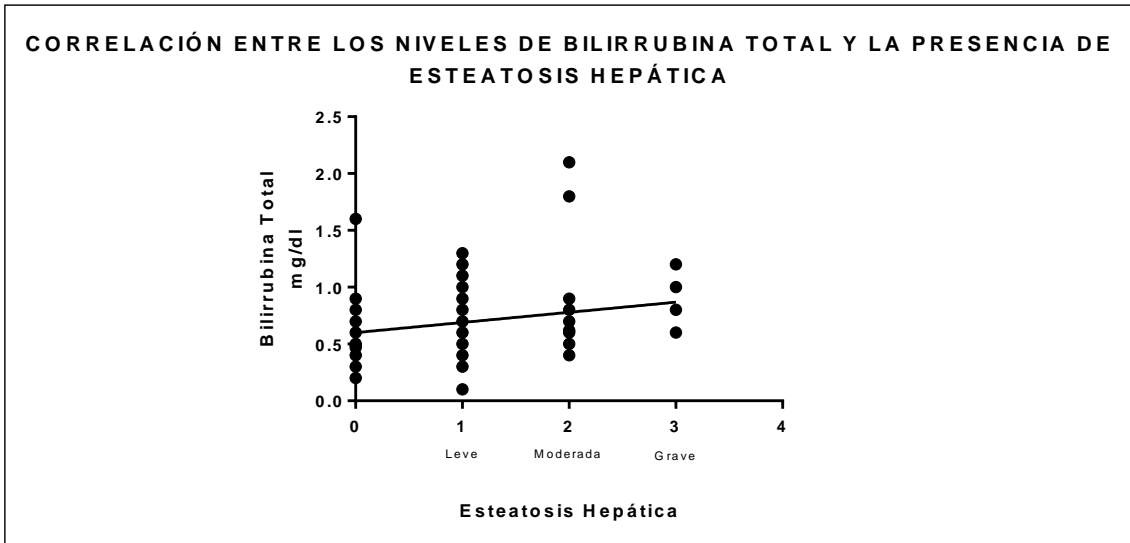
Gráfica 10.



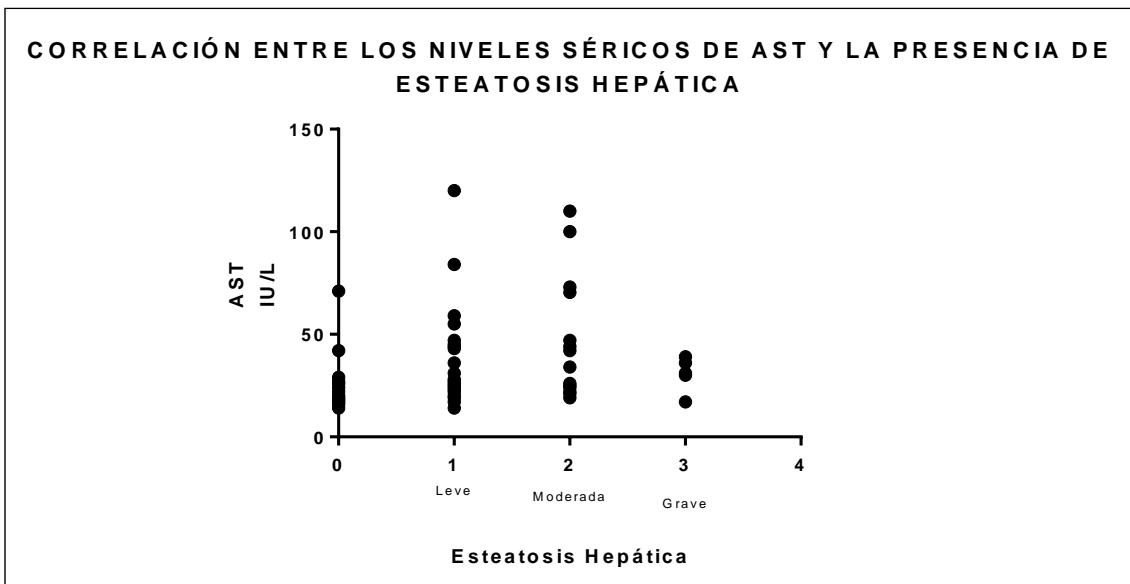
Grafica 11.



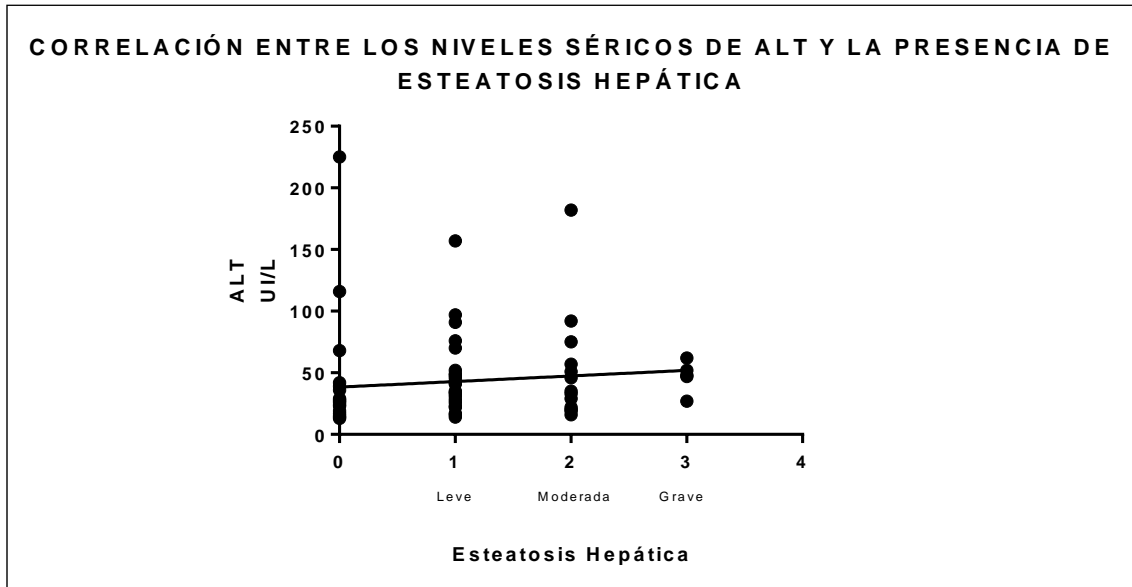
Grafica 12.



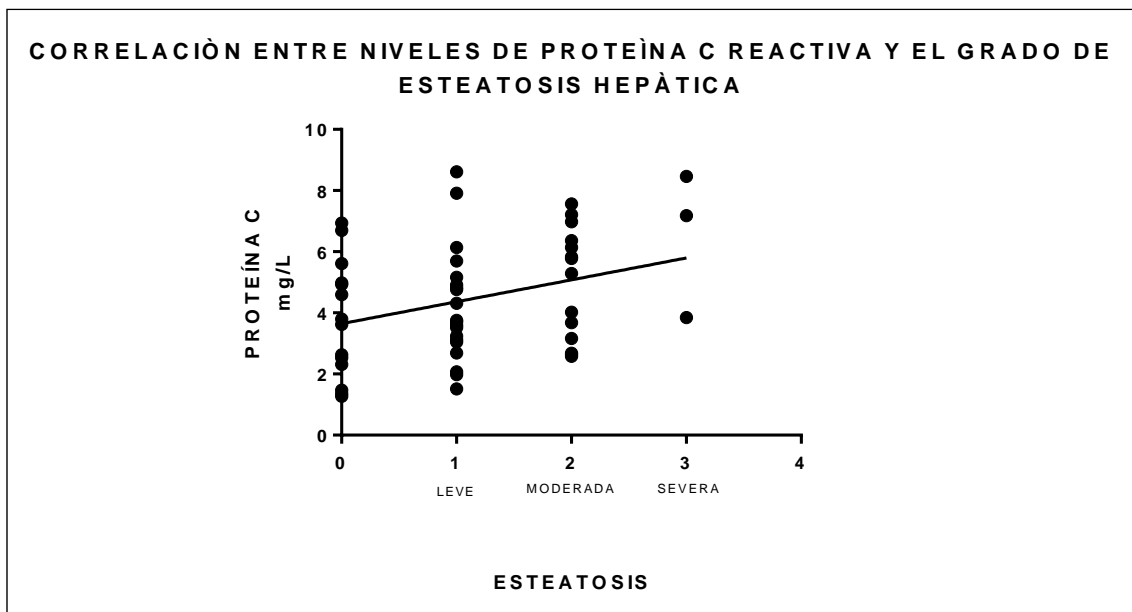
Gráfica 13.



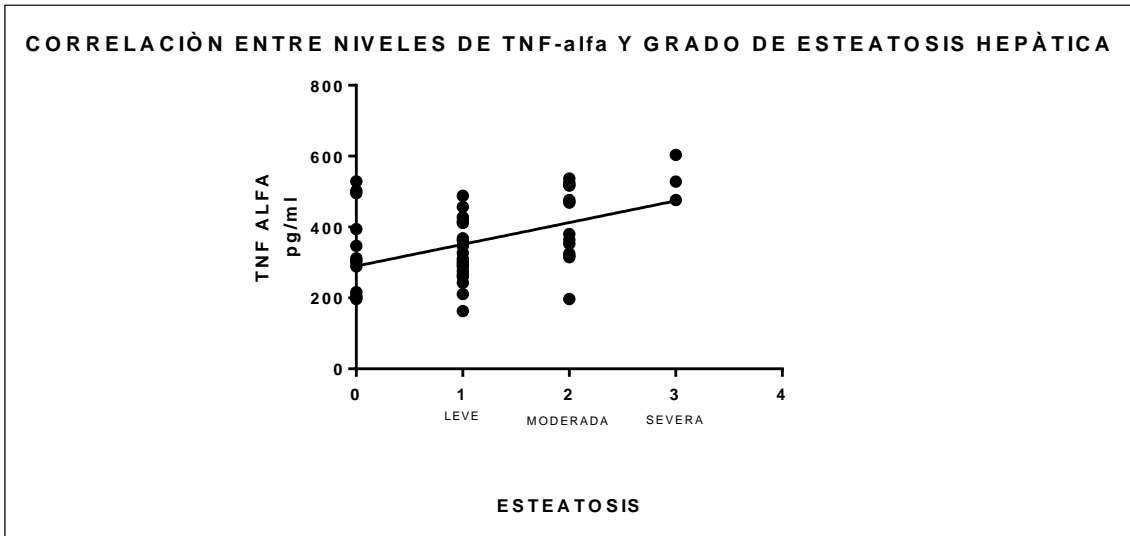
Gráfica 14.



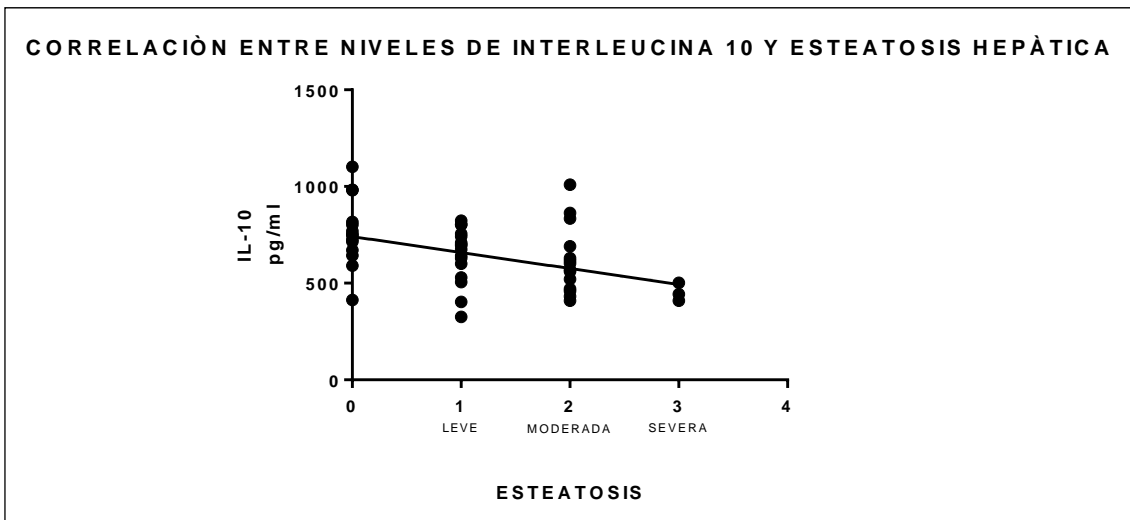
Gráfica 15.



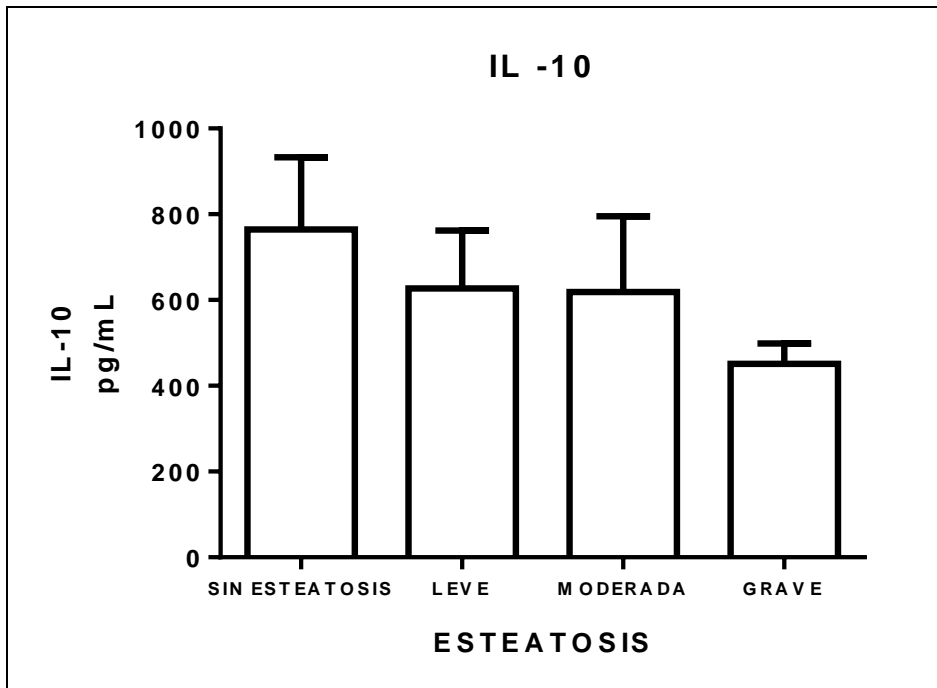
Gráfica 16.



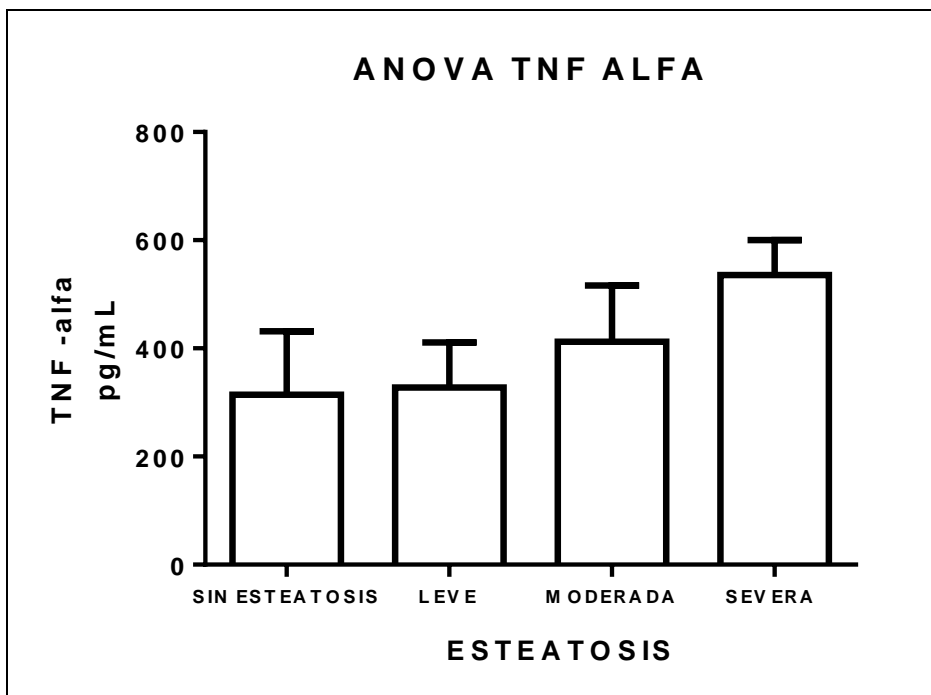
Gràfica 17.



Grafica 18.



Grafica 19.



Grafica 20.

REFERENCIAS:

1. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales
2. Schild BZ¹, Santos LN, Alves MK. .Nonalcoholic Fatty Liver Disease and its Association whit Metabolic Syndrome in the Preoperative Period in Patients undergoing Bariatric Surgery. Rev Assoc Med Bras.2013;59(2):155-160.
3. F. Civeira Murillo, M.R. Pérez-Ruiz y L. Baila-Rueda .Síndrome metabólico: concepto, epidemiología, etiopatogenia y complicaciones. Medicine. 2013;11(40):2402-9
4. Oda E. Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. Acta Diabetol. 2012;49:89-95.
5. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, Ríos-Torres JM, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepúlveda J. Analysis of the agreement between the World Health Organization criteria and the National Cholesterol Education Program-III definition of the metabolic syndrome: results from a population-based survey. Diabetes Care 2003; 26: 1635
6. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106(25):3143-421.
7. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005;112(17):2735-52.

8. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome *Lancet*. 2005 ;366(9501):1921-2.
9. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. ALAD Epidemiología, Diagnóstico, Control, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos. VOL. XVIII - Nº 1 - Año 2010.
10. Aschner P¹, Buendía R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juarez XE, et al. Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(2):243-7.
11. Katzmarzyk PT¹, Janssen I, Ross R, Church TS, Blair SN. The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome: prospective analyses of mortality in men. *Diabetes Care*. 2006;29 (2):404-9
12. Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, Festa A, D'Agostino RB Jr, Wagenknecht LE, Haffner SM. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*. 2005; 112(24):3713-21.
13. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Casati A, Ronchi I, Quarti-Trevano F, et al. Impact of different definitions of the metabolic syndrome on the prevalence of organ damage, cardiometabolic risk and cardiovascular events. *J Hypertens*. 2010;28(5):999-1006
14. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287(3):356.
15. Ford Es .Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2745.

16. Lorenzo C¹, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Haffner SM. The prevalence of the metabolic syndrome did not increase in Mexico City between 1990-1992 and 1997-1999 despite more central obesity. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2480-5.
17. González-Chávez A, Simental L, Elizondo-Argueta S, Sánchez J, Gutiérrez G, Guerrero-Romero F. Prevalencia de Síndrome metabólico entre adultos mexicanos no diabéticos, usando las definiciones de la OMS, NCEP-ATP III e IDF. *Revista Medica del Hospital General*. 2008(71)1:11-19.
18. Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH. Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome. *Pediatrics*. 2012; 129: 557-70.
19. Festa A¹, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000; 102(1):42-7.
20. AU Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PMSO, C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001; 286(3):327.
21. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003 ;37 (5):1202-19.
22. Paredes AH¹, Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2012; 16(2):397-419.
23. Klein S¹, Wadden T, Sugerman HJ. AGA technical review on obesity. *Gastroenterology* 2002; 123 (3):882-932.
24. Ogden CL¹, Carroll MD¹, Kit BK², Flegal KM¹. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;311(8):806-14.

25. Katherine M. Flegal, PhD; Margaret D. Carroll, MSPH; Brian K. Kit, MD; Cynthia L. Ogden, PhD. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012;307:491-7
26. Wanless IR¹, Lentz JS. Fatty Liver Hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*. 1990;12(5):1106-10.
27. Lazo M¹, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis*. 2008;28(4):339-50.
28. Machado M¹, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*. 2006;45(4):600-6.
29. Williams CD¹, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, Landt CL, Harrison SA. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140(1):124-31.
30. Targher G¹, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1212-8.
31. Adams LA¹, 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*. 2005; 42(1):132-8.
32. Suzuki A, Abdelmalek MF. Nonalcoholic fatty liver disease in women. *Womens Health* 2009;5: 191-203.
33. Lavoie JM, Pihon A. NAFLD, estrogens, and physical exercise: the Animal Model. *J Nutr Metab*. 2012;2012:914-938.

34. Di Martino V, Lebray P, Myers RP, Pannier E, Paradis V, Charlotte F, Moussalli J, Thabut D, Buffet C, Poynard T. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogens exposure. *Hepatology* 2004; 40: 1426-33.
35. Yasuda M, Shimizu I, Shiba M, Ito S. Suppressive effects of estradiol on dimethylnitrosamine-induced fibrosis of the liver in rats. *Hepatology* 1999; 29: 719-27.
36. Florentino GS¹, Cotrim HP, Vilar CP, Florentino AV, Guimarães GM, Barreto VS. Nonalcoholic fatty liver disease in menopausal women. *Arq Gastroenterol.* 2013; 50(3):180-5
37. Bernal R, Saenz A, Bernardo R. Prevalencia de Esteatohepatitis no Alcohólica (EHNA). Estudio comparativo con Diabéticos. *Rev. Gastroenterol Mex.* 2000; 65: 58-62.
38. Sepúlveda R, Vera L, Flores J, Maldonado H, Salina R, Zorrila P, et al. Obesity related non alcoholic steatohepatitis and TGF-β1 serum levels in relation to morbid obesity. *Ann Hepatol* 2002; 1:36-9.
39. Alvarez-Martinez, Eloy H, Perez-Campos E, Leyva-Bohorquez P. Prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica en adultos con síndrome metabólico en Oaxaca. *Gac. Méd. Méx* [online]. 2005;141(1):7-12.
40. Naik A¹, Košir R, Rozman D. Genomic aspects of NAFLD pathogenesis. *Genomics* 2013; 102(2):84-95.
41. Ahrens M¹, Ammerpohl O, von Schönfels W, Kolarova J, Bens S, Itzel T, et al. DNA methylation analysis in nonalcoholic fatty liver disease suggests distinct disease-specific and remodeling signatures after bariatric surgery. *Cell Metab.* 2013; 18(2):296-302.

42. Matherly SC¹, Puri P. Mechanisms of simple hepatic steatosis: not so simple after all. *Clin Liver Dis.* 2012;16(3):505-24.
43. Hui JM¹, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology.* 2004; 40(1):46-54.
44. Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. *Am Fam Physician.* 2006;73(11):1961-8
45. Mirrakhimov AE¹, Polotsky VY. Obstructive sleep apnea and non-alcoholic Fatty liver disease: is the liver another target?. *Front Neurol.* 2012 ;3:149.
46. Cheung O¹, Kapoor A, Puri P, Sistrun S, Luketic VA, Sargeant CC, Contos MJ, Shiffman ML, Stravitz RT, Sterling RK, Sanyal AJ. The impact of fat distribution on the severity of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hepatology.* 2007;46(4):1091-100.
47. Harrison SA, Oliver D, Arnold HJ, et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008;57:1414-7,1441-47.
48. Haring R¹, Wallaschofski H, Nauck M, Dörr M, Baumeister SE, Völzke H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. *Hepatology.* 2009;50(5):1403-11.
49. Zelber-Sagi S¹, Salomone F, Yeshua H, Lotan R, Webb M, Halpern Z, Santo E, Oren R, Shibolet O. Non-high-density lipoprotein cholesterol independently predicts new onset of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2013
50. Sirota JC¹, McFann K, Targher G, Johnson RJ, Chonchol M, Jalal DI. Elevated serum acid uric levels are associated with non alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: *Liver*

- ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism*. 2013;62(3):392-9.
51. Dam-Larsen S¹, Becker U, Franzmann MB, Larsen K, Christoffersen P, Bendtsen F. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44(10):1236-43.
52. Angulo P. Diagnosing steatohepatitis and predicting liver-related mortality in patients with NAFLD: two distinct concepts. *Hepatology*. 2011;53(6):1792-4.
53. Bhala N¹, Angulo P, van der Poorten D, Lee E, Hui JM, Saracco G, Adams LA, Charatchoenwitthaya P, Topping JH, Bugianesi E, Day CP, George J. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology*. 2011 ;54(4):1208-16.
54. Fassio E¹, Alvarez E, Domínguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology*. 2004;40(4):820-6.
55. Adams LA¹, Angulo P. Role of liver biopsy and serum markers of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2007 ;11(1):25-35.
56. Tandra S¹, Yeh MM, Brunt EM, Vuppalanchi R, Cummings OW, Unalp-Arida A, Wilson LA, Chalasani N; NASH Clinical Research Network (NASH CRN). Presence and significance of microvesicular steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2011;55(3):654-9.
57. Rumack C, Wilson S, Charboneau W. *Diagnostic ultrasound*; Mosby; 1998, 2^a Edición; Pag. 110-112.
58. Hernandez R¹, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, Clark JM. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011; 54(3):1082-90.

59. Mottin CC¹, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, Repetto G. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004;14(5):635-7.
60. De Moura Almeida A¹, Cotrim HP, Barbosa DB, de Athayde LG, Santos AS, Bitencourt AG, et al. Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound. *World J Gastroenterol*. 2008;14(9):1415-8.
61. Lall CG, Aisen AM, Bansal N, Sandrasegaran K. Nonalcoholic fatty liver disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(4):993-1002
62. Sorrentino P¹, Tarantino G, Conca P, Perrella A, Terracciano ML, Vecchione R, Gargiulo G, Gennarelli N, Lobello R. Silent non-alcoholic fatty liver disease—a clinical-histological study. *J Hepatol*. 2004;41(5):751-7.
63. Adams LA. Biomarkers of liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(5):802-9.
64. Guha IN¹, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, Kaye P, Burt AD, Ryder SD, Aithal GP, Day CP, Rosenberg WM. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology*. 2008;47(2):455-60.
65. Ratziu V¹, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L, Tahiri M, Munteanu M, Thabut D, Cadranet JF, Le Bail B, de Ledinghen V, Poynard T; LIDO Study Group; CYTOL study group. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:6.
66. Talwalkar JA. One step at a time: identification and validation of biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2009;50(4):1000-3.

67. Kruger FC¹, Daniels CR, Kidd M, Swart G, Brundyn K, van Rensburg C, Kotze M. APRI: a simple bedside marker for advanced fibrosis that can avoid liver biopsy in patients with NAFLD/NASH. *S Afr Med J*. 2011;101(7):477-80.
68. Raszeja-Wyszomirska J¹, Szymanik B, Ławniczak M, Kajor M, Chwist A, Milkiewicz P, Hartleb M.. Validation of the BARD scoring System in Polish patients with nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2010 Jun 28;10:67.
69. Zelber-Sagi S¹, Ratziu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol*. 2011 Aug 7;17(29):3377-89.
70. Parker HM¹, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and metanalysis. *J Hepatol*. 2002;56(4):944-51.
71. Targher G¹, Scorletti E, Mantovani A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and reduced serum vitamin D(3) levels. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013 ;11(4):217-28.
72. Hashemi Kani A¹, Alavian SM, Esmailzadeh A, Adibi P, Azadbakht L. Dietary Quality Indices and Biochemical Parameters Among Patients With Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Hepat Mon*. 2013;13(7):e10943.
73. Levin P, Weissman C. Obesity, Metabolic and the Surgical Patient. *Anesthesiology Clin*, 2009;27:705-719.
74. Mummadi R R, Kasturi K S, Chennareddygar S, Sood G K. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008; 6(12): 1396-1402.
75. Mathurin P¹, Gonzalez F, Kerdraon O, Leteurtre E, Arnalsteen L, Hollebecque A, Louvet A, Dharancy S, Cocq P, Jany T, Boitard J, Deltenre P, Romon

- M, Pattou F. The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance. . *Gastroenterology*. 2006;130(6):1617-24.
- 76.Xiang Z¹, Chen YP, Ma KF, Ye YF, Zheng L, Yang YD, Li YM, Jin X. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013 ;13:140.
- 77.. Sumida Y, Naito Y, Tanaka S, Sakai K, Inada Y, Taketani H, Kanemasa K, Yasui K, Itoh Y, Okanoue T, Yoshikawa T. Long-term (>=2 yr) efficacy of vitamin E for non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatogastroenterology*. 2013;60(126):1445-50.
- 78.Hoofnagle JH¹, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley KV, Loomba R, Neuschwander-Tetri BA, Sanyal AJ, Tonascia J; Non-alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN). Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis.*Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(2):134-43.
- 79.Van Wagner LB¹, Koppe SW, Brunt EM, Gottstein J, Gardikiotes K, Green RM, Rinella ME. Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol*. 2011;10(3):277-86.
- 80.Hajiaghamohammadi AA¹, Ziaee A, Oveisi S, Masroor H. Effects of metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non-alcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled pilot study. *Hepat Mon*. 2012;12(8):
- 81.Razavizade M¹, Jamali R, Arj A, Matini SM, Moraveji A, Taherkhani E.The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fat content in nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized double blinded clinical trial. *Hepat Mon*. 2013;13(5):9270.
- 82.Ohki T¹, Isogawa A, Iwamoto M, Ohsugi M, Yoshida H, Toda N, Tagawa K, Omata M, Koike K.The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver

- disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. *ScientificWorldJournal*. 2012; 2012:496453.
83. Takumi Hirata, Kengo Tomita, Toshihide Kawai, et al., "Effect of Telmisartan or Losartan for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Fatty Liver Protection Trial by Telmisartan or Losartan Study (FANTASY)," *International Journal of Endocrinology* 2013;9 :2009-2013.
- 84.. Eslami L¹, Merat S, Malekzadeh R, Nasser-Moghadam S, Aramin H. Statins for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis *Cochrane Database Syst Rev*. 2013.
85. Wang Y¹, Li YY, Nie YQ, Zhou YJ, Cao CY, Xu L. Association between metabolic syndrome and the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Exp Ther Med*. 2013; 6(1):77-84.
86. Musso G¹, Gambino R, Bo S, Uberti B, Biroli G, Pagano G, Cassader M. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008;31(3):562-8
87. Mathurin P¹, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long term effects of bariatric surgery on liver injury patients without advanced disease. *Gastroenterology*. 2009;137(2):532-40.
88. Dora E. Cortés-Hernández, Krista J. Lundelin, Esteban Picazzo-Palencia, Juan J. de la Cruz, José J. Sánchez, and José R. Banegas, "The Burden of Blood-Pressure-Related Cardiovascular Mortality in Mexico," *International Journal of Hypertension* 2014:2014
89. Ritchie SA¹, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17(4):319-26.

90. Park SH¹, Kim BI, Yun JW, Kim JW, Park DI, Cho YK, Sung IK, Park CY, Sohn CI, Jeon WK, Kim H, Rhee EJ, Lee WY, Kim SW. Insulin resistance and C-reactive protein as independent risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in non obese Asian men. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(6):694-8.
91. Hamaguchi M¹, Kojima T, Ohbora A, Takeda N, Fukui M, Kato T. Aging is a risk factor of nonalcoholic fatty liver disease in premenopausal women. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(3):237-43.
92. Galbo T¹, Shulman GI. Lipid-induced hepatic insulin resistance. *Aging (Albany NY)*. 2013;5(8):582-3.
93. Marceau P¹, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, Kral JG. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(5):1513-7.
94. Ma H¹, Xu C, Xu L, Yu C, Miao M, Li Y. Independent association of HbA1c and nonalcoholic fatty liver disease in an elderly Chinese population. *BMC Gastroenterol*. 2013 ;7;13:3.
95. Chatrath H¹, Vuppalanchi R, Chalasani N) .Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2012 ;32(1):22-9.
96. Caballería L¹, Arteaga I, Pera G, Rodríguez L, Alumà A, Auladell MA, Torán P. Risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease: a case-control study. (*Med Clin Barc*). 2013;141(6):233-9.
97. Kwak MS¹, Kim D, Chung GE, Kang SJ, Park MJ, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS. Serum bilirubin levels are inversely associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2011;18(4):383-90.
98. Razavizade M¹, Jamali R, Arj A, Talari H. Serum parameters predict the severity of ultrasonographic findings in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012;11(5):513-20.

99. Júnior WS¹, Nonino-Borges CB. Clinical predictors of different grades of nonalcoholic fatty liver disease. *Obes Surg.* 2012;22(2):248-52.
100. Kim D¹, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology.* 2013;57(4):1357-65.
101. Zahran WE¹, Salah El-Dien KA¹, Kamel PG¹, El-Sawaby AS². Efficacy of Tumor Necrosis Factor and Interleukin-10 Analysis in the Follow-up of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Progression. *Indian J Clin Biochem.* 2013 ;28(2):141-6.
102. Targher G. Relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and liver histology in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2006;45(6):879-81