



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE GRASA INTRAHEPÁTICA EN
INDIVIDUOS CON Y SIN EL HAPLOTIPO DE RIESGO EN *SLC16A11***

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:
CÉSAR ERNESTO LAM CHUNG

TUTORA PRINCIPAL
DRA PALOMA ALMEDA VALDÉS
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
DRA TERESA TUSIÉ LUNA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
DR NAHUM SÁNCHEZ MÉNDEZ
FUNDACIÓN CLÍNICA MEDICA SUR
DR CARLOS AGUILAR SALINAS
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

Septiembre 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Índice

Resumen	6
1. Fundamento teórico	7
1.1 Hígado graso no alcohólico y factores genéticos	7
1.2 Transportadores de ácidos monocarboxílicos	8
1.3 SLC16A11 y sus efectos en el metabolismo de lípidos a nivel hepático.....	8
1.4 Evaluación de la NAFLD mediante la elastografía transitoria (Fibroscan®)	9
1.5 Diagnóstico no invasivo serológico de NASH y fibrosis hepática	10
1.6 Biomarcadores de NASH.....	10
1.6.1 Biomarcadores de apoptosis de los hepatocitos	10
1.6.2 Biomarcadores del estrés oxidativo e inflamación.....	10
1.7 Índices de NAFLD y de fibrosis en NASH	11
1.7.1 El panel de fibrosis hepática europeo	11
1.7.2 Puntuación de fibrosis en.....	11
1.7.3 Índice K.....	11
1.7.4 Índice Angulo	11
1.7.5 Índice BAAT.....	11
1.7.6 Índice BARD	11
1.7.7 Índice FIB-4.	11
1.7.8 Índice HAIR	12
1.7.9 Índice del hígado graso.....	12
1.7.10 Acumulación de producto lipídico.....	12
1.8 Índices de fibrosis en enfermedades hepáticas.....	12
1.8.1 Índice AST/ALT.....	12
1.8.2 Índice Fibrotest	12
1.8.3 Índice AST/plaquetas.....	12
1.8.4 Índice de Sydney	12
2. Planteamiento del problema.....	15
3. Justificación	15
4. Pregunta de investigación.....	15
5. Hipótesis	16
6. Objetivos.....	16
6.1 Objetivo general	16

1.2	Objetivos específicos	16
7.	Metodología	16
7.1	Diseño general.....	16
7.2	Centro de investigación	16
7.3	Población de estudio.....	16
7.4	Criterios de inclusión.....	16
7.5	Criterios de exclusión.....	17
7.6	Descripción de los procedimientos realizados.....	17
7.6.1	Visita 1.....	17
7.6.2	Visita 2.....	17
7.7	Personal que realizó los procedimientos.....	17
8.	Definición de las variables operacionales.....	18
9.	Análisis estadístico	19
9.1	Asociación con esteatosis hepática	19
10.	Aspectos éticos	19
11.	Financiamiento.....	20
12.	Resultados	20
12.1	Descripción de la población	20
12.2	Efecto de la variante del haplotipo de riesgo en <i>SLC16A11</i> en el riesgo de esteatosis hepática.....	24
12.3	Marcadores serológicos de esteatosis hepática	25
13	Discusión.....	29
14	Conclusión	31
15	Cronograma de actividades.....	32
16	Referencias bibliográficas	33
17	Anexo.....	41

Tablas

- Tabla 1.** Características demográficas, antropométricas y bioquímicas de los participantes incluidos antes y después del pareamiento según el estado de portadores para el haplotipo de riesgo en *SLC16A11*
- Tabla 2.** Parámetros antropométricos y bioquímicos de los participantes según la ausencia y cualquier grado de esteatosis por Fibroscan® (S0 vs S1-S3) entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11* (n = 730)
- Tabla 3.** Grado de fibrosis en kPa y esteatosis en decibeles entre los individuos portadores y no portadores (n = 730)
- Tabla 4.** Parámetros antropométricos, bioquímicos, grado de esteatosis en decibeles y grado de fibrosis en kPa de los participantes según el Índice de Esteatosis Hepática entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11* (n = 730)
- Tabla 5.** Parámetros antropométricos, bioquímicos, grado de esteatosis en decibeles y grado de fibrosis en kPa de los participantes según el Índice de Hígado Graso entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11* (n = 730)

Anexos

- Tabla 1.** Parámetros antropométricos y bioquímicos de los participantes según el grado de esteatosis por Fibroscan® (S0, S1, S2, S3) entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11* (n = 730)
- Tabla 2.** Parámetros antropométricos y bioquímicos de los participantes con ALT o AST > 40 U/L entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11* (n = 122)
- Tabla 3.** Parámetros antropométricos y bioquímicos de los participantes con ALT o AST >40 U/L según la presencia o no de esteatosis (S0 vs S1-S3) entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* (n = 122)
- Tabla 4.** Parámetros antropométricos, bioquímicos y grado de esteatosis en decibeles de los participantes con ALT >40 U/L y ALT <40 entre los

portadores y no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* (n = 730)

Tabla 5. Parámetros antropométricos, bioquímicos y grado de esteatosis en decibeles de los participantes con AST >40 U/L y AST <40 entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* (n = 730)

Tabla 6. Parámetros antropométricos, bioquímicos, grado de esteatosis en decibeles y grado de fibrosis en kPa de los participantes según el Índice de esteatosis hepática (n = 730)

Tabla 7. Parámetros antropométricos, bioquímicos, grado de esteatosis en decibeles y grado de fibrosis en kPa de los participantes según el Índice de Hígado Graso (n = 498)

Resumen

Recientemente se ha demostrado que los individuos portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* presentan menor acción insulínica. Está bien establecido que la resistencia a la insulina juega un papel crucial en la esteatosis hepática no alcohólica. El presente estudio tiene como objetivo conocer el grado de esteatosis hepática no alcohólica y fibrosis hepática en los individuos portadores y no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11*. **Objetivo:** Comparar el contenido de grasa intrahepática entre los individuos portadores y no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11*. **Metodología:** Estudio transversal y comparativo individuos mexicanos mayores de 18 años que cumplieron con los criterios de inclusión donde en una visita se obtuvieron datos demográficos, antropométricos, muestras bioquímicas y genotipificación. En una segunda visita se realizó elastografía transitoria para valorar el grado de esteatosis y fibrosis hepática. **Resultados:** Se incluyeron 982 sujetos de los cuales 609 (62.0%) eran mujeres, con una mediana de edad de 44.1 (29.8-54.3) años. El índice de masa corporal promedio fue 27.7 ± 5.1 kg/m². Entre estos individuos, 378 (57.3%) tenían sobrepeso y 282 (42.7%) obesidad. La concentración de insulina y ALT fue mayor en los portadores de haplotipo de riesgo, mientras que el colesterol total y el colesterol LDL fueron mayores en los no portadores. El colesterol HDL fue mayor en las mujeres no portadoras. Se incluyeron 760 sujetos tras el pareamiento por puntaje de propensión. Los parámetros antropométricos y bioquímicos tras el pareamiento no difirieron entre los portadores de haplotipo de riesgo y los no portadores, excepto en el c-LDL y la concentración de apo B, que fueron más altos en los portadores del haplotipo de riesgo. La distribución de diferentes grados de esteatosis en los participantes después del pareamiento por puntaje de propensión fue: S0= 312 (43.3%) S1 = 95 (13.2%), S2 = 68 (9.4%) y S3 = 245 (34.0%). En el modelo ajustado por edad, sexo, IMC y HbA1c, el riesgo de esteatosis fue de 2.48 (2.60-180) en los individuos portadores en comparación a los individuos no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11*. **Conclusión.** Los individuos portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* tienen mayor riesgo de esteatosis hepática y de alteraciones bioquímicas que indican resistencia a la insulina en comparación a los no portadores.

1. Fundamento teórico

1.1 Hígado graso no alcohólico y factores genéticos

La NAFLD (NAFLD, *nonalcoholic fatty liver*, por sus siglas en inglés) es una de las principales hepatopatías en el occidente (1). Los principales factores de riesgo para su desarrollo incluyen obesidad central, diabetes tipo 2 (T2D, *type 2 diabetes*, por sus siglas en inglés), dislipidemia y síndrome metabólico (2). Su definición consiste en la presencia de un depósito de grasa en >5% de los hepatocitos (3), con o sin inflamación y fibrosis. Además, no debe existir una causa secundaria de esteatosis hepática (por ejemplo, consumo excesivo de alcohol). La NAFLD abarca un espectro de alteraciones (4) que van desde hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica (NASH, *nonalcoholic steatohepatitis*, por sus siglas en inglés) hasta llegar a cirrosis con riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular. En la NAFLD, la esteatosis hepática está presente sin evidencia de inflamación significativa, mientras que en la NASH, la esteatosis está asociada a inflamación que puede ser histológicamente indistinguible de la esteatohepatitis alcohólica (1, 5).

La disfunción del tejido adiposo es uno de los principales causantes del desarrollo de trastornos metabólicos que incluyen la NAFLD y resistencia a la insulina (IR, *insulin resistance*, por sus siglas en inglés). En presencia de obesidad, el exceso de ácidos grasos libres (FFAs, *free fatty acids*, por sus siglas en inglés) a nivel hepático incrementa la síntesis de lípidos, la gluconeogénesis y contribuye al desarrollo de un estado inflamatorio (6-8).

Sin embargo, la NAFLD es una enfermedad compleja y multifactorial donde la mitad de la variabilidad del contenido hepático de grasa puede explicarse por factores genéticos, que también pueden influir en el riesgo de enfermedades metabólicas y de fibrosis hepática (9). Estudios realizados en gemelos de diferentes poblaciones demostraron que las enzimas hepáticas que podrían reflejar el contenido hepático de grasa en individuos no alcohólicos y sin hepatitis viral presentaban desde 35% hasta 61% de heredabilidad (10, 11). Además, se ha demostrado que los pacientes con familiares de primer grado con NAFLD presentan un riesgo más elevado de presentar esta enfermedad en comparación con la población general (12, 13).

Estudios epidemiológicos han demostrado gran variabilidad en individuos de diferentes etnias en cuanto a la susceptibilidad para la NAFLD y NASH (14, 15). Los individuos descendientes de la población hispana en los Estados Unidos presentan mayor riesgo en comparación con los individuos de ascendencia europea. La variabilidad del riesgo entre las etnias se debe a factores genéticos conocidos, que incluyen la variación en el gen *PNPLA3* (*Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3*, por sus siglas en inglés). Numerosos estudios han demostrado la asociación del polimorfismo en *PNPLA3* y NAFLD en la población mexicana con una frecuencia del alelo de riesgo hasta del 59% (16-20). Este polimorfismo es el resultado de la sustitución de la isoleucina por la metionina en la posición 148 (I148M) (21). La *PNPLA3* tiene actividad de esterasa de triglicéridos y de retinil palmitato. El polimorfismo conduce a la pérdida de función de esta enzima que resulta en alteración en el catabolismo de lípidos, remodelado de gotas lipídicas y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) (22-24). Lo anterior contribuye a la acumulación de triglicéridos en las células hepáticas.

Otras de las variantes genéticas que impactan el riesgo de NAFLD incluyen el gen *TM6SF2* (*Transmembrane 6 superfamily member 2*) tales como la sustitución de ácido glutámico por lisina en la posición 167 (E167K). Lo anterior resulta en la pérdida de la función del gen ocasionado incremento del contenido de triglicéridos y menores concentraciones de lipoproteínas circulantes. De manera interesante, los portadores de esta mutación presentan mayor riesgo de enfermedad hepática pero menor riesgo de eventos cardiovasculares (25-27).

1.2 Transportadores de ácidos monocarboxílicos

Los ácidos monocarboxílicos incluyen al piruvato, lactato y cuerpos cetónicos. Tienen un papel fundamental en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y aminoácidos y deben ser transportados a través de la membrana plasmática (28, 29). Lo anterior está mediado por los transportadores de monocarboxilados asociados a protones (MCTs, *monocarboxylate transporters*, por sus siglas en inglés) que pertenecen a una familia de transportadores de proteínas también conocida como SLC16. La nomenclatura de MCT y SLC16 es confusa debido a que los MCT fueron nominados en orden de su caracterización a nivel funcional mientras que los números SLC16 fueron asignados a medida que las secuencias de ADN estuvieron disponibles (29). Todos los miembros de la familia presentan 12 hélices transmembranales con los terminales C- y N- intracelulares junto con un bucle citosólico entre las hélices transmembranales 6 y 7 (30, 31).

Hasta la fecha cuatro miembros de la familia de estos transportadores han sido demostrados y bien caracterizados en humanos que codifican proteínas que transportan monocarboxilados e incluyen al SLC16A1 (MCT1), SLC16A3 (MCT4), SLC16A7 (MCT2) y SLC16A8 (MCT3). Otros miembros de la familia SLC16 que han sido caracterizados incluyen al SLC16A2 que codifica para la MCT8 que es un transportador de alta afinidad de hormonas tiroideas y SLC16A10 que codifica para la TAT1 y MCT10 que es un transportador de aminoácidos aromáticos (32). El SLC16A5 codifica para el MCT6 que facilita el transporte de bumetamida ligado a protones pero su substrato natural aún se desconoce (32). A pesar de similitudes estructurales, los miembros de la familia SLC16 transportan diferentes substratos mediante dos mecanismos diferentes (33). La primera clase de miembros (categoría 1) transporta ácidos monocarboxílicos simples tales como el lactato, piruvato y cuerpos cetónicos, mediante un mecanismo acoplado a protones. Esta clase presenta cuatro miembros conocidos que incluyen SLC16A1, SLC16A3, SLC16A7 y SLC16A8. Estos transportadores interactúan con la basigina (BSG) y embigina (EMB) que son dos chaperonas críticas para la localización de los transportadores en la membrana plasmática (33). El segundo mecanismo no está acoplado a protones.

1.3 SLC16A11 y sus efectos en el metabolismo de lípidos a nivel hepático.

El metabolismo de los lípidos ocurre principalmente en el retículo endoplásmico (ER, *endoplasmic reticulum*, por sus siglas en inglés) a nivel hepático, donde residen varias enzimas involucradas (34). El control de los niveles de colesterol celular ocurre en el ER mediante vías que detectan los niveles de colesterol o derivados dentro de la membrana del ER y transmiten señales de síntesis y eliminación del colesterol.

El transportador codificado por *SLC16A11* cataliza el transporte de piruvato a través de la membrana plasmática (35). Williams et al., encontró que la expresión de SLC16A11 está co-localizada en el ER con la proteína calnexina (36). Asimismo, la sobreexpresión de la

SLC16A11 resulta en el incremento de niveles de triacilglicerol, leve incremento de niveles de intracelulares de diacilglicerol y disminución de la lisofosfatidilcolina, ésteres de colesterol y esfingomielina. Además, su expresión se encontró en el hígado, glándulas salivales y tiroides (36).

1.4 Evaluación de la NAFLD mediante la elastografía transitoria (Fibroscan®)

En la mayoría de los pacientes se sospecha NAFLD debido al hallazgo casual de anomalías de las pruebas de funcionamiento hepático que incluyen incremento de las transaminasas generalmente no más de 2 a 3 veces el valor normal, con un cociente ALT/AST superior a 1 y/o elevación de la GGT o fosfatasa alcalina (37) en ausencia de causas identificables de hígado graso (alcohol, virus, medicamentos o autoinmunidad). El diagnóstico de certeza de la NAFLD es mediante la realización de la biopsia hepática y al mismo tiempo la biopsia permite establecer la gravedad. Sin embargo, lo anterior presenta limitaciones ya que la muestra hepática obtenida representa una de 50,000 partes del hígado y la distribución de la lesión puede ser heterogénea (38), además por lo invasivo y las diferencias inter-observador (39). En la práctica clínica, la ultrasonografía (US) es una herramienta comúnmente utilizada para diagnosticar hígado graso. Sin embargo, algunas de sus limitaciones incluyen la dependencia en el operador, pobre reproducibilidad para cuantificar el contenido de grasa y baja sensibilidad para detectar esteatosis leve (40, 41).

Uno de los avances más significativos para el diagnóstico de NAFLD es la elastometría o elastografía de transición unidimensional (Fibroscan®) descrita por primera vez en el 2013 (42). El Fibroscan® consiste en un transductor de ultrasonido (5 MHz de frecuencia) que se acopla sobre el eje de un vibrador. El transductor se coloca sobre la piel a nivel del espacio intercostal (típicamente entre el 9no al 11vo) que coincide con el lóbulo derecho hepático. Con la visualización de una imagen ecográfica en modo tiempo-movimiento se selecciona el área que se desea estudiar, la cual debe poseer un espesor determinado y ausencia de estructuras vasculares importantes. Su fundamento es la medición de la rigidez o elasticidad de un tejido mediante la utilización de un pulso mecánico de vibración y una onda de ultrasonido. La vibración genera una onda elástica que se propagará a través de los tejidos y cuya propagación se analiza mediante la adquisición de señales de ultrasonido con las que se genera el mapa de rastreo de dicha onda elástica, de acuerdo a los parámetros de profundidad y tiempo. Con la información anterior, se determina la velocidad en la cual la onda elástica se propaga y está relacionada con la elasticidad tisular hepática: a menor elasticidad del tejido, mayor velocidad de propagación de la onda (43). La elasticidad medida por el Fibroscan® es la de un cilindro del parénquima hepático de aproximadamente 1 cm de diámetro y 2-4 cm de longitud que equivale a un volumen 1000 veces mayor en comparación con la biopsia, con mayor representatividad (43). La profundidad medida comprende entre 25 y 45 mm que es la distancia que evita la interferencia del tejido subcutáneo y la cápsula hepática en la mayoría de los pacientes adultos (42).

El valor obtenido es cuantitativo y proporcional al grado de fibrosis hepática (44). Para cada individuo, se efectúan diez mediciones de la elasticidad y el resultado final es la mediana de todas las mediciones realizadas (43, 45). El Fibroscan® procesa los datos y se genera el valor de la rigidez hepática medido en kilopascales (kPa). Los valores de elasticidad que se pueden detectar van desde 2.5 hasta 75 kPa. En las personas sanas, este valor suele estar alrededor de los 5.5 kPa. Los grados de fibrosis en los individuos con hepatopatía se clasifican en 4

que van desde F0 (sin fibrosis) a F4 (máxima fibrosis o cirrosis). Los valores de kPa de acuerdo con los grados de fibrosis se enumeran a continuación:

- Menos de 7.6 kPa: F0-F1
- De 7.7 a 9.4 kPa: F2
- De 9.5 a 14 kPa: F3
- Más de 14 kPa: F4

La tasa de fallas con el uso de Fibroscan® va desde 2.4% a 9.4% (42, 46, 47). La presencia de ascitis puede dificultar la medición de la elasticidad del hígado debido a que las ondas de baja frecuencia no se transmiten a través del líquido (42, 48). Otra de las causas que obstaculizan la exploración con el Fibroscan® son la obesidad (49) ya que la grasa interfiere con la difusión de las ondas elásticas y de ultrasonido impidiendo la realización del estudio. Los espacios intercostales estrechos también dificultan la exploración con el Fibroscan®.

1.5 Diagnóstico no invasivo serológico de NASH y fibrosis hepática

El estadiaje histológico mediante la biopsia hepática es uno de los principales métodos para diferenciar la esteatosis simple de la NASH y para valorar la severidad de la fibrosis hepática en pacientes con NAFLD (50, 51). Sin embargo, por las dificultades y complicaciones de la biopsia hepática, se han utilizado marcadores subrogados no invasivos para determinar daño hepático (52).

1.6 Biomarcadores de NASH

1.6.1 Biomarcadores de apoptosis de los hepatocitos. El incremento de la apoptosis de los hepatocitos es un mecanismo cardinal que contribuye a la progresión de NASH y al desarrollo de fibrosis (53). La apoptosis ocurre mediante dos vías principales: la vía extrínseca por medio de los receptores de muerte tales como Fas y la vía intrínseca mediada por el daño mitocondrial. Ambas vías conducen a la activación de la caspasa 3 la cual fracciona a diferentes sustratos intracelulares que incluyen la proteína citoqueratina 18 (CK18, *cytokeratin 18*, por sus siglas en inglés) (54, 55). La concentración sérica de fragmentos de CK18 como un marcador no invasivo de NASH ha sido validada en múltiples estudios con una AUROC (área bajo la curva ROC) de 0.82 (IC 95% 0.76-0.88) (3, 56). Sin embargo, el ensayo para la medición de los fragmentos de CK18 no está comercialmente disponible y no existe un punto de corte bien establecido para identificar NASH (57). Recientemente, en una cohorte de pacientes pediátricos con NAFLD confirmado mediante biopsia se demostró que los niveles de fragmentos de CK18 circulante se correlacionaron con la presencia de NASH y con sus características histológicas (58). Además, los niveles de fragmentos de CK18 disminuyeron significativamente con la mejoría histológica hepática en respuesta al tratamiento en dos ensayos clínicos controlado aleatorizados que incluyeron tanto pacientes adultos como pediátricos (59). Lo anterior indica que la concentración de fragmentos de CK18 puede convertirse en un biomarcador atractivo para monitorizar la respuesta de diferentes agentes terapéuticos (60).

1.6.2 Biomarcadores del estrés oxidativo e inflamación. El estrés oxidativo (OS, *oxidative stress*, por sus siglas en inglés) juega un papel importante en la lesión de los hepatocitos y en la progresión de la NASH (61-64), pero las especies moleculares específicas

aún no se han identificado. Numerosas vías de oxidación contribuyen a la peroxidación de los lípidos en la NASH mediadas por procesos enzimáticos y no enzimáticos de radicales libres. Chalsani y cols., midieron la peroxidación lipídica sistémica en pacientes con NASH confirmado con biopsia y controles ajustando por edad, género e índice de masa corporal y demostraron que tanto el c-LDL y las sustancias que reaccionan con el ácido tiobarbitúrico fueron significativamente mayores en el grupo con NASH (65).

Se ha descrito incremento de los niveles de citocinas proinflamatorias tales como TNF-alfa e interleucina 6 en NASH en comparación con NAFLD pero las diferencias no han sido significativas (66, 67). Otras citocinas (interleucina 1-beta, proteínas inflamatorias de macrófagos) y adipocinas (resistina, visfatina, proteína transportadora de retinol tipo 4) han sido estudiados como marcadores potenciales con resultados contradictorios.

1.7 Índices de NAFLD y de fibrosis en NASH

Existe suficiente evidencia de que en pacientes con NAFLD la edad, obesidad y la T2D son los principales predictores de fibrosis (68-70).

1.7.1 El panel de fibrosis hepática europeo (ELF, European Liver Fibrosis Panel, por sus siglas en inglés). Consiste en un algoritmo para obtener el grado de fibrosis que incluye la edad, el ácido hialurónico, propéptido amino terminal del colágeno tipo III y el inhibidor tisular de la metaloproteinasa. Tiene adecuada sensibilidad y especificidad para la detección de fibrosis en estadios 3 y 4 en la NASH (71).

1.7.2 Puntuación de fibrosis en NAFLD (NAFLD Fibrosis Score). Se trata de un índice calculado con una fórmula mediante regresión logística que incluye la edad, glucosa, índice de masa corporal, plaquetas, albúmina y el cociente AST/ALT (72). Un valor <-1.455 se correlaciona con la fibrosis F0-F2 (valor predictivo positivo del 85%) mientras que un valor >0.675 con una fibrosis F3-F4 (valor predictivo negativo del 90%). Los valores intermedios se consideran indeterminados (73).

1.7.3 Índice K. Estima la presencia de esteatosis simple o cambios necroinflamatorios y/o fibróticos en la hepatopatía del paciente con obesidad. Incluye las variables de edad, sexo, peso, ALT y triglicéridos. Puede clasificar adecuadamente al paciente en el 73% de los casos (74).

1.7.4 Índice Angulo. Incluye como factores pronósticos a la edad, el cociente AST/ALT, la obesidad y la T2D (75).

1.7.5 Índice BAAT. Está formado por cuatro factores que incluyen el IMC, edad, ALT y triglicéridos. Un valor de 1 tiene una sensibilidad elevada pero una especificidad muy baja mientras que el valor de 4 presenta una sensibilidad disminuida con especificidad que alcanza al 100%. La dificultad de este índice es la interpretación de los valores que se encuentran entre 2 y 3 (76).

1.7.6 Índice BARD. Incluye el IMC, cociente AST/ALT y T2D. El valor de 3 y 4 representa una probabilidad del 43% de presentar una esteatohepatitis con fibrosis o cirrosis. Por lo anterior, en estos casos se requiere de una biopsia hepática para confirmar o descartar la presencia de hepatopatía avanzada por el bajo valor predictivo (73).

1.7.7 Índice FIB-4. Su propósito inicial fue diagnosticar el grado de fibrosis en los pacientes con virus de hepatitis C. Incluye las plaquetas, ALT, AST y la edad (77).

1.7.8 Índice HAIR. Se evaluaron tres factores pronósticos en pacientes con obesidad mórbida en quienes se realizó cirugía bariátrica que incluyen la hipertensión arterial, ALT y resistencia a la insulina. Este índice tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 85% para diagnosticar NASH (78).

1.7.9 Índice del hígado graso (FLI, *Fatty Liver Index*, por sus siglas en inglés). Incluye las variables de triglicéridos, IMC, GGT y el perímetro abdominal. El valor de FLI menor a 30 excluye y mayor a 60 confirma la presencia de esteatosis hepática. Una de las principales limitaciones es que en su desarrollo el diagnóstico de esteatosis se realizó por ultrasonido hepático (79).

1.7.10 Acumulación de producto lipídico (LAP, *Lipid Accumulation Product*, por sus siglas en inglés). Se aplicó inicialmente en un estudio poblacional para identificar trastornos cardiometabólicos en los Estados Unidos. Está constituido por el perímetro abdominal y los triglicéridos. Se concluyó que este marcador puede ser útil para los médicos generales para seleccionar a qué pacientes se le debería realizar ultrasonido hepático (80, 81).

1.8 Índices de fibrosis en enfermedades hepáticas

1.8.1 Índice AST/ALT (AAR, *AST-to-ALT ratio*, por sus siglas en inglés). Es el modelo predictivo más simple para detectar fibrosis. En los pacientes con NAFLD, el nivel de ALT es típicamente más elevado que el de AST. Sin embargo, un AAR mayor de 1 sugiere la presencia de fibrosis avanzada. El AAR tiene un valor predictivo negativo aceptable para descartar fibrosis avanzada (82).

1.8.2 Índice Fibrotest. Predice el grado de fibrosis mediante marcadores bioquímicos indirectos de fibrosis hepática (α 2-macroglobulina, α 2-globulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, GGT y bilirrubina total) junto con la edad y el sexo. Su utilidad práctica es poca debido al uso de marcadores no rutinarios (83).

1.8.3 Índice AST/plaquetas (APRI, *AST to platelet ratio index*, por sus siglas en inglés) e índice de Forns. El índice APRI incluye AST y plaquetas mientras que el índice de Forns incluye edad, GGT, colesterol, plaquetas y protombina (84, 85). Ambos índices se han comparado con el Fibrotest con resultados satisfactorios y presentan ventajas por su sencilla realización (86).

1.8.4 Índice de Sydney. Se han observado que los pacientes con hepatitis crónica por VHC presentan resistencia a la insulina probablemente debido a la afección de la señalización intracelular (87). Por lo anterior, se desarrolló este índice que incluye la edad, AST, colesterol, consumo de alcohol y la resistencia a la insulina valorada mediante el modelo de evaluación homeostático (HOMA, *homeostatic model assessment*, por sus siglas en inglés) (88).

Tabla 1. Índices de fibrosis en el NASH y en otras enfermedades hepáticas

Nombre del índice	Fórmula	Observaciones
Panel Europeo de fibrosis hepática (<i>OELF, Original European Liver Fibrosis</i>)	$OELF = -6.38 - (\ln(\text{edad}) * 0.14) - [\ln(\text{ácido hialurónico}) * 0.616] -$	AUROC 0.87 para fibrosis avanzada en NASH

Panel, por sus siglas en inglés) (71)	[Ln(propéptido amino-terminal del colágeno tipo III) * 0.586] - [Ln(inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1) * 0.472]	Punto de corte de 0.375 Sensibilidad del 89% y especificidad del 96% PPV 80%, NPV 90%
Puntuación de fibrosis en NAFLD (NAFLD Fibrosis Score) (72)	-1.675 + 0.037 * edad (años) + 0.094 * IMC (kg/m ²) + 1.13 x GAA/DT2 (si = 1, no = 0) + 0.99 * AST/ALT - 0.013 * plaquetas (*10 ⁹ /L) - 0.66 x albumina (g/dl)	AUROC 0.84 para fibrosis avanzada Dos puntos de corte: -1.455 y 0.676 Sensibilidad del 82% y especificidad del 98% PPV 90%, NPV 93%
Índice BAAT (76)	La puntuación es calculada mediante la suma de 4 factores de riesgos: 1. Edad ≥ 50 años 2. IMC ≥ 28 kg/m ² 3. Triglicéridos ≥ 150 mg/dl 4. ALT ≥ 2 veces el límite superior normal	AUROC 0.86 Si completa los cuatros parámetros: Sensibilidad del 14% y especificidad del 100% PPV 100%, NPV 73%
Índice FIB-4 (89)	Edad (años) * AST (IU/L)/plaquetas (10 ⁹ /L) * ALT ^{1/2} (IU/L)	AUROC 0.86 para fibrosis avanzada Punto de corte de 1.3 Sensibilidad del 85% y especificidad del 65% NPV 95%
Índice HAIR (78)	1. Hipertensión 2. Incremento de ALT (>40 UI/L) 3. Resistencia a la insulina (índice >5) a. Índice de resistencia a la insulina 5 {(log insulina) 1 (log glucosa plasmática en ayuna)} 5 1/QUICKI	≥2 parámetros: AUROC 0.90 Sensibilidad del 80% y especificidad del 89%

<p>Índice del hígado graso (<i>FLI, Fatty Liver Index</i>, por sus siglas en inglés) (79)</p>	$\frac{(e^{0.953 * \text{Loge}(\text{triglicéridos}) + 0.139 * \text{BMI} + 0.718 * \text{Loge}(\text{GGT}) + 0.053 * (\text{circunferencia de cintura}) - 15.745}}{(1 + e^{0.953 * \text{Loge}(\text{triglicéridos}) + 0.139 * \text{BMI} + 0.718 * \text{Loge}(\text{GGT}) + 0.053 * (\text{circunferencia de cintura}) - 15.745}}) * 100$	<p>AUROC 0.84</p> <p>2 puntos de corte, <30 para excluir y >60 para confirmar</p> <p>Sensibilidad del 87% y especificidad del 86%</p>
<p>FibroTest (90)</p>	$z = 4.467 \times \log_{10}(\text{alfa2macroglobulina (g/L)} - 1.357 \times \log_{10}[\text{haptoglobina(g/L)}] + [\text{GGT (IU/L)}] + 0.0281 \times [\text{edad (años)}] + 1.737 \times \log_{10}[\text{bilirrubina } (\mu\text{mol/L)}] - 1.184 \times [\text{ApoA1 (g/L)}] + 0.301 \times \text{sexo (femenino = 0, masculino = 1)} - 5.54$	<p>AUROC 0.75-0.86 para fibrosis significativa</p> <p>Dos puntos de cortes: 0.3 y 0.7</p> <p>Sensibilidad del 77% y especificidad del 98%</p> <p>PPV 90%, NPV 73%</p>
<p>Índice de esteatosis hepática (Hepatic Steatosis Index) (91)</p>	$8 \times (\text{ALT/AST ratio}) + \text{BMI} (+2, \text{ if female; } +2, \text{ if diabetes mellitus})$	<p><30.0 or >36.0, HSI ruled out NAFLD with a sensitivity of 93.1%, or detected NAFLD with a specificity of 92.4%, respectively.</p>

QUICKI (*quantitative insulin sensivity check index*, por sus siglas en inglés)

2. Planteamiento del problema

La prevalencia e incidencia de la esteatosis hepática no alcohólica se ha incrementado en forma paralela con el aumento de la prevalencia de la obesidad y diabetes (92, 93). La prevalencia está influida por diversos factores incluyendo el grupo étnico y coexistencia de otras alteraciones metabólicas como la diabetes (94, 95).

Recientemente se describió la asociación del gen *SLC16A11* con el riesgo de diabetes en población mexicana. El contenido lipídico en el hígado y su relación con la resistencia a la insulina y la T2D está bien establecida (96). Algunos hallazgos indican que *SLC16A11* puede tener un papel en el metabolismo de los lípidos en el hígado. En estudios con hepatocitos humanos (35), la anulación del gen *SLC16A11* ocasiona alteración del metabolismo de ácidos grasos y lípidos resultando en el incremento intracelular de los niveles de acilcarnitina, diacilglicerol y triacilglicerol. Por otro lado, se ha demostrado la expresión de *SLC16A11* en el hígado, específicamente colocalizada en el retículo endoplásmico con la proteína calnexina. Esta expresión resulta en un incremento importante de los niveles de triacilglicerol, con menor incremento de diacilglicerol y disminución de lisofosfatidilcolina, ésteres de colesterol y esfingomielina (97). Además, recientemente, Almeda-Valdes y cols, (98) encontraron que individuos mexicanos con y sin diabetes portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* presentan disminución de la acción de la insulina y niveles incrementados de ALT y GGT. Sin embargo, se desconoce si los individuos con el haplotipo de riesgo en *SLC16A11* presentan mayor frecuencia de esteatosis hepática no alcohólica y fibrosis independientemente de la interacción con otras alteraciones metabólicas.

3. Justificación

Se ha demostrado que los individuos mexicanos portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* tienen incremento de la concentración de ALT. Siendo la etnia hispana una de las poblaciones con mayor prevalencia de NAFLD resulta importante investigar la relación existente entre el haplotipo de riesgo en *SLC16A11* y NAFLD. La comprensión de la contribución genética a la biología de la enfermedad ayudará a identificar a los individuos en riesgo y al mismo tiempo, a guiar de manera más efectiva y personalizada el enfoque del tratamiento. Con el presente estudio se pretende examinar si existe asociación entre la presencia del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* y el grado de esteatosis y fibrosis. El estudio de la asociación del haplotipo de riesgo en el gen *SLC16A11* con las diferentes alteraciones metabólicas permitirá expandir notablemente el panorama y entendimiento del comportamiento biológico para la generación de nuevas hipótesis.

4. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las diferencias entre el contenido de grasa intrahepática entre los individuos portadores y no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11*?

5. Hipótesis

Los individuos portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* presentarán mayor contenido de grasa intrahepática en comparación a los individuos sin el haplotipo de riesgo pareados por edad y género.

6. Objetivos

6.1 Objetivo general

Comparar el contenido de grasa intrahepática entre los individuos portadores y no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11*

1.2 Objetivos específicos

- Comparar las características demográficas de los individuos portadores y no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11*
- Comparar la frecuencia de los diferentes grados de esteatosis hepática en individuos portadores y no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11*
- Comparar la frecuencia de los diferentes grados de fibrosis en los individuos portadores y no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11*
- Comparar la calificación en los índices serológicos no invasivos (puntuación de fibrosis en NAFLD, BAAT y FIB-4, HAIR, FLI) para el diagnóstico de esteatosis y fibrosis hepática entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11*.

7. Metodología

7.1 Diseño general

Estudio transversal y comparativo.

7.2 Centro de investigación

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas (UIEM), Departamento de Gastroenterología.

7.3 Población de estudio

Individuos que cumplan los criterios de inclusión invitados a participar o que hayan obtenido conocimiento del estudio de investigación a través de distintos medios de difusión (carteles y/o redes sociales).

7.1.1 Método de muestreo

No probabilístico, por conveniencia.

7.4 Criterios de inclusión

- Individuos de entre 18 y 80 años de edad

- Mestizos mexicanos (padres y abuelos nacidos en México)
- Consentimiento para participar en el estudio

7.5 Criterios de exclusión

- Individuos que presenten algunas de las siguientes enfermedades: T1D o T2D, cirrosis hepática, hepatitis de cualquier etiología, enfermedad renal crónica (tasa de filtrado glomerular estimada $<$ o igual 30 ml/min), hiperlipidemia familiar, enfermedades crónicas sistémicas (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, cáncer), VIH
- Ingesta de etanol (hombres más de 30 g/día y mujeres más de 20 g/día)
- Ingesta de medicamentos asociados con esteatosis hepática (tamoxifeno, amiodarona, estrógenos, glucocorticoides, terapia antirretroviral, tiazolidinedionas)
- Embarazo
- Lactancia

7.6 Descripción de los procedimientos realizados

Se invitó a participar a los individuos que cumplieron con los criterios de selección del estudio con previa explicación del estudio. El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y se requirió de dos visitas de 2 horas de duración aproximadamente.

7.6.1 Visita 1

Los participantes fueron citados con 10 a 12 horas de ayuno. Se explicó y se obtuvo consentimiento y la firma del documento. Se evaluó a los participantes mediante interrogatorio para obtener datos demográficos. Se realizaron los siguientes procedimientos para evaluar la antropometría y la composición corporal: circunferencia de la cintura, estatura, peso, bioimpedancia eléctrica (BIA) y densitometría dual de rayos X (DXA).

Se obtuvieron muestras de sangre para la medición de las siguientes muestras: pruebas de funcionamiento hepático (ALT, AST, GGT y albúmina), biometría hemática, perfil de lípidos, glucosa, creatinina, hemoglobina glucosilada, insulina y apo B.

7.6.2 Visita 2

Los participantes fueron citados con al menos 4 horas de ayuno y con un tiempo máximo de un mes después de la visita 1. Se realizó estudio de elastografía transitoria (FibroScan) para evaluar la presencia de fibrosis y/o esteatosis hepática.

7.7 Personal que realizó los procedimientos

El alumno de maestría se encargó de identificar e invitar a los individuos que cumplieran con los criterios de inclusión. Los participantes invitados y citados acudieron a la UIEM para ser interrogados y valorados por el personal médico. La toma de muestra sanguínea fue realizada por el personal de enfermería capacitado. La medición antropométrica y composición corporal fue realizada por el personal médico capacitado para el uso de los instrumentos (BIA y DXA). La

realización de la elastografía transitoria fue realizada por el personal médico capacitado para el uso del FibroScan.

8. Definición de las variables operacionales

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición
sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	La que manifieste el sujeto o esté consignada en su expediente.	Cualitativa nominal dicotómica Femenino Masculino
edad	Tiempo que ha vivido una persona	Años cumplidos obtenido en el cuestionario	Cuantitativa discreta Años
peso	Fuerza con que la Tierra atrae un cuerpo	Peso obtenido de la báscula	Cuantitativa continua Kg
talla	Medida de una persona de los pies a la cabeza	Altura obtenida del estadímetro	Cuantitativa continua centímetros
Índice de masa corporal	Indicador simple entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para evaluar el estado nutricional	Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos entre el cuadrado de su talla en metros (kg/m ²)	Cuantitativa continua de razón kg/m ²
Prueba de funcionamiento hepático	Estudio serológico utilizado para medir el grado de función hepática mediante las enzimas aspartato amino transferasa AST Y alaninotransferasa ALT, que incluyen fosfatasa alcalina (FA) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT)	Principalmente las mediciones de AST y ALT como prueba de funcionamiento hepático. Establecidas en los análisis del paciente.	Cuantitativa continua ALT/TGP: 7-35 IU/L AST/TGO: 15-41 IU/L GGT: 9-35 IU/L FA: 38-126 IU/L
Colesterol total	El metabolismo de los lípidos en específico derivado de HMCoA influenciado por la genética edad, función hepática y renal entre otras. Los niveles Deseables: <200 mg/dL [<5.2 mmol/L] limítrofe: 200–239 mg/dL [5.2 – 6.1 mmol/L]	Rango de 0-200 mg/dL menos de 200 mg/dL es lo óptimo. Establecidas en los análisis del paciente.	Cuantitativa discreta. Se reduce a: Cualitativa nominal 1= 0-199 normal 2= ≥ 200 hipercolesterolemia

	alto riesgo: >240 mg/dL [>6.2 mmol/L](14)		
Triglicéridos	Son ésteres derivados del glicerol y tres ácidos grasos.	Rango de 40-150 mg/dL Establecidas en los análisis del paciente.	Cuantitativa continua
LDL	Lipoproteína de baja densidad que transfiere grasa por el torrente sanguíneo.	10-130 mg/dL (los niveles más bajos son mejores). Establecidas en los análisis del paciente.	Cuantitativa continua
HDL	Lipoproteína de alta densidad compuesta de varias proteínas que transfiere grasa por el torrente sanguíneo.	Rango de 29-71 mg/dL se considera óptimo más de 50 mg/dL (los valores altos son mejores). Establecidas en los análisis del paciente.	Cuantitativa continua
Enfermedad hígado graso no alcohólico	Grado de lesión celular hepática por proceso inflamatorio	Se determina por los KPa reportados por elastografía	Cuantitativa discreta
Polimorfismo del gen slc16a11	Resultado de la valoración genética	Homocigoto protector, homocigoto de riesgo y heterocigoto de riesgo	Cualitativa nominales

9. Análisis estadístico

La normalidad de las variables cuantitativas fue evaluada con prueba Kolmogorov-Smirnov. Los datos se presentan como media \pm desviación estándar o mediana y rango intercuartílico. Para evaluar las diferencias entre dos grupos, se utilizaron la prueba t de Student y la U de Mann-Whitney, según fuera apropiado. Para evaluar las diferencias entre ≥ 3 grupos, se utilizaron ANOVA de una vía y prueba de Kruskal-Wallis, según fuera apropiado. Las variables categóricas se reportaron como frecuencias y porcentajes y se comparó entre los grupos mediante pruebas de chi-cuadrado. Se aplicaron transformaciones logarítmicas para aproximar la normalidad en las variables que muestran una distribución no normal.

9.1 Asociación con esteatosis hepática

Exploramos la asociación con la esteatosis hepática utilizando dos enfoques. Primero, ajustamos modelos de regresión logística de efectos fijos que comparan casos con y sin el haplotipo de riesgo ajustando por edad, sexo, IMC y un ajuste adicional por marcadores de ancestría. Como los casos eran muy heterogéneos, realizamos un pareamiento por puntaje de propensión uno a uno en casos con y sin haplotipo de riesgo para lograr una comparación equilibrada, pareado por edad, sexo e índice de masa corporal utilizando el paquete MatchIt R. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando R versión 4.0.0.

10. Aspectos éticos

El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ. Número de registro CEI-011-20160627.

Se obtuvieron consentimiento y firma del documento de todos los participantes incluidos con previa explicación del estudio y de los diferentes procedimientos realizados en las dos visitas.

11. Financiamiento

El estudio generó costos directos relacionados con los procedimientos realizados tales como la realización de estudio de elastografía transitoria, procesamiento de las muestras sanguíneas, medición de la composición corporal. Asimismo, se generaron costos indirectos por el traslado y tiempo de participación. Los fondos para apoyar la investigación provinieron de fondos para la Investigación del Instituto y de la Fundación Carlos Slim.

12. Resultados

12.1 Descripción de la población

Se incluyeron 974 participantes. La mayoría de los participantes fueron mujeres (62.7%) con una mediana de edad de 44.1 (29.8-54.3) años (Tabla 1). El IMC promedio fue 27.7 ± 5.1 . Entre estos individuos, 378 (57.3%) tenían sobrepeso y 282 (42.7%) obesidad. La concentración sérica de insulina, ALT y HOMA-IR fue mayor en los portadores del haplotipo de riesgo, mientras que el colesterol total y el colesterol LDL fueron mayores en los no portadores y el colesterol HDL fue mayor en las mujeres no portadoras.

Se incluyeron 730 sujetos tras el pareamiento por puntaje de propensión. No se observaron diferencias significativas en la edad, IMC, género y A1c tras el pareamiento. Todos los parámetros antropométricos y bioquímicos tras el pareamiento no difirieron entre los portadores de haplotipo de riesgo y los no portadores, excepto en los niveles séricos de apo B y LDL-C menores en los portadores de haplotipo de riesgo. Se observó una tendencia a mayor HOMA-IR en los individuos portadores del haplotipo de riesgo (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas, antropométricas y bioquímicas de los participantes incluidos antes y después del pareamiento según el estado de portador para el haplotipo de riesgo en *SLC16A11*

Variables	Antes del pareamiento (n = 974)			Después del pareamiento (n = 730)		
	No portador (n= 438)	Portador (n= 536)	P	No portador (n= 369)	Portador (n= 361)	P
Edad, años	43.8 (29.6-55.3)	44.3 (30.3-53.7)	0.427	43.4 (29.0-55.3)	43.5 (30.4-52.4)	0.368
Femenino	274 (62.6)	335 (62.5)	0.985	230 (63.1)	226 (62.6)	0.880
IMC, kg/m ²	26.9 (24.1-31.0)	27.1 (24.1-30.6)	0.516	27.0 (24.2-31.2)	27.5 (24.4-31.5)	0.214
Relación cintura/estatura	0.552 ± 0.081	0.554 (0.502 – 0.608)	0.327	0.556 ± 0.083	0.562 (0.510 – 0.622)	0.099

Glucosa, mg/dl	94.0 (87.0-100.0)	94.0 (88.0-101.5)	0.349	94.0 (87.0-100.0)	92.0 (87.0-98.0)	0.575
Insulina, uU/ml	7.6 (4.9-10.7)	8.2 (5.2-13.0)	0.041	7.1 (4.7-10.2)	7.7 (5.1-12.8)	0.057
HbA1c, %	5.6 (5.4-5.9)	5.6 (5.3-5.9)	0.414	5.6 (5.3-5.9)	5.6 (5.3-5.9)	0.225
Ácido úrico, mg/dl	5.2 (4.3-6.2)	5.3 (4.4-6.2)	0.797	5.1 (4.3-6.2)	5.2 (4.3-6.2)	0.493
Creatinina, mg/dl	0.78 (0.67-0.91)	0.74 (0.64-0.87)	0.075	0.78 (0.66-0.92)	0.74 (0.64-0.90)	0.172
ALT, U/l	22.0 (16.0-30.8)	24.0 (17.0-33.0)	0.016	22.0 (17.0-29.0)	23.0 (16.5-32.0)	0.038
AST, U/l	25.0 (20.0-28.0)	25.0 (20.0-30.0)	0.125	23.0 (20.0-28.0)	24.0 (20.0-29.0)	0.294
GGT, U/l	19.0 (14.0-29.0)	19.0 (13.0-27.0)	0.833	19.0 (14.0-29.0)	18.0 (13.0-25.0)	0.258
Colesterol total, mg/dl	195 ± 40	179 (159-211)	0.028	195 ± 16	173 (155-205)	<0.001
Triglicéridos, mg/dl	126 (89-171)	119 (84-165)	0.844	126 (91-172)	110 (79-159)	0.259
HDL-C, mg/dl Femenino Masculino	47.5 (40.0-57.0) 43.9 ± 10.4	45.0 (39.0-56.0) 43.0 (36.0-51.0)	0.047 0.970	48.0 (40.0-57.0) 45.0 ± 10.5	45.0 (39.0-56.0) 43.0 (35.0-51.0)	0.040 0.311
LDL-C, mg/dl	120 ± 32	109 (91-133)	0.069	120 ± 31	104 (89-129)	0.001
Apo B, mg/dl	100 ± 25	97 ± 25	0.294	100 ± 25	92 (78-110)	0.015
HOMA-IR	1.88 (1.16-2.96)	2.09 (1.27-3.46)	0.039	1.65 (1.03-2.50)	1.85 (1.10-3.05)	0.059

Datos expresados como frecuencias (%), media (DE) o mediana (IQR), según corresponda

En la Tabla 2, se observa que los individuos no portadores y portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11* con cualquier grado de esteatosis (S1-S3) presentan mayores niveles de glucosa, insulina, A1c, ALT, GGT, triglicéridos y HOMA-IR en comparación a los individuos sin esteatosis (S0). Solamente los individuos portadores del haplotipo de riesgo con cualquier grado de esteatosis presentan niveles más elevados de ácido úrico y AST en comparación con los individuos sin esteatosis. Entre los parámetros clínicos y antropométricos, la mayoría de los individuos con cualquier grado de esteatosis fueron mujeres. Los individuos portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* con esteatosis tuvieron mayor en edad en comparación con los que no presentaron esteatosis. No hubo diferencias en cuanto al IMC ni relación cintura-estatura.

En la comparación entre portadores y no portadores del haplotipo de riesgo y la presencia de cualquier grado de esteatosis, en los individuos portadores del haplotipo de riesgo se observaron niveles mayores de ALT en cualquier grado de esteatosis. En los individuos no portadores del haplotipo de riesgo se observó mayor edad y creatinina en individuos sin esteatosis, mayores niveles de colesterol tanto en la presencia o ausencia de esteatosis, mayores niveles de HDL-C en presencia de cualquier grado de esteatosis y mayores niveles de LDL-C y apo B en individuos sin esteatosis.

Tabla 2. Parámetros antropométricos y bioquímicos de los participantes según la ausencia y cualquier grado de esteatosis por Fibroscan® (S0 vs S1, S2, S3) entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11* (n = 730)

Variables	No portador (n=369)		P	Portador (n= 361)		P	No portador vs portador P
	S0 (n =167; 45.3%)	S1, S2, S3 (n = 202; 54.7%)		S0 (n = 145; 40.2%)	S1, S2, S3 (n = 216; 59.8%)		
Edad, años	40.9 (27.9-53.1)	43.7 (29.1-54.6)	0.079	37.8 (26.6-51.1)	39.0 ± 13.6	<0.001	S0 0.025 S1-S3 0.725
Femenino	96 (41.2)	137 (58.8)	0.040	91 (40.3)	135 (59.7)	0.960	S0 0.343 S1-S3 0.254
IMC, kg/m ²	27.6 ± 5.3	28.0 ± 5.3	0.407	27.8 ± 5.1	29.1 ± 5.2	0.761	S0 0.972 S1-S3 0.614
Relación cintura-estatura	0.556 ± 0.083	0.561 ± 0.085	0.672	0.559 ± 0.083	0.576 ± 0.094	0.911	S0 0.658 S1-S3 0.860
Glucosa, mg/dl	91.0 (85.0-98.0)	96.0 (89.0-102.0)	<0.001	90.0 (86.0-94.3)	94.0 (89.0-101.0)	<0.001	S0 0.897 S1-S3 0.242
Insulina, uU/ml	6.2 (4.3-8.5)	9.1 (5.7-12.6)	<0.001	6.7 (4.6-9.9)	8.9 (5.4-14.5)	<0.001	S0 0.447 S1-S3 0.228
HbA1c, %	5.5 (5.3-5.9)	5.7 (5.4-6.0)	<0.001	5.5 (5.2-5.8)	5.7 (5.4-5.9)	<0.001	S0 0.136 S1-S3 0.370
Ácido úrico, mg/dl	5.3 ± 1.4	5.1 (4.5-6.2)	0.131	4.8 (4.1-5.7)	5.6 (4.4-6.4)	<0.001	S0 0.092 S1-S3 0.854
Creatinina, mg/dl	0.83 (0.70-0.94)	0.74 (0.63-0.85)	0.001	0.77 ± 0.15	0.73 (0.63-0.90)	0.995	S0 0.007 S1-S3 0.593
ALT, U/l	21.0 (16.0-30.0)	22.0 (17.0-28.0)	0.023	20.0 (14.0-26.3)	26.0 (19.0-38.0)	<0.001	S0 0.653 S1-S3 0.004

AST, U/l	24.0 (20.0-30.0)	22.5 (20.0-27.0)	0.482	22.5 (19.0-27.0)	25.0 (21.0-31.0)	0.031	S0 0.841 S1-S3 0.165
GGT, U/l	17.0 (12.0-29.0)	20.5 (14.0-30.8)	0.005	15.0 (12.0-23.0)	19.0 (14.0-28.0)	<0.001	S0 0.056 S1-S3 0.711
Colesterol total, mg/dl	194 ± 41	197 ± 35	0.346	170 (152-196)	178 (160-209)	0.015	S0 0.001 S1-S3 0.029
Triglicéridos, mg/dl	108 (75-161)	120 ± 48	<0.001	98 (71-132)	126 (93-176)	<0.001	S0 0.124 S1-S3 0.544
HDL-C, mg/dl	53.0 (45.0-63.0)	47.0 (39.0-56.0)	0.001	50.8 ± 13.2	42.0 (38.0-51.0)	<0.001 0.005	Femenino S0 0.088 S1-S3 0.018
Femenino	43.0 (37.0-49.0)	43.4 ± 10.1	0.949	42.2 ± 11.0	40.0 (34.0-47.5)		Masculino S0 0.031 S1-S3 0.314
LDL-C, mg/dl	120 ± 32	121 ± 28	0.657	100 (83-123)	108 (92-134)	0.011	S0 <0.001 S1-S3 0.255
Apo B, mg/dl	99 ± 26	103 ± 22	0.582	87 (72-107)	101 ± 24	<0.001	S0 0.002 S1-S3 0.271
HOMA-IR	1.36 (0.88-1.93)	2.06 (1.31-3.29)	<0.001	1.38 (0.96-1.99)	2.31 (1.33-3.55)	<0.001	S0 0.495 S1-S3 0.212

Datos expresados como frecuencias (%), media (DE) o mediana (IQR), según corresponda

En el análisis sin ajustar no se observaron diferencias significativas en cuando al grado de fibrosis medido en kPa entre los individuos portadores y no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* mientras que se observa una tendencia hacia mayor esteatosis medida en decibeles en los individuos portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11* (Tabla 3).

Tabla 3. Grado de fibrosis en kPa y esteatosis en decibeles entre los individuos portadores y no portadores. (n = 730)

Variable	No portador (n=369)	Portador (n=361)	P
----------	---------------------	------------------	---

Fibrosis en kPa	4.2 (3.50-5.30)	4.2 (3.50-5.30)	0.955
Esteatosis en decibeles	251 ± 68	259 (215-306)	0.075

12.2 Efecto de la variante del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* en el riesgo de esteatosis hepática

En el modelo de regresión logística no ajustado considerando como desenlace la variable de presencia de esteatosis de cualquier grado (S1-S3), se observa que el riesgo de esteatosis es de 1.41 (1.01-1.93) en los individuos portadores en comparación a los individuos no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11*. En el modelo ajustado por edad, sexo, IMC y HbA1c, el riesgo de esteatosis se incrementa a 2.48 (2.60-180) en los individuos portadores en comparación a los individuos no portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11* (Figura 1).

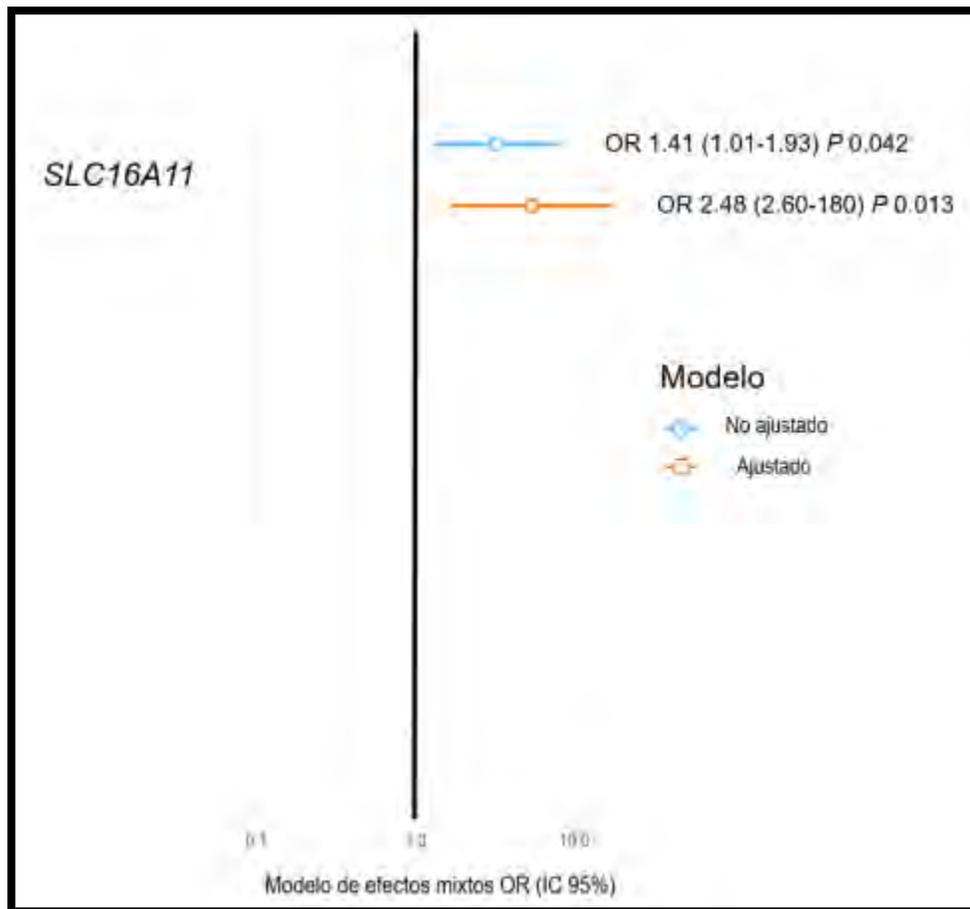


Figura 1. Riesgo de esteatosis hepática en portadores de la variante de riesgo en *SLC16A11*.

12.3 Marcadores serológicos de esteatosis hepática

En los individuos portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11*, se observó mayor grado de esteatosis dado por decibeles en los individuos con HSI ≥ 36 en comparación con los participantes con HSI < 36 . Por otro lado, no se observaron diferencias significativas de grado de esteatosis dado por decibeles entre los individuos con HSI mayor o menor que 36 en los individuos no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11*. No se encontraron diferencias significativas en el grado de fibrosis por kPa entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11*.

Los individuos no portadores del haplotipo de riesgo y con HSI ≥ 36 presentaron mayores niveles de IMC, insulina y AST; mientras que los niveles de c-HDL fueron menores en comparación con los individuos con HSI < 36 . Los individuos portadores del haplotipo de riesgo con HSI ≥ 36 , presentaron niveles significativamente mayores en IMC, relación cintura-estatura, glucosa, insulina, HbA1c, ácido úrico, ALT, AST, GGT, triglicéridos, apo B y HOMA-IR; mientras que los niveles de HDL-C fueron menores en los hombres en comparación a los individuos con HSI < 36 .

En la comparación entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo con niveles de HSI ≥ 36 , no se observaron diferencias entre el grado de fibrosis (dado en kPa) ni de esteatosis (dado en decibeles). En la comparación entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo con niveles de HSI ≥ 36 , los individuos con haplotipo de riesgo presentaron mayor índice cintura-estatura, ALT y HOMA-IR. En este mismo grupo de individuos presentó menores niveles de colesterol total y LDL-C; se observó una tendencia al incremento de AST. En la comparación entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo con niveles de HSI < 36 , los individuos con haplotipo de riesgo presentaron menores niveles de glucosa, A1c, creatinina, GGT, colesterol total, triglicéridos, HDL-C, LDL-C y apo B. Estas comparaciones se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Parámetros antropométricos, bioquímicos, grado de esteatosis en decibeles y grado de fibrosis en kPa de los participantes según el Índice de Esteatosis Hepática entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11* (n = 730)

Variables	No portadores (n=360)		P	Portadores (n=361)		P	No portador vs portador con HSI < 36 P	No portador vs portador con HSI ≥ 36 P
	HSI ≥ 36 (n=194; 52.6%)	HSI < 36 (n=175; 47.4%)		HSI ≥ 36 (n=214; 59.3%)	HSI < 36 (n=147; 40.7%)			
Esteatosis en decibeles	264 \pm 67	236 \pm 66	0.564	274 (225-321)	240 \pm 62	<0.001	0.389	0.102
Fibrosis en kPa	4.40 (3.60-5.10)	4.20 (3.40-5.30)	0.153	4.30 (3.50-5.30)	4.00 (3.40-4.80)	0.188	0.986	0.901
Edad, años	44.4 (31.1-56.2)	41.8 (27.6-54.9)	0.161	45.0 (32.8-54.2)	40.0 (27.5-51.0)	0.005	0.141	0.884

Femenino	106 (45.5)	127 (54.5)	0.463	90 (39.8)	136 (60.2)	0.615	0.320	0.687
IMC, kg/m ²	31.1 (28.5-33.4)	23.8 ± 3.0	<0.001	31.4 ± 4.5	24.7 (22.2-26.9)	<0.001	0.165	0.400
Relación cintura-estatura	0.607 ± 0.070	0.504 ± 0.062	0.199	0.609 ± 0.088	0.513 ± 0.054	0.001	0.320	0.082
Glucosa, mg/dl	93.0 (86.0-100.0)	94.0 (88.0-100.0)	0.281	93.0 (87.0-100.5)	91.4 ± 7.3	0.001	0.006	0.102
Insulina, uU/ml	7.6 (4.6-10.7)	6.7 (4.7-9.9)	0.043	8.4 (5.4-13.3)	6.8 (4.5-11.8)	0.019	0.568	0.126
HbA1c, %	5.6 (5.4-6.0)	5.6 (5.3-5.9)	0.311	5.7 (5.4-5.9)	5.5 ± 0.4	<0.001	0.019	0.897
Ácido úrico, mg/dl	5.2 (4.3-6.5)	5.1 (4.3-6.1)	0.506	5.4 (4.4-6.3)	4.9 (4.2-6.0)	0.025	0.121	0.998
Creatinina, mg/dl	0.78 ± 0.16	0.80 (0.68-0.93)	0.198	0.74 (0.63-0.93)	0.75 ± 0.15	0.367	0.033	0.984
ALT, U/l	22.0 (17.0-29.0)	21.0 (16.0-28.0)	0.003	27.0 (20.0-36.0)	18.0 (14.0-25.0)	<0.001	0.212	0.002
AST, U/l	23.0 (20.0-28.0)	23.0 (20.0-29.0)	0.984	25.0 (21.0-30.0)	22.0 (20.0-26.0)	0.009	0.393	0.072
GGT, U/l	21.0 (14.0-31.0)	18.0 (13.0-29.0)	0.072	19.0 (14.5-26.0)	15.0 (11.3-23.0)	<0.001	0.007	0.849
Colesterol total, mg/dl	195 ± 36	196 ± 41	0.455	175 (157-206)	172 (152-204)	0.580	0.002	0.023
Triglicéridos, mg/dl	134 ± 50	123 (84-172)	0.297	119 (91-159)	102 (69-159)	0.001	0.050	0.955
HDL-C, mg/dl	48.0 (40.0-55.0)	53.8 ± 16.4	0.015	44.0 (38.3-52.0)	47.8 ± 12.3	0.360	0.061	0.079
Femenino	39.0 (34.5-46.3)	45.0 (39.0-50.0)	0.004	40.0 (34.0-47.0)	48.4 ± 15.0	0.007	0.220	0.668
LDL-C, mg/dl	120 ± 31	120 ± 29	0.767	106 (91-132)	102 (85-127)	0.433	0.004	0.040
Apo B, mg/dl	103 ± 24	98 ± 24	0.115	99 ± 23	87 (72-109)	0.012	0.011	0.390
HOMA-IR	1.59 (0.95-2.42)	1.47 (0.95-2.42)	0.110	1.84 (1.07-2.96)	1.37 (0.96-2.54)	0.002	0.884	0.042

Datos expresados como frecuencias (%), media (DE) o mediana (IQR), según corresponda.

En los anexos se muestra en la Tabla 6 (Anexo) que el grado de esteatosis por decibeles fue significativamente mayor en los pacientes con HSI ≥ 36 en comparación con los participantes con HSI < 36. No se observaron diferencias en el grado de fibrosis por kPa entre los participantes con HSI mayor o menor que 36. Los participantes con HSI ≥ 36 presentaron mayores niveles de IMC, relación cintura-estatura, insulina, A1c, AST, ALT, GGT, triglicéridos, apo B y HOMA-IR.

Los participantes con HSI < 36 presentaron mayores niveles de HDL-C tanto en los hombres y mujeres.

En los individuos portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11*, se observó mayor grado de esteatosis dado por decibeles en los individuos con FLI \geq 60 en comparación con los participantes con FLI \leq 30. Por otro lado, no se observaron diferencias significativas de grado de esteatosis dado por decibeles entre los individuos con FLI \geq 60 o \leq 30 en los individuos no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11*. No se encontraron diferencias significativas en el grado de fibrosis por kPa entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11*.

Los individuos no portadores del haplotipo de riesgo y con FLI \geq 60 presentaron mayores niveles de IMC, relación cintura-estatura, glucosa, insulina, HbA1c, ácido úrico, ALT, AST, GGT, colesterol total, triglicéridos y HOMA-IR. Los individuos portadores del haplotipo de riesgo con FLI \geq 60, presentaron niveles significativamente mayores en IMC, relación cintura-estatura, glucosa, insulina, A1c, ALT, AST, GGT, colesterol total, triglicéridos, apo B y HOMA_IR.

En la comparación entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo con niveles de FLI \geq 60, no se observaron diferencias entre el grado de fibrosis (dado en kPa) ni de esteatosis (dado en decibeles). En este mismo grupo de individuos se observaron mayor edad y menores niveles de colesterol y LDL-C; se observó una tendencia a la disminución de los niveles de apo-B. En la comparación entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo con niveles de FLI < 60, los individuos con haplotipo de riesgo presentaron menores niveles de colesterol total, triglicéridos, LDL-C, apo B y mayores niveles de HOMA-IR. Estas comparaciones se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Parámetros antropométricos, bioquímicos, grado de esteatosis en decibeles y grado de fibrosis en kPa de los participantes según el Índice de Hígado Graso entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11* (n = 730)

Variables	No portadores (n=360)		P	Portadores (n=361)		P	No portador vs portador con FLI < 30	No portador vs portador con FLI \geq 60
	FLI \geq 60 (n=117; 47.8%)	HSI < 30 (n=128; 52.2%)		P	FLI \geq 60 (n=132; 52.2%)		HSI \leq 30 (n=121; 47.8%)	P
Esteatosis en decibeles	252 \pm 67	230 \pm 59	0.155	268 \pm 65	222 (187-301)	<0.001	0.116	0.751
Fibrosis en kPa	4.25 (3.60-5.00)	4.20 (3.40-5.40)	0.376	4.25 (3.40-5.18)	4.10 (3.50-4.80)	0.362	0.629	0.642
Edad, años	45.5 \pm 14.4	36.0 (27.6-49.5)	0.004	46.1 \pm 11.0	39.9 (26.7-47.8)	<0.001	0.112	0.004
Femenino	75 (32.2)	90 (38.6)	0.014	58 (25.7)	88 (38.9)	0.904	0.673	0.690
IMC, kg/m ²	32.4 (30.5-34.9)	23.4 \pm 3.1	<0.001	34.0 \pm 4.0	24.0 \pm 2.8	<0.001	0.868	0.456

Relación cintura-estatura	0.640 ± 0.067	0.485 ± 0.053	0.003	0.657 ± 0.058	0.499 (0.466-0.540)	<0.001	0.355	0.700
Glucosa, mg/dl	94.0 (88.0-101.8)	94.0 (88.0-98.0)	0.034	93.0 (87.0-102.0)	91.3 ± 8.0	<0.001	0.020	0.817
Insulina, uU/ml	8.1 (5.8-10.5)	6.2 (4.3-9.4)	<0.001	8.5 (5.0-14.5)	6.9 (4.6-11.7)	0.002	0.266	0.568
HbA1c, %	5.8 (5.4-6.1)	5.5 (5.3-5.8)	<0.001	5.6 (5.4-5.9)	5.5 (5.2-5.8)	<0.001	0.097	0.389
Ácido úrico, mg/dl	5.7 ± 1.3	4.9 (4.2-5.8)	<0.001	5.6 ± 1.2	5.0 ± 1.0	0.168	0.629	0.615
Creatinina, mg/dl	0.79 (0.69-0.95)	0.78 ± 0.16	0.352	0.74 (0.63-0.95)	0.76 ± 0.14	0.259	0.064	0.508
ALT, U/l	22.5 (17.3-31.5)	20.0 (15.0-25.0)	<0.001	28.0 (21.3-33.8)	19.0 (15.0-28.0)	<0.001	0.118	0.137
AST, U/l	23.0 (20.0-29.8)	22.0 (20.0-27.0)	0.003	27.0 (21.0-32.8)	22.0 (20.0-26.0)	0.002	0.534	0.470
GGT, U/l	25.0 (17.0-37.0)	15.0 (12.0-20.0)	<0.001	22.0 (17.0-31.8)	15.0 (11.0-19.0)	<0.001	0.203	0.477
Colesterol total, mg/dl	202 ± 38	188 (164-217)	0.003	175 (158-207)	165 (151-194)	<0.001	<0.001	0.022
Triglicéridos, mg/dl	145 ± 46	99 (75-145)	<0.001	145 (101-174)	86 (65-127)	<0.001	0.023	0.844
HDL-C, mg/dl	47.5 ± 10.8	53.8 ± 16.2	0.005	44.0 (38.3-50.5)	46.0 (39.0-58.0)	0.107	0.025	0.124
Femenino	40.2 ± 7.6	45.2 ± 0.3	0.383	41.9 ± 8.6	46.6 ± 11.1	0.178	0.264	0.331
Masculino								
LDL-C, mg/dl	127 ± 33	117 ± 27	0.121	101 (89-133)	100 (83-124)	0.224	0.006	0.004
Apo B, mg/dl	110 ± 25	94 ± 21	0.211	99 (84-116)	83 (69-99)	<0.001	0.001	0.052
HOMA-IR	1.75 (1.16-2.43)	1.31 (0.84-2.05)	<0.001	1.83 (0.97-2.99)	1.40 (0.96-2.54)	<0.001	0.0440	0.420

Datos expresados como frecuencias (%), media (DE) o mediana (IQR), según corresponda

En los anexos se muestra en la Tabla 7 una tendencia al incremento de esteatosis por el grado de decibeles según el Índice de Hígado Graso. No se observan diferencias significativas en el grado de fibrosis dado por el kPa. Se puede observar valores significativamente mayores en los individuos con FLI ≥ 60 de glucosa, insulina, HbA1c, ácido úrico, ALT, AST, GGT colesterol total, LDL-C, apoB y HOMA-IR en comparación a los que tienen FLI ≤ 30. En los individuos con FLI ≥ 60 también presentaron mayores años de edad, IMC e relación cintura-estatura en comparación a los que tienen FLI ≤ 30.

13 Discusión

En este estudio se encontró que los individuos portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* presentaron mayor riesgo de esteatosis hepática en comparación a los no portadores. Se observó que existen además alteraciones metabólicas en el grupo con el haplotipo de riesgo incluyendo niveles de insulina, ALT, colesterol total, HDL-C, LDL-C y apo B. Los individuos portadores del haplotipo de riesgo y con HSI y FLI, ≥ 36 y ≥ 60 , respectivamente, presentaron mayor grado de esteatosis y mayores niveles de IMC, relación cintura-estatura, glucosa, insulina, HbA1c, ácido úrico, ALT, AST, GGT, triglicéridos, apo B y HOMA-IR en comparación a los no portadores.

Hasta la fecha, se ha demostrado que la presencia del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* ocasiona la alteración de su transportador lo que resulta en un perfil lipídico similar a los individuos con resistencia a la insulina (35). A la fecha, el sustrato principal del transportador *SLC16A11* aún no se ha logrado identificar. La búsqueda y caracterización de su sustrato fisiológico contribuyen al entendimiento de sus efectos mecanísticos en la resistencia a la insulina. En el 2017, se propusieron dos mecanismos por la cual la variante 17p13 resulta en menor actividad y nivel de *SLC16A11*: la expresión de loci de rasgo cuantitativo que reduce la expresión hepática del *SLC16A11* y la interrupción de la interacción con su proteína chaperona lo que resulta en su disminución en la membrana plasmática (35). Lo anterior ha originado la hipótesis acerca de una posibilidad terapéutica para T2D al incrementar la función de *SLC16A11*. Un posible papel de las variantes de *SLC16A11* para predisponer a T2D implican al metabolismo de lípidos (97). La resistencia a la insulina está correlacionada con la acumulación intrahepática de lípidos, que ha sido asociado con el desarrollo de alteraciones metabólicas (99-101). En particular, los estudios han identificado la hipertrigliceridemia como un predictor independiente del desarrollo de T2D (101, 102). En conjunto, la acumulación de triglicéridos en el plasma e hígado son factores importantes para la resistencia hepática a la insulina inducida por lípidos. La disminución de la función de *SLC16A11* en los hepatocitos humanos resulta en cambios metabólicos caracterizados por el incremento de acilcarnitina, diacilgliceroles y triacilgliceroles. Estos cambios demuestran que *SLC16A11* afecta el metabolismo de lípidos y ácidos grasos, que junto al incremento de las acilcarnitinas indica un efecto en la beta-oxidación por la mitocondria; y que el incremento de diacilgliceroles y triacilgliceroles indica el cambio hacia el almacenamiento de energía en forma de glicerolípidos (103, 104). Esta teoría es la que apoya en el mecanismo fisiopatológico por la cual la variante *SLC16A11* predispone a la T2D. Almeda y colaboradores, han demostrado que los individuos portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11* presentaron menor sensibilidad a la insulina, incremento en la proporción de adipocitos grandes y mayores niveles de ALT y GGT (98). Nuestros hallazgos confirman mayores niveles de ALT, insulina y resistencia a la insulina en los individuos portadores del haplotipo de riesgo. Nuestros resultados demuestran, en los portadores del haplotipo de riesgo, tendencia al incremento de esteatosis medido por decibeles.

Sin embargo, los hallazgos en los modelos animales contradicen directamente la hipótesis acerca de la disminución de la función hepática de *SLC16A11* secundario a sus niveles de expresión o a la interrupción de su localización en la membrana plasmática. Un grupo encontró que la

depleción de la expresión del *Slc16a11* no indujo las alteraciones metabólicas compatibles con resistencia a la insulina. Además, la mutación por ganancia de función del *Slc16a11* fue la que indujo mayor susceptibilidad de la T2D así como el incremento de acumulación hepática de lípidos mediante la expresión a la alta de la lipina 1 (105). Este último reporte, ha sido criticado en su metodología y modelo animal utilizado (106). Recientemente, en modelos de ratones se ha encontrado que la inhibición del SLC16A11, mediante ingesta de dieta alta en grasa, se acompañó de la reducción de la concentración plasmática y hepática de triglicéridos y mejoría de la tolerancia a la glucosa (107). Un posible mecanismo es que la SLC16A11 es un transportador capaz de exportar monocarboxilatos, como el lactato o piruvato, al hígado y otros tejidos, donde son utilizados para la gluconeogénesis, lo que resulta en la hiperglucemia y la alteración de la sensibilidad a la insulina. Al estar inhibida la SLC16A11, la gluconeogénesis a partir de los monocarboxilatos está restringida por lo que mejora la intolerancia a la glucosa y resistencia hepática a la insulina mediante la producción reducida de glucosa.

En el 2008, se encontró que el SNP en el gen *PNPLA3* asociado al incremento en los niveles hepáticos de triglicéridos (21). A diferencia del haplotipo de riesgo en el *SLC16A11*, los efectos modificadores de este gen no están dados por el cambio de sensibilidad en la insulina o por la respuesta de la insulina ante una prueba de tolerancia oral (108, 109). Después del pareamiento por puntaje de propensión de acuerdo a la edad, IMC, género y A1c, se pudo observar que el riesgo de esteatosis hepática dado por las categorías está asociado en los individuos portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11* en comparación a los no portadores. Este hallazgo, junto con las alteraciones bioquímicas observadas en nuestro estudio acorta un poco más el camino al esclarecimiento de las implicaciones clínicas en los portadores de este haplotipo de riesgo. Se requieren más estudios para determinar si estos individuos portadores del haplotipo y con esteatosis hepática presenten o no mayor predisposición al progreso de otras enfermedades hepáticas asociadas al NAFLD.

En este estudio, se no se encontraron diferencias significativas de elevación de ALT y/o AST \geq 40 entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo. Sin embargo, tanto los portadores y no portadores con cualquier grado de esteatosis hepática presentaron mayores niveles de insulina y solamente los no portadores presentaron mayores niveles de A1c y HOMA-IR. Es bien conocido que los individuos con transaminasas elevadas y valores elevados de HOMA-IR presentan mayor predisposición al síndrome metabólico y por lo tanto a enfermedades cardiovasculares (92).

Existen varias limitaciones en nuestro estudio. Unas de las principales es la falta del uso del estándar de oro para cuantificar el contenido de grasa hepática que es la espectroscopia por resonancia magnética nuclear de protón. Sin embargo, mediante el uso de Fibroscan[®] con CAP ha demostrado ser una herramienta útil y con mayor disponibilidad para detectar esteatosis hepática. Otras limitaciones incluyen el diseño observacional que no está desprovisto de sesgo de selección. Los participantes fueron invitados mediante conveniencia y de éstos invitados fueron reclutando otros participantes.

14 Conclusión

Los individuos mexicanos portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11* presentan mayor esteatosis hepática y alteraciones bioquímicas que sugieren resistencia a la insulina en comparación a los no portadores. Los participantes reclutados fueron considerados jóvenes y el hallazgo de la gran proporción de sobrepeso, esteatosis hepática y alteración de transaminasas inclusive en los no portadores del haplotipo refleja la situación actual y sombría acerca de la prevalencia de alteraciones metabólicas que, además de presentar contribución genética, se deben al estilo de vida actual. Al considerar que México es uno de los países con mayor tasa de prevalencia de diabetes, es de esperar que un porcentaje no despreciable de nuestros participantes podrán desarrollarla.

Los individuos que presentaron HSI ≥ 36 portadores del haplotipo de riesgo presentaron mayores alteraciones metabólicas en comparación con los no portadores. Hacen falta más estudios para determinar el beneficio de incorporar la genotipificación del *SLC16A11* para estratificar el riesgo de NAFLD. Sin embargo, los individuos con HSI ≥ 36 pueden beneficiarse de estudios no invasivos para detectar esteatosis hepática.

Más que identificar asociaciones, es menester entender los mecanismos por la cual estas variaciones en el genotipo pueden ocasionar y/o predisponer esteatosis hepática y traducir estos hallazgos en una utilidad clínica. Este estudio representa unos de las primeras investigaciones de este haplotipo de riesgo en una población de alto riesgo como lo es la mexicana. Se requieren estudios prospectivos para valorar si los portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11* presentan mayor predisposición a la progresión de enfermedades hepática relacionada al NAFLD.

15 Cronograma de actividades

Actividades	Calendario para ejecutar las actividades									
	2018		2019						2020	
	Sep Dic	Ene Feb	Mar Abr	May Jun	Jul Ago	Sep Oct	Nov Dic	Ene Feb	Mar Sep	
Revisión de literatura										
Redacción de los antecedentes										
Estructura preliminar del Proyecto (planteamiento del problema, justificación, pregunta de investigación, hipótesis y objetivos)										
Especificación de la metodología del proyecto										
Revisión y aceptación del Comité de Ética										
Reclutamiento y estudio de los pacientes										
Elaboración y captura de la base de datos										
Observación, análisis e interpretación de los resultados										
Redacción, discusión y conclusión de los resultados										
Tesis										

16 Referencias bibliográficas

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic proceedings*. 1980 Jul;55(7):434-8. PubMed PMID: 7382552. Epub 1980/07/01. eng.
2. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011 Jun;9(6):524-30 e1; quiz e60. PubMed PMID: 21440669. Epub 2011/03/29. eng.
3. 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. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2012 Jun;55(6):2005-23. PubMed PMID: 22488764. Epub 2012/04/11. eng.
4. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2013 Nov;10(11):686-90. PubMed PMID: 24042449. Epub 2013/09/18. eng.
5. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Annals of internal medicine*. 1997 Jan 15;126(2):137-45. PubMed PMID: 9005748. Epub 1997/01/15. eng.
6. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*. 1997 Jan;46(1):3-10. PubMed PMID: 8971073. Epub 1997/01/01. eng.
7. Kelley DE, Mokan M, Simoneau JA, Mandarino LJ. Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. *The Journal of clinical investigation*. 1993;92(1):91-8. PubMed PMID: 8326021.
8. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006 Nov;116(11):3015-25. PubMed PMID: 17053832. Pubmed Central PMCID: PMC1616196. Epub 2006/10/21. eng.
9. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *Journal of hepatology*. 2018 Feb;68(2):268-79. PubMed PMID: 29122391. Epub 2017/11/11. eng.
10. Makkonen J, Pietilainen KH, Rissanen A, Kaprio J, Yki-Jarvinen H. Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: a study in monozygotic and dizygotic twins. *Journal of hepatology*. 2009 May;50(5):1035-42. PubMed PMID: 19303161. Epub 2009/03/24. eng.
11. Loomba R, Rao F, Zhang L, Khandrika S, Ziegler MG, Brenner DA, et al. Genetic covariance between gamma-glutamyl transpeptidase and fatty liver risk factors: role of beta2-adrenergic receptor genetic variation in twins. *Gastroenterology*. 2010 Sep;139(3):836-45, 45 e1. PubMed PMID: 20537997. Pubmed Central PMCID: PMC3038676. Epub 2010/06/12. eng.
12. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2009 May;136(5):1585-92. PubMed PMID: 19208353. Pubmed Central PMCID: PMC3397140. Epub 2009/02/12. eng.
13. Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *The American journal of gastroenterology*. 2001 Oct;96(10):2957-61. PubMed PMID: 11693332. Epub 2001/11/06. eng.

14. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2004 Dec;40(6):1387-95. PubMed PMID: 15565570. Epub 2004/11/27. eng.
15. Guerrero R, Vega GL, Grundy SM, Browning JD. Ethnic differences in hepatic steatosis: an insulin resistance paradox? *Hepatology* (Baltimore, Md). 2009 Mar;49(3):791-801. PubMed PMID: 19105205. Pubmed Central PMCID: PMC2675577. Epub 2008/12/24. eng.
16. Gutierrez-Grobe Y, Villalobos-Blasquez I, Canizales-Quinteros S, Dominguez-Lopez A, Sanchez-Muñoz F, García-Corona C, et al. S1855 A Pnpla3 Gene Polymorphism is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Mexican Patients. *Gastroenterology*. 2010;138(5):S-803.
17. Chinchilla-Lopez P, Ramirez-Perez O, Cruz-Ramon V, Canizales-Quinteros S, Dominguez-Lopez A, Ponciano-Rodriguez G, et al. More Evidence for the Genetic Susceptibility of Mexican Population to Nonalcoholic Fatty Liver Disease through PNPLA3. *Annals of hepatology*. 2018 Mar 1;17(2):250-5. PubMed PMID: 29469042. Epub 2018/02/23. eng.
18. Flores YN, Velazquez-Cruz R, Ramirez P, Banuelos M, Zhang ZF, Yee HF, Jr., et al. Association between PNPLA3 (rs738409), LYPLAL1 (rs12137855), PPP1R3B (rs4240624), GCKR (rs780094), and elevated transaminase levels in overweight/obese Mexican adults. *Molecular biology reports*. 2016 Dec;43(12):1359-69. PubMed PMID: 27752939. Pubmed Central PMCID: PMC5106313. Epub 2016/10/19. eng.
19. Posadas-Sanchez R, Lopez-Uribe AR, Posadas-Romero C, Perez-Hernandez N, Rodriguez-Perez JM, Ocampo-Arcos WA, et al. Association of the I148M/PNPLA3 (rs738409) polymorphism with premature coronary artery disease, fatty liver, and insulin resistance in type 2 diabetic patients and healthy controls. *The GEA study. Immunobiology*. 2017 Oct;222(10):960-6. PubMed PMID: 27615511. Epub 2016/09/13. eng.
20. Larrieta-Carrasco E, Acuna-Alonzo V, Velazquez-Cruz R, Barquera-Lozano R, Leon-Mimila P, Villamil-Ramirez H, et al. PNPLA3 I148M polymorphism is associated with elevated alanine transaminase levels in Mexican Indigenous and Mestizo populations. *Molecular biology reports*. 2014 Jul;41(7):4705-11. PubMed PMID: 24691744. Epub 2014/04/03. eng.
21. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics*. 2008 Dec;40(12):1461-5. PubMed PMID: 18820647. Pubmed Central PMCID: PMC2597056. Epub 2008/09/30. eng.
22. He S, McPhaul C, Li JZ, Garuti R, Kinch L, Grishin NV, et al. A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. *The Journal of biological chemistry*. 2010;285(9):6706-15. PubMed PMID: 20034933. Epub 12/23.
23. Pirazzi C, Adiels M, Burza MA, Mancina RM, Levin M, Stahlman M, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3) I148M (rs738409) affects hepatic VLDL secretion in humans and in vitro. *Journal of hepatology*. 2012 Dec;57(6):1276-82. PubMed PMID: 22878467. Epub 2012/08/11. eng.
24. Ruhanen H, Perttilä J, Hölttä-Vuori M, Zhou Y, Yki-Järvinen H, Ikonen E, et al. PNPLA3 mediates hepatocyte triacylglycerol remodeling. *Journal of lipid research*. 2014 Apr;55(4):739-46. PubMed PMID: 24511104. Pubmed Central PMCID: PMC3966707. Epub 2014/02/11. eng.
25. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, Nordestgaard BG, Zhou HH, Tybjaerg-Hansen A, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics*. 2014 Apr;46(4):352-6. PubMed PMID: 24531328. Pubmed Central PMCID: PMC3969786. Epub 2014/02/18. eng.
26. Holmen OL, Zhang H, Fan Y, Hovelson DH, Schmidt EM, Zhou W, et al. Systematic evaluation of coding variation identifies a candidate causal variant in TM6SF2 influencing total

- cholesterol and myocardial infarction risk. *Nature genetics*. 2014 Apr;46(4):345-51. PubMed PMID: 24633158. Pubmed Central PMCID: PMC4169222. Epub 2014/03/19. eng.
27. Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2015 Feb;61(2):506-14. PubMed PMID: 25251399. Epub 2014/09/25. eng.
28. Poole RC, Halestrap AP. Transport of lactate and other monocarboxylates across mammalian plasma membranes. *The American journal of physiology*. 1993 Apr;264(4 Pt 1):C761-82. PubMed PMID: 8476015. Epub 1993/04/01. eng.
29. Halestrap AP, Meredith D. The SLC16 gene family-from monocarboxylate transporters (MCTs) to aromatic amino acid transporters and beyond. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2004 Feb;447(5):619-28. PubMed PMID: 12739169. Epub 2003/05/10. eng.
30. Halestrap AP, Price NT. The proton-linked monocarboxylate transporter (MCT) family: structure, function and regulation. *The Biochemical journal*. 1999;343 Pt 2(Pt 2):281-99. PubMed PMID: 10510291.
31. Meredith D, Christian HC. The SLC16 monocarboxylate transporter family. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*. 2008 Jul;38(7-8):1072-106. PubMed PMID: 18668440. Epub 2008/08/01. eng.
32. Visser WE, Friesema EC, Visser TJ. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md)*. 2011 Jan;25(1):1-14. PubMed PMID: 20660303. Pubmed Central PMCID: PMC5417302. Epub 2010/07/28. eng.
33. Halestrap AP. The SLC16 gene family - structure, role and regulation in health and disease. *Molecular aspects of medicine*. 2013 Apr-Jun;34(2-3):337-49. PubMed PMID: 23506875. Epub 2013/03/20. eng.
34. Fu S, Watkins SM, Hotamisligil GS. The role of endoplasmic reticulum in hepatic lipid homeostasis and stress signaling. *Cell metabolism*. 2012 May 2;15(5):623-34. PubMed PMID: 22560215. Epub 2012/05/09. eng.
35. Rusu V, Hoch E, Mercader JM, Tenen DE, Gymrek M, Hartigan CR, et al. Type 2 Diabetes Variants Disrupt Function of SLC16A11 through Two Distinct Mechanisms. *Cell*. 2017 Jun 29;170(1):199-212 e20. PubMed PMID: 28666119. Pubmed Central PMCID: PMC5562285. Epub 2017/07/01. eng.
36. Williams AL, Jacobs SB, Moreno-Macias H, Huerta-Chagoya A, Churchhouse C, Marquez-Luna C, et al. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature*. 2014 Feb 6;506(7486):97-101. PubMed PMID: 24390345. Pubmed Central PMCID: PMC4127086. Epub 2014/01/07. eng.
37. Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2006 Mar;40 Suppl 1:S34-8. PubMed PMID: 16540765. Epub 2006/03/17. eng.
38. Villarejo Botija M, Prieto Zancudo C, Martín Fuertes L. Evaluación de la fibrosis en la esteatosis hepática no alcohólica con fibroscán. *Medicina General y de Familia*. 2015 2015/01/01;4(1):25-9.
39. Krishan S, Jain D, Bathina Y, Kale A, Saraf N, Saigal S, et al. Non-invasive quantification of hepatic steatosis in living, related liver donors using dual-echo Dixon imaging and single-voxel proton spectroscopy. *Clinical radiology*. 2016 Jan;71(1):58-63. PubMed PMID: 26555703. Epub 2015/11/12. eng.
40. Nouredin M, Lam J, Peterson MR, Middleton M, Hamilton G, Le TA, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2013 Dec;58(6):1930-40. PubMed PMID: 23696515. Pubmed Central PMCID: PMC4819962. Epub 2013/05/23. eng.

41. Wong VW, Chu WC, Wong GL, Chan RS, Chim AM, Ong A, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut*. 2012 Mar;61(3):409-15. PubMed PMID: 21846782. Epub 2011/08/19. eng.
42. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in medicine & biology*. 2003 Dec;29(12):1705-13. PubMed PMID: 14698338. Epub 2003/12/31. eng.
43. Beaugrand M. [Fibroscan: instructions for use]. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2006 Apr;30(4):513-4. PubMed PMID: 16733372. Epub 2006/05/31. Le Fibroscan: mode d'emploi. fre.
44. de Ledingham V, Beaugrand M, Kelleher TB, Foucher J, Castera L, Ziol M, et al. 87 Prediction of liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis (NASH): Risk factors and diagnostic potential of liver elasticity using fibroscan. *Journal of hepatology*. 2006;44:S39.
45. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):343-50. PubMed PMID: 15685546. Epub 2005/02/03. eng.
46. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2005 Jan;41(1):48-54. PubMed PMID: 15690481. Epub 2005/02/04. eng.
47. Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledingham V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2006 Dec;44(6):1511-7. PubMed PMID: 17133503. Epub 2006/11/30. eng.
48. Foucher J, Castera L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2006 Apr;18(4):411-2. PubMed PMID: 16538113. Epub 2006/03/16. eng.
49. de Franchis R, Dell'Era A. Non-invasive diagnosis of cirrhosis and the natural history of its complications. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2007;21(1):3-18. PubMed PMID: 17223493. Epub 2007/01/16. eng.
50. Ratziu V, Poynard T. NASH: a hidden and silent fibroser finally revealed? *Journal of hepatology*. 2005 Jan;42(1):12-4. PubMed PMID: 15629499. Epub 2005/01/05. eng.
51. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009 Mar;49(3):1017-44. PubMed PMID: 19243014. Epub 2009/02/27. eng.
52. Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Seminars in liver disease*. 2008 Nov;28(4):386-95. PubMed PMID: 18956295. Epub 2008/10/29. eng.
53. Alkhoury N, Carter-Kent C, Feldstein AE. Apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and therapeutic implications. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2011 Apr;5(2):201-12. PubMed PMID: 21476915. Pubmed Central PMCID: PMC3119461. Epub 2011/04/12. eng.
54. Lynch HT, Smyrk TC. Classification of familial adenomatous polyposis: a diagnostic nightmare. *American journal of human genetics*. 1998 Jun;62(6):1288-9. PubMed PMID: 9585618. Pubmed Central PMCID: PMC1377169. Epub 1998/06/19. eng.
55. Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, Lopez AR, McCullough AJ, Feldstein AE. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2006 Jul;44(1):27-33. PubMed PMID: 16799979. Epub 2006/06/27. eng.

56. 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):617-49. PubMed PMID: 21039302. Epub 2010/11/03. eng.
57. Alkhouri N, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: Are we there yet? *Metabolism: clinical and experimental*. 2016 Aug;65(8):1087-95. PubMed PMID: 26972222. Pubmed Central PMCID: PMC4931968. Epub 2016/03/15. eng.
58. Feldstein AE, Alkhouri N, De Vito R, Alisi A, Lopez R, Nobili V. Serum cytokeratin-18 fragment levels are useful biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis in children. *The American journal of gastroenterology*. 2013 Sep;108(9):1526-31. PubMed PMID: 23752877. Epub 2013/06/12. eng.
59. Vuppalanchi R, Jain AK, Deppe R, Yates K, Comerford M, Masuoka HC, et al. Relationship between changes in serum levels of keratin 18 and changes in liver histology in children and adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014 Dec;12(12):2121-30 e1-2. PubMed PMID: 24846279. Pubmed Central PMCID: PMC4830682. Epub 2014/05/23. eng.
60. Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, Dimick-Santos L. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2015 Apr;61(4):1392-405. PubMed PMID: 25557690. Pubmed Central PMCID: PMC4900161. Epub 2015/01/06. eng.
61. Day CP. Pathogenesis of steatohepatitis. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2002 Oct;16(5):663-78. PubMed PMID: 12406438. Epub 2002/10/31. eng.
62. Oliveira CP, da Costa Gayotto LC, Tatai C, Della Bina BI, Janiszewski M, Lima ES, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease, in rats fed with a choline-deficient diet. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2002 Jul-Sep;6(3):399-406. PubMed PMID: 12417056. Epub 2002/11/06. eng.
63. Roskams T, Yang SQ, Koteish A, Durnez A, DeVos R, Huang X, et al. Oxidative stress and oval cell accumulation in mice and humans with alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *The American journal of pathology*. 2003 Oct;163(4):1301-11. PubMed PMID: 14507639. Pubmed Central PMCID: PMC1868311. Epub 2003/09/26. eng.
64. Videla LA, Rodrigo R, Araya J, Poniachik J. Oxidative stress and depletion of hepatic long-chain polyunsaturated fatty acids may contribute to nonalcoholic fatty liver disease. *Free radical biology & medicine*. 2004 Nov 1;37(9):1499-507. PubMed PMID: 15454290. Epub 2004/09/30. eng.
65. Chalasani N, Deeg MA, Crabb DW. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2004 Aug;99(8):1497-502. PubMed PMID: 15307867. Epub 2004/08/17. eng.
66. Abiru S, Migita K, Maeda Y, Daikoku M, Ito M, Ohata K, et al. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2006 Feb;26(1):39-45. PubMed PMID: 16420507. Epub 2006/01/20. eng.
67. Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z, Lopez R, Zein NN, Feldstein AE. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2008 Jun;103(6):1372-9. PubMed PMID: 18510618. Epub 2008/05/31. eng.
68. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2003 May;37(5):1202-19. PubMed PMID: 12717402. Epub 2003/04/30. eng.

69. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and quantitation of fibrosis. *Gastroenterology*. 2008 May;134(6):1670-81. PubMed PMID: 18471546. Epub 2008/05/13. eng.
70. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *The New England journal of medicine*. 2002 Apr 18;346(16):1221-31. PubMed PMID: 11961152. Epub 2002/04/19. eng.
71. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2004 Dec;127(6):1704-13. PubMed PMID: 15578508. Epub 2004/12/04. eng.
72. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007 Apr;45(4):846-54. PubMed PMID: 17393509. Epub 2007/03/30. eng.
73. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008 Oct;57(10):1441-7. PubMed PMID: 18390575. Epub 2008/04/09. eng.
74. Klain J, Fraser D, Goldstein J, Peiser J, Avinoah E, Ovnat A, et al. Liver histology abnormalities in the morbidly obese. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1989 1989/11/01;10(5):873-6.
75. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1999 Dec;30(6):1356-62. PubMed PMID: 10573511. Epub 1999/11/26. eng.
76. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*. 2000 Jun;118(6):1117-23. PubMed PMID: 10833486. Epub 2000/06/02. eng.
77. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007 Jul;46(1):32-6. PubMed PMID: 17567829. Epub 2007/06/15. eng.
78. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*. 2001 Jul;121(1):91-100. PubMed PMID: 11438497. Epub 2001/07/05. eng.
79. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC gastroenterology*. 2006 Nov 2;6:33. PubMed PMID: 17081293. Pubmed Central PMCID: PMC1636651. Epub 2006/11/04. eng.
80. Bedogni G, Kahn HS, Bellentani S, Tiribelli C. A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis. *BMC gastroenterology*. 2010 Aug 25;10:98. PubMed PMID: 20738844. Pubmed Central PMCID: PMC2940930. Epub 2010/08/27. eng.
81. Kahn HS. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC cardiovascular disorders*. 2005 Sep 8;5:26. PubMed PMID: 16150143. Pubmed Central PMCID: PMC1236917. Epub 2005/09/10. eng.
82. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988 Sep;95(3):734-9. PubMed PMID: 3135226. Epub 1988/09/01. eng.
83. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet (London, England)*. 2001 Apr 7;357(9262):1069-75. PubMed PMID: 11297957. Epub 2001/04/12. eng.
84. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model.

Hepatology (Baltimore, Md). 2002 Oct;36(4 Pt 1):986-92. PubMed PMID: 12297848. Epub 2002/09/26. eng.

85. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology (Baltimore, Md). 2003 Aug;38(2):518-26. PubMed PMID: 12883497. Epub 2003/07/29. eng.

86. Le Calvez S, Thabut D, Messous D, Munteanu M, Ratzu V, Imbert-Bismut F, et al. The predictive value of Fibrotest vs. APRI for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C. Hepatology (Baltimore, Md). 2004 Mar;39(3):862-3; author reply 3. PubMed PMID: 14999708. Epub 2004/03/05. eng.

87. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. The American journal of pathology. 2004 Nov;165(5):1499-508. PubMed PMID: 15509521. Pubmed Central PMCID: PMC1618659. Epub 2004/10/29. eng.

88. Sud A, Hui JM, Farrell GC, Bandara P, Kench JG, Fung C, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. Hepatology (Baltimore, Md). 2004 May;39(5):1239-47. PubMed PMID: 15122752. Epub 2004/05/04. eng.

89. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gut. 2010 Sep;59(9):1265-9. PubMed PMID: 20801772. Epub 2010/08/31. eng.

90. Ratzu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. BMC gastroenterology. 2006 Feb 14;6:6. PubMed PMID: 16503961. Pubmed Central PMCID: PMC1386692. Epub 2006/03/01. eng.

91. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2010 Jul;42(7):503-8. PubMed PMID: 19766548. Epub 2009/09/22. eng.

92. Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. The Journal of pediatrics. 2013 Mar;162(3):496-500 e1. PubMed PMID: 23084707. Pubmed Central PMCID: PMC3649872. Epub 2012/10/23. eng.

93. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. Journal of gastroenterology. 2012 May;47(5):586-95. PubMed PMID: 22328022. Epub 2012/02/14. eng.

94. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. Jama. 2015 Jun 9;313(22):2263-73. PubMed PMID: 26057287. Epub 2015/06/10. eng.

95. Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. Diabetes care. 2017 Mar;40(3):419-30. PubMed PMID: 28223446. Epub 2017/02/23. eng.

96. Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. Nature. 2014 Jun 5;510(7503):84-91. PubMed PMID: 24899308. Pubmed Central PMCID: PMC4489847. Epub 2014/06/06. eng.

97. The STDC, Williams AL, Jacobs SBR, Moreno-Macías H, Huerta-Chagoya A, Churchhouse C, et al. Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. Nature. 2013 12/25/online;506:97.

98. Almeda-Valdes P, Gomez-Velasco D, Arellano-Campos O, Bello-Chavolla OY, Sevilla-Gonzalez MDR, Viveros-Ruiz T, et al. The SLC16A11 risk haplotype is associated with decreased

- insulin action, higher transaminases and large-sized adipocytes. *European journal of endocrinology*. 2018 Nov 1. PubMed PMID: 30475225. Epub 2018/11/27. eng.
99. Jin ES, Szuszkiewicz-Garcia M, Browning JD, Baxter JD, Abate N, Malloy CR. Influence of liver triglycerides on suppression of glucose production by insulin in men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015 Jan;100(1):235-43. PubMed PMID: 25250633. Pubmed Central PMCID: PMC4283006. Epub 2014/09/25. eng.
100. Sunny NE, Parks EJ, Browning JD, Burgess SC. Excessive hepatic mitochondrial TCA cycle and gluconeogenesis in humans with nonalcoholic fatty liver disease. *Cell metabolism*. 2011 Dec 7;14(6):804-10. PubMed PMID: 22152305. Pubmed Central PMCID: PMC3658280. Epub 2011/12/14. eng.
101. Korenblat KM, Fabbrini E, Mohammed BS, Klein S. Liver, muscle, and adipose tissue insulin action is directly related to intrahepatic triglyceride content in obese subjects. *Gastroenterology*. 2008 May;134(5):1369-75. PubMed PMID: 18355813. Pubmed Central PMCID: PMC2629391. Epub 2008/03/22. eng.
102. Rhee EP, Cheng S, Larson MG, Walford GA, Lewis GD, McCabe E, et al. Lipid profiling identifies a triacylglycerol signature of insulin resistance and improves diabetes prediction in humans. *J Clin Invest*. 2011 Apr;121(4):1402-11. PubMed PMID: 21403394. Pubmed Central PMCID: PMC3069773. Epub 2011/03/16. eng.
103. Rui L. Energy metabolism in the liver. *Comprehensive Physiology*. 2014 Jan;4(1):177-97. PubMed PMID: 24692138. Pubmed Central PMCID: PMC4050641. Epub 2014/04/03. eng.
104. Wajner M, Amaral AU. Mitochondrial dysfunction in fatty acid oxidation disorders: insights from human and animal studies. *Bioscience reports*. 2015 Nov 20;36(1):e00281. PubMed PMID: 26589966. Pubmed Central PMCID: PMC4718505. Epub 2015/11/22. eng.
105. Zhao Y, Feng Z, Zhang Y, Sun Y, Chen Y, Liu X, et al. Gain-of-Function Mutations of SLC16A11 Contribute to the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Cell reports*. 2019 Jan 22;26(4):884-92 e4. PubMed PMID: 30673611. Epub 2019/01/24. eng.
106. Hoch E, Florez JC, Lander ES, Jacobs SBR. Gain-of-Function Claims for Type-2-Diabetes-Associated Coding Variants in SLC16A11 Are Not Supported by the Experimental Data. *Cell reports*. 2019 2019/10/15;29(3):778-80.
107. Zhang T, Qi Z, Wang H, Ding S. Adeno-Associated Virus-Mediated Knockdown of SLC16A11 Improves Glucose Tolerance and Hepatic Insulin Signaling in High Fat Diet-Fed Mice. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2019 Jun 11. PubMed PMID: 31185508. Epub 2019/06/12. eng.
108. Kotronen A, Johansson LE, Johansson LM, Roos C, Westerbacka J, Hamsten A, et al. A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans. *Diabetologia*. 2009 Jun;52(6):1056-60. PubMed PMID: 19224197. Epub 2009/02/19. eng.
109. Kantartzis K, Peter A, Machicao F, Machann J, Wagner S, Königsrainer I, et al. Dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans carrying a variant of the patatin-like phospholipase 3 gene. *Diabetes*. 2009 2009/11//;58(11):2616-23. PubMed PMID: 19651814. eng.

17 Anexo

Tabla 1. Parámetros antropométricos y bioquímicos de los participantes según el grado de esteatosis por Fibroscan® (S0, S1, S2, S3) entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11* (n = 730)

Variables	No portador (n=369)				P	Portador (n= 361)				P	No portador vs portador P
	S0 (n=167; 45.9%)	S1 (n = 41; 11.3%)	S2 (n = 38; 10.4%)	S3 (n = 118; 32.4%)		S0 (n=145 ; 40.7%)	S1 (n = 54; 15.2%)	S2 (n = 30; 8.4%)	S3 (n = 127; 35.7 %)		
Edad, años	40.9 (27.9- 53.1)	41.4 ± 14.4	34.2 (27.4- 50.6)	43.8 ± 14.1	0.257	37.8 (26.6 - 51.1)	45.0 ± 13.3	43.9 ± 10.9	45.2 ± 10.9	<0.001	S0 0.025 S1 0.484 S2 0.578 S3 0.015
Femenino	96 (41.7)	25 (10.9)	30 (13.0)	79 (34.2)	0.066	91 (40.8)	30 (13.5)	17 (7.6)	85 (38. 1)	0.455	S0 0.343 S1 0.596 S2 0.066 S3 0.997
IMC, kg/m ²	26.7 (24.3- 31.3)	28.1 ± 7.3	27.6 ± 4.4	28.0 ± 4.8	0.333	27.8 ± 5.1	29.1 ± 4.5	28.9 ± 4.5	28.7 ± 5.5	0.441	S0 0.526 S1 0.050 S2 0.601 S3 0.067

Presión arterial sistólica, mmHg	124 (109-137)	121 ± 14	121 ± 15	116 ± 12	0.084	125 (110-133)	122 ± 12	122 ± 16	117 ± 13	0.525	S0 0.745 S1 0.522 S2 0.660 S3 0.983
Presión arterial diastólica, mmHg	77 ± 9	75 ± 9	74 (72-84)	73 ± 7	0.362	78 ± 9	80 (74-83)	75 ± 9	75 ± 8	0.500	S0 0.368 S1 0.294 S2 0.970 S3 0.920
Relación cintura-estatura	0.556 ± 0.083	0.557 ± 0.105	0.560 ± 0.094	0.560 ± 0.074	0.375	0.559 ± 0.083	0.582 ± 0.076	0.583 ± 0.074	0.567 ± 0.103	0.554	S0 0.658 S1 0.033 S2 0.433 S3 0.085
Glucosa, mg/dl	91.0 (86.0-98.0)	95.5 (89.0-99.0)	95.2 ± 10.8	98.0 (90.0-109.0)	<0.001	90.0 (86.0-94.3)	93.0 (86.8-97.3)	93.7 ± 12.5	95.0 (89.0-103.0)	<0.001	S0 0.897 S1 0.916 S2 0.287 S3 0.115
Insulina, uU/ml	6.2 (4.3-8.5)	5.9 (4.9-8.3)	10.9 ± 5.4	9.8 (6.5-13.0)	<0.001	6.7 (4.6-9.9)	7.0 (4.0-12.6)	7.3 (5.5-12.6)	10.1 (6.1-15.8)	<0.001	S0 0.447 S1 0.446 S2 0.980 S3 0.211
HbA1c, %	5.5 (5.3-5.9)	5.6 (5.3-6.0)	5.7 ± 0.5	5.8 (5.5-6.1)	<0.001	5.5 (5.2-5.8)	5.5 (5.3-5.9)	5.6 (5.3-5.8)	5.7 (5.5-5.9)	<0.001	S0 0.136 S1 0.973 S2 0.642 S3 0.340
Ácido úrico, mg/dl	5.3 ± 1.4	5.2 ± 1.1	5.2 ± 1.0	5.2 (4.4-6.3)	0.222	4.8 (4.1-5.7)	5.4 ± 1.4	5.8 ± 1.0	5.5 ± 1.2	0.004	S0 0.092 S1 0.933 S2 0.722 S3 0.759
Creatinina, mg/dl	0.83 (0.70-0.94)	0.74 ± 0.12	0.71 ± 0.15	0.79 ± 0.19	0.006	0.77 ± 0.15	0.76 (0.63-0.95)	0.79 ± 0.18	0.75 ± 0.18	0.860	S0 0.007 S1 0.633 S2 0.187 S3 0.255
ALT, U/l	21.0 (16.0-30.0)	20.9 ± 7.7	22.0 (15.8-26.3)	23.0 (17.0-30.0)	0.004	20.0 (14.0-26.3)	23.0 (17.8-32.0)	27.0 (18.5-36.0)	27.0 (19.3-42.5)	<0.001	S0 0.653 S1 0.027 S2 0.157 S3 0.070
AST, U/l	24.0 (20.0-30.0)	21.0 (19.0-25.0)	21.5 (19.5-27.3)	24.0 (20.0-29.0)	0.027	22.5 (19.0-27.0)	24.0 (21.0-28.0)	26.0 (22.0-38.5)	25.0 (20.3-31.8)	0.154	S0 0.841 S1 0.035 S2 0.263 S3 0.950
GGT, U/l	17.0 (12.0-29.0)	16.5 (13.0-27.8)	18.5 (14.8-24.5)	23.0 (15.0-34.0)	<0.001	15.0 (12.0-23.0)	18.0 (12.0-22.0)	21.5 ± 8.2	20.5 (16.0-31.0)	<0.001	S0 0.056 S1 0.985 S2 0.738 S3 0.708

Colesterol total, mg/dl	194 ± 41	201 ± 46	198 ± 30	195 ± 34	0.837	170 (152-196)	180 ± 40	179 ± 32	183 (161 - 215)	0.105	S0 0.001 S1 0.167 S2 0.949 S3 0.152
Triglicéridos, mg/dl	98 (90-109)	127 ± 37	135 ± 50	150 ± 50	<0.001	98 (71-132)	114 (91-144)	102 (76-159)	139 ± 53	<0.001	S0 0.124 S1 0.229 S2 0.643 S3 0.171
HDL-C, mg/dl Femenino Masculino	53.0 (45.0-63.0) 43.0 (37.0-49.0)	51.0 (39.0 - 60.5) 43.0 ± 9.4	48.2 ± 11.1 46.9 ± 7.1	47.9 ± 12.4 41.0 (35.0-48.0)	0.014 0.455	50.7 ± 13.2 47.7 ± 13.9	48.1 ± 12.2 46.1 ± 12.2	42.0 (39.5 - 47.0) 40.5 ± 9.3	41.0 (36.5 - 47.0) 38.0 (33.0 - 46.3)	<0.001 0.007	Mujer S0 0.088 S1 0.565 S2 0.206 S3 0.011 Hombre S0 0.031 S1 0.561 S2 0.543 S3 0.210
LDL-C, mg/dl	120 ± 32	126 ± 35	123 ± 24	117 ± 27	0.622	100 (83-123)	110 ± 32	111 ± 25	115 (95-145)	0.087	S0 <0.001 S1 0.356 S2 0.551 S3 0.676
Apo B, mg/dl	99 ± 26	105 ± 26	103 ± 21	101 ± 22	0.233	87 (71-107)	96 ± 24	94 ± 21	104 ± 24	<0.001	S0 0.002 S1 0.507 S2 0.794 S3 0.161
HOMA-IR	1.36 (0.88-1.93)	1.49 (1.03 - 2.33)	2.17 ± 1.26	2.19 (1.43-3.72)	<0.001	1.38 (0.96 - 1.99)	1.66 (1.15 - 2.67)	2.11 ± 1.17	2.82 (1.85 - 3.88)	<0.001	S0 0.495 S1 0.411 S2 0.650 S3 0.190

Datos expresados como frecuencias (%), media (DE) o mediana (IQR), según corresponda

La distribución de diferentes grados de esteatosis entre todos los participantes después del pareamiento por puntaje de propensión fueron S0= 312 (43.3%) S1 = 95 (13.2%), S2 = 68 (9.4%) y S3 = 245 (34.0%). En los individuos portadores del haplotipo de riesgo, se observaron diferencias de edad, glucosa, insulina A1c, ácido úrico, ALT, GGT, triglicéridos, apo B y HOMA-IR entre los diferentes grados de esteatosis y no esteatosis. En los individuos no portadores del haplotipo de riesgo se observaron diferencias en la glucosa, insulina, A1c, ALT, AST, GGT, triglicéridos, y HOMA-IR.

En la comparación entre portadores y no portadores del haplotipo de riesgo y las mismas categorías de esteatosis hepática se observaron en los individuos portadores del haplotipo de riesgo mayores años de edad en S3, IMC en S1, relación de cintura-estaturas en S1, niveles de ALT en S1, AST en S1. Se observaron en los individuos portadores del haplotipo de riesgo una tendencia en el incremento de relación cintura-cadera en S3 y AST en S3.

Tabla 2. Parámetros antropométricos y bioquímicos de los participantes con ALT o AST > 40 U/L entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11* (n = 122)

Variables	No portador (n= 51; 41.8%)	Portador (n= 71; 58.2)	P
Edad, años	40.4 (28.3-51.8)	44.6 (38.7-52.4)	0.930
Femenino	23 (37.7)	38 (62.3)	0.359
IMC, kg/m ²	27.5 ± 4.8	28.4 ± 5.6	0.325
Relación cintura-estatura	0.556 ± 0.0851	0.563 ± 0.0966	0.311
Glucosa, mg/dl	100.0 (89.0-117.5)	94.5 (90.5-104.3)	0.384
Insulina, uU/ml	9.8 (6.3-18.1)	10.4 (5.1-20.3)	0.533
HbA1c, %	5.9 ± 0.6	5.6 (5.3-5.8)	0.081
Ácido úrico, mg/dl	6.0 ± 2.6	5.8 ± 1.1	0.262
Creatinina, mg/dl	0.84 (0.67-1.04)	0.82 ± 0.20	0.868
GGT, U/l	27.0 (19.0-46.0)	35.0 (19.8-51.0)	0.858
Colesterol total, mg/dl	187 ± 38	180 (165-203)	0.442
Triglicéridos, mg/dl	145 ± 53	142 ± 55	0.280
HDL-C, mg/dl	39.5 (35.0-47.0)	38.5 (34.0-47.0)	0.614
Femenino			
Masculino	40.0 (35.0-47.0)	38.0 (34.0-46.8)	0.437
LDL-C, mg/dl	117 ± 30	111 (100-133)	0.725
Apo B, mg/dl	101 ± 25	106 (87-111)	0.734
HOMA-IR	2.60 (1.28-4.65)	2.27 (1.06-4.70)	0.401

Datos expresados como frecuencias (%), media (DE) o mediana (IQR), según corresponda

En la tabla 4, muestra la ausencia de diferencias significativas antropométricas y bioquímicas entre los participantes con ALT o AST > 40 U/L entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11*.

Tabla 3. Parámetros antropométricos y bioquímicos de los participantes con ALT o AST >40 U/L según la presencia o no de esteatosis (S0 vs S1-S3) entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* (n = 122)

Variables	No portador (n=51)		P	Portador (n=71)		P	No portador vs portador P
	S0 (n =20; 39.2%)	S1-S3 (n = 31; 60.8%)		S0 (n = 18; 25.4%)	S1-S3 (n = 53; 74.6%)		
Edad, años	28.9 (26.4-50.2)	45.1 ± 13.7	0.602	42.3 ± 15.8	44.6 (41.5-52.4)	0.653	S0 0.740 S1-S3 0.889
Femenino	7 (30.4)	16 (69.6)	0.244	10 (26.3)	28 (73.7)	0.841	S0 0.203 S1-S3 0.914
IMC, kg/m ²	27.2 ± 4.8	27.8 ± 4.9	0.735	25.9 ± 4.7	29.1 ± 5.7	0.421	S0 0.895 S1-S3 0.204
Relación cintura-estatura	0.561 ± 0.0857	0.552 ± 0.0870	0.937	0.520 ± 0.0786	0.574 ± 0.0989	0.705	S0 0.726 S1-S3 0.305
Glucosa, mg/dl	95.0 (87.0-118.0)	110.0 (89.0-120.0)	0.396	108.5 ± 28.9	94.5 (90.5-99.3)	0.267	S0 0.290 S1-S3 0.107
Insulina, uU/ml	10.0 ± 6.9	16.0 (7.8-21.2)	0.002	10.3 ± 8.8	11.7 (5.8-21.7)	0.029	S0 0.822 S1-S3 0.155
HbA1c, %	5.6 ± 0.4	6.2 ± 0.7	0.020	5.5 (5.3-5.8)	5.6 (5.3-5.8)	0.586	S0 0.613 S1-S3 0.006
Ácido úrico, mg/dl	5.8 ± 1.9	6.3 ± 1.4	0.396	5.7 ± 1.8	5.9 ± 1.2	0.800	S0 0.331 S1-S3 0.512

Creatinina, mg/dl	0.92 (0.79-1.07)	0.81 ± 0.26	0.156	0.88 ± 0.28	0.80 ± 0.18	0.216	S0 0.460 S1-S3 0.047
GGT, U/l	26.0 (17.0-69.0)	38.0 (20.5-46.0)	0.664	39.5 (16.0-58.5)	32.0 (21.5-49.5)	0.696	S0 0.874 S1-S3 0.824
Colesterol total, mg/dl	183 ± 50	190 ± 24	0.924	186 ± 34	191 ± 35	0.843	S0 0.434 S1-S3 0.810
Triglicéridos, mg/dl	140 ± 61	150 ± 45	0.448	126 ± 60	147 ± 53	0.495	S0 0.808 S1-S3 0.133
HDL-C, mg/dl Femenino Masculino	53.0 (45.0-63.0) 42.5 ± 8.6	47.0 (39.0-56.0) 43.2 ± 10.3	0.001 0.350	50.8 ± 13.2 47.7 ± 13.9	42.0 (38.0-51.0) 40.0 (34.0-47.5)	<0.001 0.005	Femenino S0 0.033 S1-S3 0.442 Masculino S0 0.456 S1-S3 0.543
LDL-C, mg/dl	113 ± 37	121 ± 23	0.472	117 ± 24	119 ± 29	0.733	S0 0.264 S1-S3 0.583
Apo B, mg/dl	95 ± 27	106 ± 22	0.445	102 ± 17	106 (87-113)	0.262	S0 0.682 S1-S3 0.430
HOMA-IR	2.47 ± 1.69	3.41 (2.42-5.78)	0.005	1.27 (0.79-4.69)	2.51 (1.19-4.71)	0.139	S0 0.964 S1-S3 0.082

Datos expresados como frecuencias (%), media (DE) o mediana (IQR), según corresponda

En la tabla 5, se observa que los individuos con cualquier grado de esteatosis presentan mayores niveles de insulina, HbA1c, y HOMA-IR en los no portadores mientras que solamente se observaron mayores niveles de insulina en los portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11*.

En la comparación entre portadores y no portadores del haplotipo de riesgo y la presencia (de cualquier grado) o ausencia de esteatosis hepática con ALT o AST >40 U/L, los individuos no portadores del haplotipo de riesgo tuvieron mayores niveles de HbA1c.

Tabla 4. Parámetros antropométricos, bioquímicos y grado de esteatosis en decibeles de los participantes con ALT >40 U/L y ALT <40 entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* (n = 730)

Variables	No portador (n=369)		P	Portador (n=361)		P	No portador vs portador con ALT < 40 U/L P	No portador vs portador con ALT ≥ 40 U/L P
	ALT ≥40 (n=26; 7.0%)	ALT <40 (n=343; 93.0%)		ALT ≥40 (n=37; 10.2%)	ALT <40 (n=324; 89.8%)			
Esteatosis en decibeles	240 (179-333)	244 ± 64	0.378	302 (248-330)	244 (212-297)	0.001	0.370	0.177
Edad, años	40.4 (28.4-53.0)	43.3 (28.3-54.4)	0.766	44.2 (38.7-52.4)	41.9 (31.5-52.3)	0.751	0.405	0.757
Femenino	21 (9.0)	212 (91.0)	0.003	35 (15.5)	191 (84.5)	0.052	0.779	0.369
IMC, kg/m ²	27.3 ± 4.8	27.9 ± 5.4	0.748	28.8 ± 5.6	28.1 (24.9-31.2)	0.523	0.117	0.346
Relación cintura-estatura	0.551 ± 0.084	0.560 ± 0.084	0.892	0.569 ± 0.098	0.568 ± 0.088	0.150	0.849	0.337
Glucosa, mg/dl	100.0 (90.5-116.5)	93.0 (87.0-99.0)	0.001	95.0 (91.0-105.3)	91.0 (86.0-98.0)	<0.001	0.484	0.469
Insulina, uU/ml	11.8 (6.6-19.0)	7.0 (4.6-10.0)	<0.001	11.7 (5.8-21.7)	7.3 (4.9-11.8)	<0.001	0.080	0.372
HbA1c, %	5.9 ± 0.63	5.6 (5.3-5.9)	0.010	5.6 (5.4-5.8)	5.6 (5.3-5.9)	<0.001	0.394	0.101
Ácido úrico, mg/dl	6.3 ± 1.4	5.1 (4.3-6.0)	<0.001	5.8 ± 1.2	5.1 (4.2-6.0)	<0.001	0.316	0.559
Creatinina, mg/dl	0.85 ± 0.20	0.78 (0.66-0.89)	0.041	0.81 ± 0.21	0.74 (0.64-0.87)	0.003	0.100	0.585
GGT, U/l	37.5 (22.0-49.3)	18.0 (13.0-27.0)	<0.001	37.5 (21.5-60.5)	17.0 (12.0-22.0)	<0.001	0.015	0.939

Colesterol total, mg/dl	194 ± 24	196 ± 38	0.720	178 (165-199)	172 (154-207)	0.135	<0.001	0.209
Triglicéridos, mg/dl	150 ± 48	123 (88-168)	0.004	147 ± 52	107 (78-152)	<0.001	0.070	0.302
HDL-C, mg/dl	39.0 (35.0-48.0)	52.0 (43.0-61.0)	0.004	40.6 ± 11.4	46.0 (40.0-58.3)	0.001	0.012	0.397
Femenino	39.3 ± 9.6	45.2 ± 9.3	0.009	41.1 ± 11.0	44.0 (34.8-53.0)	0.017	0.494	0.570
LDL-C, mg/dl	123 ± 22	116 (99-140)	0.499	110 (100-133)	102 (87-127)	0.031	<0.001	0.396
Apo B, mg/dl	106 ± 19	100 ± 24	0.060	106 (87-111)	91 (75-109)	0.007	0.005	0.440
HOMA-IR	2.95 (1.51-4.79)	1.44 (0.92-2.14)	<0.001	2.51 (1.18-5.00)	1.53 (0.98-2.54)	<0.001	0.066	0.369

Datos expresados como frecuencias (%), media (DE) o mediana (IQR), según corresponda

Se observaron en los individuos portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* y ALT ≥40 mayores niveles de esteatosis dado por decibeles en comparación con niveles <40 U/L.

Se observó que en los individuos portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* y ALT ≥40 mayores niveles de glucosa, insulina, HbA1c, ácido úrico, creatinina, GGT, triglicéridos, LDL-C, apo B y HOMA-IR en comparación con los individuos con niveles de ALT <40 U/L. Los individuos no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* y ALT ≥40 presentaron mayores niveles de glucosa, insulina, A1c, ácido úrico, creatinina, GGT, triglicéridos y HOMA-IR. En este mismo grupo de individuos, se observó una tendencia al incremento de los niveles de apo B.

En la comparación entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo con niveles de ALT ≥40, no se observaron diferencias entre los parámetros bioquímicos ni grados de esteatosis o fibrosis. En la comparación entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo con niveles de ALT <40, los individuos sin el haplotipo de riesgo presentaron mayores niveles de GGT, colesterol total, triglicéridos, LDL-C, apo B. En este mismo grupo de individuos, se observó una tendencia a la disminución de los niveles de HOMA-IR.

Tabla 5. Parámetros antropométricos, bioquímicos y grado de esteatosis en decibeles de los participantes con AST >40 U/L y AST <40 entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* (n = 730)

Variables	No portador (n=369)		P	Portador (n=361)		P	No portador vs portador con AST < 40 U/L P	No portador vs portador con AST ≥ 40 U/L P
	AST ≥40	AST <40 (n=321; 87.0%)		AST ≥40	AST <40 (n=294; 81.4%)			

	(n=48; 13.0%)			(n=67; 18.6%)				
Esteatosis en decibeles	250 ± 83	245 ± 65	0.001	290 ± 61	245 (212-300)	0.101	0.132	0.016
Edad, años	40.5 ± 13.0	43.2 (28.5-54.7)	0.353	43.2 ± 12.4	42.6 (31.9-52.4)	0.141	0.476	0.923
Femenino	11 (4.7)	222 (92.3)	0.022	23 (10.2)	203 (89.8)	0.953	0.570	0.120
IMC, kg/m ²	27.0 ± 5.3	27.9 ± 5.3	0.676	28.4 ± 6.1	28.1 (24.9-52.1)	0.240	0.115	0.445
Relación cintura-estatura	0.551 ± 0.085	0.559 ± 0.084	0.917	0.560 ± 0.105	0.569 ± 0.088	0.082	0.902	0.271
Glucosa, mg/dl	95.0 (88.5-117.0)	93.0 (87.0-100.0)	0.278	96.0 (87.5-108.0)	92.0 (87.0-98.0)	0.096	0.536	0.994
Insulina, uU/ml	15.4 ± 13.5	7.1 (4.7-10.1)	0.001	14.7 ± 10.8	7.5 (5.1-12.2)	0.016	0.062	0.234
HbA1c, %	5.8 ± 0.5	5.6 (5.3-5.9)	0.257	5.5 (5.4-5.8)	5.6 (5.3-5.9)	0.855	0.303	0.310
Ácido úrico, mg/dl	6.4 ± 1.4	5.1 (4.3-6.1)	<0.001	5.7 ± 1.1	5.1 (4.2-6.1)	0.001	0.380	0.629
Creatinina, mg/dl	0.87 ± 0.23	0.78 (0.66-0.90)	0.725	0.75 ± 0.17	0.74 (0.65-0.90)	0.206	0.130	0.276
GGT, U/l	39.8 ± 27.4	19.0 (14.0-28.0)	<0.001	42.0 (20.5-76.5)	17.0 (13.0-23.0)	<0.001	0.069	0.769
Colesterol total, mg/dl	186 ± 26	197 ± 37	0.442	178 {168-219}	172 (155-204)	0.585	<0.001	0.534
Triglicéridos, mg/dl	141 ± 57	125 (91-172)	0.138	148 ± 56	108 (79-153)	0.005	0.124	0.382
HDL-C, mg/dl	45.0 ± 16	51.0 (42.8-60.3)	0.054	45.3 ± 18.9	46.0 (40.0-58.0)	0.080	0.005	0.562
Femenino	40.5 ± 12.1	44.6 ± 9.2	0.820	44.1 ± 10.1	43.0 (33.0-53.0)	0.641	0.836	0.924
LDL-C, mg/dl	116 ± 22	118 (101-141)	0.465	117 ± 27	103 (89-129)	0.349	<0.001	0.140
Apo B, mg/dl	101 ± 20	101 ± 24	0.245	107-90-117)	91 (76-109)	0.143	0.004	0.898
HOMA-IR	3.69 ± 3.7	1.53 (0.94-2.20)	0.001	2.69 (1.11-5.33)	1.55-0.99-2.63)	0.019	0.051	0.366

Datos expresados como frecuencias (%), media (DE) o mediana (IQR), según corresponda

Se observó en los individuos no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* y AST ≥ 40 mayores niveles de esteatosis dado por decibeles en comparación con niveles < 40 U/L. En la comparación entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo con niveles de AST ≥ 40 , los individuos portadores del haplotipo de riesgo presentaron mayor grado de esteatosis dado por decibeles. Se observaron que en los individuos portadores del haplotipo de riesgo *SLC16A11* y AST ≥ 40 mayores niveles de ácido úrico, GGT, triglicéridos y HOMA-IR en comparación a los individuos con niveles de AST < 40 U/L. En los individuos no portadores del haplotipo de riesgo en *SLC16A11* y AST ≥ 40 presentaron mayores niveles de insulina, ácido úrico, GGT y HOMA-IR.

En la comparación entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo con niveles de AST ≥ 40 , no se observaron diferencias entre los parámetros bioquímicos. En la comparación entre los portadores y no portadores del haplotipo de riesgo con niveles de AST < 40 , los individuos sin haplotipo de riesgo presentaron mayores niveles de GGT, colesterol total, LDL-C, apo B. En este mismo grupo de individuos, se observó una tendencia a la disminución de los niveles de HOMA-IR.

Tabla 6. Parámetros antropométricos, bioquímicos, grado de esteatosis en decibeles y grado de fibrosis en kPa de los participantes según el Índice de esteatosis hepática (n = 730)

Variab les	HSI ≥ 36 (n=408; 55.9%)	HSI < 36 (n=322; 44.1%)	P
Esteatosis en decibeles	262 (215-311)	231 \pm 61	<0.001
Fibrosis en kPa	4.30 (3.55-5.20)	4.10 (3.40-5.00)	0.051
Edad, años	44.8 (33.7-54.5)	38.7 (26.9-50.5)	0.004
Femenino	196 (42.7)	263 (57.3)	0.400
IMC, kg/m ²	31.0 (28.6-33.4)	24.3 (22.0-26.5)	<0.001
Relación cintura-estatura	0.608 \pm 0.0801	0.508 \pm 0.0591	<0.001
Glucosa, mg/dl	93.0 (87.0-100.0)	93.0 (87.0-98.0)	0.135
Insulina, uU/ml	7.9 (5.1-12.0)	6.8 (4.6-10.3)	0.001
HbA1c, %	5.6 (5.4-6.0)	5.5 (5.3-5.8)	0.002

Ácido úrico, mg/dl	5.3 (4.4-6.3)	5.0 (4.2-6.0)	0.054
Creatinina, mg/dl	0.75 (0.64-0.91)	0.77 (0.67-0.90)	0.727
ALT, U/l	24.0 (19.0-34.0)	20.0 (15.0-26.0)	<0.001
AST, U/l	24.0 (20.0-29.0)	23.0 (20.0-28.0)	0.049
GGT, U/l	19.0 (14.0-27.0)	16.0 (12.0-25.0)	<0.001
Colesterol total, mg/dl	187 (163-213)	186 (159-217)	0.671
Triglicéridos, mg/dl	122 (93-166)	110 (75-165)	0.03
HDL-C, mg/dl	45.0 (40.0-54.0)	51.0 ± 14.9	0.014
Femenino	40.0 (34.3-46.8)	45.0 (39.0-53.0)	<0.001
Masculino			
LDL-C, mg/dl	111 (95-138)	115 ± 30	0.927
Apo B, mg/dl	101 ± 24	92 (76-112)	0.009
HOMA_IR	1.70 (0.99-2.69)	1.44 (0.96-2.22)	<0.001

Datos expresados como frecuencias (%), media (DE) o mediana (IQR), según corresponda

El grado de esteatosis por decibeles fue significativamente mayor en los pacientes con HSI ≥ 36 en comparación con los participantes con HSI < 36 . No se observaron diferencias en el grado de fibrosis por kPa entre los participantes con HSI mayor o menor que 36. Los participantes con HSI ≥ 36 presentaron mayores niveles de IMC, relación cintura-estatura, insulina, A1c, AST, ALT, GGT, triglicéridos, apo B y HOMA-IR. Los participantes con HSI < 36 presentaron mayores niveles de HDL-C tanto en los hombres y mujeres.

Tabla 7. Parámetros antropométricos, bioquímicos, grado de esteatosis en decibeles y grado de fibrosis en kPa de los participantes según el Índice de Hígado Graso (n = 498)

Variables	FLI ≥ 60 (n=249; 34.1%)	FLI ≤ 30 (n=249; 34.1%)	P
Esteatosis en decibeles	260 ± 66	235 ± 62	0.076
Fibrosis en kPa	4.25 (3.50-5.05)	4.10 (3.50-5.10)	0.221
Edad, años	45.8 ± 12.7	38.7 (27.5-48.7)	<0.001
Femenino	133 (29.0)	179 (38.8)	0.084

IMC, kg/m ²	32.9 (31.1-35.9)	23.7 ± 3.0	<0.001
Relación cintura-estatura	0.639 (0.603-0.695)	0.491 ± 0.0610	<0.001
Glucosa, mg/dl	94.0 (88.0-102.0)	92.0 (86.0-97.0)	<0.001
Insulina, uU/ml	8.2 (5.3-12.8)	6.6 (4.5-10.1)	<0.001
HbA1c, %	5.7 (5.4-6.0)	5.5 (5.3-5.8)	<0.001
Ácido úrico, mg/dl	5.6 ± 1.3	4.9 (4.2-5.8)	<0.001
Creatinina, mg/dl	0.77 (0.65-0.95)	0.75 (0.66-0.87)	0.157
ALT, U/l	25.0 (19.5-33.0)	20.0 (15.0-27.0)	<0.001
AST, U/l	26.0 (21.0-30.0)	22.0 (20.0-26.0)	<0.001
GGT, U/l	23.0 (17.0-34.5)	15.0 (12.0-20.0)	<0.001
Colesterol total, mg/dl	189 (163-220)	176 (155-203)	<0.001
Triglicéridos, mg/dl	144 ± 48	95 (67-133)	<0.001
HDL-C, mg/dl	45.0 (40.0-53.0)	49.5 (40.0-61.0)	0.003
Femenino	40.0 (34.0-47.0)	45.8 ± 10.1	0.002
Masculino			
LDL-C, mg/dl	114 (95-144)	108 (90-129)	0.039
Apo B, mg/dl	106 ± 25	87 (73-106)	<0.001
HOMA_IR	1.81 (1.09-2.73)	1.33 (0.89-2.15)	<0.001

Datos expresados como frecuencias (%), media (DE) o mediana (IQR), según corresponda

Según el Índice de Hígado Graso, se puede observar una tendencia al incremento de esteatosis por el grado de decibeles. No se observa diferencias significativas en el grado de fibrosis dado por el kPa. Se puede observar valores significativamente mayores en los individuos con FLI ≥ 60 de glucosa, insulina, HbA1c, ácido úrico, ALT, AST, GGT colesterol total, LDL-C, apoB y HOMA-IR en comparación a los que tienen FLI ≤ 30. En los individuos con FLI ≥ 60 también presentaron mayores años de edad, IMC e relación cintura-estatura en comparación a los que tienen FLI ≤ 30.