



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA

**DETERMINACION DE HOMA-IR COMO PREDICTOR DE FIBROSIS AVANZADA
EN PACIENTES CON ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHOLICA Y COMPARACION
CON ESCALAS NAFLD SCORE Y FIB-4.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. LIZETH HERNANDEZ FLORES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. FELIPE ZAMARRIPA DORSEY

ASESOR DE TESIS

DRA. SCHEREZADA MARIA ISABEL MEJIA LOZA



MÉXICO, D.F. 23 FEBRERO DE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIONES DE TESIS.

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS

JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA, HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

DR. FELIPE ZAMARRIPA DORSEY.

**PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGIA,
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.**

DRA. SCHEREZADA MARIA ISABEL MEJIA LOZA.

**ASESOR DE TESIS. MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA.
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.**

ÍNDICE

INTRODUCCION	4
FISIOPATOLOGIA	6
EPIDEMIOLOGIA	7
ASOCIACION CON SINDROME METABOLICO	8
ASOCIACION CON DIABETES	9
CARACTERISTICAS CLINICAS	13
HISTORIA NATURAL	13
DIAGNOSTICO	14
EVALUACION DE LA FIBROSIS	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
JUSTIFICACION	18
OBJETIVOS	18
HIPOTESIS	18
MUESTRA	18
DISEÑO DEL ESTUDIO	19
MATERIAL Y METODOS	19
ANALISIS ESTADISTICO	20
RESULTADOS	21
DISCUSION	22
CONCLUSIONES	23
REFERENCIAS	23
CONSIDERACIONES ETICAS	26

INTRODUCCION

La Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA) es la causa más común de enfermedad hepática en todo el mundo, de forma mas importante en los países industrializados con estimaciones de prevalencia que van desde 25% al 45% en la mayoría de los estudios, y continua en aumento en paralelo con la de la obesidad y la diabetes. Cambios en la dieta y el estilo de vida han resultado en un incremento dramático en la prevalencia de obesidad y síndrome metabólico en países occidentales así como en muchos países asiáticos. Esto ha resultado en un aumento significativo en la incidencia de la EHGNA la cual es considerada como una manifestación hepática del síndrome metabólico, por lo que se ha convertido en un importante asunto de salud publica debido a su alta prevalencia. La mayoría de las estimaciones actuales sugieren que el 68% de los adultos estadounidenses tienen sobrepeso o son obesos; dado esta prevalencia estimada, entre 75 millones y 100 millones de personas en los Estados Unidos probablemente tendrá EHGNA. ^{1,2,3}

La EHGNA fue descrita por primera vez en 1980, y presenta un espectro dentro de enfermedad hepática que abarca desde la infiltración grasa simple en >5% de los hepatocitos (esteatosis), infiltración grasa más inflamación, fibrosis y cirrosis en última instancia, en ausencia de consumo excesivo de alcohol (un umbral de < 20 g/día para las mujeres y < 30 g/día para los hombres), la infección por virus de Hepatitis C, medicamentos o la presencia de otras condiciones endocrinológicas.y se divide en las categorías histológicas de (1) hígado graso no alcohólico (HGNA), que incluye pacientes con esteatosis hepática aislada y los pacientes con esteatosis e inflamación inespecífica leve, y (2) la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), que se distingue de la anterior por la presencia adicional de características de lesión hepatocelular con o sin fibrosis. Los datos sugieren que la esteatosis hepática con inflamación tiene una historia natural diferente y más progresiva que la esteatosis hepática aislada. La EHNA la cual es el fenotipo progresivo de la EHGNA y que representa el producto final de numerosos mecanismos patogénicos con la presencia de Resistencia a la Insulina (RI) como característica principal. ^{1,4,5}

Mientras que la HGNA representa el 80 – 90% de las causa de EHGNA, la EHNA representa el 10 – 20% restante. La HGNA en su mayoría es una entidad clínica benigna no progresiva, y potencialmente reversible, en tanto que la EHNA puede progresar a fibrosis avanzada, cirrosis o incluso carcinoma hepatocelular. Esta caracterizada histológicamente por esteatosis hepática con evidencia de daño celular hepático (degeneración balonoide) e inflamación, esteatohepatitis y varios grados de fibrosis, estas características histológicas son indistinguibles de aquellos con hepatitis alcohólica.^{3,5}

La presencia de fibrosis hepática es el determinante más importante del resultado y, utilizando el sistema de puntuación Metavir donde la fibrosis se describe de la siguientes forma: Hepatitis crónica sin fibrosis (F0), fibrosis portal sin septos (F1), fibrosis portal con pocos septos (F2) : fibrosis septal sin cirrosis (F3) y cirrosis (F4). Debido a que la mayoría de los pacientes que progresan a estadios avanzados de fibrosis originalmente tenían EHNA, la morbilidad hepática es atribuible en gran medida a que las personas con este subtipo tienen un riesgo estimado de progresión a cirrosis del 20% aproximadamente. En contraste, se cree que el HGNA tiene un curso mucho más benigno con un riesgo estimado de progresión a cirrosis de menos de 4% con la advertencia de que un subgrupo menos definido de pacientes dentro del diagnóstico de HGNA (es decir, aquellos con la inflamación que no cumplen criterios histológicos de EHNA) pueden estar en mayor riesgo. Estudios de biopsias hepáticas sugieren que la cirrosis se desarrolla en aproximadamente 25% de los pacientes con EHNA, asumiendo que estos estudios son representativos de una población mayor entonces 1.5 – 2% de la población en E.U.A. con cirrosis es debido a EHNA. Cirrosis como resultado de EHNA se predice sobrepase la cirrosis causada por Virus de Hepatitis C como la causa principal de indicación de trasplante hepático dentro de los siguientes 5 años.¹

La clasificación entre EHGNA primaria y secundaria ocasionalmente se ha utilizado en la literatura sin embargo no ha sido aceptada de forma uniforme, siendo la definición de EHGNA primaria la cual esta asociada de forma típica con síndrome metabólico (obesidad, diabetes o dislipidemia además de la resistencia a la insulina), pero sin alguna etiológica específica o adicional. La EHGNA secundaria es rara y puede asociarse con varias condiciones tales como síndrome de ovario poliquístico, enfermedades endocrinas, apnea del sueño y resección pancreatoduodenal y que implica la ausencia de resistencia a la insulina y que puede representar exacerbación o una EHGNA subyacente. De acuerdo a la guía propuesta por la Asociación para el Estudio de

Enfermedades hepáticas los medicamentos esteatogénicos no son incluidos como causa de EHGNA.^{3,7}

Aproximadamente el 2% de los pacientes diagnosticados con EHNA se estiman son secundarios a daño hepático inducido por fármacos confirmando que la esteatohepatitis es una manifestación rara de toxicidad. El conocimiento que ciertos medicamentos puede causar o exacerbar este lesión histológica es importante. Los medicamentos puede precipitar esteatosis hepática aislada o EHNA indirectamente por estimulación de la resistencia a la insulina y obesidad o directamente a través de alteraciones en el metabolismo de los lípidos o a través de la producción de daño oxidativo.⁸

FISIOPATOLOGIA

La acumulación de triglicéridos dentro de los hepatocitos es la característica esencial de EHGNA. Esta acumulación está fuertemente asociada con obesidad y síndrome metabólico. Es una enfermedad compleja que es modulada por numerosos mecanismos metabólicos, genéticos, ambientales y factores microbianos intestinales. Aunque la presencia de esteatosis es requisito para la EHGNA, los mecanismos específicos que conducen un paciente a desarrollar EHNA o HGNA no están bien delineados. El tejido adiposo visceral genera múltiples señales que alteran los lípidos y metabolismo de la glucosa, que conducen a la acumulación de grasa hepática, y crea un ambiente proinflamatorio que desencadena la lesión celular en el hígado y otros tejidos. La incapacidad para controlar los procesos dañinos, como el estrés oxidativo, disregulación de la respuesta de las proteínas sin plegar (que conduce a estrés del retículo endoplásmico), lipotoxicidad, la peroxidación de lípidos, la y las vías de apoptosis, y alteración en la función inmune innata que promueven un estado proinflamatorio y contribuyen al daño hepático, fibrosis progresiva que puede conducir a la cirrosis, y el desarrollo de cáncer hepatocelular en algunos pacientes.^{1,8,9}

EPIDEMIOLOGIA.

La prevalencia general de EHNA es difícil de determinar. LA EHGNA ha ido incrementando en el mundo desarrollado, por lo que la EHNA se proyecta como la causa predominante de trasplante hepático en E.U.A para el 2020. Los pacientes con EHGNA y EHNA en particular, tienen un mayor riesgo de mortalidad por enfermedad hepática (13%), y más comúnmente por enfermedades cardiovasculares (25%) y tumores malignos (28%).^{1,10}

De acuerdo a datos de revisiones médicas anuales 10-40% de adultos japoneses tiene ultrasonido con diagnóstico de EHGNA entretanto que la prevalencia estimada de EHNA es del 1 – 8%. La diferencia en la edad y el género en la prevalencia y severidad de EHGNA / EHNA es bien conocida, la cual puede reflejar las diferencias en la prevalencia de la obesidad y síndrome metabólico en la población general; con una prevalencia reportada del 9,6 % entre los adolescentes y preadolescentes, y del 34% entre los pacientes de 30 a 65 años. Sin embargo, la prevalencia de esta enfermedad varía en función de la población de estudio y el método de diagnóstico utilizado. La prevalencia estimada de EHGNA es aproximadamente del 34%,. El diagnóstico de EHGNA se reconoce con poca frecuencia ya que la mayoría de los pacientes son asintomáticos hasta etapas tardías de la enfermedad, La biopsia hepática es el estándar de oro en el diagnóstico de EHGNA y la herramienta mas útil para graduar la fibrosis, sin embargo es invasiva y conlleva el riesgo de complicaciones.^{3, 6,11}

La prevalencia de EHGNA también muestra diferencias étnicas, siendo mayor en Hispanos (45%) en comparación con los caucásicos (33 %) y afroamericanos (24%). Un estudio de siete años de los 400 pacientes encontró que los índices de esteatosis fueron 58%, 44% y 35 %, respectivamente de acuerdo en un estudio realizado en 2004. Miembros familiares de sujetos con EHGNA también tienen un riesgo incrementado debido a los antecedentes genéticos. A pesar de que se había estimado anteriormente que alrededor del 20% de los casos índice de EHNA tienen una historia familiar positiva, estudios más recientes sugieren que esto podría ser una subestimación considerable.^{3,4,12}

ASOCIACION CON SINDROME METABOLICO

El Síndrome Metabólico (SM) de acuerdo con el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) los sujetos que tienen diferentes componentes del síndrome metabólico presentan diversos grados de Resistencia a la Insulina. Se diagnostica cuando se cumplen al menos 3 de 5 de las siguientes características: Glucosa en Ayuno ≥ 100 mg/dl o recibe tratamiento con hipoglicemiantes, Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o recibe tratamiento antihipertensivo, triglicéridos ≥ 150 mg/dL o recibe tratamiento para hipertrigliceridemia, Colesterol de Alta Densidad (HDL-C), 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres o reciben tratamiento para HDL-C reducido, circunferencia abdominal ≥ 90 cm en hombres o ≥ 80 cm en mujeres.¹²

El fenotipo clásico de la EHGNA y el síndrome metabólico comúnmente coexisten, con más del 90% de los pacientes con EHGNA tiene al menos una de estas características. La prevalencia de EHGNA aumenta conforme la gravedad y el número de criterios del síndrome metabólico incrementan. Se ha establecido que la asociación de la gravedad de la obesidad incrementa así como la gravedad de la EHGNA. La obesidad abdominal también parece predecir de forma independiente la presencia de EHGNA. En un estudio prospectivo el IMC y la grasa corporal fueron predictivos de elevación de aminotransferasas. La Resistencia a la insulina (RI), ya sea como resultado o inducción de la obesidad, parece jugar un papel central en la fisiopatología de la EHGNA. La presencia de EHGNA en pacientes con DM2 parece tener mayor riesgo de morbilidad cardiovascular que los diabéticos tipo 2 sin EHGNA.²

El fenotipo no clásico de EHGNA en pacientes con peso normal se reconoce ampliamente, una fracción de los pacientes con EHGNA no cumplen criterios de obesidad. Es más común entre los pacientes asiáticos. Los pacientes con EHGNA o EHGNA con peso bajo sin embargo tienen obesidad central que incluyen hallazgos como resistencia a la insulina a pesar de IMC normal.

En tanto que EHGNA puede ser resultado de la resistencia a la insulina un papel causal de EHGNA en la resistencia a la insulina también ha sido reportado, por lo que se puede tratar de un ciclo vicioso que involucra estas enfermedades.^{2,5}

En conjunto los pacientes con EHNA son un grupo heterogéneo, incluso entre pacientes con EHNA con SM la frecuencia de progresión y respuesta a tratamiento son frecuentemente impredecibles y variables. Influencias ambientales y su interacción con factores genéticos los cuales muchos permanecen desconocidos probablemente juegan un papel en estas discrepancias.

La cirrosis criptogénica actualmente representa del 15 – 30% del carcinoma hepatocelular y aproximadamente la mitad de los casos de cirrosis criptogénica se creen son debidos a EHGNA. El carcinoma hepatocelular secundario a cirrosis criptogénica se correlación con una edad avanzada, mayor aparición de síndrome metabólico, características menos agresivas del tumor, todas estas características se han relacionado con carcinoma hepatocelular relacionado con EHGNA. ^{8,9}

En resumen se estima que la prevalencia mundial de EHGNA se presenta en un rango del 6.3% al 33% con una mediana de 20% en la población general, y la población estimada de EHNA es menor, con rango entre 3 – 5%. La prevalencia de EHGNA incrementa con ciertos factores de riesgo, es del 10 – 20% en individuos no obesos, alrededor del 50% en aquellos con un índice de masa corporal (IMC) mayor del 25 kg/m² pero menor de 30 kg/m² y alrededor del 80% en aquellos con IMC por encima de 30 kg/m². La fuerte asociación entre EHGNA y obesidad fue bien demostrada en la cohorte europea estudio DIONYSOS (3000 participantes) en los que la evidencia de EHGNA por ultrasonido estuvo presente en el 25% de los participantes con peso normal (IMC 20,0 a 24.9 kg/m²), 67% de los participantes con sobrepeso (IMC 25.0 a 29.9 kg/m²) y 94% de los participantes con la obesidad (IMC ~ 30 kg/m²). ^{3,4,6}

ASOCIACION CON DIABETES MELLITUS Y RESISTENCIA A LA INSULINA

La prevalencia global de EHGNA en personas con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) se cree que es mucho mayor que en la población general, que va desde 40% a 70% (~50%) y alrededor del 50% en pacientes con dislipidemia. Un estudio realizado 2.839 pacientes con DM2 a los que se le realizó ultrasonido mostró que el 69% de los participantes presentaba EHGNA.

El subgrupo de pacientes con EHGNA que se tienen EHNA se estima en 3 -16% y 6 -15% de la población europea y estadounidense respectivamente de acuerdo a estudios basados en de individuos aparentemente sanos candidatos a donación para trasplante hepático, Pacientes con EHNA se consideran con mayor riesgo de desarrollar enfermedad hepática progresiva con morbilidad asociada.

La prevalencia de EHGNA es sustancialmente mayor en las personas con diabetes mellitus tipo 2. El contenido intrahepático de triglicéridos (medida por 1H -MRS) se sabe que está estrechamente correlacionado con el número de características del síndrome metabólico que presenta un paciente y con sus niveles séricos de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). Sin embargo, en comparación con los individuos control sin DM2, quienes fueron agrupados por edad, sexo y el peso corporal, los pacientes con diabetes tipo 2 tienen un contenido intrahepático de triglicéridos que es aproximadamente 80% mayor y sus niveles séricos de enzimas hepáticas son menos representativos de la severidad de la acumulación intrahepática de triglicéridos.^{3,4}

Como la EHGNA está fuertemente asociada con la resistencia a la insulina, lo que ocurre en otros órganos además del hígado, los pacientes con DM2 y EHGNA a menudo tienen un mal control glucémico en comparación con los pacientes tienen DM2 pero no EHGNA. Además, la presencia de esta comorbilidad a menudo hace que sea difícil lograr un buen control glucémico. De hecho, el contenido intrahepático de triglicéridos ha demostrado ser el principal determinante de la cantidad diaria de insulina necesaria para lograr un buen control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 .

Como se discutió previamente, los pacientes con EHGNA y DM2 tienen un mayor riesgo de desarrollar EHNA, fibrosis avanzada, cirrosis y en algunos casos, HCC. Es de destacar que la mayoría de los pacientes con DM2 y EHGNA (~80-85%) tienen niveles séricos normales de enzimas hepáticas. Por lo tanto, los niveles séricos normales de enzimas hepáticas no deben impedir la búsqueda de un diagnóstico histológico en los pacientes en grupos de "alto riesgo", si la presencia de enfermedad hepática avanzada se sospecha clínicamente sobre la base de la elastografía transitoria y / o por clínica mediante escalas no invasivas de fibrosis (por ejemplo: NAFLD score o FIB 4)

La relación entre EHGNA y la resistencia a la insulina, prediabetes o Diabetes Mellitus tipo 2, se ha demostrado mediante múltiples estudios, por otra parte la asociación de glucosa plasmática en ayuno y la prevalencia de EHGNA, la cual entre más altos valores presentes mas prevalente es la EHGNA. Otros datos reportan que la EHGNA es un factor de riesgo para el desarrollo de otros componentes del síndrome metabólico (hipertensión arterial y dislipidemia). La asociación de EHGNA con el síndrome metabólico parece ser más fuerte en pacientes delgados que en obesos, especialmente en mujeres. La EHGNA anticipa la presencia de alteraciones metabólicas y predice de forma independiente la resistencia a la insulina, identificando a aquellos individuos que no cumplen criterios de síndrome metabólico.

La Diabetes y la Resistencia a la Insulina (RI) son los factores más fuertemente asociados a enfermedad hepática. La Diabetes se han reportado en 10-55% de los pacientes con EHGNA. Marchesini y col. Reportaron resistencia a la insulina en 61% de los pacientes. Singh y col., encontraron 36.6% con glucosa anormal en ayuno y 7% con diabetes. La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina son las anormalidades primarias en la patogénesis de EHGNA. La RI conlleva a lipólisis periférica incrementada, la cual incrementa los ácidos grasos libres a nivel hepático, el cual es el primer “golpe”, posteriormente se incrementan las concentraciones de ácidos grasos intracelulares que producen daño tóxico directo con generación de radicales libres de oxígeno.

En las personas con DM2, la presencia de EHGNA esta también fuertemente asociada con las complicaciones microvasculares de la diabetes, como la enfermedad renal crónica (ERC) y la retinopatía proliferativa. En una cohorte de 2 103 pacientes con DM2, la prevalencia de la ERC fue casi dos veces mayor en las personas que también tenían un ultrasonido compatible con EHGNA que en aquellos sin EHGNA. En la misma cohorte, después de excluir a los pacientes que tenían ERC al inicio del estudio, la presencia de EHGNA en el ultrasonido se asoció con un aumento del 69% en el riesgo de desarrollar ERC en 6.5 años de seguimiento, independientemente de la edad, sexo, IMC, circunferencia de la cintura, presión arterial, consumo de alcohol, duración de la DM2, hemoglobina glicosilada, lípidos, la tasa de filtración glomerular estimada, el tabaquismo y el uso de hipoglucemiantes, antihipertensivos, antiagregantes plaquetarios o hipolipemiantes. En esta cohorte, la EHGNA fue también asociada a un aumento de la prevalencia de la retinopatía proliferativa o tratada con láser, independientemente de los

factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular, hemoglobina A1c, el uso de hipoglucemiantes, antihipertensivos, antiplaquetario o fármacos hipolipemiantes y la presencia de características del síndrome metabólico. Resultados similares se observaron también en adultos con diabetes mellitus tipo 1. ^{4,11}.

El reconocimiento de la resistencia a la insulina es un determinante importante de esteatogénesis por lo que debe ser evaluada. Varios métodos han sido utilizados para el diagnóstico de resistencia a la insulina en los seres humanos. Se han propuesto varios métodos que utilizan mediciones de glucemia e insulinemia, tanto durante el ayuno o después de la sobrecarga oral o endovenosa de glucosa. Debido a la simplicidad de su determinación y cálculo, la evaluación de resistencia a la insulina la cual se evalúa mediante el índice HOMA-IR (Homeostasis Metabolic Assessment) la técnica más frecuentemente empleada tanto en la práctica clínica y en estudios epidemiológicos como método ya validado. Fierbinteanu y cols, determinaron la presencia de RI en pacientes con EHNA con una media 4.1, con un valor de corte de 2.5 con AUROC 0.85 con una sensibilidad de 82%. Otro estudio por Shimada y col, determinaron un valor de corte de HOMA-IR >3.0 con una AUROC 0.75 para identificar Fibrosis en estadios tempranos con una sensibilidad 51% y especificidad 95%. ^{16, 17, 18}

Sin embargo, los valores de corte de HOMA-IR con el fin de identificar la RI se han establecido de forma arbitraria y muestran gran variedad entre los autores. Por otra parte, se obtuvieron estos valores en los estudios de casos y controles o en los ensayos realizados con un pequeño número de sujetos de control. Varios parámetros se han utilizado para identificar RI, tales como prueba de QUICKI, índice de sensibilidad a la insulina, insulinemia de 2 horas, la diferencia entre las áreas bajo las curvas de insulina y glucosa, entre otros. La RI se encuentra con frecuencia en la EHGNA, relacionada tanto con aparición de esteatosis y la progresión de la enfermedad a sus formas más avanzadas. Los estudios con pacientes con EHGNA han mostrado una coincidencia casi universal de RI, por lo que es un parámetro sugerente para el diagnóstico EHNA. ^{16, 17, 18}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Los pacientes con EHGNA son usualmente asintomáticos hasta que la condición progresa a cirrosis hepática. Por lo tanto EHGNA es frecuentemente detectada basada en la presencia de esteatosis hepática en un ultrasonido abdominal durante una revisión médica de rutina o visitas clínicas por otras enfermedades entre los individuos no alcohólico. Las pruebas séricas muestran elevación leve de las transaminasas así como también otra evidencia de disfunción hepática en el estadio de cirrosis.

HISTORIA NATURAL.

El pronóstico a largo plazo de la EHGNA (incluyendo aquella diagnosticada como esteatosis simple, EHNA y EHNA con cirrosis), ha sido reportada de estudios basados en población abierta así como en cohortes basados en hospitales. De acuerdo a estos estudios el pronóstico varía ampliamente entre estas condiciones, estudios histológicos longitudinales han confirmado el curso clínico benigno de la esteatosis simple, aunque algunos han reportado el desarrollo de cirrosis en algunos de estos pacientes. La progresión a fibrosis en EHNA aparentemente ocurre más frecuentemente entre pacientes cuyas biopsias hepáticas basales demostraron mayores cambios necroinflamatorios. En comparación con individuos en la población general, aquellos con EHGNA muestran una menor sobrevida esperada con un índice de mortalidad estandarizado de 1.34 a 1.69 debido a aumento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares y muerte relacionada con enfermedad hepática. La EHNA la cual eventualmente progresa a cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, tiene un incremento de 10 veces en el riesgo de mortalidad asociado a enfermedad hepática que la población general.^{3,4}

Las causas más comunes de muerte en los pacientes con EHGNA son enfermedades cardiovasculares, malignidad, seguida de muerte relacionada con enfermedad hepática. Sin embargo, en general, la EHGNA parece ser lentamente progresiva, con morbilidad y mortalidad relacionada disfunción hepática, que ocurre en una minoría de los sujetos. Los factores de riesgo reportados para el desarrollo de cirrosis son edad avanzada, diabetes, y obesidad mórbida.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de EHGNA se basa en la presencia de los tres criterios siguientes: no alcohólica, la detección de la esteatosis ya sea por imágenes o por la histología, y la exclusión apropiada de otras enfermedades hepáticas.

No existen pruebas no invasivas que puedan diferenciar de forma confiable entre EHGNA y EHNA.

El principal criterio para referencia de estos pacientes es la elevación de alanino aminotransferasa (ALT), la cual se ha demostrado que a mayores niveles de ALT mayor es el riesgo de EHNA, sin embargo una gran cantidad de pacientes no presentan alteración en pruebas de función hepática.^{9,11}

A pesar de que un nivel persistentemente elevado de alanino aminotransferasa (ALT) puede estar asociada con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, los pacientes con enfermedad avanzada a menudo tienen niveles normales de enzimas hepáticas, por lo que la identificación de pacientes en riesgo es difícil. La sensibilidad y especificidad de un nivel elevado de ALT para el diagnóstico de la EHNA son 45% y 85%, respectivamente. Las elevaciones en el nivel de ALT en pacientes con EHNA pueden correlacionar con la resistencia a la insulina y el contenido de grasa intrahepática; Sin embargo, los pacientes con un nivel de ALT normal tienen un riesgo comparable de progresión de la enfermedad. Incluso los pacientes con diabetes y los niveles de ALT normales tienen una alta prevalencia de EHGNA y la EHNA (76% y 56%, respectivamente). Sobre la base de los valores de umbral actualmente aceptados, aproximadamente el 30% a 60% de los pacientes con EHNA confirmada por biopsia tiene un nivel de ALT normal. Históricamente, un nivel de ALT superior a 1,5 veces el límite superior de la normalidad ha sido considerada para la inscripción en los ensayos clínicos aleatorios; por lo tanto, un nivel de ALT mayor de 60 UI / L puede ayudar a identificar a los pacientes con una mayor probabilidad de la esteatohepatitis no alcohólica (el umbral específico que constituye un nivel de ALT elevada aún no se ha establecido). Los actuales valores normales de ALT son probablemente demasiado altos debido a que cuando se determinaron en la década de 1980 existía una gran población con el virus de la hepatitis C y EHNA sin diagnosticar y se encontraban en la población de la cual se derivaron los valores normales.¹

EVALUACION DE LA FIBROSIS

Varios factores de riesgo como predictores de la presencia de fibrosis surgen constantemente de estudios basados en biopsias hepáticas. Estos incluyen la edad (especialmente mayores de 50 años), IMC de 28 a 32 kg/m², resistencia a la insulina / diabetes mellitus, y aminotransferasas anormales. La mayoría de estos factores de riesgo se examinaron de forma univariante, pero la edad, IMC, hipertensión arterial (HTA), ALT, resistencia a la insulina, y necroinflamación en la biopsia inicial, son factores predictores independientes para la presencia de fibrosis. Estudios longitudinales con biopsias pareadas proporcionan una evaluación más rigurosa de estos factores de riesgo para el desarrollo de fibrosis avanzada en la EHNA sin tratamiento. El alcance de estos estudios está restringido a aquellos pacientes con EHNA definidos como esteatosis con inflamación o esteatosis con fibrosis solo lobular, 3 de estas cohortes reflejan una población que es predominantemente femenina (61%), con obesidad (63%), resistentes a la insulina (38% francamente diabética), y en la quinta década de la vida (edad media, 47 años). Aproximadamente un tercio de los pacientes tenían fibrosis avanzada (estadio 3 o 4 fibrosis) para el final del período de seguimiento (media, 5,3 años). La progresión de la fibrosis ocurrió con más frecuencia que la mejoría (38% vs 21%), aunque la mayoría de los pacientes no tienen cambio en la fibrosis. La progresión a fibrosis avanzada, sin embargo, se asoció con la edad y la presencia de inflamación en la biopsia inicial.¹¹

En un esfuerzo por aumentar el valor predictivo de los parámetros simples de laboratorio para la fibrosis hepática, varias pruebas de laboratorio de rutina y variables clínicas han sido identificadas. Como la resistencia a la insulina es una fuerza impulsora detrás de la patogénesis de la hígado graso no alcohólico y se asocia con factores estimulantes de crecimiento hepático fibrogénicos no es de extrañar que los correlatos clínicos de resistencia a la insulina (la obesidad, la diabetes mellitus y la hipertrigliceridemia) están asociados con fibrosis avanzada y se incorporan con las pruebas de laboratorio para predecir fibrosis hepática. Entre 144 pacientes que habían demostrado por biopsia EHNA, el 66% de los que tenían la combinación de la obesidad, diabetes, edad de 45 años o más, y relación AST / ALT > 1, presentaron fibrosis en puente o cirrosis. Por el contrario, ningún paciente tuvo fibrosis severa en ausencia de todos estos factores. Otro estudio encontró que la edad de 50 años o más; IMC > 28 kg / m²; triglicéridos elevados; y los niveles de ALT se asociaron con fibrosis septal en una cohorte francesa de 93 sujetos obesos que tenían pruebas hepáticas anormales. Basándose en los resultados de los

análisis multivariados, varias puntuaciones predictivas para la fibrosis avanzada se han desarrollado sobre la base de una combinación de parámetros clínicos y de laboratorio de rutina. Estos son el NAFLD score y el índice de FIB-4, los cuales pueden ayudar a decidir cuándo realizar una biopsia hepática para la estadificación de la fibrosis.^{4,11}

El NAFLD fibrosis score distingue entre pacientes sin o con fibrosis avanzada con un valor de corte >0.676 , excluyendo la presencia de fibrosis con un valor de corte ≤ 1.455 , con gran seguridad para su identificación con un AUROC 0.88. Fue creado usando 6 variables: edad, índice de masa corporal, diabetes o glucosa anormal en ayuno, relación AST/ALT, albumina sérica y la cuenta plaquetaria. Las guías de la Asociación Americana para estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) y la Asociación Europea para Estudio de Hígado (EASL) han aprobado el uso de NAFLD fibrosis score para su aplicación rutinaria en pacientes con EHGNA para determinar la necesidad de biopsia para estadificación de la fibrosis.

El índice FIB-4 tiene una AUROC 0.8 con un valor de corte ≥ 2.67 para identificar fibrosis avanzada. La puntuación FIB-4 fue desarrollada originalmente para predecir fibrosis avanzada en los pacientes coinfectados con hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La puntuación FIB-4 fue validada en una base de datos de 541 pacientes con EHGNA para calcular las curvas ROC validados basado en 4 variables, lo que sugiere que el índice FIB-4 puede ser útil para excluir a los pacientes sin fibrosis avanzada. Las características de rendimiento de la puntuación NAFLD score FIB-4, han sido comparados en una población independiente de 145 pacientes procedentes del Reino Unido para distinguir entre pacientes con y sin fibrosis avanzada (estadio 3-4), con una AUOC de 0.86 para la puntuación FIB-4, 0.81 para NAFLD score. FIB-4 y NAFLD score tenían VPN entre 92% y 95% para descartar fibrosis avanzada, aunque los VPP fueron modestos para todos. Con base en los datos de este estudio, con el fin de excluir fibrosis avanzada, la biopsia hepática podría potencialmente ser evitado en 62% con valores correspondientes a fibrosis avanzada mediante FIB-4, y 52% con la puntuación de NAFLD score.

Aunque el ultrasonido sigue siendo el estudio de imagen recomendado de primera línea en la práctica clínica, este método proporciona una evaluación subjetiva y cualitativa del contenido de grasa hepática, con sensibilidad limitada (60-90%) cuando < 33% de los hepatocitos son esteatóticos. Por el contrario la Tomografía Axial Computarizada (TAC) la espectroscopia de protones por resonancia magnética (1H - MRS) y la Resonancia Magnética (RM) son más sensibles que la ecografía en permitir la evaluación cuantitativa del contenido hepático de triglicéridos, y aun no puede discriminar con fiabilidad entre esteatosis simple y EHNA. Por otra parte debe recordarse que las pruebas bioquímicas de funcionamiento hepático se correlaciona pobremente con la presencia de EHNA o la gravedad de la enfermedad, y que los estudios basados en alteración de pruebas de funcionamiento hepático como escrutinio, reportan consistentemente una menor prevalencia de EHNA (12.3 %) que comparado con estudios basados en métodos de imagen e histología. Los estudios histológicos en candidatos aparentemente sanos como donadores para trasplante hepático han encontrado que la prevalencia de EHNA era 12-18 % en Europa y 27 a 38 % en los E.U.

4,11

Histológicamente EHNA se caracteriza por características específicas incluyendo esteatosis, balonamiento celular, e inflamación con varios grados de fibrosis. Aunque muchos mecanismos contribuyen al desarrollo de EHNA, la contribución de cada uno es variable en cada paciente. Además factores externos pueden promover o exacerbar la esteatosis subyacente o esteatohepatitis. Por esta razón definir EHNA como un diagnóstico de exclusión es apropiado.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Uno de los principales problemas de Salud en nuestro país son las complicaciones de la Diabetes Mellitus y la resistencia a la insulina, y como sabemos, presencia de resistencia a la insulina es un factor predictivo asociado a desarrollo de fibrosis hepática y progresión de la EHNA con mayor prevalencia en EHNA, por lo que resulta de interés determinar si la presencia de HOMA-IR mayor de 2.5, se correlacionan con la presencia de Fibrosis avanzada, el cual se compararán con escalas ya validadas para este propósito como NAFLD score, FIB-4, APRI, lo que nos permitirá determinar la sensibilidad y

especificidad de HOMAR IR como predictor independiente de fibrosis avanzada, siendo esto de gran utilidad en la práctica clínica por ser una determinación fácil de obtener en el consultorio que nos permitirá identificar a pacientes en riesgo de EHNA.

JUSTIFICACION

La diabetes y resistencia a la insulina son parte de la fisiopatología para el desarrollo de fibrogénesis, encontrando estadios avanzados de fibrosis (F3-F4) en pacientes con Esteatohepatitis no Alcohólica. Uno de los métodos más utilizados para determinar resistencia a la insulina es la HOMA IR, presentando como punto de corte que corrobora esta resistencia a la insulina de 2 en la población en general. Se han realizado estudios para valorar su utilidad como predictor independiente de fibrosis avanzada, proponiendo valores mayores de 2.5, 3 y 5.8, como predictores de fibrosis avanzada, por lo que es motivo de este estudio valorar su utilidad y los valores de cohorte.

OBJETIVOS

- Objetivo general: Determinar si diferentes valores de corte de HOMA-IR (>2.5, 3.0 y 5.8) ya referidos en la literatura, se correlacionan con la presencia de fibrosis avanzada en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica corroborada con las escalas NAFLD score y FIB-4

HIPOTESIS

La determinación de HOMA-IR con valores mayores de 2.5, 3.0 y 5.8 se correlacionan con la presencia de Fibrosis avanzada (F3-F4) corroborada con las escalas NAFLD score y FIB-4

MUESTRA

Pacientes referidos con diagnóstico de Hígado Graso (mediante ultrasonido hepático) a la consulta externa de gastroenterología del Hospital Juárez de México en el periodo comprendido de junio de 2014 a junio de 2015.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo, transversal, descriptivo, observacional

MATERIAL Y MÉTODO

Pacientes con Diagnóstico de Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico en los que se descartó esteatosis hepática secundaria, a los cuales se realizó determinación de insulina y glucosa sérica en ayuno para determinación de HOMA-IR, con valores de corte de 2.5, 3.0 y 5.8. los resultados se correlacionaron con los resultados de las escalas de NAFLD score > 0.675 (determinación de IMC, glucosa, edad, AST, ALT, plaquetas) y FIB-4 > 2.67 (edad, plaquetas, AST y ALT), correspondientes a fibrosis avanzada, estos resultados se analizaron mediante chi cuadrada para determinar la correlación entre la fibrosis avanzada y la presencia de resistencia a la insulina.

Tamaño de la muestra / población:

Pacientes referidos a la consulta externa del servicio de Gastroenterología del Hospital Juárez de México en el periodo comprendido de junio de 2014 a junio 2015, con diagnóstico de Hígado Graso a los cuales se le descarto esteatosis hepática secundaria.

Crterios de selección de la muestra

Criterios de inclusión

- ✓ Pacientes entre 18-80 años
- ✓ Pacientes de ambos géneros
- ✓ Determinación de esteatosis hepática mediante estudio de imagen (Ultrasonido)

Criterios de no inclusión

- ✓ Pacientes con uso de medicamentos relacionados con esteatosis hepática secundaria
- ✓ Pacientes con consumo de alcohol > 20 gr
- ✓ Pacientes con diagnóstico de Hepatitis C

- ✓ Pacientes con diagnóstico de Cirrosis Biliar Primaria o síndrome de sobreposición
- ✓ Causas de esteatosis secundaria

Criterios de eliminación

- ✓ Pacientes con presencia de alteraciones bioquímicas y por imagen de hepatopatía crónica.
- ✓ Pacientes con hepatopatía crónica previa identificada.

Definición de variables

- ✓ HOMA-IR: Cualitativa, dependiente
- ✓ NAFLD SCORE: Cuantitativa, independiente
- ✓ FIB-4: Cuantitativa, independiente
- ✓ APRI: Cuantitativa, independiente

Contribución del Proyecto

Los pacientes con EHGNA son pacientes de difícil diagnóstico al requerir pruebas invasivas como estándar de oro para su diagnóstico, actualmente existe herramientas clínicas que nos orientan a la presencia de fibrosis, para considerar el inicio de tratamiento médico, sin embargo se tratan de escalas de difícil aplicación dado que para realizarlas se necesitan de cálculos avanzados que no se realizan de forma cotidiana en consulta externa por necesidad de calculadoras clínicas, y en su mayoría varios parámetros de laboratorio y clínicos, por lo que el contar con un marcador independiente de fibrosis fácil de obtener en la práctica clínica diaria nos permitirá identificar a pacientes en riesgo para fibrosis avanzada que no cumplen criterios de síndrome metabólico y realizar un abordaje rápido para el diagnóstico y tratamiento así como nos permitirá evitar la necesidad de biopsia para la estadificación de la Esteatohepatitis no alcohólica .

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Pruebas de Xi cuadrada para variables cualitativas

RESULTADOS

Se reunieron 55 pacientes con diagnóstico probable de EHNA, de los cuales se excluyeron los pacientes con fibrosis leve o indeterminada, mediante las escalas ya antes mencionadas. Por lo que se diagnosticó EHNA con fibrosis avanzada en 8 pacientes mediante NAFLD score y 7 pacientes mediante FIB 4 (Figura 1). En el grupo de HOMA IR >2.5 presentaron resistencia a la insulina 6 pacientes en ambos grupos, con HOMA IR >3.0, 5 pacientes en ambos grupos y en el grupo de HOMA IR >5.8, 4 pacientes y 3 pacientes mediante NAFLD score y FIB 4 respectivamente (figura 2). Encontrando en el grupo HOMA IR >2.5 una χ^2 de 0.10, con HOMA IR >3.0 una χ^2 de 0.04 y en el grupo HOMA IR >5.8 una χ^2 de 2.61. Por lo que no existe una correlación estadísticamente significativa entre la resistencia a la insulina y presencia de fibrosis avanzada.

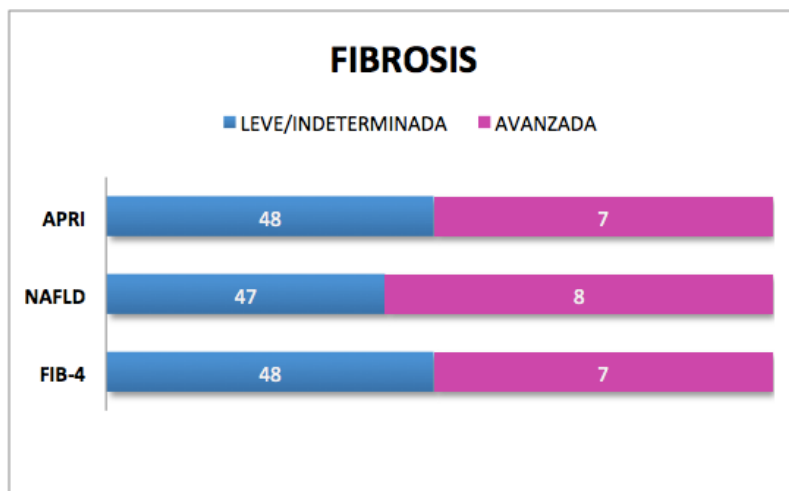


Figura 1

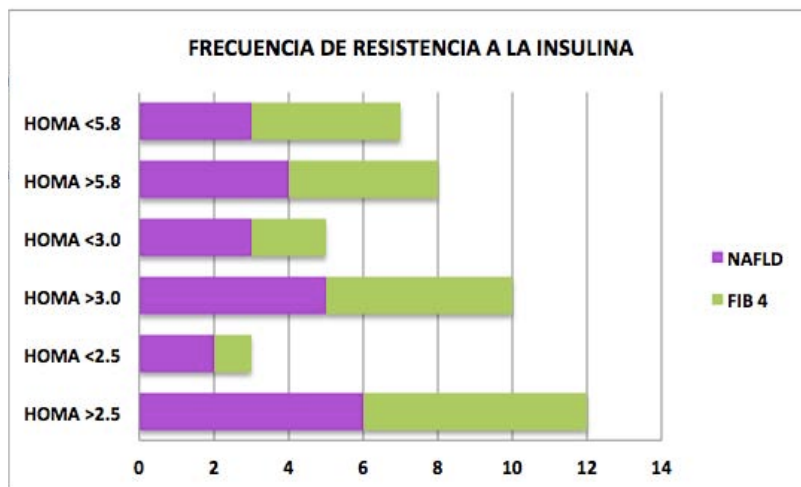


Figura 2

DISCUSION:

La EHNA es una entidad de difícil diagnóstico y finalmente se realiza mediante exclusión de otras patologías causantes de daño hepático crónico. Sin embargo el desarrollo de herramientas como las escalas NAFLD score o FIB 4 que incluyen parámetros clínicos y bioquímicos accesibles en la población, que permiten omitir la biopsia hepática pero que requieren de calculadoras no muy prácticas en la consulta diaria. Existen otras escalas diseñadas para este propósito, pero algunas de ellas necesitan determinación de estudios no accesibles en la población general como niveles de ácido hialurónico o colágena tipo IV, por lo que el valor de un índice simple como HOMA IR es útil en la práctica clínica diaria ya que solo se necesita glucosa e insulina basal. Estudios ya realizados, han corroborado su eficacia al correlacionar valores de HOMA IR mayores a 2.5 como predictores independientes de fibrosis avanzada. En el presente estudio se propuso aplicar este índice para valorar la correlación con fibrosis avanzada diagnosticada mediante NAFLD score y FIB 4. Los resultados que se obtuvieron con diferentes valores de corte a 2.5, 3.0 y 5.8, no correlacionaron con la presencia de fibrosis avanzada ya que no fue estadísticamente significativo la presencia de resistencia a la insulina aun a valores altos de 5.8 con la presencia de fibrosis, la resistencia a la insulina se identificó en los grupos con fibrosis leve o indeterminada y fibrosis avanzada, por lo que no es un marcador válido independiente para determinar fibrosis ni descarta la necesidad de otros estudios en la fibrosis indeterminada.

CONCLUSIONES

Se han tratado de determinar predictores independientes de fibrosis avanzada de fácil aplicabilidad en la consulta diaria. A pesar de que la resistencia a la insulina es un factor determinante en la génesis o como consecuencia de la EHNA, en este estudio no se encontró correlación estadísticamente significativa independientemente del valor de HOMA IR utilizado, por lo que al menos en esta población se deben realizar otras herramientas diagnósticas, sin descartar que la resistencia a la insulina es el principal componente fisiopatológico de la Enfermedad por Hígado Graso no alcohólico.

REFERENCIAS:

1. Rinella M., Nonalcoholic Fatty Liver Disease A Systematic Review, JAMA June 9, 2015 Volume 313, Number 22
2. Argo C., Caldwell S., Epidemiology and Natural History of Non-Alcoholic Steatohepatitis, Clinics Liver Disease 13 (2009) 511–531
3. Hashimoto E., Tanai M., Tokushige K., Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH, Journal of Gastroenterology and Hepatology 2013; 28 (Suppl. 4): 64-70
4. Anstee Q., Targher G., Day C., Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. Vol 10, Junio 2013, 330–344
5. Nila Rafiq, Zobair M. Younossi, Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Approach to Evaluation and Management, Clinics Liver Disease 13 (2009) 249–266
6. Khov N., Sharma A., Riley T., Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease, World Journal of Gastroenterology June 14, 20(22) 2014: 6821-6825
7. Puri P., Sanyal A., Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Definitions, Risk Factors, and Workup, Clinical Liver Disease, Vol. 1, No. 4, August 2012
8. Larrain S., Rinella M., A Myriad of Pathways to NASH, Clinics Liver Disease 16 (2012), 525-548.
9. Michelotti G., Machado M., Diehl A., NAFLD, NASH and liver cancer, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. Vol 10, November 2013, 656–665.

10. Wree A., Broderick L., Canbay A., Hoffman H., Feldstein A., From NAFLD to NASH to cirrhosis —new insights into disease mechanisms, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Vol 10, November 2013, 627–636
11. Grandison G., Angulo P., Can Nash Be Diagnosed, Graded, and Staged Noninvasively?, *Clinic Liver Disease* 16 (2012) 567–585
12. Grundy S.M., et al \. Diagnosis and management of the metabolic síndrome: an American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* Oct 2005; Vol 112, No., 17, pp 2735 – 2752
13. Hashimoto E., Tokushige K., Ludwig J., Dlagnsosis and classification of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Current concepts and remaining challenges, *Hepatology Research* 2014. Pp 1-9.
14. Attar B., Van Thiel D., Current concepts and management approaches in nonalcoholic fatty liver disease, *The Scientific World Journal*, 2013
15. Lonardo A., et al, Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic síndrome, *Digestive and Liver Disease*, 2015: 47: 181–190
16. Fierbinteanu-Braticevici C., et al, Predictive factors for Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), *Journal Gastrointestinal Liver Disease*, June 2011, Vol 20, No 2., pp 153-159.
17. Fracanzani A., et al, Risk of Severe Liver Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Normal Aminotransferase levels: A role for insulin resistance and Diabetes, *Hepatology* 2008, vol 28.
18. Shimada M., et al, Usefulness of a combined Evaluation of the serum Adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the Early Stage of Nonalcoholic Steatohepatitis, *American Journal of Gastroenterology*, 2007: 102: 1931-1938.
19. Ryan M., et al, Associations between Liver Histology and Severity of the metabolic Syndrome in Subjects with Nonalcoholic fatty Liver Disease, *Diabetes Care*, May 2005, vol. 28, No. 5.
20. Cory M. Fielding & Paul Angulo, Hepatic Steatosis and Steatohepatitis: Are they Really Two Distinct Entities?, *Current Hepatology Report* (2014) 13:151–158
21. Castera I., Vilgrain V., Angulo P., Noninvasive evaluation of NAFLD, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2013, Vol 10.
22. Schwenger K., Allard J., Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease, *World journal of gastroenterology*, February 2014, Vol. 20 No. 7.

23. Brunt E., Histological assessment of nonalcoholic fatty liver disease in adults and children, *Clinical Liver Disease*, August 2012, Volume 1., No. 4, pp 108 – 111.
24. Neuschwander-Tetri B., et al, Clinical, Laboratory and histological Associations in adults with Nonalcoholic fatty Liver disease, *Hepatology* 2010, vol 52.
25. Treeprasertsuk S., et al. NAFLD fibrosis Score: a prognostic predictor for mortality and liver complication among NAFLD patients. *World Journal of Gastroenterology*, 2013 February 28. Vol 19, No. 8, pp1219 – 1229.
26. Dyson J., Anstee Q., McPherson S., Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging, *Frontline gastroenterology* 2014, Vol 5.
27. Obika M., Noguchi H., Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease, *Experimental Diabetes Research*, 2012, pp 1-12
28. Cales P., et al., Diagnosis of different liver fibrosis characteristics by blood test in non-alcoholic fatty liver disease, *Liver International* 2010, pp 1346 – 1354.
29. Nascimbeni F., et al., From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines, *Journal of Hepatology* 2013., Vol 59., 859-871.
30. Kim Y. S., et al, Noninvasive predictors of nonalcoholic steatohepatitis in Korean patients with histologically proven nonalcoholic fatty liver disease, *Clinical and molecular Hepatology* 2013, Vol 19.
31. Yilmaz Y., et al, Not only type2 diabetes but also prediabetes is associated with portal inflammation and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease, *Journal of diabetes and its Complications* 2014, Vol 28.
32. Fracanzani A., et al, Risk of Severe Liver Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Normal Aminotransferase levels: A role for insulin resistance and Diabetes, *Hepatology* 2008, vol 28.
33. Dowman J. K., Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2011, Vol 33.
34. Lomonaco R., Chen J., Cusi K., An endocrine perspective of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 2011, 2(5), pp 211-225
35. Loomba R. et al, Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of Nonalcoholic Steatohepatitis and fibrosis, *Hepatology* 2012, vol 56, no. 3. pp 943-951.
36. Medina J., et al., Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic Steatohepatitis, *Diabetes Care*, Volume 27., Number 8, August 2004. pp 2057-2066.

37. Kim D., et al., Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States., Hepatology, 2013.

CONSIDERACIONES ETICAS

Investigación con riesgo mínimo: Pacientes con estudios bioquímicos realizados como estudio de rutina para diagnóstico de Hígado Graso No Alcohólico.