



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR
CLÍNICA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS Y OBESIDAD**

“EVALUACIÓN DE DESENLACES CARDIOVASCULARES EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD POR HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (EHGNA) COMPARADOS CON CONTROLES EN EL HOSPITAL MÉDICA SUR”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA

Alumno: Gerardo Akram Darwich del Moral

Asesor de Tesis: Dr. Segundo Morán Villota

Ciudad de México Octubre 2018



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.

Índice

1. Índice.....	2
2. Antecedentes	3
3. Justificación	28
4. Pregunta de Investigación	29
5. Hipótesis	29
6. Objetivos	29
7. Material y Métodos	30
8. Tipo y Diseño de Estudio	30
9. Universo de Estudio	31
10. Tamaño de Muestra	31
11. Criterios de Inclusión	31
12. Criterios de Exclusión	31
13. Criterios de Eliminación	32
14. Definición Operacional de Las Variables	32
15. Descripción de procedimientos	34
16. Análisis Estadístico	36
17. Consideraciones Éticas	37
18. Resultados.....	38
19. Discusión	54
20. Conclusiones	59
21. Referencias Bibliográficas	60

ANTECEDENTES

Introducción

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) (NAFLD por sus siglas en inglés Non Alcoholic Fatty Liver Disease) se ha convertido en una enfermedad metabólica común en todo el mundo, con una prevalencia de 25-45% dependiendo de la zona. EHGNA se define como el acúmulo de lípidos, principalmente triglicéridos, en >5% de los hepatocitos sin evidencia de consume excesivo de alcohol o alguna otra causa secundaria.⁴³

La EHGNA incluye dos condiciones distintas histológicamente con diferentes comportamientos y pronósticos: Hígado Graso no Alcohólico (HGNA-NAFL, por sus siglas en inglés Non Alcoholic Fatty Liver), y Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA-NASH por sus siglas en inglés Nonalcoholic Steato Hepatitis).^(1,3)

La EHGNA es la principal causa de enfermedad hepática crónica en el mundo con una prevalencia reportada de 17 % a 46% en la población general; y se perfila como la primer causa de trasplante hepático en las próximas décadas. En América Latina se observó que los países con mayor prevalencia de EHGNA son Estados Unidos de América, Belice, Barbados y México,⁵ la prevalencia en América Latina es de 30.45%.³

El perfil de enfermedades crónicas en México se evaluó en la Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT) 2016, los resultados mostraron que la prevalencia de diabetes es de 10%, únicamente el 85% de ellos reciben tratamiento; el 28.4% de la población Mexicana presenta hipercolesterolemia, el 25% hipertensión arterial, de los cuales únicamente el 70.5% se encuentran bajo tratamiento antihipertensivo; la prevalencia combinada de obesidad y sobrepeso a nivel nacional es de 33.2%, la prevalencia de sobrepeso 17.9% y de obesidad de 15.3%. La encuesta ENSANUT no toma en cuenta dentro de sus variables la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica.⁴

En nuestro país en el 2006 se reportó una prevalencia del 17.1% de EHGNA⁽⁶⁾ en pacientes asintomáticos; se ha visto que la prevalencia aumenta cuando se presentan otras comorbilidades; por lo que López Velázquez⁵ et al estimaron una prevalencia del 26% de EHGNA en población mexicana basados en la prevalencia de obesidad, asumiendo que el 80% de los pacientes obesos desarrollaran EHGNA.

EHGNA en grupos de alto riesgo

La EHGNA es una enfermedad compleja, muestra una predisposición genética y distinto comportamiento racial; existe una relación bidireccional entre síndrome metabólico, la resistencia a la insulina, la obesidad y la EHGNA, e incluso se ha propuesto como la manifestación hepática del síndrome metabólico. ^(3,4,5,7,8)

En pacientes con obesidad mórbida la prevalencia de EHGNA es del 91%, en diabéticos la prevalencia de EHGNA es de 75%; por otro lado en los pacientes con diagnóstico de EHGNA presentan prevalencia de obesidad de hasta 75%, dislipidemia de 50%, Diabetes o resistencia a la insulina de 70% y síndrome metabólico del 30% .⁽⁸⁾

El síndrome metabólico es una entidad que incluye factores que se han visto que impactan en el riesgo cardiovascular (RCV), y que tienen relación con la resistencia a la insulina y el diagnóstico de diabetes; existen múltiples criterios diagnósticos, dentro de los más validados se encuentran los criterios establecidos por el panel de tratamiento en adultos III (ATP III) las variables que incluyen en su actualización del 2005 para el diagnóstico son tres positivas de las cinco siguientes: circunferencia abdominal en hombres ≥ 102 cm y en mujeres ≥ 88 cm, triglicéridos ≥ 150 mg/dl o tratamiento para disminuir niveles de triglicéridos, niveles de colesterol HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres o tratamiento para elevar niveles de HDL, presión arterial $\geq 130/85$ mm de Hg o tratamiento antihipertensivo, glucosa en ayuno ≥ 100 mg/dl o tratamiento con hipoglucemiantes ¹².

Dentro de los factores factores de riesgo con mayor asociación para desarrollar EHGNA se encuentran: edad mayor de 50 años, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), resistencia a la insulina, obesidad y síndrome metabólico. (1,2,3,4,5,7,8)

Riesgo de diabetes mellitus tipo 2 asociado a EHGNA

Los criterios ATP III muestran una sensibilidad de 46% y especificidad del 76% con la resistencia a la insulina, pero esta asociación se debilita con la ausencia de obesidad y de diabetes;⁹ en este grupo de pacientes la presencia de EHGNA predice de forma más precisa la resistencia a la insulina y disfunción endotelial comparados con los criterios diagnósticos del síndrome metabólico establecidos por ATP III¹², con una sensibilidad de 73% vs 38% ($p < 0.0001$), valor predictivo positivo 81% vs 62% ($p = 0.035$) valor predictivo negativo 87 vs 74% ($p < 0.012$); el incluir EHGNA a los criterios de ATP III en población sin obesidad y sin diabetes mejora la exactitud diagnóstica de resistencia a la insulina.⁽⁹⁾

En un meta-análisis reciente con estudios observacionales y 296,439 pacientes, de los cuales 30.1% presentaban EHGNA, se demostró que tienen un riesgo a 5 años de presentar DM2 de 2.2 veces más respecto a pacientes sin EHGNA (random-effects hazard ratio [HR] 2.22, 95% CI 1.84–2.60; I² = 79.2%). En aquellos pacientes que presentaron un grado de fibrosis significativa se demostró un riesgo 4.74 veces mayor (HR 4.74, 95% CI 3.54–5.94). En estudios previos retrospectivos ya se había demostrado mediante biopsias que la fibrosis grado 3-4 confiere una incidencia para DM2 de 51% comparado contra 31% en fibrosis grado 1-2. Desafortunadamente en este meta-análisis no todos los pacientes con reporte histológico contaban con controles, por lo que esos estudios se excluyeron. Es importante señalar que en pacientes negros y obesos se observa menos prevalencia de hígado graso pero misma prevalencia de DM2.⁴⁴

Fisiopatología

Los mecanismos que explican el desarrollo de enfermedad cardiovascular en pacientes con EHGNA son múltiples, los que a continuación se describen explican la compleja interacción de esta entidad; dentro de los mecanismos más estudiados son la resistencia a la insulina, el aumento del estrés oxidativo y por lo tanto del estado de inflamación sistémica, y la disfunción endotelial con aumento de aterogénesis.

Relación entre Hipertensión arterial y EHGNA

Hasta 30% de la población presenta hipertensión arterial sistémica (HAS), considerada un factor de riesgo fuerte para enfermedad cardiovascular (CVD). De estos pacientes, hasta 50% presenta datos de EHGNA. Hay también una fuerte asociación entre EHGNA diagnosticada por alteración de pruebas de función hepática (PFH) o ultrasonido (USG) y aumento en la rigidez arterial, condicionando pre-HAS y HAS.

De forma experimental en ratas se ha demostrado que alteraciones en el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA) influyen en el desarrollo de HAS y albuminuria en pacientes con EHGNA. Esto puede ser atribuido a un polimorfismo genético que codifica para angiotensinogeno II y que se manifiesta de forma más común en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH).⁴⁵

También se ha visto asociación de HAS con resistencia a la insulina (IR) e inflamación crónica en EHGNA, posiblemente inducida por la vía del factor nuclear kappa beta (NF- κ B).^{137,138} EHGNA se ha asociado también a la producción de hepatocinas como fetuin-A, factor de crecimiento de fibroblastos 21, proteína-4 fijadora de retinol y selenoproteína.⁴⁶

El estrés metabólico crónico asociado a dietas ricas en grasas o fructuosa puede regular a la alza los productos avanzados terminales de glucosilación (AGE) que generan la angiopatía diabética. Estos AGEs al unirse a sus receptores inducen daño por estrés oxidativo e inflamación crónica, lo que afecta la señalización

intracelular y la expresión de genes en varios tipos celulares hepáticos como las células estelares y hepatocitos. Esto termina generando disfunción endotelial.⁴⁷

Un estudio italiano de 132 pacientes con EHGNA se sometió a biopsias hepáticas seriadas, demostrando que la HAS basal predice progresión a fibrosis en una mediana de 6.4 años.⁴⁸ Posteriormente se realizó un meta-análisis de 11 cohortes de pacientes con EHGNA con biopsias hepáticas seriadas donde se confirmó el hallazgo, demostrando que HAS basal aumenta el riesgo de progresión de fibrosis al doble.⁴⁹ En base a esto las guías europeas del 2016 recomiendan monitorización cercana de pacientes con NASH y HAS debido al riesgo incrementado de progresión de la enfermedad hepática.⁴³

De igual forma ya se ha demostrado en un estudio longitudinal a 6 años que EHGNA con un aumento moderado en niveles de gamaglutamiltransferasa (GGT) correlaciona con aumento de riesgo de HAS en pacientes con distribución central de la grasa.⁵⁰

En otro estudio con diagnóstico de EHGNA por USG en 3200 pacientes alemanes se demostró asociación con aumento en los valores de presión arterial y posterior diagnóstico de HAS.⁵¹ Otro estudio prospectivo desarrollado en China con pacientes normotensos con seguimiento a 5 años ha demostrado que el hígado graso en un se asocia con desarrollo de pre-HAS y HAS.⁵²

Relación de Diabetes Mellitus tipo 2 y EHGNA

En la homeostasis de lípidos y de glucosa existe una compleja interacción entre el aporte calórico, la absorción intestinal, el tejido muscular, el hígado, el tejido adiposo visceral, y el sistema cardiovascular. El hígado juega un papel crucial en la regulación de los mecanismos moleculares por lo tanto es parte central de la enfermedad cardiometabólica. ^(3,8)

La presencia de DM2 en EHGNA es de 45-75% en estudios de pacientes hospitalizados y 30-70% en estudios poblacionales.⁵³ En estudios con biopsias duales el desarrollo de DM2 fue el predictor mas fuerte para progresión a NASH y fibrosis hepática.⁵⁴ En estudios recientes con uso de resonancia magnética con eslatografía (RM-e) para valorar esteatosis hepática se ha reportado incidencia alta de estosis hepática (65%) y fibrosis avanzada (7%) en pacientes con DM2.⁵⁵ Similares resultados se han observado en un estudio de cohortes de 2000 pacientes chinos valorados por FibroScan con estosis del 73% y fibrosis avanzada de 18%. Cuando a estos pacientes se les tomó biopsia hepática, se documentó NASH en 56% y fibrosis avanzada en 50%.⁵⁶

En un estudio italiano de Zoppini et al. se documentó mediante una base de datos en el norte de Italia, que los paciente con DM2 tienen un riesgo 3 veces mas elevado de morir por enfermedad hepática crónica, principalmente por EHGNA.⁵⁷

En un estudio poblacional en Escocia se logró demostrar que EHGNA fue la comorbilidad hepática mas común en pacientes con DM2, y que esta combinación se asociaba a mayor riesgo de admisión hospitalaria o muerte en pacientes con EHGNA.⁵⁸

En población canadiense se demostró mediante una base de datos de 2.5 millones de pacientes, que el diagnóstico reciente de DM2 se asociaba con un aumento al doble de la incidencia de cirrosis, falla hepática o trasplante hepático en un seguimiento a 12 años.⁵⁹

En los participantes del Framingham Heart Study, aquellos con diagnóstico previo de DM2 tenían un OR de 4.15 veces mas para incidencia de EHGNA (odds ratio 4.15; 95% CI 1.2–14.5).⁶⁰

Un meta-análisis reciente con datos de 117,000 pacientes de 20 estudios observacionales concluyó que EHGNA detectado por enzimas hepáticas alteradas o USG, se asocia a aumento al doble de incidencia de DM2 en un seguimiento a 5 años.⁶¹

Cuando se estratifica a los pacientes mediante el Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score (NFS), aquellos con NFS intermedio o alto mostraron e doble de riesgo

de desarrollar DM2 en un seguimiento a 5 años comparado con aquellos con NFS bajo.⁶²

En un estudio retrospectivo de 396 pacientes suecos con EHGNA demostrado por biopsia se reportó que hay una proporción mayor de fibrosis avanzada (F3-F4) en pacientes con DM2 con un 51% comparado contra 31% de pacientes con fibrosis temprana (F0-F2). No se relacionaron características histológicas de NASH con riesgo de DM2.⁶³

Se ha demostrado disminución de riesgo de DM2 en pacientes que mejoran o resuelven EHGNA. Como ejemplo está el estudio de 13,000 surcoreanos que documentaron mejoría de EHGNA mediante USG en un periodo de seguimiento de 5 años y disminución de riesgo de DM2.⁶⁴

Debido a este riesgo se recomienda tamizaje de rutina en pacientes con EHGNA para DM2 mediante glucosa plasmática o hemoglobina glucosilada (A1C), o curva de tolerancia a la glucosa.⁴³

Relación de aterosclerosis con EHGNA

La aterosclerosis se ha logrado asociar a fibrosis hepática. El proceso inicia con engrosamiento de la capa íntima, posteriormente hay adhesión de monocitos al endotelio y migración dentro de la pared arterial. Esto al combinarse con acúmulo lipídico promueve el desarrollo de la placa ateromatosa. El crecimiento de dicha placa se combina con hipoxia e infiltrado inflamatorio, con posterior neovascularización. Niveles elevados de factor de crecimiento endotelial (VEGF) determinan esta angiogenesis y moléculas como la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1) se asocian a el acúmulo de leucocitos en la capa íntima del endotelio vascular. Al final queda una vía fisiopatológica donde: angiogénesis → inflamación de placa → angiogénesis → desestabilización de placa. La relevancia radica en que muchos de las proteínas proinflamatorias y niveles de RNA son regulados a la alza en pacientes con NASH. De igual forma, niveles séricos de VCAM-1 elevados se asocian a fibrosis hepática significativa.^{65,66,67}

La proteína fetuina-A, principalmente secretada en el hígado, ha demostrado propiedades invitro parainhibir la calcificación ectópica, la inflamación vascular y la

formación de la espuma de células de macrófagos; de igual forma induce proliferación de células de músculo liso y colágena. Con esto se concluye que la fetuína-A promueve la formación de placa aterosclerótica en fases tempranas y acelera el depósito de calcio en fases avanzadas.^{68,69,70}

El análisis lipidómico permite analizar las interacciones entre las especies lipídicas circulantes, lo cual es más efectivo que el abordaje tradicional de dichos niveles por separado. De esta forma se han identificado como principales causales de NASH y potenciales blancos de tratamiento a: colesterol libre, endocannabinoides, ácido araquidónico, esfingomielinas y ceramidas.⁷¹

De igual forma el análisis lipidómico ha asociado colesterol libre, vía de los eicosanoides, esfingomielinas, ceramidas y varios colesteril-ésteres con la presencia de placas inestables ateroscleróticas y desenlaces cardiovasculares, lo que sugiere que hay similitudes en los perfiles lipidómicos de NASH y placas coronarias inestables.⁷²

Relación entre riesgo cardiovascular y EHGNA

Respecto al riesgo de enfermedad cardiovascular (CVD) se ha demostrado en estudios poblacionales de cohortes una asociación entre EHGNA diagnosticado por alteración en el patrón de PFH y el engrosamiento prematuro de la capa íntima-media de la carótida, así como el depósito de placas de ateroma. Esto sugiere que EHGNA acelera la progresión de aterosclerosis subclínica y promueve CVD temprana con aumento de mortalidad, principalmente en pacientes entre 45-54 años.⁷³

En un estudio de 4,200 pacientes sin CVD conocida o enfermedad hepática basal en EUA, se observó que aquellos pacientes con EHGNA diagnosticado por imagen tienen en un seguimiento a 8 años, tienen un riesgo aumentado de mortalidad por todas las causas y eventos CVD no fatales, independientemente de otros factores de riesgo para CVD, incluyendo scores de calcio en arteria coronaria.⁷⁴

Otro estudio Koreano de 4,731 pacientes sin historial de CVD, se diagnosticó EHGNA mediante USG y se demostró asociación con el desarrollo de calcificación de la arteria coronaria en un seguimiento a 4 años, independientemente de múltiples factores confusores de riesgo para CVD. Se observó también que esta asociación fue progresivamente mayor según las categorías de NFS.⁷⁵

En un meta-análisis reciente de 34,000 pacientes de 16 estudios de cohortes se concluyó que la presencia de EHGNA (diagnosticado por imagen o histología) se asoció a 65% de aumento en el riesgo de desarrollo de CVD fatal y no fatal en un seguimiento de 6.9 años, y que ese incremento en el riesgo era proporcional al aumento de la severidad del EHGNA.⁷⁶

Respecto a la remodelación cardíaca asociada a EHGNA, se ha observado que ésta puede llevar a disfunciones valvulares, principalmente esclerosis aortica y calcificación mitral, así como arritmias que en conjunto pueden contribuir al aumento de riesgo de CVD fatal y no fatal.

Los pacientes con EHGNA tienen un perfil de lípidos pro-aterogénico caracterizado por un aumento de Triglicéridos, disminución de Lipoproteínas de Alta densidad (HDL), aumento de Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y una relación elevada de Apolipoproteína B/ Apolipoproteína A1, los niveles de lípidos séricos correlacionan de forma significativa con la severidad de la EHGNA.

La resistencia a la insulina esta determinada por las alteraciones en la concentración hepática de lípidos, la disbiosis intestinal y el estado pro inflamatorio de la EHGNA

La disbiosis intestinal se ha relacionado a la etiología y a la progresión de EHGNA, la microbiota intestinal secreta moléculas desde la pared intestinal a circulación sistémica que modulan el balance energético y la sensibilidad a la insulina.

Existe aumento de estrés oxidativo en EHGNA explicado por niveles altos de homocisteína, disminución de la formación de óxido nítrico intra hepático y desequilibrio en la oxidación del contenido de grasa hepática, con aumento de la

señalización de citosinas pro inflamatorias como IL1 IL6, también expresadas en el tejido adiposo y en el hígado en los pacientes con obesidad.⁸

En la disfunción endotelial intervienen múltiples mecanismos; existe aumento de la rigidez arterial de la capa íntima media con aumento de colágeno y disminución de fibras de elastina; la liberación de mediadores pro aterogénicos del hígado incluidos proteína C reactiva, interleucina 6, activador del plasminógeno y aumento de mediadores pro angiogénicos también son determinantes.^(3,8,9,10)

Así mismo se han observado alteraciones anatómicas cardiovasculares en los pacientes con EHGNA como la calcificación de la válvula aórtica, engrosamiento de la pared de la intima media, remodelación del ventrículo izquierdo con disfunción diastólica y alteraciones en la conducción cardíaca.⁸

Otras causas relacionadas a la progresión de la EHGNA

Actualmente se divide a la enfermedad por hígado graso en dos formas: enfermedad hepática por alcohol (ALD) y enfermedad por hígado graso no alcohólica (NAFLD). Esto se basa en una medida estandarizada de consumo de alcohol de 20g/d para mujeres y 30 g/d para hombres. Ambas condiciones comparten características histopatológicas similares: esteatosis (contenido hepático de triglicéridos (HTGC) >5%), esteatohepatitis, fibrosis y cirrosis.

El riesgo de una enfermedad hepática aumenta cuando el consumo de alcohol se incrementa a >30g/d: 7.1 veces más riesgo con 50g/d, 26 veces más riesgo con 100g/d. De igual forma una dieta calórica excesiva en un paciente con síndrome metabólico, puede aumentar el riesgo de EHGNA.

Se ha demostrado que la transición de esteatosis a esteatohepatitis en EHGNA y enfermedad hepática se caracteriza por disfunción mitocondrial y aumento del estrés oxidativo. Otra causa asociada es la endotoxemia por bacterias gram-negativas en la flora intestinal, derivada del estado pro-inflamatorio en EHGNA, ya

que la permeabilidad del intestino aumenta y permite el paso de microorganismos a la circulación porta.^{¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.}

Historia natural de la enfermedad

La EHGNA incluye dos condiciones distintas Hígado Graso no Alcohólico (HGNA-NAFL) donde se observa presencia de esteatosis hepática $\geq 5\%$ sin daño hepatocelular, y la Esteato hepatitis no alcohólica (EHNA-NASH) donde se observa histológicamente esteatosis hepática $\geq 5\%$ y degeneración globular hepatocelular e inflamación lobular como marcadores de daño hepático. ^(1,2,3)

La esteatosis hepática no alcohólica (NAFL) presenta un curso relativamente benigno con una supervivencia similar a la población general ajustada por edad y sexo, con una tasa de progresión a fibrosis de 0.07 anual. Los pacientes con NAFL tienen una tasa de progresión a NASH de 44% y a fibrosis del 37%.

La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) tienen un riesgo significativamente mayor de progresión a fibrosis, hepatocarcinoma, falla hepática, y mayor mortalidad³, con una tasa anual de progresión de 0.14 a fibrosis y mayor mortalidad. ⁽⁸⁾ Los factores asociados a la progresión de la enfermedad son el peso, la presencia de síndrome metabólico, la presencia de obesidad central y el control glicémico. ^(7,8,10)

Sorpresivamente, la principal causa de muerte en estos pacientes no es por complicaciones de enfermedad hepática, sino por causas cardiovasculares. Se ha reportado un riesgo mas alto de enfermedad arterial cornaria en NASH con 16% comprado con EHGNA con solo 3%.

En un estudio reciente se logró asociar el hígado graso con alteraciones en la captación de glucosa en miocardio mediante el uso de la tomografía por emisión de positrones con glucosa marcada (FDG-PET), donde claramente se mostraba disminuído en pacientes con higado graso o con fibrosis. En este mismo estudio se

logró demostrar que esta mala captación de glucosa repercute en alteración de la función diastólica y aumento en la presión de llenado del ventrículo izquierdo. Es importante destacar que estos pacientes no mostraban datos clínicos de falla cardíaca y que la presencia de fibrosis se documentó mediante Fibroscan, así como la esteatosis se confirmó mediante USG hepático. Probablemente la disfunción diastólica pueda estar asociada al estrés oxidativo generado por lipotoxicidad derivada del estrés oxidativo del NASH, ocasionando principalmente apoptosis celular y producción de citoquinas inflamatorias interleucina-6 y factor de necrosis tumoral. Esta inflamación crónica se asocia a fibrosis y alteraciones estructurales tanto hepáticas como miocárdicas. Por su parte el efecto de resistencia a la insulina contribuye mediante alteración de la función mitocondrial y degradación de proteínas musculares, lo que favorece la remodelación miocárdica y disfunción ventricular izquierda. En este estudio se documentó ecocardiográficamente no solo la relación E/e' , sino también la asociación entre el aumento del índice de volumen auricular izquierdo y la esteatosis hepática. Este índice de volumen AI es un parámetro ecocardiográfico confiable y un indicador fuerte de la severidad de la disfunción diastólica del VI.⁴³

Los pacientes diabéticos presentan un riesgo aumentado de desarrollar EHGNA comparados con población sana, el tener diabetes es un factor de riesgo independiente de EHGNA con mayor gravedad y progresión de la enfermedad a estadios avanzados de fibrosis⁽¹⁰⁾

La principal causa de mortalidad de los pacientes con EHGNA es la enfermedad cardiovascular presente hasta en un 38%.^(1,2,3,7,10) La incidencia de Hepatocarcinoma en EHGNA es de 14.1%, considerándose la tercer causa de carcinoma hepatocelular en Estados Unidos.³

Diagnóstico

El diagnóstico de EHGNA requiere la exclusión de consumo de alcohol mayor a 30 g/día en hombres y 20 gramos/día en mujeres además de otras etiologías. El estándar de oro diagnóstico es la biopsia hepática, donde se observa esteatosis en más del 5% de hepatocitos. Existen métodos diagnósticos no invasivos validados como el ultrasonido que muestra una sensibilidad de 60 al 94% y especificidad de 66-97% sin embargo; es operador dependiente, no detecta esteatosis si se encuentra presente en menos del 20% y no puede distinguir entre HGNA y EHNA; no obstante, se ha establecido como recomendación en guías internacionales como primera línea de herramienta para el diagnóstico. ^(1,2,3)

La biopsia hepática en pacientes con sospecha diagnóstica de EHGNA permite confirmar el diagnóstico y estadificar la enfermedad mediante puntajes de actividad de la enfermedad, sin embargo es difícil realizar la biopsia hepática de forma generalizada por los riesgos y costos que conllevan; por lo que se han propuesto distintos modelos no invasivos para evaluar el grado de fibrosis.

La importancia de evaluar el grado de fibrosis se establece en múltiples estudios; en el estudio PRELHIN por sus siglas en inglés (prognostic relevance of liver histology in NAFLD) realizado por Paulo Angulo et al¹⁴ se observó en un seguimiento a 12.6 años que el estadio de fibrosis (Estadio 4) evaluado por biopsia, es el único hallazgo histopatológico asociado de manera independiente con la mortalidad general o trasplante hepático y con eventos relacionados a hipertensión portal (definidos como ascitis, presencia de várices esofágicas, sangrado variceal, encefalopatía y carcinoma hepatocelular); esta asociación es consistente de manera independiente a la presencia de esteatohepatitis (NASH); al realizar la comparación de la supervivencia libre de trasplante y la presencia de eventos relacionados a hipertensión portal en el grupo de pacientes que presentaron estaatohepatitis con fibrosis (NASH) vs los que tenían esteatosis (NAFL) con fibrosis, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. ¹⁴

El Fibroscan es un método diagnóstico no invasivo aprobado por la FDA que mide el grado de elasticidad hepática; es útil para diagnóstico de cirrosis (F4) y fibrosis (F3) con un punto de corte de 9.6 kPa para EHGNA; muestra una especificidad de 77% y sensibilidad 95% con área bajo la curva para diagnóstico de fibrosis de 0.93 al compararlo con Biopsia hepática. ⁽³⁾

En 2007 el grupo de trabajo de la Mayo Clinic propuso un sistema de puntuación simple para diagnóstico no invasivos de Fibrosis en EHGNA; el Puntaje de fibrosis de EHGNA (NFS por sus siglas en Inglés NALFD FIBROSIS SCORE) fue validado al comparar los resultados de dicho modelo con el reporte histopatológico de 733 pacientes con EHGNA no tratados. En el análisis multivariado mostraron ser indicadores independientes de fibrosis avanzada las siguientes variables: edad, glucosa sérica, índice de masa corporal (IMC), cuenta plaquetaria, albúmina y el índice aspartato amino transferasa (AST)/ alanino amino transferasa (ALT); estos parámetros se introducen a una fórmula matemática y nos da un puntaje que se ha estratificado para diagnóstico de fibrosis o ausencia de fibrosis. En la **Tabla 1 y Tabla 1.1** se observan las variables del Modelo de Fibrosis en EHGNA, la fórmula utilizada para calcularlo y la interpretación de los distintos puntos de corte.⁽¹⁷⁾

**Variables que integran el Modelo matemático de Fibrosis en EHGNA (NFS
NALFD Fibrosis Score)**

Edad (años)	Albúmina (mg/dl)	Glucosa Sérica (mg/dl)
IMC: Peso /(Talla) ² (kg/m ²)	AST mg/dl /ALT mg/dl Plaquetas 10 ³ /mL	Glucosa alterada en ayuno ≥100 mg/dl o Diabetes ≥126 mg/dl

Fórmula del NFS

$$\begin{aligned} \text{NFS} = & -1.675 + [0.037 \times \text{Edad (años)} + [0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)}] \\ & + [1.13 \times \text{Glucosa alterada en ayuno/diabetes (si= 1, no = 0)}] \\ & + [0.99 \times \text{relación AST/ALT}] \\ & - [0.013 \times \text{Cuenta plaquetaria (}\times 10^9\text{/L)}] \\ & - [0.66 \times \text{albumina}] \end{aligned}$$

Tabla 1. Variables que integran el puntaje de Fibrosis de EHGNA (NFS) .⁽¹⁷⁾

Puntaje de NFS	Severidad de fibrosis	Eficacia	Sensibilidad	Especificidad
< -1.455	F0-F2- Excluye Fibrosis avanzada	VPN 88%	77%	71%
-1.455 – 0.675	Puntuación Indeterminada			
> 0.675	F3-F4- Presencia de Fibrosis avanzada	VPP 82%	43%	96%

Tabla 1.1 Interpretación de puntos de corte del NALFD SCORE⁽¹⁷⁾ (VPN Valor predictivo negativo, VPP: valor predictivo positivo)

En un metanálisis realizado por Musso et al en 2011 se evaluó la eficacia diagnóstica del NFS y reportó que un puntaje del NFS de <-1.455 tiene una sensibilidad de 90% y especificidad del 60% para excluir fibrosis, mientras que el puntaje NFS >0.676 tiene una sensibilidad del 67% y especificidad del 97% para diagnosticar fibrosis avanzada.¹⁸

Evaluación del riesgo cardiovascular

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica representa la primer causa de muerte y discapacidad a nivel mundial; más del 75% de los eventos cardiovasculares ocurren en países en vías de desarrollo, es responsable de 17.3 millones de muertes a nivel mundial, en México ocupa la primer causa de mortalidad.

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica incluye 4 áreas mayores: 1) enfermedad cardiovascular coronaria (infarto agudo al miocardio, presencia de angina pectoris y/o falla cardiaca) responsable de un 30 a un 50% de las muertes por enfermedad cardiovascular aterosclerótica; 2) enfermedad cerebrovascular (infarto cerebral isquémico o hemorrágico fatal o no fatal y ataque isquémico transitorio), 3) enfermedad arterial periférica se manifiesta por la claudicación intermitente e isquemia de piernas y 4) aterosclerosis aórtica o aneurisma aórtico (torácicos o abdominales).

Con el objetivo de evaluar y estratificar a los pacientes conforme al riesgo cardiovascular para realizar intervenciones en los desenlaces finales, se han establecido múltiples herramientas pronósticas de RCV 10 años, dentro de los más relevantes se encuentran el puntaje de Framingham, el modelo ASCVD, y Globorisk; sin embargo, existen discrepancias en las guías de evaluación de riesgo de CVD; no hay consenso para elegir un modelo pronóstico ideal y dichos modelos evalúan distintos desenlaces entre sí.¹⁹

La herramienta de Framingham fue propuesta en 1991, con la actualización del estudio realizada en 2008 los desenlaces cardiovasculares fueron ampliados enfermedad cardiaca aterosclerótica fatal y no fatal, (Infarto agudo al miocardio, angina inestable y estable, insuficiencia cardiaca), enfermedad cerebro vascular fatal y no fatal (infarto isquémico o hemorrágico, ataque isquémico transitorio) y enfermedad aterosclerótica no coronaria (enfermedad arterial periférica). El modelo de Framingham es el modelo de referencia a nivel mundial de CVD, predice

el riesgo a 10 y 30 años (Riesgo de Vida) ⁽¹⁵⁾ Las variables que incluye el modelo se observan en la **Tabla 2**. Este modelo no toma en cuenta el antecedente de Historia familiar ECV temprana

Framingham con LIPIDOS	Framingham con IMC
Género	Género
Edad (años)	Edad (años)
Tabaquismo	Tabaquismo
Presión arterial sistólica (mm Hg)	Presión arterial sistólica (mm Hg)
Diabetes	Diabetes
Tratamiento antihipertensivo	Tratamiento antihipertensivo
Colesterol HDL (mg/dl)	Índice de masa corporal (m2/kg)
Colesterol Total (mg/dl)	

Tabla 2: Variables que integran los Modelos de Framingham

Debido a que este estudio fue realizado en población caucásica el modelo de Framingham se han descrito reportes que subestima y así mismo que sobreestima el RCV en poblaciones hispanoamericanas; otra desventaja del modelo es que la asignación de los puntos de corte para estratificar los riesgos cardiovasculares fue arbitraria, la interpretación del modelo de Framingham se muestra en la **Tabla 3**.

Clasificación	RCV a 10 años	Intervención
Muy bajo riesgo	< 7%	Cambios en el estilo de vida
Bajo Riesgo	<10%	Cambios en el estilo de vida
Riesgo Intermedio	10-19,9%	Estatinas de moderada intensidad
Riesgo alto	20-29,9%	Estatinas de alta intensidad
Muy alto Riesgo	>30%	Estatinas de alta intensidad

Tabla 3. Interpretación del Modelo de Framingham para RCV

En 2013, el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA por sus siglas en inglés, American College of Cardiology / American Heart Association) introdujeron un modelo pronóstico para predecir RCV a 10 años y a 30 años de seguimiento, el puntaje de riesgo para enfermedad aterosclerótica cardiovascular ASCVD (por sus siglas en inglés Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score) está formado por las siguientes variables que se muestran en la **Tabla 4**. Este modelo de riesgo al igual que Framingham no toma en cuenta la Historia familiar temprana de enfermedad aterosclerótica pero si hace una distinción entre población caucásica y afroamericanos. Los desenlaces evaluados son enfermedad cardiovascular aterosclerótica Fatal y no fatal (Mortalidad por enfermedad cardíaca coronaria e infarto agudo al miocardio) e infarto cerebral fatal y no fatal.

Variables que incluye del modelo de ACC/AHA (ASCVD)		
Genero	Colesterol HDL	Colesterol Total
Edad	Presión arterial sistólica	Tabaquismo
Raza	Presencia de Diabetes	Tratamiento para Hipertensión arterial

Tabla 4. Modelo de Riesgo Cardiovascular propuesto por la AHA/ACC

Este modelo de RCV fue realizado y validado principalmente en población caucásica en los rangos de edad de (40- 79 años) aunque realiza la distinción entre grupos étnicos (caucásicos, afro-americanos y otros) este modelo en población hispana tiende a subestimar el riesgo; en la **Tabla 5** se muestran la interpretación de resultados. ⁽²⁰⁾

Clasificación	Riesgo estimado	Intervención
Bajo Riesgo	< 5% Bajo Riesgo	Cambios en el estilo de vida
Riesgo Intermedio	5-7.4 %	Estatinas de moderada intensidad
Riesgo alto	> o = 7.5 % Riesgo Moderado	Estatinas de alta intensidad

Tabla 5. Estratificación de Riesgo cardiovascular de ASCVD a 10 años

Recientemente un grupo multidisciplinario propuso en cohortes prospectivas el puntaje “Glorisk” el cual tiene dos modelos, uno que incluye estudios de laboratorio (Colesterol HDL y total) y otro que incluye IMC; este modelo predice el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica a 10 años en adultos de 40-74 años, buscando como desenlace principal la enfermedad cardiovascular por infarto agudo al miocardio fatal o no fatal o evento vascular cerebral.

Este modelo tiene la ventaja de ser recalibrado y actualizado para su uso en diferentes poblaciones, fue validado en 11 países diferentes, es el único modelo que ha sido validado en población mexicana. Las variables que integran el modelo con estudios de laboratorio del Glorisk se muestran en la **Tabla 6.**^(21, 25)

Modelo con Laboratorios Glorisk		
Género	Colesterol HDL	Colesterol Total en mmol/L
Edad	Presión arterial sistólica	Tabaquismo
Raza	Presencia de Diabetes	

Tabla 6. Variables del Modelo de Riesgo Cardiovascular a 10 años Glorisk

Cuando el puntaje de riesgo se recalibró y se aplicó a poblaciones específicas, se observó que los países de ingresos bajos y medianos como México habían aumentado la prevalencia de personas con alto RCV a 10 años en comparación con

los países de ingresos altos por lo que se determinó que en poblaciones en vías de desarrollo como México el RCV alto se ajustó a un punto de corte mayor o igual a 20%.⁽²¹⁾

Interpretación de Resultados de Globorisk	
Clasificación	Riesgo estimado
Bajo Riesgo	<7%
Riesgo Intermedio	7-9%
Riesgo Moderado	Mayora 10%- 19%
Riesgo Alto	Mayor a 20%

Tabla 7. Interpretación de los resultados del Modelo de Riesgo Cardiovascular Globorisk

Riesgo cardiovascular en EHGNA

Múltiples reportes han establecido la asociación de la EHGNA con mayor riesgo cardiovascular en la literatura mundial; existe una asociación robusta entre los niveles de Gamma Glutamil Transpeptidasa (GGT), la elevación de las enzimas hepáticas particularmente ALT, y marcadores subrogados de EHGNA como el Índice de Hígado Graso (FLI)^{(29) (16)} con enfermedad cardiovascular.^(27,27,28,29,32) Los pacientes con EHGNA presentan disfunción endotelial, alteraciones en la microvasculatura y aumento de la rigidez de la pared endotelial; sin embargo los resultados de los estudios no son consistentes con la mortalidad^{38, 39} y muchos autores han propuesto que los resultados son influenciados por la presencia de síndrome metabólico y la edad.²⁸

Las guías para el manejo y tratamiento de la EHGNA de la asociación Europea para el estudio del hígado (EASLD) 2016 reconocen a la enfermedad cardiovascular como una manifestación extra hepática de la EHGNA, y recomienda que se estratifique el riesgo cardiovascular al momento del diagnóstico y repetirlo de forma semestral o anual⁽¹⁾; en las guías prácticas para el manejo y tratamiento de EHGNA de la Sociedad Americana para el estudio del hígado AASLD (por sus siglas en inglés American Association for the Study of Liver Diseases) 2012 únicamente especifica evaluar el RCV para el inicio de tratamiento para dislipidemia, el tamizaje de factores de riesgo cardiovasculares no se especifica.²

En la actualización de las guías para manejo y tratamiento de EHGNA de la AASLD –AGA 2017³ recomienda el uso de estatinas en pacientes que cumplen criterios para el manejo de Dislipidemias^(20,23,24) y modificaciones agresivas en los factores de riesgo cardiovascular en todos los pacientes con EHGNA en NAFL y NASH, pero no se establece directrices claras de evaluación del riesgo cardiovascular en los pacientes con EHGNA.

Para evaluar la enfermedad cardiovascular clínica y subclínica en pacientes con EHGNA⁸ se ha propuesto un algoritmo donde se toman como parámetros determinantes para el tamizaje y seguimiento de la enfermedad cardiovascular, el grado de fibrosis (>F2), la presencia de esteatohepatitis (NASH) y presencia de comorbilidades como Diabetes Mellitus o antecedente previo de cardiopatía isquémica o alto RCV establecido por puntajes pronósticos; si se documenta alto RCV, se deberá evaluar con electrocardiograma y ecocardiograma o con métodos no invasivos para evaluar enfermedad cardiovascular subclínica (no especifica que método) y enviarlo a seguimiento con cardiología.⁸

Un estudio prospectivo de Hamaguchi et al.³⁴ realizado en Japón en pacientes que acudieron a un centro para evaluación general del estado de salud en sujetos aparentemente sanos, se incluyeron 1637 pacientes, (EHGNA n=312) y se observó que la EHGNA es un predictor independiente para eventos cardiovasculares no

fatales (síndrome coronarios agudo, evento cerebrovascular embolico y hemorrágico) en personas aparentemente sanas ajustado por edad, género, presión arterial sistólica, tabaquismo, LDL y síndrome metabólico (OR 4.12, 95% CI, 1.58 a 10.75, P = 0.004). En el modelo de análisis multivariado se observó que la EHGNA pero no el síndrome metabólico permanece con correlación significativa con enfermedad cardiovascular, y que las mujeres presentan mayor riesgo de CVD no fatal [OR 7.32, 95%CI 1.22-43.8] comparados con los hombres ³⁴

En un estudio realizado en población Italiana se incluyeron 2839 pacientes con diagnóstico establecido de diabetes, se estratificó a los pacientes en los DM2 con EHGNA vs DM2 sin EHGNA; se observó que los pacientes con EHGNA tienen mayor prevalencia de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica comparado con los pacientes diabéticos sin EHGNA; al realizar el modelo de regresión múltiple (ajustado por edad, género, IMC; tabaquismo, tiempo de duración de DM2, y LDL), se observó que los factores de riesgo independientes para enfermedad cardiovascular fueron la presencia de EHGNA (HR 1.87 (1.2-2.6), la edad, tabaquismo y el síndrome metabólico)³³.

En 2007 Targer et al realizaron una cohorte prospectiva (The Valpolcella Hearth Diabetes Study)³⁵; que incluyó 2103 pacientes italianos con DM2 sin evidencia de CVD o EHGNA de forma inicial; con un seguimiento a 6.5 años, estratificaron dos grupos: DM2 con EHGNA (n=1417) vs DM2; el desenlace evaluado fue CVD fatal y no fatal (infarto agudo al miocardio, enfermedad cerebrovascular, revascularización cardíaca y muerte por enfermedad cardiovascular), el análisis multivariado fue ajustado por edad, género, tabaquismo, duración de la diabetes, síndrome metabólico, hemoglobina glucosilada y tratamiento hipoglucemiante o antihipertensivo. El estudio mostró que la EHGNA se asocia de forma independiente con CVD fatales y no fatales (HR 1.87, 95% CI 1.21- 2.64).

En Alemania, Haring et al³⁶ en 2009 realizaron una cohorte poblacional (Estudio de Salud de Pomerania) que incluyó 4 160 pacientes, con EHGNA (n=1249); con

un seguimiento promedio de 7.3 años; se evaluó como desenlace principal la mortalidad general y mortalidad por CVD, el modelo multivariado fue ajustado por edad, circunferencia abdominal, consumo de alcohol, actividad física, nivel educativo, uso de estatinas e índice de comorbilidades; este estudio mostró que EHGNA no se asocia de forma independiente con mortalidad cardiovascular para hombres (HR 0.78 95%CI 0.57-1.04), ni para mujeres (HR 0.98, 95%CI 0.63-1.53); sin embargo la presencia de EHGNA con elevación de GGT se asocia a un aumento de riesgo de mortalidad cardiovascular en hombres (HR ajustado 2.41, 95% CI 1.05-5.55), pero no en mujeres. (HR 1.41; 95% CI 0.32-6.22) ³⁶

Zeb et al 2016 ³⁷ realizaron en Estados Unidos una cohorte prospectiva que incluyó 4119 pacientes en el estudio multi-étnico de aterosclerosis, EHGNA (n=728) el desenlace compuesto evaluado fue mortalidad general y CVD no fatal (infarto agudo al miocardio, paro cardíaco resucitado, angina o procedimientos de revascularización cardíaca), el modelo multivariado fue ajustado por edad, género, grupo étnico, presencia de diabetes e hipertensión, índice de masa corporal, tabaquismo, historia familiar de enfermedad cardiovascular cardíaca, uso de estatinas, proteína "C" reactiva y puntuación de calcio en angiotomografía de coronarias. En este estudio se observó asociación independiente de EHGNA con el desenlace compuesto (mortalidad por cualquier causa y CVD no fatal) con HR 1.42, 95% CI 1.00-2.03.

Wong et al ³⁸ en China realizaron una cohorte prospectiva de pacientes ambulatorios que acudían a realizarse angiografía coronaria, sin diagnóstico previo de enfermedad hepática, se les realizó un seguimiento a 6 años, EHGNA (n =356), el desenlace buscado fue CVD fatal y no fatal, Falla cardíaca o intervenciones coronarias secundarias, el modelo fue ajustado por edad y género; los resultados de este estudio mostraron que la EHGNA no fue asociada con CVD fatal y no fatal HR 0.90, 95%CI 0.69-1.18 y por el contrario mostró menor riesgo de mortalidad CVD (HR 0.33, 95% CI 0.15-0.73)

Recientemente se publicó el meta análisis de Targher G et al 2016 ³⁸ que incluyó 16 estudios observacionales prospectivos y retrospectivos; los resultados muestran que EHGNA se asocia de forma significativa con aumento de riesgo de presentar eventos cardiovasculares fatales y no fatales (desenlace compuesto) (OR 1.64, 95%CI 1.26-2.13, $I^2=86\%$) con aumento de riesgo de presentar enfermedad cardiovascular no fatal (OR 2.52, 95%CI 1.52-4.18, $I^2=61\%$); pero sin aumento de riesgo de forma significativa con la mortalidad Cardiovascular [OR 1.31, 95%CI 0.87-1.97, $I^2=90\%$]. En la **Tabla 8** se muestra el resumen de los estudios de evaluación de mortalidad y enfermedad cardiovascular en pacientes con EHGNA.

Tabla 8. Comparación de Estudios que evaluaron el RCV en pacientes con EHGNA

Estudio; Año	Características del estudio	Años	Desenlaces Evaluados	Ajustes considerados	Resultados (OR/ HR)
Hamaguchi et al. 2007 Cohorte Japón ³⁴	1647 pacientes EHGNA (n = 312) Vs Sanos (n=1635)	5	CVD No fatal (SICA, angina, EVC embólico y hemorrágico)	Edad, género, TAS, Tab, LDL, SMet	EHGNA asociación independiente CVD no fatal [OR ajustado 4.12, 95% CI, 1.58 to 10.75) Hombres [OR 3.56, 95%CI 1.16-10.95] Mujeres [OR 7.32, 95%CI 1.22-43.8]
Targher G,et al 2007 Estudio Valpolicella ³⁵	2103 pacientes, DM2 con EHGNA (n=1417) vs DM2 sin EHGNA	6.5	CVD no fatal ; SICA, EVC y EVP	Edad, género, IMC; Tab, duración de DM2, LDL, SMet hb1ac, tratamiento	EHGNA asociado de forma independiente con CVD (HR 1.87 [95% CI 1.21–2.64)
Haring et al 2009 Estudio de salud poblacional Pomerania Alemania ³⁶	4160 pacientes EHGNA n=1249	7.3	Muerte por cualquier causa y CVD	Edad, CC, consumo de alcohol, actividad física, nivel educativo, estado civil e índice funcional de comorbilidades	EHGNA no asociación independiente CVD fatal para hombres [HR 0.78 95%CI 0.57-1.04] para mujeres [HR 0.98, 95%CI 0.63-1.53] EHGNA con GGT Alta, hombres [HR 2.41, 95% CI 1.05-5.55]
Wong et al 2016 ³⁸ China	Cohorte prospectiva (n=612) -- Angiografía coronaria. (EHGNA n =356) vs sin EHGNA	6	CVD fatal y no fata, falla cardiaca o intervención coronaria secundaria	Edad y Género	EHGNA No asociado a CVD fatal o no fatal (HR 0.90, 95%CI 0.69-1.18). EHGNA asociado con menor mortalidad por CVD (HR 0.33, 95% CI 0.15-0.73)
Zeb et al ³⁷ 2016 Estudio multi étnico de aterosclerosis Estados Unidos	Cohorte prospectiva n=4119 pacientes EHGNA N=728	7.6	Mortalidad General, CVD fatal y no fatal (IAM, angina, revascularización cardiaca, parada cardiaca)	Edad, genero, grupo étnico, dm2, has, IMC, lípidos, tab., historia familiar de CVD, estatinas, PCR, CTCalcio,	EHGNA asociación independiente a mortalidad por todas las causas y CVD no fatales [HR ajustado 1.42, 95% CI 1.00-2.03]
Targher G et al 2016 ³⁸ Metaanálisis Italia	16 estudios observacionales prospectivos y retrospectivos 34 043 EHGNA vs sin EHGNA	6.9	Muerte por CVD, y CVD no fatal		EHGNA asociado a CVD fatal y no fatal [OR] 1.64, 95% CI 1.26-2.13 i2 de 86%) EHGNA asociado a CVD no fatal [OR 2.52, 95%CI 1.52-4.18, I2=61%)] No asociación con Mortalidad CVD [OR 1.31, 95%CI 0.87-1.97, I2=90%]

Abreviaturas: EHGNA (enfermedad por hígado Graso no alcohólico), DM2 (diabetes Mellitus tipo 2), CVD (enfermedad cardiovascular), EVC (enfermedad cerebrovascular), EVP (enfermedad vascular periférica), SICA (síndrome coronario agudo), IAM (infarto agudo al miocardio), Smet (síndrome metabólico), IMC (índice de masa corporal), TAS (tensión arterial sistólica), CC (circunferencia abdominal de cintura), Tab (tabaquismo), LDL (colesterol de baja densidad), PCR (proteína C reactiva), CTCalcio (Score de calcio en angiotac de coronarias), FLI (índice de hígado graso), HR (Hazard Ratio, Riesgo Relativo) OR (Odds Ratio, Razón de momios)

JUSTIFICACIÓN

La EHGNA es la principal causa de enfermedad hepática crónica en el mundo con una prevalencia del 17%-46% en la población general.

Conforme a las estadísticas reportadas por el INEGI 2015, en México las enfermedades crónicas del hígado representan la quinta causa de mortalidad; se han realizado aproximaciones matemáticas para evaluar el comportamiento poblacional y se estima que la primera causa de enfermedad hepática en México será la EHGNA en los próximos 30 años. En una serie publicada en 2006 se reporta una prevalencia de 17.05% en pacientes asintomáticos 6 no obstante la incidencia va en aumento debido a la pandemia mundial de la obesidad.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en pacientes con EHGNA. La prevalencia y la incidencia de enfermedad cardiovascular es más alta en pacientes con EHGNA comparada con controles sanos.

Se han utilizado distintas herramientas pronósticas para establecer el riesgo cardiovascular en población general como el modelo de Framingham y el puntaje de riesgo cardiovascular (ASCVD) propuesto por la asociación americana de corazón y el colegio americano de cardiología (AHA/ACC), no obstante estas escalas no fueron realizadas ni validadas para población hispana. El modelo Globorisk estima el riesgo de enfermedad cardiovascular fatal a 10 años, es la única herramienta validada y recalibrada en población mexicana. En la literatura no se han comparado la correlación de dichas herramientas pronósticas con desenlaces cardiovasculares en pacientes con hígado graso en población mexicana., tampoco se han correlacionado con desenlaces cardiovasculares documentados ya sea en pacientes externos o pacientes hospitalizados.

En múltiples estudios se ha observado que los pacientes con EHGNA tienen niveles más altos de marcadores de aterosclerosis, inflamación, factores procoagulantes y pro trombóticos, con mayor prevalencia de alto riesgo cardiovascular comparados con población control. La asociación de la EHGNA como factor de riesgo independiente aun no es concluyente.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los pacientes con EHGNA tienen mayor riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares fatales y no fatales comparados con controles con alta prevalencia de síndrome metabólico?

HIPÓTESIS

Los pacientes con EHGNA tienen mayor riesgo de presentar desenlaces cardiovasculares fatales y no fatales en comparación con los pacientes sin EHGNA.

La EHGNA es un factor de riesgo independiente para desarrollo de desenlaces cardiovasculares y desenlaces metabólicos.

OBJETIVOS

Principal:

Comparar los desenlaces de enfermedad cardiovascular aterosclerótica fatal y no fatal, así como de los desenlaces metabólicos asociados de los pacientes con hígado graso y controles sin EHGNA

Secundarios:

Determinar factores de riesgo asociados a desenlaces cardiovasculares en pacientes con EHGNA.

Prevalencia e incidencia de EHGNA, hipertensión, dislipidemia, diabetes y prediabetes en pacientes controles con alta prevalencia de síndrome metabólico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Estudio cohorte

Manipulación por el investigador

a) Observacional

Grupo de comparación

a) Comparativo

Seguimiento

a) Longitudinal

Asignación de la maniobra

a) No aleatorio

Conocimiento que tienen los investigadores de las variables del estudio

a) Abierto

Participación del investigador.

a) Observacional

Recolección de datos

a) Retrospectivo

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes hombres y mujeres adultos que acudieron a valoración general del estado de salud y al menos una visita de seguimiento en el Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDyT) de Médica Sur o que fueron hospitalizados por alguna otra causa en dicho hospital, en el periodo de seguimiento a partir de su inclusión hasta el 2018.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó el tamaño de muestra tomando como referencia el trabajo de Hamaguchi et al y Considerando que se requieren 10 casos por cada variable que se incluye en el modelo multivariado y una relación mínima de 1 caso por tres controles se necesita incluir un mínimo de 100 casos con EHGNA y 300 personas sin EHGNA.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron hombres y mujeres adultos, mayores de 40 años que acudieron a evaluación médica general del estado de salud al Centro Integral de Diagnóstico y Tratamiento (CIDyT) de Médica Sur o que fueron hospitalizados por alguna otra causa en dicho hospital, en el periodo de seguimiento a partir de su inclusión hasta el 2018.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática por etiología viral, autoinmune, colangitis biliar primaria, enfermedad hepática inducida por fármacos o hepatitis alcohólica, o quienes tengan consumo de alcohol significativo definido como consumo de más de 14 bebidas /semana (140 g/semana) en mujeres o más 21 bebidas /semana en hombres (> 200 g/semana), pacientes que hayan presentado algún evento cardiovascular aterosclerótico previo a la evaluación definido como o

insuficiencia cardiaca, angina pectoris, infarto agudo al miocardio, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o con diagnóstico previo de aneurisma aórtico.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Falta de datos suficientes para el análisis de resultados.

Pacientes con prueba de esfuerzo positivo o con diagnóstico de infarto antiguo al momento de realizar la evaluación inicial.

Pacientes que no deseen participar en la encuesta telefónica

Con base en los resultados obtenidos en nuestra evaluación inicial al comparar el riesgo cardiovascular estimado por formulas matemáticas en pacientes con hígado graso vs controles, se realizó una cohorte de casos y controles retrospectiva para evaluar desenlaces cardiovasculares y metabólicos asociados a la EHGNA además de evaluar incidencia y prevalencia de desenlaces cardiovasculares, EHGNA y desenlaces metabólicos

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Se definen desenlaces cardiovasculares para este estudio como:

1) Enfermedad cardiovascular coronaria (infarto agudo al miocardio, presencia de angina pectoris y/o falla cardiaca)

- Se tomará como positivo si cuentan con el diagnóstico establecido en el expediente médico, o que presente hallazgos electrocardiográficos compatibles con necrosis o un síndrome coronario agudo del tipo infarto agudo al miocardio o angina inestable, que hayan sido sometidos a un cateterismo cardiaco o una cirugía de revascularización cardiaca o que por métodos no invasivos como prueba de esfuerzo o angiotac de coronarias o gama grama cardiaco

sean compatibles con isquemia, o que cumplan con criterios diagnósticos de Framingham para insuficiencia cardíaca crónica.

2) Enfermedad cerebrovascular (infarto cerebral isquémico o hemorrágico fatal o no fatal y ataque isquémico transitorio)

- Se tomará como prueba positiva si se encuentra registrado el diagnóstico en el expediente médico o si se encuentra en una tomografía o resonancia magnética el diagnóstico.

3) Enfermedad arterial periférica

- Se tomará como positivo si se encuentra cuadro clínico compatible y un estudio de ultrasonido doppler de piernas angiografía mediante resonancia magnética o tomografía computarizada que lo documente

4) Ateroesclerosis aórtica o aneurisma aórtico (torácicos o abdominales)

- Se tomará como positivo si se documenta el diagnóstico por cualquier método de imagen, ultrasonido abdominal tomografía o resonancia magnética, o diagnóstico establecido en historia clínica

Para este estudio se definieron como desenlaces metabólicos la presencia de alguno de los siguientes:

- 1) **Prediabetes:** glucosilada 5.7-6.4, curva, glu de ayuno 100-126, antecedente en expe
- 2) **Diabetes:** Asociación Americana de Diabetes (ADA por sus siglas en inglés American Diabetes Association) pacientes con Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL o Glucosa plasmática a las 2 horas ≥ 200 mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa, (La prueba debió realizarse con una carga de 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua); Hemoglobina glicosilada (A1C) $\geq 6.5\%$; o Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglucémica con una glucosa al azar ≥ 200 mg/dL.
- 3) **Hipertensión:** Se clasifica como normotensos a los adultos con TAS < 130 mmHg y TAD < 85 mmHg; y como hipertensos a los adultos que reportaron haber recibido previamente de un médico el diagnóstico de hipertensión arterial (HTA), o presentaban cifras de TAS ≥ 140 mmHg o TAD ≥ 90 mmHg.

Se consideró tensión arterial controlada cuando la TAS fue <140 mmHg y la TAD <90 mmHg

Las pruebas en suero se realizaron en el laboratorio de medicina sur el cual se encuentra certificado de acuerdo a los estándares de calidad del Colegio de Patólogos Americanos (ACP por sus siglas en inglés American College of pathologist)

El diagnóstico de NAFLD se estableció por ultrasonido hepático realizado por ultrasonografistas certificados e interpretado en la fundación clínica Médica Sur

DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS

Inicialmente se realizó un estudio retrospectivo observacional. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que acudieron a revisión médica al Centro de Diagnóstico y Tratamiento (Cydit) de Médica Sur; se excluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular previa, con enfermedad hepática conocida, (hepatitis crónica por virus B y C, hepatitis autoinmune o consumo significativo de alcohol > 20gr/día); la EHGNA se diagnosticó por Ultrasonido. A 37 pacientes se les realizó fibroscan para clasificar a los pacientes según el grado de fibrosis. Se clasificaron a los pacientes con SM conforme a criterios de ATP III, a todos los pacientes incluidos se les realizó el cálculo del RCV utilizando los modelos pronósticos Globorisk, ASCVD y Framingham a 10 años de seguimiento, así como NAFLD Score. Se documentaron la fecha de inicio de enfermedades crónico degenerativas como prediabetes, DM2, HAS, niveles de colesterol LDL, HDL y total, así como los respectivos tratamientos farmacológicos.

En la segunda etapa del estudio se realizó una búsqueda de desenlaces cardiovasculares y metabólicos, los datos se obtuvieron de los expedientes físicos y electrónicos de los pacientes. Durante este proceso se excluyeron aquellos pacientes menores a 40 años por tener un menor riesgo cardiovascular (235

pacientes), así como aquellos pacientes perdidos en el seguimiento (577 pacientes). Se obtuvieron datos de 158 pacientes, los cuales se estratificaron en dos grupos: Grupo 1: pacientes con presencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA n=106) y pacientes controles sin EHGNA (n= 52).

Se tomaron en cuenta para el estudio las siguientes variables paraclínicas: proteína C reactiva ultrasensible, citología hemática, glucosa, nitrógeno ureico, creatinina, ácido úrico, colesterol total, colesterol de alta densidad (HDL) y colesterol de baja densidad (LDL), triglicéridos, bilirrubinas, calcio, fosfatasa alcalina, aspartato amino transferasa (AST) y alanino amino transferasa (ALT), deshidrogenasa láctica, gama glutamil transpeptidasa (GGT), electrocardiograma, densitometría ósea y resultados de ultrasonido hepático.

La presencia de diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular fue evaluada mediante los datos obtenidos en la historia clínica: Infartos previos, enfermedad coronaria, presencia de angina, o si tuvieron procedimientos de revascularización cardiaca, insuficiencia cardiaca crónica o falla cardiaca; así como presencia de enfermedad vascular cerebral isquémica, ataque isquémico transitorio, enfermedad vascular periférica o antecedente de aneurisma aórtico previamente diagnosticado; así mismo se evaluó con electrocardiograma y prueba de esfuerzo siguiendo el protocolo de Bruce.

Las pruebas se realizaron en el laboratorio de médica sur el cual se encuentra certificado de acuerdo a los estándares de calidad del Colegio de Patólogos Americanos (ACP por sus siglas en inglés American College of pathologist)

El diagnóstico de EHGNA se estableció por ultrasonido hepático realizado por ultrasonografistas certificados e interpretado en la fundación clínica Médica Sur.

A un subgrupo de 37 pacientes se les realizó Fibroscan el cual es un método diagnóstico que mide la elasticidad del hígado y estratifica el grado de Fibrosis, los

puntos de corte expresados en kilo pascales con punto de corte para F4 > 9.4 kpa^{3,26}

A todos los pacientes en la evaluación basal se les calculó el NFS (NALFD Fibrosis score)^{17,18}; así como el riesgo cardiovascular estimado por diferentes modelos incluyendo Globorisk²⁵, ASCVD²⁴ y Framingham¹⁵.

Con los datos obtenidos hasta el momento se realizó un análisis preliminar, ya que se continúa la búsqueda de los datos del seguimiento del resto de los pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la estadística descriptiva, las variables continuas se describen con promedio y desviación estándar (DE) o mediana e intervalo intercuartilar según su distribución. Las variables categóricas se describieron con número y porcentaje.

Para comparar los porcentajes, medias y medianas entre los grupos se utilizó la prueba de Chi cuadrada y T de student para muestras paramétricas y la prueba de U de Manwhitney para muestras no paramétricas.

Se realizó una regresión lineal múltiple para evaluar el papel independiente de las variables de interés.

Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS v 19 inc.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

“Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

Este protocolo fue registrado y aprobado por el comité de Etica e investigación para estudios en humanos de la Fundación Clínica Médica Sur con fecha 2 de febrero 2017 con clave interna 2016-ext-202 Folio 02-2017-CEI-13.

RESULTADOS

Se incluyeron 983 pacientes adultos mayores de 18 años, que acudieron a una evaluación integral de su estado de salud en el Centro Integral de Diagnóstico y tratamiento (CidyT) en el periodo del 2000 al 2012; se excluyeron pacientes que presentaron antecedente de enfermedad cardiovascular, o evidencia en electrocardiograma de un infarto antiguo, o con una prueba de esfuerzo positiva para isquemia; así mismo se excluyeron pacientes que presentaron consumo de alcohol significativo mayor a 20 gramos/día. Se eliminaron en el seguimiento pacientes menores de 40 años por considerarlos de bajo riesgo para presentar complicaciones cardiovasculares en el seguimiento a 5 años. Para el análisis preliminar se conto con 158 pacientes con seguimiento adecuado, los cuales se estratificaron en dos grupos: Grupo 1: pacientes con presencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA n=106) y pacientes sin EHGNA (n= 52). Como se muestra en la **Figura 1**.

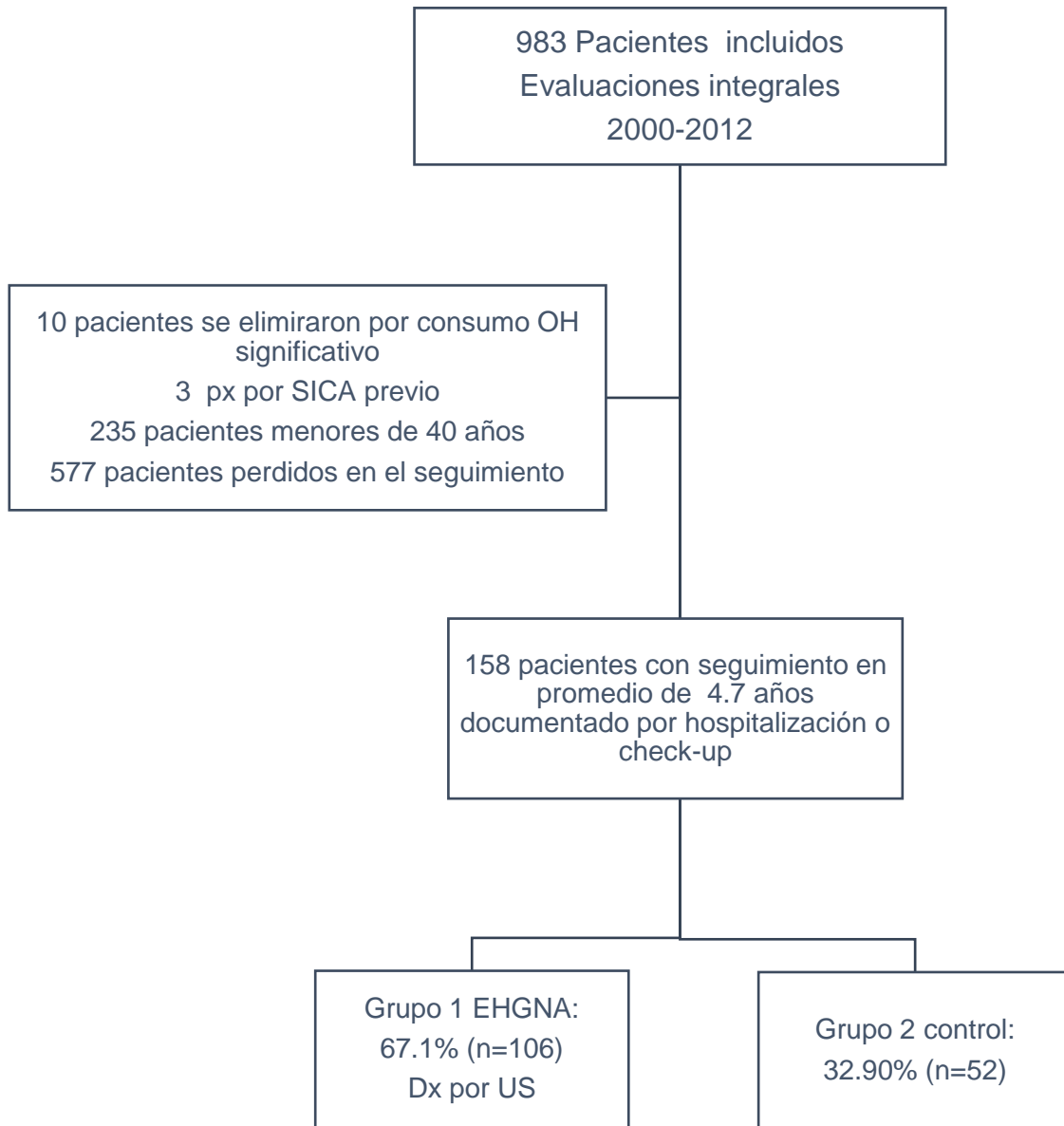


Tabla 1. Características Generales

Variable	Población General (n= 158) (Media ± DE) (Mediana+IQR)	Sin NAFLD n=52 (32.9%) (Media ± DE) (Mediana+IQR)	Con NAFLD n=106 (67.1%) (Media ± DE) (Mediana+IQR)	P < 0.05
Edad en años n=158	50.42 ± 7.7	51.48 ± 8.76	49.9 ± 7.205	0.265
Hombres n (%) Mujeres n (%)	67.1 (106) 32.9 (52)	28 (53.8) 24 (46.2)	78 (73.6) 28 (26.4)	0.019
Peso en Kg n=158	82.13 ± 14.63	71.14 ± 12.5	87.52 ± 12.45	0.001
Talla en Metros n=158	1.67 ± 0.09	1.64 ± 0.091	1.69 ± 0.09	0.007
IMC m ² /Kg	29.06 ± 3.7	26.06 ± 3.28	30.53 ± 2.94	0.001
Cintura en cm n=109	101.58 ± 10.24	94.65 ± 11.87	102.52 ± 9.69	0.038
Cadera en cm n=110	107.19 ± 8.5	106.53 ± 6.87	107.27 ± 8.77	0.729
Tensión Arterial Sistólica mm de Hg n=158	110 (110-120)	110 (110-120)	120 (110-120)	0.1
Tensión arterial Diastólica mm de Hg n=158	80 (70-80)	70 (70-80)	80 (70-80)	0.024
Tabaquismo % (n)	22.8 (36)	14 (26.9)	22 (20.8)	0.422
Hipertensión % (n)	22.8 (36)	6 (11.5)	28 (26.8)	0.039
Tratamiento para HAS % (n) (n=158)	16.5 (26)	2 (3.8)	24 (22.6)	0.002
Pre diabetes % (n=158)	36.7 (58)	13 (25)	45 (42.5)	0.036
Diabetes % (n=158)	7 (11)	0	11 (10.4)	0.017
Síndrome Metabólico % (n=158)	41.1 (65)	8 (15.4)	57 (53.8)	0.000
Tratamiento Hipolipemiente % (n) (n=158)	13.3 (21)	3 (5.8)	18 (17)	0.078

Se asumen como p significativa cuando el valor de p es <0.05

En las características generales se observó que de los 158 pacientes incluidos en el estudio el 67.1% (106) fueron hombres y el 32.9% (52) mujeres, con IMC promedio de 29.06 ± 3.7 correspondiente a sobrepeso, el 22.8% (36) reportó tabaquismo, 36.7% (58) cumplía criterios para prediabetes y el 7% (11) con diagnóstico de diabetes, el 22.8% (36) con diagnóstico de hipertensión y de estos sólo el 16.5% (26) recibía tratamiento; el 41.1% (65) cumplieron criterios para diagnóstico de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios del ATP3; y únicamente el 13.3% (21) de estos pacientes se encontraban bajo tratamiento hipolipemiente con estatinas. (**Tabla 1**)

Se observaron diferencias significativas en las características basales entre el grupo de pacientes con EHGNA comparado con el grupo sin EHGNA; con predominio de hombres en ambos grupos ([EHGNA 73.6 % (78)] vs [control 53.8% (28)]. Como era esperado, el grupo con EHGNA mostró niveles significativamente mayores en medidas antropométricas: Peso ([87.52 ± 12.45] vs [71.14 ± 12.5] $p = 0.0001$); IMC ([30.53 ± 2.94] vs [26.06 ± 3.28] $p = 0.0001$) y circunferencia de cintura ([102.52 ± 9.69] vs [94.65 ± 11.87] $p = 0.038$). Así mismo los pacientes con EHGNA presentaron mayor prevalencia de HAS ([EHGNA 26.8% (28)] vs [11.5 % (6)] $p = 0.039$); diabetes, ([10.4% (11)] vs [0% (0)]; $p = 0.017$) y prediabetes, ([42.5% (45)] vs [13%(25)] $p = 0.036$).

En ambos grupos se observa una alta prevalencia de síndrome metabólico, siendo significativamente mayor en el grupo de EHGNA (EHGNA [53.8% (57)] vs [15.4% (8)] $p = 0.001$). Los pacientes del grupo con EHGNA mostraron una tendencia a mayor uso de tratamiento hipolipemiente ([17% (18)] vs [5.8% (3)] $p = 0.078$). (**Tabla 1**)

Tabla 2. Características generales de estudios de laboratorios estratificado por grupos en la evaluación basal

Variable	General (n= 158) (Media ± DE) (Mediana±IQR)	Sin NAFLD n= 52 (32.9%) (Media ± DE) (Mediana±IQR)	Con NAFLD n=106 (67.1%) (Media ± DE) (Mediana±IQR)	P< 0.05
Colesterol Total mg/dl	206.2 ± 46.76	207.63 ± 34.15	205.5 ± 51.97	0.758
Colesterol HDL mg/dl	42.57 (10.18)	45.65 ± 12.03	41.06 ± 8.82	0.017
Colesterol no HDL	158.75 (138.75-182.1)	160.45 (141.7-179.875)	158.0 (136.75-182.5)	0.946
Triglicéridos mg/dl	155.5 (110-220.25)	121 (92.0-181.25)	168.5 (133.75-241.0)	<0.001
Glucosa mg/dl	98 (90-105)	94.0 (87-100.5)	99.0 (92.75-99.0)	0.001
Creatinina mg/dl	0.9 ± 0.196	0.88 ± 0.21	0.91 ± 0.18	0.326
PCR mg/L	2.0 (0.8-3.8)	1.45 (0.6-2.575)	2.4 (1.2-4.0)	0.004
Ácido Úrico mg/dl	5.9 ± 1.34	5.48 ± 1.39	6.22 ± 1.26	0.002
Nitrógeno ureico mg/dl	13.15 ± 3.26	13.44 ± 3.04	13.01 ± 3.36	0.421
Albúmina g/dl	4.0 (3.9-4.2)	3.97 (3.83-4.105)	4.0 (4.0-4.3)	<0.001
Calcio mg/dl	9.57 ± 0.35	9.60 ± 0.37	9.53 ± 0.31	0.467
Bilirrubina Total mg/dl	0.79 (0.65-1.0)	0.86 (0.672-0.86)	0.765 (0.64-0.992)	0.318
Bilirrubina Directa mg/dl	0.12 (0.1-0.14)	0.12 (0.1-0.14)	0.12 (0.1-0.142)	0.849
Bilirrubina Indirecta mg/dl	0.63 (0.402-0.850)	0.77 (0.565-0.9)	0.585 (0.1-0.827)	0.003
Fosfatasa alcalina IU/L	66 (55-79)	65 (54-80.75)	66.5(56.0-79.0)	0.681
Ratio AST/ ALT	0.984 (0.812-1.155)	0.966 (0.807-1.146)	1.0 (0.812-1.167)	0.823
AST IU/L	25 (22-33)	29 (23-35.75)	25.0 (22-32.25)	0.108
ALT IU/L	27 (22-35)	29 (23-38.5)	26 (22-34)	0.125
Hemoglobina g/dl	15.39 ± 1.26	15.17 ± 1.43	15.49 ± 1.16	0.169
Plaquetas 10 ³ /Ml	230.2 ± 62.2	245.96 ± 65.06	222.59 ± 59.56	0.032

Se asumen como p significativa cuando el valor de p es <0.05

Al comparar los estudios de laboratorio entre ambos grupos, se observó que el grupo de pacientes con EHGNA presentan niveles menores de HDL ($[41.06 \pm 8.82]$ vs $[45.65 \pm 12.03]$; 95% IC $p=0.017$), plaquetas ($[222.59 \pm 59.56]$ vs $[245.96 \pm 65.06]$ 95% IC; $p=0.032$), bilirrubina indirecta ($[0.585 (0.1-0.827)]$ vs $[0.77 (0.565-0.9)]$ IQR 25-75 $p=0.003$); y niveles mayores de albúmina ([EHGNA 4.1 ± 0.23] vs $[3.95 \pm 0.21]$ 95% IC; $p=0.001$), triglicéridos ($[168.5 (133.75-241.0)]$ vs $[121 (92.0-181.25)]$; IQR 25-75 $p<0.001$), glucosa ($[99.0 (92.75-99.0)]$ vs $[94.0 (87-100.5)]$ IQR 25-75 $p=0.001$), proteína C reactiva ultrasensible ($[2.4 (1.2-4.0)]$ vs $[1.45 (0.6-2.575)]$ IQR 25-75; $p=0.004$), ácido úrico ($[6.22 \pm 1.26]$ vs $[5.48 \pm 1.39]$ 95% IC $p=0.002$). (**Tabla 2**)

Tabla 3. Evaluación de Riesgo Cardiovascular y Fibrosis basal estratificado por grupo

Variable	General (n= 158) % (n) (Mediana±IQR)	Sin NAFLD (n=52) (Mediana±IQR)	Con NAFLD (n= 106) (Mediana±IQR)	P < 0.05
ASCVD A 10 AÑOS	4.0 (2.15-6.6)	4.3 (2.1-6.8)	3.85 (6.3)	0.836
ASCVD RIESGO DE VIDA (30 años)	46.0 (37.5-50)	39 (36-50)	46 (39-50)	0.064
FRAMINGHAM RCV 10 LIPIDOS	8.0 (4.8-12.95)	6.95 (3.425-12.65)	8.5 (5.2-13.25)	0.154
FRAMINGHAM RCV 10 IMC	8.4 (4.5-13.65)	6.5 (3.1-11)	9 (5.5-14.5)	0.009
GLOBORISK (10 años)	3.0 (2.0-5.0)	3.0 (2.0-4.0)	3.0 (2.0-5.0)	0.937
NAFLD SCORE SIGNIFICATIVO O FIBROSIS (F3-F4) (n=158)	3(1.9)	1 (1.9)	2(1.9)	1
NALFD SCORE DESCARTA FIBROSIS (F0-F2) (n=158)	83 (52.5)	35 (67.3)	48 (45.3)	0.011

NALFD SCORE	-1.59 ± 1.08	-2.03 ± 1.14	-1.3759 ± 0.98	0.001
Fibrosca (kpa) (N=37)	5.83 ± 2.57	4.94 ± 1.25	5.97 ± 2.71	0.191
Se asumen como p significativa cuando el valor de p es <0.05				

Evaluación del Grado de Fibrosis basal utilizando el modelo NAFLD Fibrosis Score

A todos los pacientes incluidos se les calculó el NALFD fibrosis score en la primera evaluación; el puntaje general de la población fue de (-1.59 ± 1.08; IC 95%) compatible con ausencia de fibrosis; con un puntaje medio de (-1.3759 ± 0.98; IC 95% P=0.001) para el grupo con EHGNA vs (-2.03± 1.14; IC 95% P=0.001) para el grupo sin EHGNA.

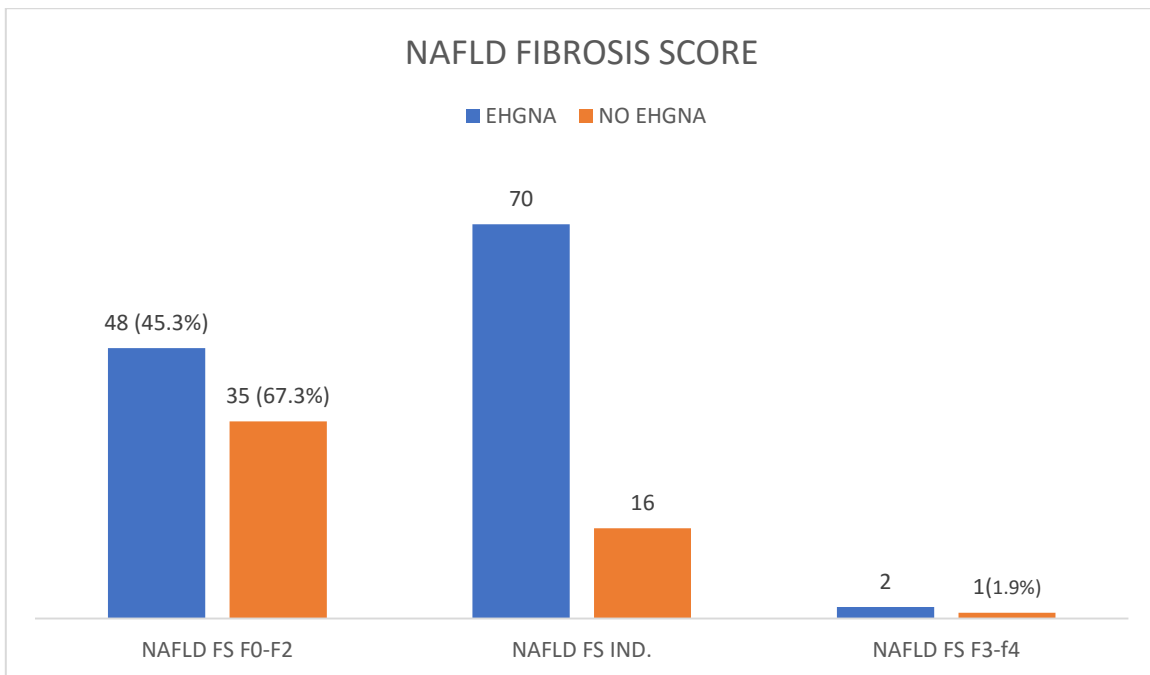


Figura 1. Evaluación del grado de Fibrosis mediante el modelo matemático NAFLD Fibrosis Score

Análisis de Riesgo Cardiovascular Basal

Se realizó el análisis del riesgo cardiovascular con los modelos de Framingham (10 años) ASCVD (10 y 30 años) y Globorisk (10 años). Al estratificarlo por grupos se observó que los pacientes con EHGNA presentan mayor riesgo cardiovascular comparado con los pacientes sin EHGNA utilizando el modelo de Framingham (10 años, utilizando IMC ([9 (5.5-14.5)] vs [6.5 (3.1-11) IQR 25-75 P=0.009]). Con el resto de los modelos no se mostraron diferencias significativas.

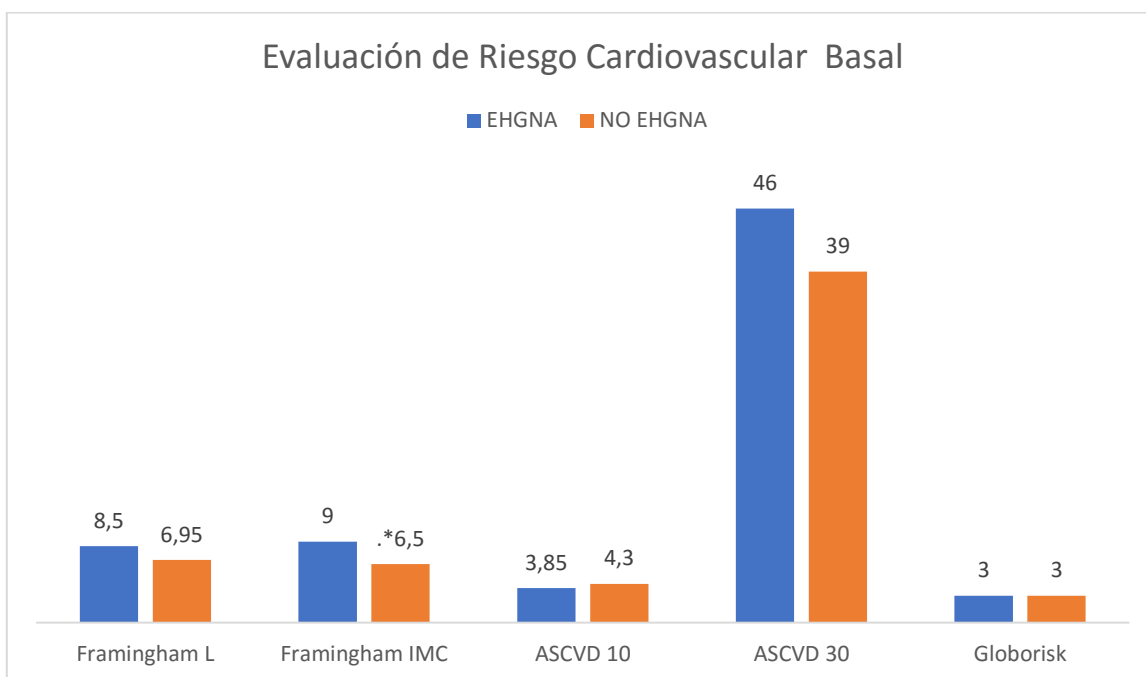


Figura 2: Evaluación del riesgo cardiovascular utilizando distintos modelos matemáticos- *se asume como p significativa p <0.05.

Subanálisis de elastografía

En total se realizaron 37 estudios de elastografía hepática por vibración controlada-EHVC (fibroscan), de los cuales 5 pacientes fueron controles y 32 fueron pacientes con EHGNA basal. Al comparar las medias de mediciones en kilopascales se observa que hay mayor rigidez del parénquima en el grupo de EHGNA (5.97 ± 2.71

vs 4.94 ± 1.25 IC 95% $P=0.191$), aunque no se observan diferencias estadísticamente significativas.

Análisis al Seguimiento del estudio

Se incluyeron en el seguimiento a 158 pacientes, 106 correspondieron al grupo de NAFLD (el 75%) y 52 al grupo control (25%), con una mediana de seguimiento de 4.9 (3.95-7.94) años en todas las poblaciones de estudio, 10.75 (5.1-14.05) años en el grupo control y 4.58 (3.73-5.1) en el grupo con NAFLD.

Incidencia y prevalencia de enfermedades metabólicas al seguimiento

Encontramos una incidencia de 2 casos de EHGNA (1.4%). En el grupo de EHGNA se observa mayor incidencia y prevalencia de diabetes, prediabetes, uso de insulina, hipoglucemiantes oral, hipertensión arterial sistémica, tratamiento antihipertensivo, dislipidemia y tratamiento hipolipemiente.

En el grupo con EHGNA, tanto la incidencia como la prevalencia de diabetes es mayor que en el grupo control: ([10.4% (11)] vs [1.9% (1)] IC 95% $p=0.106$), [(18.9% (20) vs (1.9% (1) IC 95% $p=0.002$)], respectivamente.

La prevalencia de HAS fue mayor en el grupo con EHGNA ([48.1% (51)] vs [28.8% (15)] IC 95% $p=0.025$). Sin embargo, no hubo diferencia en cuanto a la incidencia ([20.8% (22)] vs [17.3% (9)] IC 95% $p=0.673$).

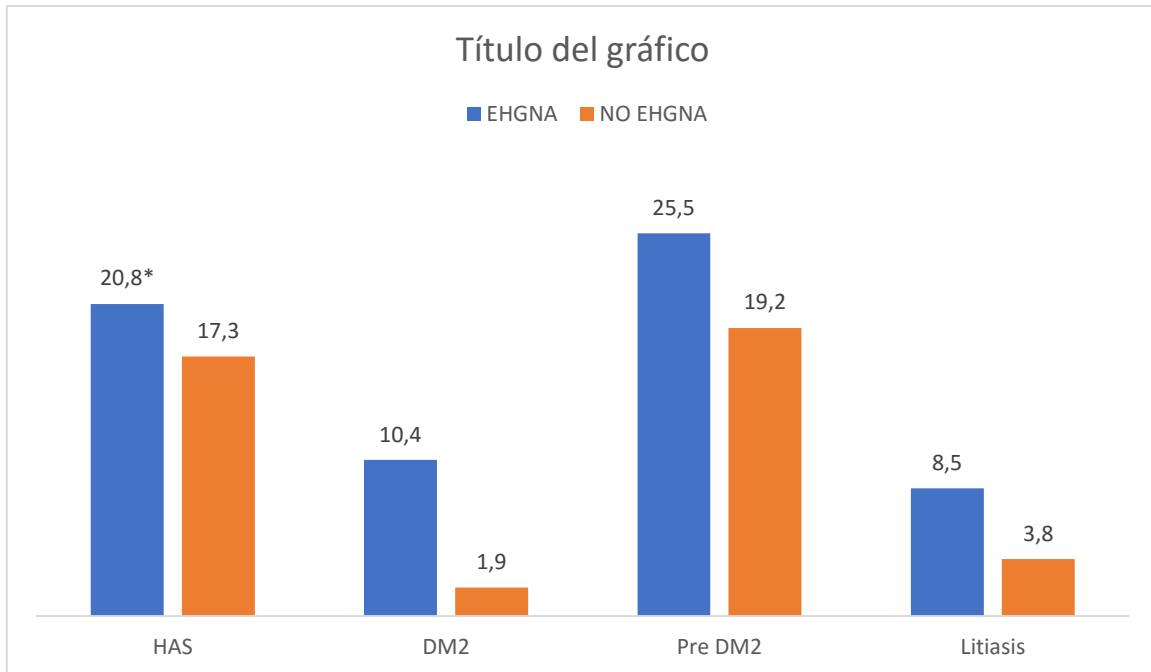


Figura 3. Incidencia de Enfermedades metabólicas en el seguimiento expresadas en porcentajes. Se asume como p significativa < 0.05; (HAS: hipertensión arterial sistémica; DM2: Diabetes Mellitus; PreDM2; Prediabetes)

Al evaluar enfermedades metabólicas, el grupo con EHGNA presenta diferencias estadísticamente significativas con una mayor prevalencia de HAS (51 [48.1%] vs 15 [28.8%]; $p=0.025$), DM2 (20 [18.9%] vs 1 [1.9%]; $p=0.002$), dislipidemia (68 [64.2%] vs 9 [17.3%]; $p=0.001$), litiasis vesicular [8.5%(9)] vs [3.8% (2)] IC 95% $p < 0.064$) comparado con el grupo control. La ingesta de hipolipemiantes fue mayor en el grupo con EHGNA (28 [26.4%] vs 6 [11.5%]; $p=0.039$).

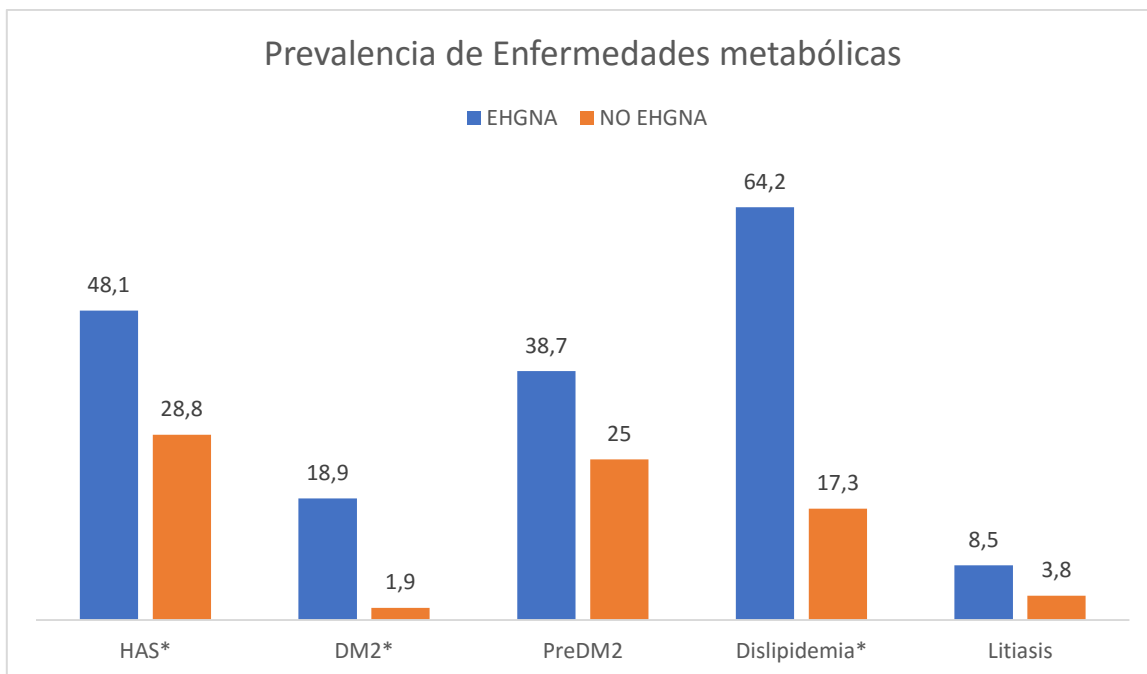


Figura 4. Prevalencia de enfermedades metabólicas, estratificada por grupos. Se asume como p significativa $p < 0.05$. (HAS: hipertensión arterial sistémica; DM2: Diabetes Mellitus; PreDM2; Prediabetes)

Tabla 4. Características generales de Paraclínicos estratificado por grupos en la evaluación al seguimiento

Variable	General (n= 158) (Media \pm DE) (Mediana \pm IQR)	Sin NAFLD (n=52) (Media \pm DE) (Mediana \pm IQR)	Con NAFLD (n= 106) (Media \pm DE) (Mediana \pm IQR)	P < 0.05
Mortalidad (n=158)	1 \pm 0.6	0	1 (0.9)	
Peso n=37	81.82 \pm 13.89	57.5 \pm 7.32	84.77 \pm 11.37	0.001
Talla n=37	1.69 \pm 0.09	1.60 \pm 1.57	1.70 \pm 0.92	0.001
Hemoglobina n=83	15.61 \pm 1.30	15.28 \pm 1.56	15.7 \pm 1.22	0.304
Glucosa n=80	95.5 (89.25-104)	93 (86-102)	96 (90-107.65)	0.263
Creatinina n=80	0.92 \pm 0.19	0.90 \pm 0.13	0.93 \pm 0.21	0.549
Ácido úrico n=79	6.12 \pm 1.46	5.13 \pm 1.25	6.35 \pm 1.42	0.003
Calcio n=76	9.45 \pm 0.35	9.44 \pm 0.41	9.45 \pm 0.34	0.937

Triglicéridos n=78	143.5 (102.75-186.75)	121 (79-161)	141 (106-201)	0.060
Colesterol tot n=79	190.87 ± 39.09	191.2 ± 45.24	190.79 ± 37.9	0.975
HDL n=79	43.01 ± 10.75	51.70 ± 13.86	40.97 ± 8.84	0.011
NO HDL n=56	146.93 ± 36.55	139.40 ± 40.63	149.68 ± 35.08	0.394
LDL n=79	116.66 ± 35.2	115.06 ± 39.68	117.03 ± 34.4	0.862
PCR n=65	1.9 (0.8-3.15)	1.7 (0.945-2.76)	1.9 (0.8-3.2)	0.792
BT n=80	0.94 ± 0.33	0.95 ± 0.38	0.93 ± 0.32	0.910
BD n=80	0.1 (0.1-0.13)	0.1 (0.1-0.137)	0.1 (0.1-0.13)	0.914
A1C n=66	5.5 (5.3-5.8)	5.4 (5.2-5.5)	5.6 (5.3-5.8)	0.023
BI n=80	0.61 (0.1-0.95)	0.59 (0.1-0.965)	0.61(0.1-0.945)	0.978
ALT n=80	30 (22.25-40.25)	21.5 (18.25-24.75)	32 (25-45.75)	<0.001
AST n=80	25 (22-32)	23 (20-27.75)	25 (22-34.75)	0.070
Ratio AST/ALT n=80	0.92 ± 0.27	1.14 ± 0.24	0.86 ± 0.25	0.001
FA n=80	73.82 ± 23.76	77.12 ± 28.18	73 ± 22.7	0.593
GGT n=55	25 (20-37)	24 (21-43.5)	25 (19.75-37.75)	0.793
Albúmina n=80	4.19 ± 0.28	4.21 ± 0.26	4.19 ± 0.28	0.760
Plaquetas n=81	227.25 ± 57.42	224.68 ± 41.51	227.87 ± 60.96	0.805
Edad n=158	57.32 ± 9.94	51.48 ± 8.76	55 ± 8.35	0.001
IMC n=37	28.77 ± 3.3	23.67 ± 3.13	29.38 ± 2.78	0.030

Se asumen como p significativa cuando el valor de p es <0.05

Tabla 5. Descenlaces cardiovasculares y metabólicos en el seguimiento, estratificado por grupos

Variable	General (n= 158) (Media ± DE) (Mediana±IQR)	Sin NAFLD (n=52) (Media ± DE) (Mediana±IQR)	Con NAFLD (n= 106) (Media ± DE) (Mediana±IQR)	P < 0.05
Lito (n=42)	7 (11%)	2 (3.8)	9 (8.5)	0.064
NAFLD score (n=29)	1.54 ± 1.15	-1.46 ± 0.11	-1.54 ± 1.19	0.729

EVC fatal	0	0	0	-
EVC isquémico n=157	2(1.3)	1 (1.9)	1 (0.9)	0.551
EVC hemorrágico n=158	1 (0.6)	0	1(0.9%)	1.0
TIA seguimiento n=157	1(0.6)	0	1 (0.9)	1.0
IAM Seguimiento n=158	7 (4.4)	2 (3.8)	5 (4.7)	1.0
Angina seguimiento N=158	4 (2.5)	2 (3.8)	2 (1.9)	0.599
Arritmia n=158	13 (8.2)	5 (9.6)	8 (7.5)	0.76
Ateroesclerosis n=158	15 (9.5)	2(3.8%)	13 (12.3)	0.146
Aneurisma aórtico abdominal n=158	1 (0.6)	1 (1.9)	0	0.329
Prueba de esfuerzo positiva o ECG positiva para isquemia n=113	5 (3.2)	0	5 (4.7)	0.323
Falla cardiaca n=157	3 (1.9)	1 (1.9)	2 (1.9)	1.0
Insuficiencia arterial periférica n=158	1 (0.6)	1 (1.9)	0	0.329
Diabetes prevalencia seguimiento n=158	21 (13.3)	1 (1.9)	20 (18.9)	0.002
Diabetes incidencia seguimiento n=158	12 (7.6)	1 (1.9)	11 (10.4)	0.106
Prediabetes prevalencia seguimiento n=158	54 (34.2)	13 (25)	41 (38.7)	0.109
Prediabetes incidencia seguimiento n=158	37 (23.4)	10 (19.2%)	27 (25.5)	0.430

Uso de Insulina n=158	2 (1.3)	0	2 (1.9)	1.0
Hipoglucemiant e oral n=157	22 (13.9)	4 (7.7)	18 (17)	0.145
Hipertensión arterial (prevalencia) n=157	66 (42)	15 (28.8)	51 (48.1)	0.025
Hipertensión (incidencia) n= 158	31 (19.7)	9 (17.3)	22 (20.8)	0.673
Antihipertensiv o Seguimiento n=158	55 (35)	14 (26.9)	41 (38.7)	0.157
Dislipidemia seguimiento n=158	77 (48.7)	9 (17.3)	68 (64.2)	0.001
Tx hipolipemiantes seguimiento n=158	34 (21.5)	6 (11.5)	28 (26.4)	0.039
Estatinas Seguimiento n=103	21(13.3)	8 (15.4)	13 (12.3)	0.622
Desenlaces cardiovasculare s n=158	15 (9.5)	4 (7.7)	11 (10.4)	0.775
Desenlaces metabólicos n=158	70 (44.3)	15 (28.8)	55 (51.9)	0.007

Se asumen como p significativa cuando el valor de p es <0.05

Respecto a las características generales en exámenes de laboratorio de seguimiento estratificados por grupos con o sin EHGNA se obtuvieron los siguientes datos:

En pacientes con EHGNA se observaron mayores niveles de hemoglobina glucosilada ([5.6 (5.3-5.8)]vs [5.4 (5.2-5.5)]; IQR 25-75 $p<0.023$), ácido úrico ([6.35±1.42] vs [5.13±1.25] 95% IC; $p=0.003$), ALT ([32 (25-45.75)] vs [21.5 (18.25-24.75)] IQR 25-75 $p<0.001$), y edad ([55±8.35] vs [51.48±8.76] 95% IC; $p=0.001$). Respecto al radio AST/ALT fue menor para los pacientes con EHGNA ([0.86±0.25]

vs [1.14±0.24] 95% IC; p=0.001), misma situación para el colesterol HDL ([40.97±8.84] vs [51.70±13.86] 95% IC; p=0.011). Se observó una tendencia a tener mayores niveles de triglicéridos y AST en los pacientes con EHGNA ([141 (106-201)] vs [121 (79-161)] IQR 25-75 p=<0.060), ([25 (22-34.75)] vs [23 (20-27.75)] IQR 25-75 p=<0.070), respectivamente.

Evaluación del Grado de Fibrosis en el seguimiento

Se evaluó en el seguimiento el grado de fibrosis mediante el modelo de NAFLD Fibrosis Score (NFS), únicamente 29 pacientes con EHGNA contaban con datos suficientes para ser evaluados: 15 pacientes (9.5%) resultaron F0-F1, 2 pacientes con F3-F4 (1.3%) y 12 pacientes (7.6%) con F3 indeterminado. De todos estos pacientes con NFS de seguimiento, 27 corresponden a pacientes con EHGNA [14 pacientes (13.2%) con F0-F1, 2 pacientes (1.9%) con F3-F4 y 11 pacientes (10.37%) con F3 indeterminado y solo 2 pacientes sin EHGNA [1 paciente (1.9%) F0-F1 y 1 paciente (1.9%) F3-F4].

Desenlaces Cardiovasculares

Se registró una muerte en el grupo de EHGNA por infarto agudo al miocardio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al evaluar desenlaces cardiovasculares en el grupo con EHGNA vs controles. En el grupo con EHGNA se reportó un EVC hemorrágico y un EVC isquémico, un AIT, 4.7% (5) pacientes con IAM, 7.5% (8) con presencia de arritmias y 4.7% (5) tuvieron una prueba de esfuerzo positiva; sin embargo, ninguno con diferencias estadísticamente significativas.

Desenlaces Metabólicos

Al agrupar los desenlaces metabólicos (desarrollo en el seguimiento de hipertensión arterial sistémica, diabetes, prediabetes), se observó en el grupo con EHGNA una

mayor prevalencia con diferencias significativas con el grupo control (55 [51.9%] vs 15 [28.8%]; p=0.007). **Tabla 4**

De forma aislada, se encontraron diferencias estadísticamente significativas, al comparar el grupo con EHGNA vs sin EHGNA; con mayor prevalencia de hipertensión arterial sistémica (51 [48.1%] vs 15 [28.8%]; p=0.025), diabetes mellitus tipo 2 (20 [18.9%] vs 1 [1.9%]; p=0.002), y dislipidemia (68 [64.2%] vs 9 [17.3%]; p=0.001). Respecto al tratamiento con hipolipemiantes en el seguimiento se observó que era mayor en los pacientes con EHGNA (28 [26.4%] vs 6 [11.5%]; p=0.039).

Considerando que los desenlaces metabólicos mostraron diferencias estadísticamente significativas se realizó un análisis multivariado, ajustado por edad, sexo, diagnóstico basal de prediabetes, diabetes e HAS. El presentar NAFLD de forma basal se asoció a riesgo de recaída, OR 2.56 (1.22-5.34, IC 95%), p=0.012. Es decir, el presentar NAFLD confiere 2.6 veces más riesgo de presentar desenlaces metabólicos. **Tabla 6**

Tabla 6. Análisis multivariado de desenlaces metabólicos

Variable	Riesgo (OR)	P<0.05	IC 95%
HAS basal	0.737	0.462	0.326-1.663
Esteatosis basal	2.56	0.012	1.227-5.346
Prediabetes basal	1.29	0.480	0.636-2.618
DM basal	0.067	0.013	0.008-0.564
Sexo	1.214	0.595	0.594-2.479

DISCUSIÓN

A nuestro entender, este es el primer trabajo en población mexicana que estudió la asociación de la EHGNA con el desarrollo de desenlaces cardiovasculares en una cohorte retrospectiva, sin embargo en nuestro estudio no se demostró que la EHGNA constituya un factor de riesgo independiente.

Existe evidencia que sustenta una asociación entre la EHGNA y el incremento del riesgo cardiovascular en individuos con y sin síndrome metabólico. Sin embargo, los resultados de estos estudios han sido controversiales, ya que algunos afirman que el hígado graso de forma independiente aumenta la morbimortalidad cardiovascular, mientras que otros autores lo consideran un riesgo cuando está asociado a otros factores de riesgo ya bien descritos como dislipidemia, síndrome metabólico, DM2 o HAS.

En la literatura se han descrito otros trabajos con resultados similares al nuestro. Pickhardt y colaboradores al evaluar los desenlaces cardiovasculares, a lo largo de 7.3 años en promedio, de 282 pacientes con EHGNA y 768 controles, demostraron que la EHGNA no fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo del desenlace compuesto cardiovascular (IAM, EVC, TIA, stent o bypass coronarios).⁷⁸

Así mismo en el estudio de Kim D, et al. en EUA con 11154 pacientes con EHGNA diagnosticada por USG abdominal se demostró que no había una asociación directa entre EHGNA y mayor mortalidad tanto por causas cardiovasculares como por todas las causas (HR=1.05, 95% confidence interval (CI) 0.93–1.19). En este mismo estudio se observó también una mayor mortalidad asociada principalmente a riesgo cardiovascular cuando se ajustó de acuerdo al NFS (HR 3.46 (95% CI 1.91–6.25)).⁷⁹

Por el contrario, Ekstedt et al.⁸⁴ analizaron de forma retrospectiva una cohorte en Suecia de 229 pacientes con EHGNA diagnosticados por biopsia y con mediana de seguimiento de 26.4 años. Reportaron un riesgo aumentado para mortalidad

HR=1.29, [CI] 1.04-1.59, P = 0.020), y mayor riesgo cardiovascular (HR 1.55, CI 1.11-2.15, P = 0.01), respectivamente. Esa diferencia puede estar explicada por el hecho de que la mediana de seguimiento fue mucho mayor respecto a nuestro estudio; en un estudio que busca valorar RCV el tiempo es un sesgo claro, donde a mayor tiempo de seguimiento se espera mayor oportunidad para que los pacientes desarrollen enfermedades crónico degenerativas.

Zeb et al. en un estudio prospectivo con cohortes más reciente, con 4119 pacientes, excluyendo enfermedades CV y hepáticas basales, con un seguimiento promedio de 7.6 años, se buscaron mortalidad por todas las causas y eventos cardiovasculares no fatales (IAM, angina, revascularización coronaria) reportando la EHGNA como un factor de riesgo asociado de forma independiente para el desenlace compuesto (HR: 1.43, 95% CI: 1.00 to 2.03, p = 0.04).³⁷

El manejo de la dislipidemia juega un papel importante en los pacientes con EHGNA. El tratamiento de primera línea es con estatinas, dentro de las cuales, la atorvastatina es la más estudiada. Actualmente es la única estatina que ha demostrado reducir la morbilidad cardiovascular en pacientes con EHGNA. De igual forma. La tasa de efectos adversos asociados a este tratamiento en pacientes con EHGNA es rara, y dicha condición no aumenta el riesgo de hepatotoxicidad comparado con pacientes sanos.⁸⁰ Nuestro estudio reportó que el tratamiento con hipolipemiantes en el seguimiento fue mayor en los pacientes con EHGNA (28 [26.4%] vs 6 [11.5%]; p=0.039), lo cual puede influir directamente en la ausencia de desenlaces cardiovasculares asociados a aterosclerosis y dislipidemia.

Es importante señalar que en nuestro estudio no se logró demostrar una asociación entre EHGNA y mayor riesgo de desenlaces cardiovasculares. Esto puede ser atribuido a que en nuestro estudio la muestra es pequeña comparado con otros estudios en la literatura; se compararon 52 pacientes sin hígado graso contra 102 pacientes con EHGNA, lo que representa una relación 1:2. Al ser este un análisis preliminar, se espera que con la adición de más controles en el futuro estos datos

puedan cambiar y arrojar resultados diferentes en un segundo análisis. Otro dato importante que hay que señalar es que idealmente se necesitaría un tiempo de seguimiento documentado mayor a 10 años, en nuestro estudio la media de seguimiento fue 4.7 años.

Nuestro estudio reporta que la EHGNA es un factor de riesgo independiente para presentar incidencia de desenlaces metabólicos mediante una variable compuesta por HAS, DM2 y prediabetes.

En un estudio realizado en China por Xiuhua et al. se examinó una cohorte de 41650 pacientes con EHGNA diagnosticada por USG abdominal, encontrando un riesgo aumentado de incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (HR= 2.66 95% CI: 2.17-3.25; P<0.001) y glucosa alterada de ayuno (HR-ajustado= 1.36 95% CI: 1.16-1.59; P<0.001), respectivamente. Este hallazgo correlaciona con nuestro estudio donde la prevalencia de DM2 al seguimiento fue de 18.9% en el grupo con EHGNA vs 1.9% en el grupo control. Esto puede ser explicado por la relación importante que tiene el hígado graso y la regulación de la insulina, provocando resistencia a la insulina y posteriormente diabetes.⁸¹ En la literatura se ha descrito una incidencia de resistencia a la insulina de 66-83% en pacientes con EHGNA.⁸³

Es importante señalar que en el estudio de Xiuhua et al.⁸¹ se encontró también que los pacientes con ALT elevada ajustada a EHGNA y otras covariables, presentaban mayor riesgo de diabetes (HR=1.12, 95% CI: 1.02-1.22 p<0.05).

Está descrito en la literatura la asociación de ALT y DM2, sin embargo, en esos estudios no se contaba con evidencia de EHGNA documentada por USG en esos pacientes. El daño hepatocelular asociado a la inflamación por EHGNA induce resistencia hepática y sistémica a la insulina, con una posterior hiperinsulinemia y disfunción endócrina pancreática. Esto correlaciona con los encontrado en nuestro estudio, donde el grupo con EHGNA tuvo niveles de ALT marcadamente mayores respecto a los controles ([32 (25-45.75)] vs [21.5 (18.25-24.75)] IQR 25-75 p=<0.001), y a su vez, una mayor prevalencia de diabetes en el seguimiento (20 [18.9%] vs 1 [1.9%]; p=0.002).

En otro estudio retrospectivo de 29,836 pacientes koreanos sometidos a check-up se comparo el riesgo de desarrollar diabetes asociado a EHGNA en pacientes obesos pero metabólicamente sanos, encontrando menor riesgo ajustado en el grupo control sin alteraciones metabólicas [HR=0.13 (0.06, 0.33) IC 95% p<0.05].⁸² Es importante mencionar que los criterios para población koreana definen obesidad desde un IMC >25.0 Kg/m², mientras que en población mexicana se considera a partir de 30.0 Kg/m². La definición para obesidad metabólicamente sana (MHO) para este estudio excluye la presencia de: niveles bajos de HDL, HAS, DM2, hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia. En nuestro estudio el grupo de pacientes con EHGNA presentó mayor IMC mayor [(29.38 ± 2.78 vs 23.67 ± 3.13) IC 95% p=0.03], así como mayor prevalencia de DM2 diabetes mellitus tipo 2 previamente ya comentada. Este hallazgo refuerza la relación importante entre hígado graso, obesidad y desenlaces metabólicos, razón por la cual una dieta balanceada y ejercicio cardiovascular constante son parte fundamental del manejo de la EHGNA.

Fortalezas

Hasta nuestro entendimiento y previa revisión de la literatura, este es el primer estudio realizado en población mexicana donde se busca demostrar un asociación de mayor riesgo cardiovascular y la presencia de EHGNA como factor independiente, basándose en desenlaces cardiovasculares documentados mediante check-up y hospitalizaciones.

Debilidades

La primera debilidad en nuestro estudio es que el análisis se realiza de forma retrospectiva sobre datos obtenidos de pacientes que acuden a check-up o durante hospitalizaciones.

Este es un estudio que aún continúa reclutando pacientes, por lo que se espera que en el futuro se alcance la muestra calculada. Con los datos actuales se hizo un

análisis preliminar, por lo que los resultados podrían modificarse conforme se añadan más pacientes. Es complicado por la idiosincrasia de nuestra población que los pacientes se apeguen a un esquema de consultas de seguimiento. De igual forma es infrecuente que aquellos pacientes que se hospitalizan por otras causas no relacionadas a EHGNA cuenten con laboratorios completos para el seguimiento. La proporción de la población estudiada es de 2:1 a favor de los casos sobre los controles. Una distribución de al menos una relación 1:1 permitiría datos más precisos, ya que al tener una población predominantemente con EHGNA, puede constituir un sesgo importante para la incidencia de desenlaces metabólicos.

El seguimiento de los pacientes tuvo una mediana menor a 5 años, idealmente se necesitan al menos 10 años de seguimiento para poder valorar el riesgo cardiovascular. Los scores predictivos que se utilizan actualmente arrojan cálculos a 10 y 30 años, por lo que probablemente los datos de nuestro estudio tendrán mayor validez cuando se complete ese periodo de seguimiento.

Uno de nuestros desenlaces secundarios fue ver si la EHGNA se asociaba a mayor incidencia de desenlaces metabólicos. En nuestro estudio se presenta como un desenlace compuesto por DM2, HAS y dislipidemia. La muestra pequeña limita la posibilidad de analizar cada una de estas variables por separado, lo que podría constituir información más precisa y permitir un tratamiento y seguimiento más dirigido.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio demuestra que no existe un riesgo cardiovascular asociado de forma independiente a la presencia de enfermedad por hígado graso no alcohólica. Por el contrario, si se demostró que presentar EHGNA confiere 2.6 veces más riesgo de presentar desenlaces metabólicos. El desenlace metabólico que mostró mayor asociación con EHGNA fue la DM2.

Estos resultados pueden modificarse una vez que se analice la muestra completa calculada para el estudio. Estos hallazgos deberán ser confirmados posteriormente por estudios prospectivos aleatorizados no controlados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. European Association for the Study of the Liver (EASL) Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2016 Jun;64(6):1388-1402.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *The American Journal of Gastroenterology*. 2012 May;107(6):811-826
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2017 Sep;
4. De Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 Informe Final de Resultados. Disponible desde:http://oment.uanl.mx/wpcontent/uploads/2016/12/ensanut_mc_2016-310oct.pdf
5. López-Velázquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia NC, Arrese M, Uribe M, et al. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Annals of hepatology*. 2014;13(2):166-178.
6. Lizardi-Cervera J, Laparra DIBI, Chávez-Tapia NC, Ostos MRE, Esquivel MUU. [Prevalence of NAFLD and metabolic syndrome in asymptomatic subjects]. *Revista de gastroenterología de México*. 2006;71(4):453-459.
7. Ma J, Hwang SJ, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Chung RT, et al. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *Journal of Hepatology*. 2017 Feb;66(2):390-397.
8. Grander C, Grabherr F, Moschen AR, Tilg H. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Cause or Effect of Metabolic Syndrome. *Visceral Medicine*. 2016;32(5):329-334.
9. Francque SM, van der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *Journal of Hepatology*. 2016 Aug;65(2):425-443.
10. Musso G, Gambino R, Bo S, Uberti B, Biroli G, Pagano G, et al. Should Nonalcoholic Fatty Liver Disease Be Included in the Definition of Metabolic Syndrome? *Diabetes Care*. 2008 Mar;31(3):562-568.
11. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016, Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Jan;39(Supplement 1):S13-S22. American Diabetes Association

12. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May;285(19):2486-2497.
13. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT, Narva AS, Ortiz E. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-520.
14. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):389-397.e10.
15. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. *Circulation*. 2008 Feb;117(6):743-753.
16. Bedogni, G., Bellentani, S., Miglioli, L., Masutti, F., Passalacqua, M., Castiglione, A., & Tiribelli, C. (2006). The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology*, 6 (1), 33+.
17. Angulo, P., Hui, J. M., Marchesini, G., Bugianesi, E., George, J., Farrell, G. C., Enders, F., Saksena, S., Burt, A. D., Bida, J. P., Lindor, K., Sanderson, S. O., Lenzi, M., Adams, L. A., Kench, J., Therneau, T. M., & Day, C. P. (2007). The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 45 (4), 846-854.
18. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of Medicine*. 2011 Dec;43(8):617-649.
19. Khanji MY, Bicalho VVS, van Waardhuizen CN, Ferket BS, Petersen SE, Hunink MGM. Cardiovascular Risk Assessment. *Annals of Internal Medicine*. 2016 Sep;165(10):713+.
20. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Jul;63(25):2935-2959.
21. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, Woodward M, Ahmadvand A, Aguilar-Salinas CA, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (GloboRisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015 May;3(5):339-355.

22. Greenland S, Schwartzbaum JA, Finkle WD. Problems due to small samples and sparse data in conditional logistic regression analysis. *American journal of epidemiology*. 2000 Mar;151(5):531-539.
23. Jellinger, P. S., Handelsman, Y., Rosenblit, P. D., Bloomgarden, Z. T., Fonseca, V. A., Garber, A. J., Grunberger, G., Guerin, C. K., Bell, D. S. H., Mechanick, J. I., Pessah-Pollack, R., Wyne, K., Smith, D., Brinton, E. A., Fazio, S., Davidson, M., Zangeneh, F., & Bush, M. A. (2017). American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease - executive summary. *Endocrine Practice*, 23 (4), 479-497.
24. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz NB, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation*. 2013 Jan;129(25 suppl 2):01.cir.0000437738.63853.7a-S45.
25. Ueda, P., Woodward, M., Lu, Y., Hajifathalian, K., Al-Wotayan, R., Aguilar-Salinas, C. A., Ahmadvand, A., Azizi, F., Bentham, J., Cifkova, R., Di Cesare, M., Eriksen, L., Farzadfar, F., Ferguson, T. S., Ikeda, N., Khalili, D., Khang, Y.-H., Lanska, V., León-Muñoz, L., Magliano, D. J., Margozzini, P., Msyamboza, K. P., Mutungi, G., Oh, K., Oum, S., Rodríguez-Artalejo, F., Rojas-Martinez, R., Valdivia, G., Wilks, R., Shaw, J. E., Stevens, G. A., Tolstrup, J. S., Zhou, B., Salomon, J. A., Ezzati, M., & Danaei, G. (2017). Laboratory-based and office-based risk scores and charts to predict 10-year risk of cardiovascular disease in 182 countries: a pooled analysis of prospective cohorts and health surveys. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5 (3), 196-213.
26. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan ®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand? *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(32):7236+
27. Chen Y, Xu M, Wang T, Sun J, Sun W, Xu B, et al. Advanced fibro-sis associates with atherosclerosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 2015;241:145---50.15.
28. Ghouri N, Preiss D, Sattar N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: A narrative review and clinical perspective of prospective data. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):1156-1161.
29. Calori G, Lattuada G, Ragogna F, Garancini MPP, Crosignani P, Villa M, et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011 Jul;54(1):145-152.
30. Zhang T, Zhang C, Zhang Y, Tang F, Li H, Zhang Q, Lin H, Wu S, Liu Y, Xue F. Metabolic syndrome and its components as predictors of nonalcoholic fatty liver disease in a northern urban Han Chinese population: a prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2015; 240: 144-148
31. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the

- INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–52.
32. Feitosa MF, Reiner AP, Wojczynski MK, Graff M, North KE, Carr JJ, et al. Sex-influenced association of nonalcoholic fatty liver disease with coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2013 Apr;227(2):420-424
 33. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Association With Cardiovascular Disease Among Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2007 May;30(5):1212-1218.
 34. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World journal of gastroenterology*. 2007 Mar;13(10):1579-158
 35. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Lippi G, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Independently Associated With an Increased Incidence of Cardiovascular Events in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2007 Aug;30(8):2119-2121.
 36. Haring R, 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 Nov;50(5):1403-1411.
 37. Zeb I, Li D, Budoff MJ, Katz R, Lloyd-Jones D, Agatston A, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Incident Cardiac Events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 Apr;67(16):1965-1966
 38. Wong VW, Wong GL, Yeung JC, Fung CY, Chan JK, Chang ZH, et al. Long-term clinical outcomes after fatty liver screening in patients undergoing coronary angiogram: A prospective cohort study. *Hepatology*. 2016 Mar;63(3):754-763.
 39. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2016 Sep;65(3):589-600.
 40. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2016 Sep;6:33386
 41. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *The Lancet*. 2010 Dec;376(9756):1916-1922.
 42. Motamed N, Rabiee B, Poustchi H, Dehestani B, Hemasi GR, Khonsari MR, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2017 Feb;41(1):31-38.
 43. Yong-ho Lee, Kwang Joon Kim, Eun Seok Kang, et al. Association of non-alcoholic steatohepatitis with subclinical myocardial dysfunction in non-cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2017 Nov 24. pii: S0168-8278(17)32448-0.

44. Alessandro Mantovani, Christopher D. Byrne, Enzo Bonora and Giovanni Targher. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes Care* 2018;41:372–382
45. Ono M, Ochi T, Munekage K, Ogasawara M, Hirose A, Nozaki Y, et al. Angiotensinogen gene haplotype is associated with the prevalence of Japanese non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2011;41:1223–1229.
46. Yoo HJ, Choi KM. Hepatokines as a link between obesity and cardiovascular diseases. *Diabetes Metab J* 2015;39:10–15.
47. Takeuchi M, Takino J, Sakasai-Sakai A, Takata T, Ueda T, Tsutsumi M, et al. Involvement of the TAGE-RAGE system in non-alcoholic steatohepatitis: Novel treatment strategies. *World J Hepatol* 2014;6:880–893.
48. Sorrentino P, Terracciano L, D'Angelo S, Ferbo U, Bracigliano A, Vecchione R. Predicting fibrosis worsening in obese patients with NASH through parenchymal fibronectin, HOMA-IR, and hypertension. *Am J Gastroenterol* 2010;105:336–344.
49. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs. nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643–654, [e641–e649; quiz e639–640].
50. Stranges S, Trevisan M, Dorn JM, Dmochowski J, Donahue RP. Body fat distribution, liver enzymes, and risk of hypertension: evidence from the Western New York Study. *Hypertension* 2005;46:1186–1193.
51. Lau K, Lorbeer R, Haring R, Schmidt CO, Wallaschofski H, Nauck M, et al. The association between fatty liver disease and blood pressure in a population-based prospective longitudinal study. *J Hypertens* 2010;28:1829–1835.
52. Li N, Zhang GW, Zhang JR, Jin D, Li Y, Liu T, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with progression of arterial stiffness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25:218–223.
53. Non-alcoholic Fatty Liver Disease Study G, Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis* 2015;47:997–1006.
54. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148–1155.
55. Doycheva I, Cui J, Nguyen P, Costa EA, Hooker J, Hofflich H, et al. Noninvasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:83–95.
56. Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut* 2016;65:1359–1368.
57. Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, Saugo M, Targher G, Bonora E. Mortality from chronic liver diseases in diabetes. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1020–1025.

58. Wild SH, Morling JR, McAllister DA, Kerssens J, Fischbacher C, Parkes J, et al. Type 2 diabetes and risk of hospital admission or death for chronic liver diseases. *J Hepatol* 2016;64:1358–1364.
59. Porepa L, Ray JG, Sanchez-Romeu P, Booth GL. Newly diagnosed diabetes mellitus as a risk factor for serious liver disease. *CMAJ* 2010;182:E526–E531.
60. Ma J, Hwang SJ, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Chung RT, et al. Bidirectional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol* 2017;66:390–397.
61. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:936–944.
62. Chang Y, Jung HS, Yun KE, Cho J, Cho YK, Ryu S. Cohort study of nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD fibrosis score, and the risk of incident diabetes in a Korean population. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1861–1868.
63. Bjorkstrom K, Stal P, Hultcrantz R, Hagstrom H. Histologic scores for fat and fibrosis associate with development of type 2 diabetes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1461–1468.
64. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3637–3643.
65. Jaipersad AS, Lip GY, Silverman S, Shantsila E. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1–11.
66. Coulon S, Legry V, Heindryckx F, Van Steenkiste C, Casteleyn C, Olievier K, et al. Role of vascular endothelial growth factor in the pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis in two rodent models. *Hepatology* 2013;57:1793–1805.
67. Lefere S, Van de Velde F, Devisscher L, Bekaert M, Raevens S, Verhelst X, et al. Serum vascular cell adhesion molecule-1 predicts significant liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Obes* 2017;41:1207–1213.
68. Naito C, Hashimoto M, Watanabe K, Shirai R, Takahashi Y, Kojima M, et al. Facilitatory effects of fetuin-A on atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2016;246:344–351.
69. Sato M, Kamada Y, Takeda Y, Kida S, Ohara Y, Fujii H, et al. Fetuin-A negatively correlates with liver and vascular fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease subjects. *Liver Int* 2015;35:925–935.
70. Eleftheriadou I, Grigoropoulou P, Kokkinos A, Mourouzis I, Perrea D, Katsilambros N, et al. Association of plasma fetuin-a levels with peripheral arterial disease and lower extremity arterial calcification in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2017;31:599–604.
71. Green CL, Mitchell SE, Derous D, Wang Y, Chen L, Han JJ, et al. The effects of graded levels of calorie restriction: IX. Global metabolomic screen reveals modulation of carnitines, sphingolipids and bile acids in the liver of C57BL/6 mice. *Aging Cell* 2017;16:529–540.

72. Park JY, Lee SH, Shin MJ, Hwang GS. Alteration in metabolic signature and lipid metabolism in patients with angina pectoris and myocardial infarction. *PLoS One* 2015;10:e0135228.
73. Dunn W, Xu R, Wingard DL, Rogers C, Angulo P, Younossi ZM, et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2263–2271.
74. Zeb I, Li D, Budoff MJ, Katz R, Lloyd-Jones D, Agatston A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and incident cardiac events: the multiethnic study of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1965–1966.
75. Sinn DH, Kang D, Chang Y, Ryu S, Gu S, Kim H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. *Gut* 2017;66:323–329.
76. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A metaanalysis. *J Hepatol* 2016;65:589–600.
77. Boyle M, Masson S, Anstee QM. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: Cofactors for progressive fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018 Feb;68(2):251-267
78. Pickhardt PJ, Hahn L, Muñoz del Rio A, Park SH, Reeder SB, Said A. Natural history of hepatic steatosis: observed outcomes for subsequent liver and cardiovascular complications. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202: 752-758 [PMID: 24660702 DOI: 10.2214/ AJR.13.11367]
79. Kim D, 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: 1357-1365 [PMID: 23175136 DOI: 10.1002/hep.26156]
80. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet*. 2010; 376(9756):1916–1922.
81. Xiuhua S, Jianfang C, Jingsheng G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of diabetes: a prospective study in China. *Endocr Pract*. 2018 Jul 5. doi: 10.4158/EP-2018-0098. [Epub ahead of print]
82. Sung KC, Lee MY, Byrne CD, et al. Obesity and incidence of diabetes: Effect of absence of metabolic syndrome, insulin resistance, inflammation and fatty liver. *Atherosclerosis*. 2018 May 24;275:50-57
83. Smith BW, Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. *Nature reviews Endocrinology*. 2011;7:456-65.
84. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for diseasespecific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61: 1547-1554