



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

**Prevalencia de esteatosis y fibrosis hepática en pacientes  
diabéticos mexicanos**

**TESIS DE POSGRADO**

**P R E S E N T A**

**DRA. ANA KAREN SALAS GARCÍA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**TUTOR DE TESIS:**

**DRA. MARÍA DE FÁTIMA HIGUERA DE LA TIJERA**

**DR. ALFREDO ISRAEL SERVÍN CAAMAÑO**

**COTUTOR:**

**DR. SANTIAGO CAMACHO HERNÁNDEZ**

**Facultad de Medicina**



**PROFESOR TITULAR:**

**DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA**

**Ciudad Universitaria, Ciudad de México. Julio 2018**



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.

---

Dra. María de Fátima Higuera de la Tijera  
Especialista en Gastroenterología  
Jefe del Servicio de Gastroenterología  
Hospital General de México  
Tutor de Tesis

---

Dr. Alfredo Israel Servín Caamaño  
Especialista en Medicina Interna  
Servicio de Medicina Interna  
Hospital General de México  
Tutor de Tesis

---

Dr. Santiago Camacho Hernández  
Coordinador de Investigación  
Servicio de Gastroenterología  
Hospital General de México  
Cotutor de Tesis

## AGRADECIMIENTOS

Lograr algo propuesto es sentir convertir tus anhelos en realidad, sentimiento de satisfacción y felicidad que implica momentos interminables de alegría, esfuerzo y perseverancia. Todo esto acompañado de una palabra tan sencilla de mencionar, pero tan importante para formarte en lo que hoy eres, la familia. No me cansaré de poder sentir tanto agradecimiento hacia ese pequeño gran núcleo que me ha mostrado el poder de perseguir tus sueños, de la responsabilidad, de la honestidad, la perseverancia y la fortaleza. Mi familia es el tesoro más grande que existe en mi vida, pero no puedo dejar de lado a las maravillosas personas que hoy día han estado conmigo y me han apoyado incondicionalmente, algunas aún presentes, otras presentes en mi mente y alma. Doy gracias a Dios por permitirme atesorar momentos tan hermosos que he vivido y que estoy segura no hubiera logrado sin sus bendiciones. Agradezco directamente a mis padres, mi hermano, mis grandes amigos y a una persona que apareció recientemente en mi vida, pero que la ha cambiado totalmente, mostrándome lo maravilloso que es amar y valorar lo que tengo en estos instantes. Sin dejar de lado a todos los pacientes que han confiado en el actuar médico para salvaguardar su salud. Gracias.

*“El éxito debe medirse no por la posición a que una persona ha llegado, sino por su esfuerzo por triunfar”.*

*Booker T. Washington*

## RESUMEN ESTRUCTURADO

### Prevalencia de esteatosis y fibrosis hepática en pacientes diabéticos mexicanos

**Antecedentes:** Pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) están en riesgo de Enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), pero no existen reportes a cerca de la incidencia a través de la utilización de ultrasonido por elastografía transitoria (FibroScan®) en México.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de EHGNA en DM2 referidos para realización de FibroScan.

**Metodología:** Retrospectivamente se analizaron 66 reportes de pacientes [11.2%, 54.62±11.91 años, 83.33% mujeres] de 587 en total, realizados de febrero 2017 a abril 2018. Todos los estudios se realizaron de acuerdo a los métodos estandarizados. El grado de fibrosis hepática fue evaluado por kPa (F0:0-5.9, F1:6.0-7.0, F2:7.1-8.0, F2-F3:8.0-8.7, F3:8.8-10.2, F3-F4:10.3-11.7, F4:>11.7), el grado de esteatosis hepática fue evaluado por Db/m (S0:<100, S1:100-200, S2:201-300, S3:301-400). Evaluamos las indicaciones, índice de masa corporal, laboratorios generales, tiempo de diagnóstico de DMT2, hemoglobina glucosilada y NAFLD fibrosis score. Los datos se expresaron en media±SD, 95% IC y porcentajes, prueba T de student, 2 colas con  $\alpha = 0.05$ .

**Resultados:** Todos los pacientes tuvieron algún grado de esteatosis (S1=27.27%, S2=43.94%, S3=28.79%). 49 pacientes (74.24%) tuvieron algún grado de fibrosis (F1=6.06%, F2=4.55%, F2-3=3.03%, F3=3.03%, F3-F4=4.55%, F4=53.03%). Las indicaciones para FibroScan fueron: sospecha de EHGNA (65%), obesidad mórbida (11%), alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático (6%), trombocitopenia (6%), cirrosis (5%), hemorragia de tubo digestivo superior (3%) y otros (6%). Hubo diferencias con hemoglobina glucosilada, NAFLD fibrosis score y algunos laboratorios especificados en la tabla 1.

*Tabla 1. Variables de laboratorio y NAFLD fibrosis score en el grupo de pacientes con fibrosis y sin fibrosis determinada por FibroScan. Datos expresados de acuerdo a la unidad de medida internacional. Promedio  $\pm$  DE, 95%CI. \* $p < 0.05$*

	<b>Fibrosis + (n=49)</b>	<b>Fibrosis - (n=17)</b>	<b>p</b>
Body mass index (BMI)	33.35 $\pm$ 7.23	30.42 $\pm$ 7.37	0.1558
Months of diagnosis	95.63 $\pm$ 84.14	115.82 $\pm$ 100.87	0.4213
Glycosylated hemoglobin (HbA1c)	7.18 $\pm$ 1.63	8.4 $\pm$ 2.4	0.0231
Fasting blood glucose (FBG)	152.78 $\pm$ 54.36	173.59 $\pm$ 68.02	0.2076
Alanine transaminase (ALT)	48.31 $\pm$ 29.75	51.29 $\pm$ 56.17	0.7815
Aspartate aminotransferase (AST)	54.31 $\pm$ 39.1	35.29 $\pm$ 23.04	0.0635
AST/ALT relation	1.23 $\pm$ 0.55	0.96 $\pm$ 0.36	0.0646
Albumin (Alb)	3.54 $\pm$ 0.55	3.95 $\pm$ 0.29	0.0048
Gamma-glutamyl transferase (GGT)	96.63 $\pm$ 117.09	38.06 $\pm$ 27.12	0.0461
Alkaline phosphatase (AP)	127.1 $\pm$ 60.78	109.71 $\pm$ 41.65	0.2790
Total bilirubin (TB)	1.15 $\pm$ 0.66	0.71 $\pm$ 0.42	0.0124
Indirect bilirubin	0.87 $\pm$ 0.47	0.59 $\pm$ 0.4	0.0326
Direct bilirubin (DB)	0.28 $\pm$ 0.29	0.12 $\pm$ 0.04	0.0233
Platelets (PLT)	148.59 $\pm$ 90.89	245.35 $\pm$ 71.84	0.0002
Total colesterol (TC)	164.76 $\pm$ 42.78	198.65 $\pm$ 31.51	0.0039
Triglycerides (TG)	151.02 $\pm$ 77.94	208.76 $\pm$ 52.66	0.0062
LDL-Cholesterol	93.58 $\pm$ 28.35	120.35 $\pm$ 33.9	0.0022
HDL-Cholesterol	39.24 $\pm$ 13.55	40.12 $\pm$ 8.23	0.8039
Urea (U)	29.84 $\pm$ 20.5	29.01 $\pm$ 14.94	0.8775
Creatinine (Cr)	0.75 $\pm$ 0.28	0.77 $\pm$ 0.27	0.7916
NAFLD score	1.55 $\pm$ 1.69	-0.49 $\pm$ 1.47	0.0000

**Conclusiones:** Estos resultados muestran por primera vez la evaluación de pacientes mexicanos con DM2 y FibroScan. Todos los pacientes tuvieron algún grado de esteatosis y 75% tuvieron fibrosis. La sospecha de EHGNA fue la principal indicación par el FibroScan en más de la mitad de los pacientes. Los pacientes también mostraron función hepática dañada evidenciada por valores disminuidos de HbA1c, algunos laboratorios y el Score de NAFLD. Estos hallazgos alertan a la necesidad de tamizar a los pacientes con DM2 para un diagnóstico temprano de EHGNA.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>14</b>
Diseño	14
Sujetos	14
Metodología Experimental	15
Análisis estadísticos	16
<b>RESULTADOS</b>	<b>17</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>23</b>
<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>25</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>26</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>28</b>

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes es una enfermedad compleja y crónica que requiere continua vigilancia médica, ameritando estrategias multifactoriales de reducción de riesgos más allá del control glucémico.(1)

La Diabetes Mellitus (DM) es un importante problema de salud pública, es una de las cuatro enfermedades no contagiosas prioritarias para la acción de los líderes mundiales. Tanto el número de casos como la prevalencia de diabetes han ido incrementando paulatinamente en las últimas décadas.(2)

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que mundialmente existen 422 millones de adultos que vivieron con DM en el año 2014, comparado con los 108 millones en el año 1980. La prevalencia global es casi el doble comparado al año 1980, elevándose de 4.7% a 8.5% en la población adulta. Esto refleja el incremento asociado a factores de riesgo tales como sobrepeso y obesidad.(2) Para el año 2045, este número se espera que incremente. Según la Federación Internacional de Diabetes (FID), expandiendo el rango de edad de los 18-99 años de edad en el año 2017, el número de casos con DM se reporta en 451 millones.(3) Así también la FID reporta a los países, en orden descendente a China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia y México, como los países con mayor número de diabéticos en el Mundo.(4)

¿Cómo están las cifras de DM en nuestro país? Según la FID, nos coloca en el sexto lugar a nivel mundial, de los países con mayor cantidad de diabéticos.

México tiene uno de los más altos índices de sobrepeso y obesidad en el mundo (71.2%), la prevalencia de DM en México alcanzó el 14.4% en el 2006 con cerca de la mitad de casos no diagnosticados (7.07%). Sin embargo, esta prevalencia incrementó al 9.17% en el año 2012. El



control de la enfermedad en México es deficiente, con solo 5.3% de pacientes diabéticos actualmente bajo adecuado control, entre el 38% y 56% se encuentran bajo un control deficiente y muy deficiente.(5) Proyecciones acerca de esto, han concluido que la prevalencia de DM en población mexicana, podría llegar del 13.7 – 22.5% para el año 2050. Lo que demuestra que con las cifras actuales, uno de cada dos a uno de cada 3 mexicanos, será diagnosticado con DM durante su vida.(5)

Se ha demostrado una alta prevalencia de comorbilidades y problemas en la calidad de la atención, lo cual contribuye de manera importante a la mayor incidencia de complicaciones macro y microvasculares.(4) Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 y Tipo 2 (DMT1 y DMT2) tienen alto riesgo de desarrollar complicaciones crónicas macrovasculares y microvasculares degenerativas. Sin embargo, más allá de estas clásicas complicaciones, DM es también asociada con la mortalidad relacionada con el hígado y el aumento del riesgo hepatocelular.(6)

En México, la mortalidad en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus se ha visto asociada con enfermedad renal (RR 20,1; IC del 95%, 17,2 a 23,4), insuficiencia cardíaca (RR 3,7; IC del 95%, 3,2 a 4,2), infecciones (IR, 4,7; IC del 95%, 4,0 a 5,5), descompensación de la enfermedad y otras enfermedades vasculares. Otras asociaciones de mortalidad descritas son cirrosis, cáncer o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.(7) La diabetes es considerada un factor de riesgo importante para enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), siendo la causa más común de enfermedad hepática crónica en Estados Unidos de América. Un 10–22% de los pacientes progresan a cirrosis y hepatocarcinoma.(8)

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la causa más común de enfermedad crónica en el mundo occidental. Se estima que afecta un 20-40% de la población en Estados

Unidos de América. Como su nombre lo indica, es una entidad clínica en la cual los pacientes tienen evidencia de esteatosis hepática por imagen o histología, sin haber causas secundarias para la acumulación de grasa hepática tales como alcohol (más de 20 g/día en mujeres y más de 30 g/día en hombres), medicamentos hepatotóxicos u otros trastornos hepáticos definidos.(9)

Ludwig *et al* describieron una enfermedad hepática "sin nombre" y "poco entendida" que nombraron esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en 20 pacientes, que histológicamente, recordó a los autores a la hepatitis alcohólica con un potencial de progresión a la cirrosis, sin contar con antecedente de alcoholismo.(10) La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la enfermedad hepática más común en los países occidentales que afecta a aproximadamente el 35% de la población general y alrededor del 75% -90% de grupos específicos, como las personas obesas y diabéticas.(11)

Los datos obtenidos del estudio NAHNES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) confirmó que la EHGNA ocurre con una mayor prevalencia en raza mexicano-americanos en comparación con los blancos no hispanos y negros no hispanos. La EHGNA se asocia independientemente con resistencia a la insulina y diabetes; y, entre personas sin diabetes, con dislipidemia y obesidad.(12)

La asociación entre EHGNA y DMT2 se encuentra bien establecida, lo cual puede explicarse por la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria, progresando a trastornos en el metabolismo de los lípidos y acumulación de triglicéridos en el tejido hepático.(13)

La EHGNA abarca un espectro diverso de manifestaciones histopatológicas que van desde la esteatosis simple (acumulación de triglicéridos hepáticos con inflamación mínima o nula), la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA, esteatosis con inflamación y necrosis), diferentes grados

de fibrosis hepática y finalmente cirrosis y / o carcinoma hepatocelular (CHC). La presencia de DMT2 es un factor clave para la progresión de EHGNA a sus formas más graves, como EHNA, fibrosis, cirrosis y una mayor incidencia de CHC.(14) La EHGNA aumenta la mortalidad entre los pacientes con DMT2, mientras que la DMT2 también aumenta el riesgo de fibrosis hepática progresiva hasta tres veces y el carcinoma hepatocelular hasta dos veces, siendo un predictor independiente de mortalidad por todas las causas en pacientes con EHGNA.(11)

El riesgo de carcinoma hepatocelular en la cirrosis relacionada con EHGNA es comparable con la cirrosis asociada a alcohol y hepatitis C. Esto puede explicar en parte las asociaciones de carcinoma hepatocelular con alto índice de masa corporal (IMC) y DTM2 últimamente reportadas.(15) Sin embargo, a diferencia de la retinopatía, la neuropatía y la nefropatía, EHGNA es actualmente una complicación no reconocida en gran parte de la población con DMT2.(14) Se han publicado estudios que miden el impacto de EHGNA en la historia natural de la DMT2. Poanta et al. publicaron un estudio de 56 sujetos con DMT2 no complicada, a quienes mediante ecografía se clasificaba como esteatosis hepática (38/56; 67%) frente a no esteatosis (18/56; 33%). Aquellos que presentaban esteatosis hepática mostraban un índice mayor de factores de riesgo cardiovascular (índice de masa corporal, HTA, concentración de triglicéridos, disminución de c-HDL).(12) La EHGNA es generalmente de presentación asintomática y se encuentra frecuentemente entre individuos con obesidad, DMT2, síndrome metabólico y algunos otros componentes individuales.(6)

La prevalencia de EHGNA en la población de Estados Unidos se ha estimado en 27-34%.(10) Se ha encontrado esteatosis hepática en 45% de hispanos, 33% de caucásicos y 24% de

afroamericanos.(11) La prevalencia de EHGNA fue de 60-70% en pacientes americanos con diabetes y del 42.6-69.5% en pacientes diabéticos europeos.(16)

Sin embargo, existe gran diferencia entre estudios que estiman la prevalencia de pacientes con EHGNA y diabetes mellitus tipo 2, reportándose frecuencias de 45 – 80%. Esta diferencia pudiera asociarse con las características de la muestra y las técnicas de diagnóstico de la EHGNA.(13)

En México, no existen estudios poblacionales que nos permitan estimar la frecuencia con certeza. Una estimación aproximada es la publicada por Lizardi y cols., quienes analizaron 2,503 ultrasonidos hepáticos en personas que asistieron a una revisión clínica de rutina. En 427 (14%) encontraron cambios morfológicos sugerentes de esteatosis. La prevalencia de esteatohepatitis, evaluada en tres estudios mexicanos, varió de 4.6 a 15.7%.(7)

La herramienta estándar para el diagnóstico de EHGNA es la biopsia hepática y el estudio histológico.(17) La evaluación histológica tuvo un papel exclusivo durante décadas como el único método para clasificar la esteatosis hepática y la fibrosis.(10) Sin embargo, existen limitaciones para la biopsia hepática, como la naturaleza invasiva, las complicaciones y la variación del muestreo. El dolor y la hipotensión son complicaciones importantes de la biopsia hepática y pueden conducir a una mayor duración de estancia hospitalaria y al costo elevado. La tasa de mortalidad después de la biopsia hepática percutánea se informó de 1 en 10,000 a 1 en 12,000. Por lo tanto, realizar una biopsia hepática continua para el seguimiento, es prácticamente imposible.(17) Generalmente se indica en los casos en que las pruebas hepáticas se elevan de una manera crónica (durante seis meses), son de origen inexplicado, y cuando el paciente debe ser cuidadosamente investigado para diagnósticos alternos sospechados.(10)

En la actualidad, los métodos no invasivos para evaluar la esteatosis y la fibrosis hepática, se han vuelto relevantes. La aplicación de elastografía hepática transitoria a través de FibroScan® (Echo Sens París, Francia) es una prueba no invasiva de imagen que funciona a través de un dispositivo que puede examinar la rigidez hepática y el grado de esteatosis.(11)

La sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) para elastografía transitoria (ET) para detectar fibrosis (F, medido en kPa), es la siguiente:  $F \geq 2$  (7 kPa) con S 79.2%, E 75.9%, VPP 69.6, VPN 84;  $F \geq 3$  (8.7 kPa) con S 83.9, E 83.2, VPP 59.5, VPN 94.6; y F4 (10.3 kPa) con S 92%, E 87.8%, VPP 46, VPN 99. El uso de ET para detectar el nivel de fibrosis en los casos de EHGNA tiene una alta precisión y puede ser una buena alternativa para la biopsia hepática en pacientes que no pueden someterse a procedimientos invasivos.(18) La función de parámetro de atenuación controlada (CAP), que ha sido recientemente desarrollada para cuantificar la atenuación de ultrasonido durante medición de la elastografía transitoria controlada por vibración de rigidez hepática con FibroScan®, es un examen fácil y rápido que proporciona un valor numérico, que se correlaciona con el grado histológico de esteatosis.(19)

Se establecen valores de corte de CAP para distinguir a pacientes "sanos" (S0) de pacientes "enfermos" (S1-S3); de formas "leves" (S1) a esteatosis "avanzada" (S2-S3). Los valores de corte óptimos y el IC del 95%, fueron 248 (237 a 261), 268 (257 a 284) y 280 (268 a 294) dB / m para identificar grados de esteatosis  $> S0, > S1$  y  $> S2$ , respectivamente contando con VPN 97% y VPP 72%.(19)

Otras pruebas no invasivas bioquímicas han llegado y son utilizadas para predicción de fibrosis. Una puntuación simple que utiliza parámetros fácilmente disponibles, es el puntaje de fibrosis en

EHGNA (en inglés *NAFLD fibrosis score*) el cual es una alternativa para predecir fibrosis.(20) Toma en cuenta los parámetros edad, IMC, presencia de diabetes o intolerancia a la glucosa, relación AST/ALT, plaquetas y albúmina. NAFLD fibrosis score, en su punto de corte de 0.676 (alta probabilidad de fibrosis) tiene un área bajo la curva de 0.84, con sensibilidad y especificidad del 77 y 71% respectivamente con un VPP del 52%. Esta prueba aplicada a nuestros pacientes de alto riesgo, puede predecir fibrosis y en estos pacientes puede así determinarse si son sometidos a biopsia hepática. NAFLD fibrosis score en un punto de corte bajo de -1.455 (ausencia de fibrosis) tiene un VPN del 91%, con esto la biopsia hepática se puede evitar en tales pacientes. Los factores de riesgo, no pueden predecir la gravedad de fibrosis en estos pacientes, la biopsia se puede evitar en una gran cantidad de pacientes, si se utilizan pruebas no invasivas como FibroScan y NAFLD fibrosis score como herramientas de detección de EHGNA.(20)

## MATERIAL Y MÉTODOS

### **Diseño**

Análisis de cohorte observacional, retrospectivo y transversal.

### **Sujetos**

Este estudio fue realizado con datos obtenidos de la Clínica de Hígado del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México. El Comité de Investigación del Hospital General de México aprobó el protocolo con el registro DIR/18/103/3/10. Los pacientes participantes fueron aquellos atendidos en nuestro hospital con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, que hayan sido referidos por sus médicos tratantes a la Clínica de Hígado para realización de FibroScan en el periodo comprendido entre febrero 2017 – abril 2018.

### ***Criterios de inclusión***

Pacientes adultos con edad comprendida entre los 18 – 85 años, que contaran con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Los cuales fueron referidos a la clínica de hígado para realización de FibroScan.

Dichos pacientes debían contar con expediente con los estudios básicos de laboratorio y el reporte de FibroScan realizado, en el periodo comprendido de febrero 2017 – abril 2018.

### ***Criterios de exclusión***

Se excluyeron a aquellos pacientes con antecedente de alcoholismo, con consumo de alcohol >30 g/día en hombres y >20 g/día en mujeres, que contaran con alguna enfermedad hepática previa como lo es infección por virus de la hepatitis, enfermedades autoinmunes, uso crónico de medicamentos hepatotóxicos, falla cardíaca

## **Metodología Experimental**

### ***Protocolo de estudio***

Los recursos necesarios fueron tomados de la clínica de hígado del servicio de gastroenterología del Hospital General de México.

Se revisó la carpeta localizada en la consulta externa del servicio de clínica de hígado, la cual contiene compiladas las solicitudes de estudio de FibroScan de aquellos pacientes referidos por sus médicos tratantes para la realización del estudio en el periodo comprendido entre febrero 2017 – abril 2018, se captaron a los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y se acudió a la revisión de expedientes clínicos localizados en el archivo de clínica de hígado. Se seleccionaron aquellos expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión y se recabaron las variables analizadas en una hoja de captura de datos elaborada por el investigador principal.

El estudio de elastografía transitoria se realizó por personal médico capacitado y experto en la aplicación de dicho estudio a través de los métodos normalizados por la empresa de FibroScan, considerando el índice de masa corporal (IMC), el número de mediciones válidas y la posición del paciente.

### ***Variables***

Se evaluaron las variables independientes: Diabetes mellitus tipo 2; así como las variables dependientes: enfermedad por hígado graso no alcohólico (grado de esteatosis y de fibrosis hepática), escala de fibrosis para EHGNA (NAFLD fibrosis score), hemoglobina glucosilada, pruebas de funcionamiento hepático.



## **Análisis estadísticos**

Evaluamos el motivo de envío o indicación de realización de elastografía tansitoria, el IMC, estudios bioquímicos estándar para la valoración de la función hepática, así como del control glucémico, el tiempo de diagnóstico de la DMT2 y el NAFLD fibrosis score. Se expresaron los datos con desviación estándar ( $\pm$ DE), intervalo de confianza del 95% (IC 95%), prueba T de student, 2 colas con alfa =0.05.

Se realizó estadística descriptiva para las características demográficas de los pacientes, las variables cualitativas se expresaron en forma de proporciones y porcentajes y las cuantitativas en forma de media  $\pm$  DE e intervalo de confianza al 95%. La prevalencia de esteatosis y de fibrosis se estimó dividiendo los casos positivos encontrados entre el total de casos evaluados. Además de la prevalencia de esteatosis y fibrosis en términos generales (cualquier grado), se calculó por cada estrato (esteatosis leve, moderada, severa y fibrosis leve, significativa, avanzada y cirrosis).

Para comparar entre los grupos (podría ser presencia / ausencia de esteatosis y presencia /ausencia de fibrosis) dependiendo del tipo de variable, se emplearon para variables cuantitativas prueba de U de Mann-Whitney según la distribución de cada variable; y para cualitativas X<sup>2</sup>, ANOVA o Kruskal-Wallis según la distribución de cada variable.

Se utilizó estadística analítica para determinar las asociaciones descritas en los objetivos específicos como la asociación entre el control glucémico medido por hemoglobina glucosilada, y el grado de esteatosis o fibrosis hepática determinada por FibroScan; el puntaje de fibrosis para EHGNA (NAFLD fibrosis score), método predictor de ausencia, estado indeterminado o presencia de fibrosis significativa ( $F \geq 2$ ), y el grado de fibrosis hepática determinada por FibroScan. Usamos un análisis de regresión logística que investigó las variables asociadas de

cada resultado. Se utilizaron tablas de contingencia para evaluar la sensibilidad y especificidad de las variables a tomar para la presencia de EHGNA.

## **RESULTADOS**

### **Sujetos**

Se obtuvieron un total de 587 registros de FibroScan. El número total de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, con criterios de inclusión para el estudio, fue de 66 [54.62±11.91 (51.75-57.5) años, 11.2%].

### **Datos**

El sexo femenino prevaleció en los pacientes incluidos, con un total de 55 mujeres (83.3%), mientras que el total de pacientes del sexo masculino fue de 11 (16.7%).

El índice de masa corporal medido en la población fue con predominio de obesidad grado 1 [32.59±7.32 (30.83-34.36)]. El promedio de tiempo (meses) de diagnóstico de DMT2 fue de 100, lo equivalente a 8.3 años [100.83±88.38 (79.51-122.16)]. El tipo de tratamiento para el control glucémico en los pacientes fue con hipoglucemiantes orales 48 (72.7%), insulina 6 (9%), tratamiento combinado 9 (13.6%), sin tratamiento 3 (4.5%).

El control glucémico fue determinado por hemoglobina glucosilada (HbA1c) con un promedio de 7.96% [7.5±1.91 (7.04-7.96)], contando con control 32 pacientes (48.48%) y no control 34 (51.52%). El control determinado por glucosa sérica en ayuno, se reportó con promedio 172 [158.14±58.35 (144.06-172.21)], controlados 23 (34.85%) y no controlados 43 (65.15%).

En las pruebas de funcionamiento hepático se encuentran los promedios siguientes: aspartato aminotransferasa (AST) 49 UI/L [49.08±37.84 (39.95-58.2)], alanino aminotransferasa (ALT) 49 UI/L [49.41±36.46 (40.61-58.21)], relación AST/ALT 1.16 [1.16±0.52 (1.03-1.28)], albúmina

(ALB) 3.65 g/dl [3.65±0.53 (3.52-3.78)], gamma glutamiltransferasa (GGT) 88.5 UI/L [81.55±104.75 (56.27-106.82)], fosfatasa alcalina (FA) 122.62 UI/L [122.62±56.69 (108.94-136.3)], bilirrubina total (BT) 1.04 mg/dl [1.04±0.63 (0.89-1.19)], bilirrubina indirecta (BI) 0.8 mg/dl [0.8±0.46 (0.69-0.91)], bilirrubina directa (BD) 0.24 mg/dl [0.24±0.26 (0.18-0.3)], plaquetas (plaq)  $173 \times 10^9/L$  [173.52±95.86 (150.39-196.64)], colesterol total (CT) 173.4 mg/dl [173.48±42.65 (163.19-183.77)], triglicéridos 165.89 mg/dl [165.89±76.26 (147.5-184.29)], colesterol LDL 100.48 mg/dl [100.48±31.87 (92.79-108.16)], colesterol HDL 39.47 mg/dl [39.47±12.34 (36.49-42.45)].

En las pruebas de función renal se determinó proteinuria con promedio de 14.56 mg/24 hrs [14.56±39.78 (4.96-24.16)], urea 29.63 mg/dl [29.63±19.12 (25.02-34.24)], creatinina 0.76 mg/dl [29.63±19.12 (25.02-34.24)], sin significancia estadística.

El grado de fibrosis fue evaluado con la unidad de medida en kPa, a través de los puntos de corte propuestos por el centro distribuidor FibroScan, la cual basa dicha información de acuerdo con lo reportado por Wong et al.(18) Determinando los puntos de corte en pacientes con NAFLD: F0: 0-5.9, F1: 6.0-7.0, F2: 7.1-8.0, F2-F3: 8.0-8.7, F3: 8.8-10.2, F3-F4: 10.3-11.7, F4: >11.7. Considerando F3-F4 los puntajes con mayor grado de fibrosis asociada a NAFLD.

La determinación de esteatosis hepática, medida en Db/m, se basó en los puntos de corte de acuerdo a lo señalado por el centro distribuidor FibroScan, en base a la adaptación de Ledinghen et al.(21) Estableciendo S0: <100 sin esteatosis hepática con menos del 5% de grasa hepática, S1: 100-200 baja probabilidad de esteatosis hepática con 11% de grasa hepática, S2: 201-300 con media probabilidad de esteatosis hepática con 44% de grasa hepática, S3: 301-400 alta probabilidad de esteatosis hepática con 78% de grasa hepática.

El 100% de los pacientes tuvo algún grado de esteatosis con un promedio de 254.86 Db/m [254.86±85.93 (234.13-275.6)], S1= 18 (27.2%), S2= 29 (43.9%), S3= 19 (28.79%). Un total de 49 pacientes (74.2%) tuvieron algún grado de fibrosis con un promedio de 16.4 kPa [16.14±13.28 (12.93-19.34)], F0= 17 (25.75%), F1= 4 (6.06%), F2= 3 (4.55%), F2-F3= 2 (3.03%), F3= 2 (3.03%), F3-F4= 3 (4.55%), F4= 35 (53.03%).

Las principales indicaciones de elastografía transitoria (FibroScan) fueron sospecha clínica de NAFLD 42 (65%), obesidad mórbida 7 (11%), alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático 4 (6%), trombocitopenia 4 (6%), cirrosis 3 (5%), hemorragia de tubo digestivo alto 2 (3%) y otros 4 (6%).

En cuanto a NAFLD fibrosis score, el promedio del puntaje fue de 1.02 [1.02±1.85 (0.57-1.47)], considerando los valores de los puntos de corte establecidos para sospecha de fibrosis hepática: ausencia (F0-F2, <-1.455), indeterminado (-1.455 to 0.675) y presente (F3-F4, >0.675). Se encontró 6 (9.09%), 24 (36.36%) y 36 (54.55%) respectivamente.

Se encontró diferencia significativa en cuanto a la determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y el grado de fibrosis ( $p < 0.0231$ ), dicha relación fue inversamente proporcional al grado de fibrosis; los niveles de albúmina, gamma glutamiltransferasa (GGT), bilirrubina total, directa e indirecta, colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol de baja densidad (C-LDL) y la determinación de NAFLD fibrosis score fueron los parámetros bioquímicos estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ) asociados con el grado de fibrosis (Tabla 1).

Figura 1. Porcentaje de pacientes con DMT2 y EHGNA, sexo femenino y masculino

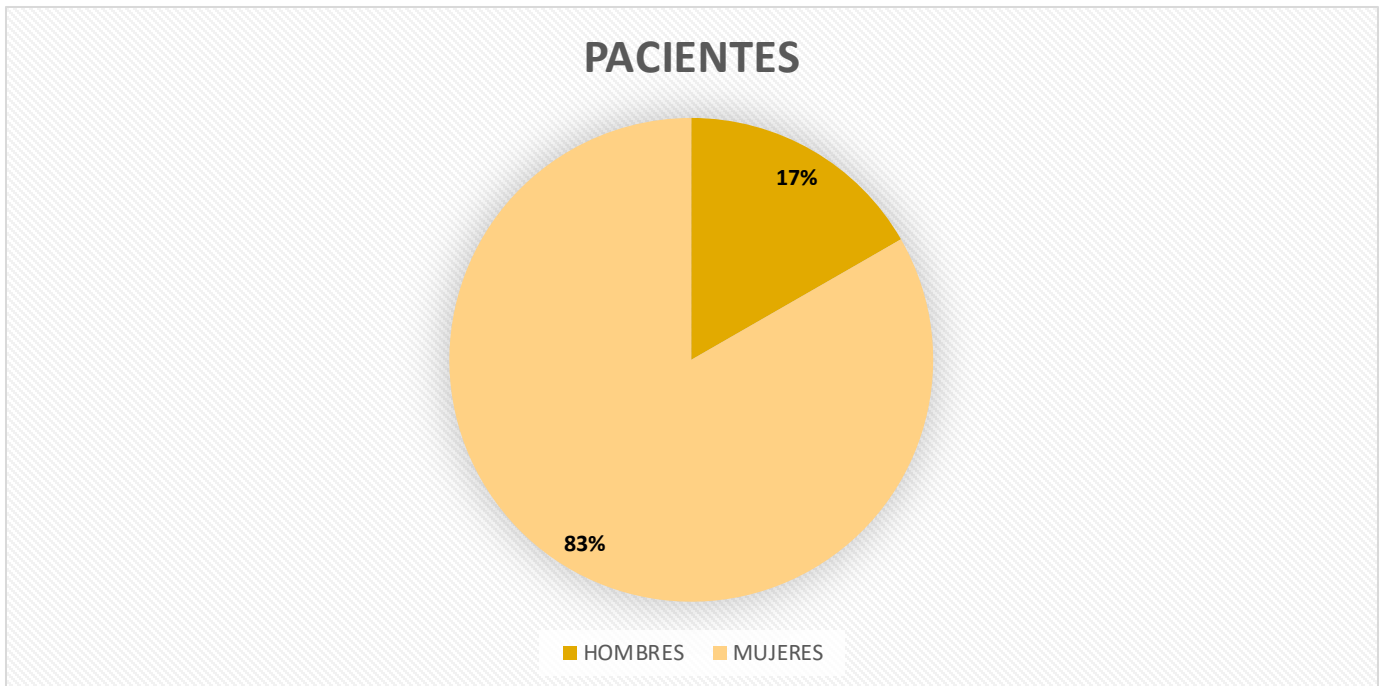


Figura 2. Porcentaje de pacientes con control glucémico por HbA1c (<7% ó ≥7%)



Figura 3. Porcentaje de pacientes con control glucémico por glucosa sérica en ayuno (<130 ó ≥130 mg/dl)

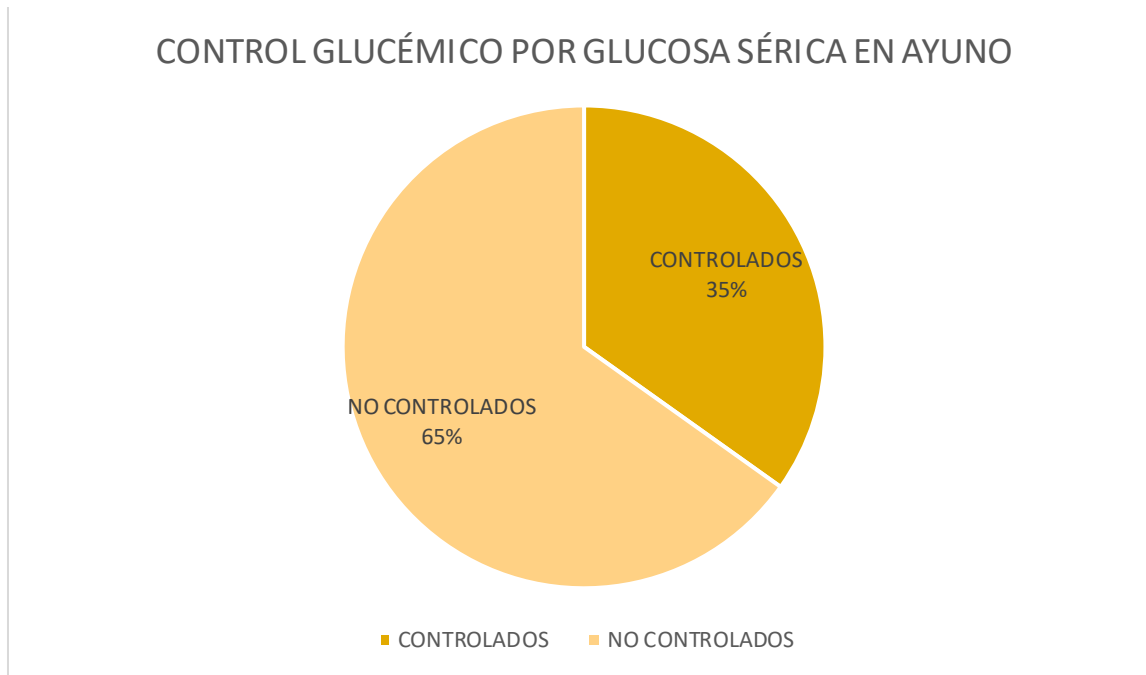
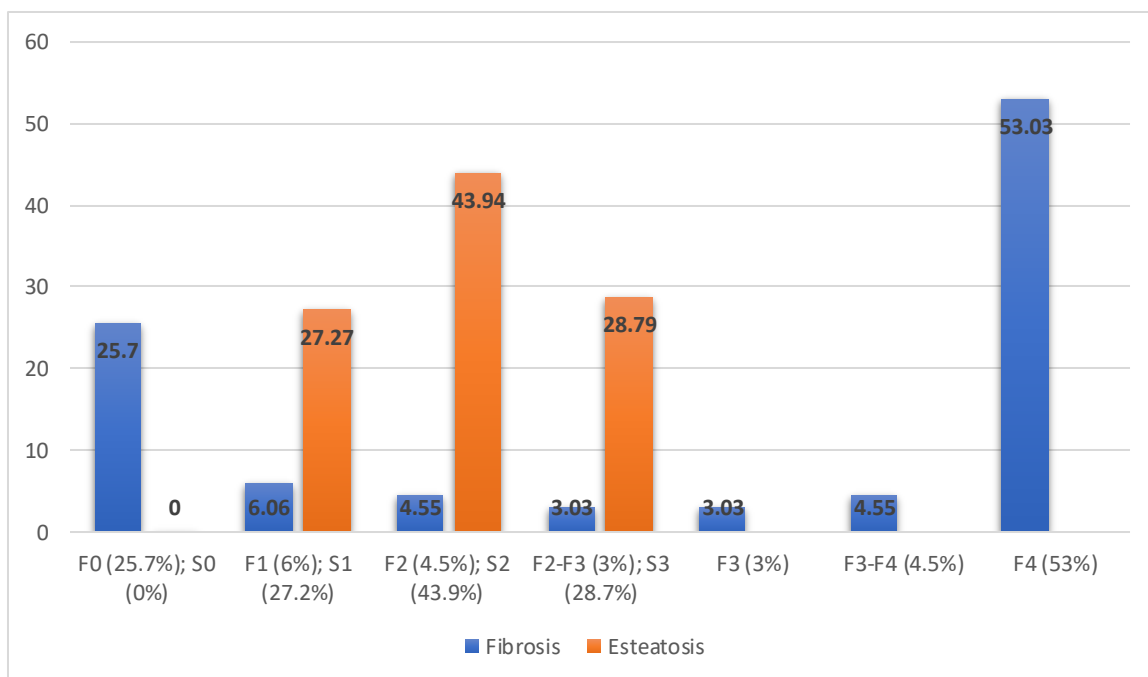


Figura 4. Porcentaje de pacientes con reporte de esteatosis (S0-S3) y fibrosis (F0-F4) a través de la elastografía transitoria (FibroScan)



*Tabla 1. Variables de laboratorio y NAFLD fibrosis score en el grupo de pacientes con fibrosis y sin fibrosis determinada por FibroScan. Datos expresados de acuerdo a la unidad de medida internacional. Promedio  $\pm$  DE, 95%CI. \* $p < 0.05$*

	<b>Fibrosis + (n=49)</b>	<b>Fibrosis - (n=17)</b>	<b>p</b>
Body mass index (BMI)	33.35 $\pm$ 7.23	30.42 $\pm$ 7.37	0.1558
Months of diagnosis	95.63 $\pm$ 84.14	115.82 $\pm$ 100.87	0.4213
Glycosylated hemoglobin (HbA1c)	7.18 $\pm$ 1.63	8.4 $\pm$ 2.4	0.0231
Fasting blood glucose (FBG)	152.78 $\pm$ 54.36	173.59 $\pm$ 68.02	0.2076
Alanine transaminase (ALT)	48.31 $\pm$ 29.75	51.29 $\pm$ 56.17	0.7815
Aspartate aminotransferase (AST)	54.31 $\pm$ 39.1	35.29 $\pm$ 23.04	0.0635
AST/ALT relation	1.23 $\pm$ 0.55	0.96 $\pm$ 0.36	0.0646
Albumin (Alb)	3.54 $\pm$ 0.55	3.95 $\pm$ 0.29	0.0048
Gamma-glutamyl transferase (GGT)	96.63 $\pm$ 117.09	38.06 $\pm$ 27.12	0.0461
Alkaline phosphatase (AP)	127.1 $\pm$ 60.78	109.71 $\pm$ 41.65	0.2790
Total bilirubin (TB)	1.15 $\pm$ 0.66	0.71 $\pm$ 0.42	0.0124
Indirect bilirubin	0.87 $\pm$ 0.47	0.59 $\pm$ 0.4	0.0326
Direct bilirubin (DB)	0.28 $\pm$ 0.29	0.12 $\pm$ 0.04	0.0233
Platelets (PLT)	148.59 $\pm$ 90.89	245.35 $\pm$ 71.84	0.0002
Total cholesterol (TC)	164.76 $\pm$ 42.78	198.65 $\pm$ 31.51	0.0039
Triglycerides (TG)	151.02 $\pm$ 77.94	208.76 $\pm$ 52.66	0.0062
LDL-Cholesterol	93.58 $\pm$ 28.35	120.35 $\pm$ 33.9	0.0022
HDL-Cholesterol	39.24 $\pm$ 13.55	40.12 $\pm$ 8.23	0.8039
Urea (U)	29.84 $\pm$ 20.5	29.01 $\pm$ 14.94	0.8775
Creatinine (Cr)	0.75 $\pm$ 0.28	0.77 $\pm$ 0.27	0.7916
NAFLD score	1.55 $\pm$ 1.69	-0.49 $\pm$ 1.47	0.0000

## DISCUSIÓN

Por primera vez, se realiza un estudio sobre la prevalencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico en población mexicana de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Considerando, que dicho estudio fue realizado en base a la aplicación de métodos diagnósticos no invasivos recientemente disponibles en nuestro país, como lo es la elastografía transitoria (FibroScan), la cual ha demostrado ser útil en el diagnóstico de esteatosis y fibrosis hepática, lo que la hace una herramienta útil para nuestra población donde la tasa de pacientes diabéticos, con sobrepeso u obesidad, síndrome metabólico y EHGNA está incrementando de manera exponencial. Actualmente la EHGNA es la principal causa de enfermedad hepática crónica a nivel mundial. Sin embargo, la comprensión pública de la enfermedad sigue siendo muy limitada, y las complicaciones asociadas a cirrosis se pasan por alto. Por ello en las próximas décadas la EHGNA será una de las principales áreas de investigación, sobre todo en las opciones de tratamiento disponibles para estos pacientes. (22)

Como pudimos observar, el 100% de nuestros pacientes tuvo algún grado de esteatosis hepática, lo que es un dato de gran interés ya que, a su vez, el 75% de la población también tuvo algún grado de fibrosis hepática. De acuerdo a un estudio prospectivo realizado en Francia sobre una población de 5 323 pacientes para el diagnóstico de esteatosis hepática a través del parámetro de atenuación controlada (CAP) con el uso de elastografía transitoria, se encontró que el grado elevado de esteatosis se asociaba significativamente al grado de IMC ( $>30 \text{ kg/m}^2$ ), síndrome metabólico, consumo de alcohol y fibrosis hepática ( $>6 \text{ kPa}$ ) ( $p < 0.001$ ), sugiriendo realización de CAP como método de seguimiento para pacientes con EHGNA.(21)



De acuerdo a un estudio publicado por la Asociación Americana de Diabetes en el año 2015, se reporta que los predictores asociados a presencia de NAFLD, con presentación clínica de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), fueron hemoglobina glucosilada ( $P = 0.006$ ), AST, ALT ( $P = 0.0001$ ), insulina sérica ( $P = 0.001$ ), HOMA-IR ( $P = 0.002$ ). Los datos predictivos de fibrosis avanzada incluyeron la edad, etnicidad hispana, relación cintura-cadera, hipertensión, relación AST/ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y directa, globulina, albúmina, insulina sérica, hematocrito, índice internacional normalizado (INR) y plaquetas AUROC de 0.80 (95% CI 0.76–0.85,  $P < 0.001$ ). Sin embargo, la HbA1c, glucosa sérica en ayuno, ALT, colesterol HDL fueron datos que no resultaron significativos.(23) Algunos datos de interés estadísticamente significativos en el estudio, fueron también estadísticamente significativos en nuestro estudio, como lo es bilirrubina total y directa, albúmina y plaquetas. Sin embargo, llama la atención que en nuestro estudio encontramos que la hemoglobina glucosilada, al contrario del estudio referido, fue estadísticamente significativa en cuanto a la presencia de fibrosis y, además, fue inversamente proporcional, es decir, a mayor grado de fibrosis menores niveles de HbA1c. Existen teorías acerca de la causa de este fenómeno, donde se menciona que en la enfermedad hepática crónica la HbA1c es baja en relación con la glucemia debido a la reducción en la vida media del eritrocito, asociado al hiperesplenismo compensatorio que existe en la enfermedad.(24) Por lo que los valores de HbA1c disminuyen en pacientes con cirrosis hepática, por lo tanto no son un parámetro preciso para el control glucémico de los pacientes, especialmente en el contexto de enfermedad hepática avanzada.(25)

Otro dato de interés asociado al grado de fibrosis hepática, es el NAFLD fibrosis score, el cual resultó estadísticamente significativo. De acuerdo a lo reportado por Cichoż-Lach et al.(26), el

NAFLD fibrosis score tuvo un VPP, VPN y AUROC de 70.59%, 98.11% y 0.919 respectivamente, comparado con reportes de biopsias hepáticas de 126 pacientes, con fibrosis estadísticamente significativa en pacientes adultos mayores con obesidad, con relación AST/ALT  $\geq 0.8$ , diabetes mellitus y trombocitopenia  $\leq 200 \times 10^3/L$ . Considerándose dicho score como un tamizaje capaz de descartar fibrosis avanzada y reducir notablemente la necesidad de biopsias en pacientes con EHGNA.

En base a esto se han propuesto algoritmos diagnóstico-terapéuticos de EHGNA para poder así actuar de una manera más dirigida. Se agregan algunas figuras acerca de estos algoritmos propuestos en la parte de anexos.

## **CONCLUSIÓN**

Con este estudio podemos darnos cuenta que la EHGNA es una enfermedad no considerada en los pacientes con factores de riesgo asociados, principalmente con diabetes mellitus y obesidad, que sin ser sintomática en muchas ocasiones, se encuentra repercusión histológica y funcional, considerándose que es de progresión silenciosa y lenta, que si por el momento no hay datos claros sobre la prevalencia y sus complicaciones, en décadas posteriores saldrá a la luz afectando el estado de salud de las poblaciones más susceptibles como lo es nuestro país y que si bien, actualmente nuestro sistema de salud se encuentra falto de medicina preventiva, esto afectará aún más al sector salud en cuestiones de atención de prevención, tratamiento, complicaciones, lo que implica costos, como lo vemos actualmente con enfermedades cardiovascular y renal asociadas al daño microvascular. Por ello es importante intervenir en el mejor control metabólico de los pacientes y realizar screening diagnóstico de la enfermedad, tal como lo marca la propuesta referida.

## ANEXOS.

### 1.

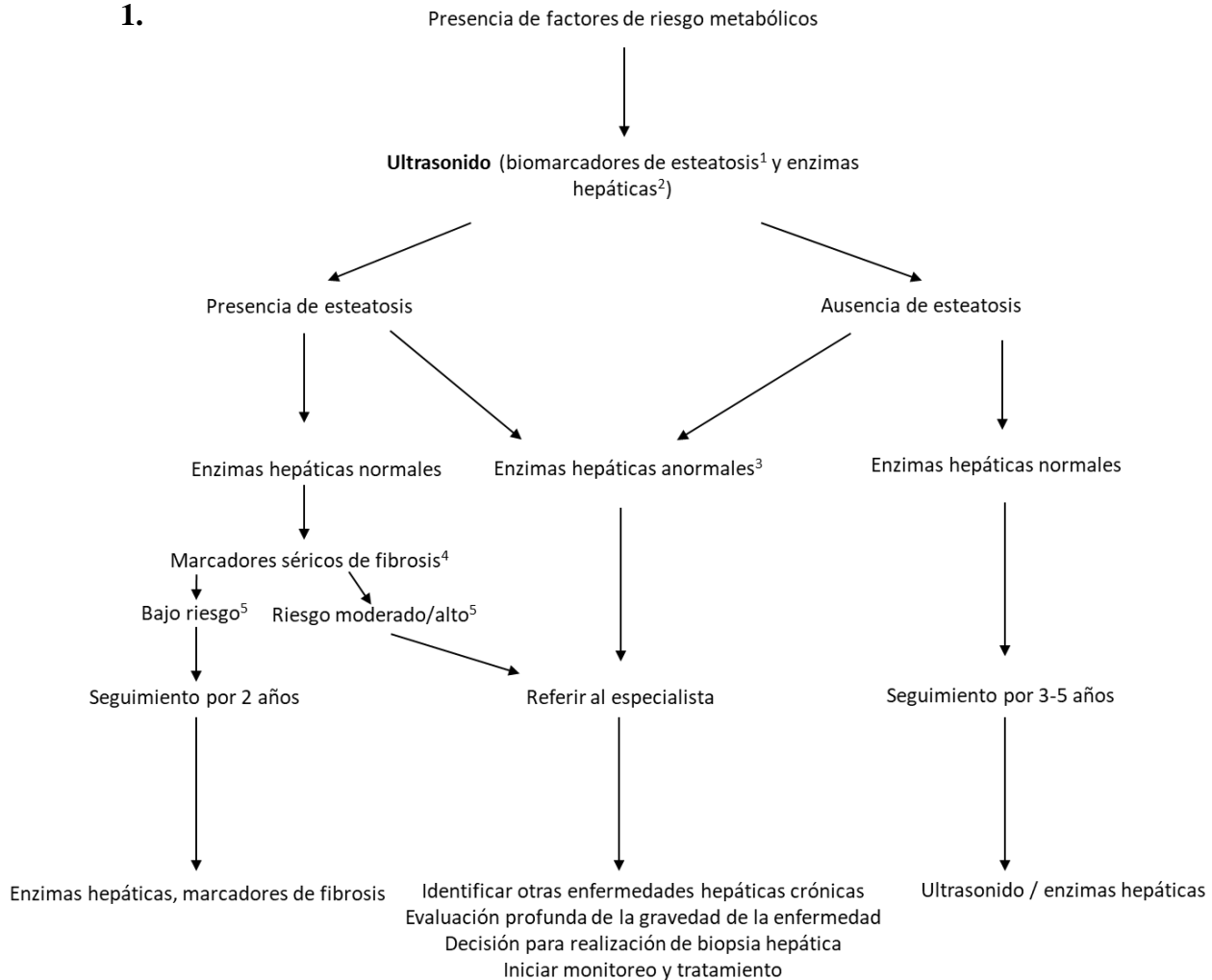
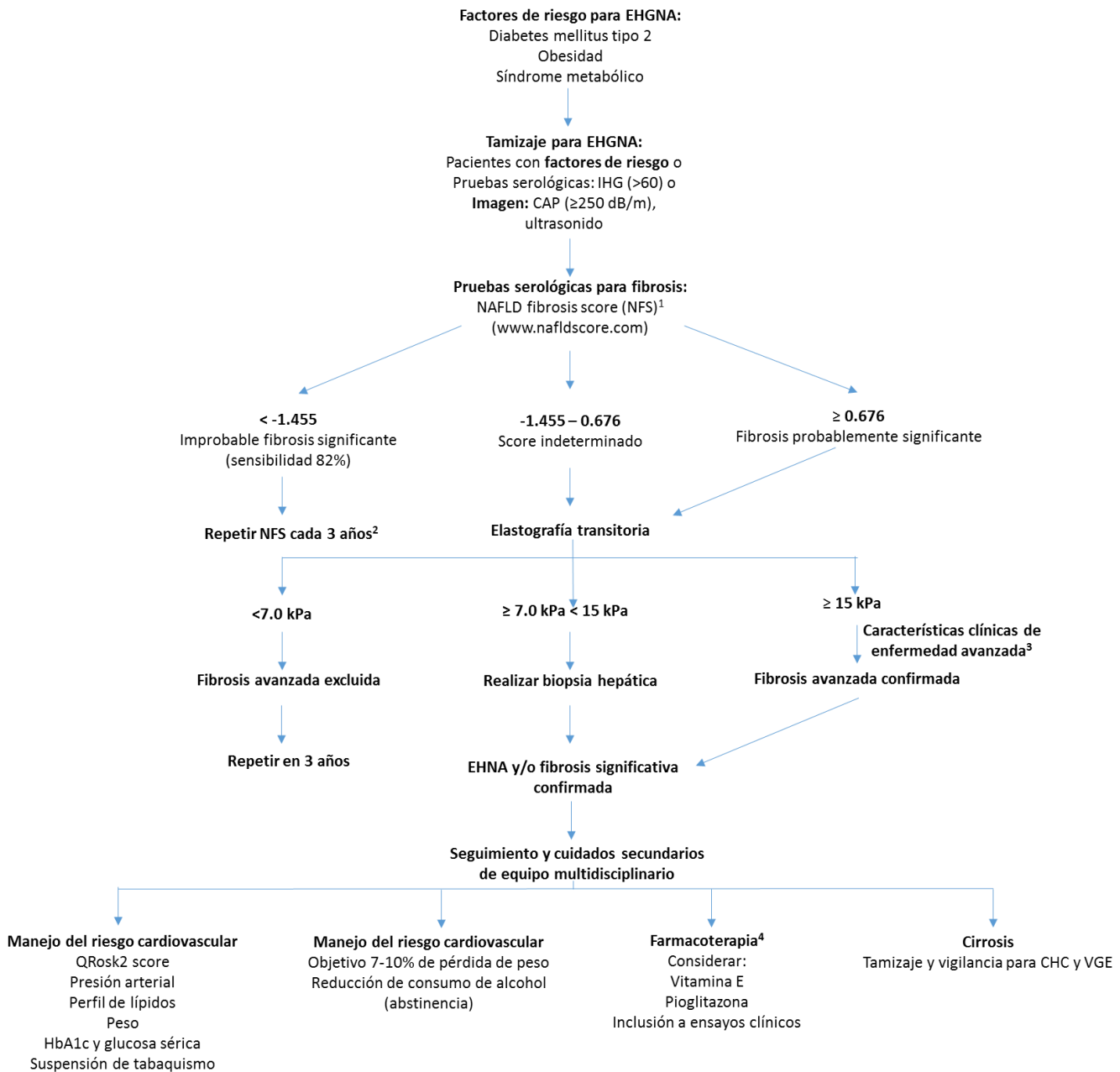


Fig. 1. Diagrama de flujo diagnóstico para evaluar y monitorizar la gravedad de la enfermedad en presencia de sospecha de EHGNA y factores de riesgo metabólicos. <sup>1</sup> Biomarcadores de esteatosis: Índice de hígado graso, Steatotest, NAFLD fat score. <sup>2</sup> Pruebas hepáticas: ALT, AST, GGT. <sup>3</sup> Cualquier incremento en ALT, AST o GGT. <sup>4</sup> Marcadores séricos de fibrosis: NAFLD fibrosis score, FIB-4, pruebas comerciales (FibroTest, FibroMeter, ELF). <sup>5</sup> Bajo riesgo: Indicativo de ausencia/leve fibrosis; moderado/alto riesgo: indicativo de fibrosis significativa o cirrosis.

Modificado de: Marchesini G, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402



**Fig 2. Propuesta de algoritmo de estudio y manejo para EHGNA.**<sup>1</sup>Guías NICE recomiendan prueba de FHA. Donde se encuentra disponible, los valores de corte son: -1.068 (fibrosis moderada ≥F2) y 0.3576 (fibrosis avanzada). FIB-4 está también validado, con valores de corte ≤1.30 (bajo riesgo de fibrosis significativa) y ≥2.67 (alto riesgo de fibrosis significativa). <sup>2</sup>Más estudios son requeridos sobre la frecuencia óptima de seguimiento; <sup>3</sup>por ejemplo los estigmas clínicos de enfermedad hepática crónica, diabetes mellitus tipo 2 y/u obesidad (>30), plaquetas <150 cells/mm<sup>3</sup>, evidencia radiológica de cirrosis. <sup>4</sup>Siempre considerar comorbilidades y potenciales efectos adversos, los cuales incluyen ganancia de peso e insuficiencia cardíaca congestiva (pioglitazona), y posible incremento del riesgo de evento cerebrovascular hemorrágico y cáncer prostático (vitamina E). IMC = índice de masa corporal; CAP = parámetro de atenuación controlada; FHA = fibrosis hepática avanzada; IHG = índice de hígado graso; VGO = vórices gastroesofágicas; CHC = carcinoma hepatocelular; NICE = Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica)

Modificado de: Townsend SA, Newsome PN. Non-alcoholic fatty liver disease in 2016. Br Med Bull. 2016;119(1):245–50.

## REFERENCIAS

1. Riddle MC, Bakris G, Blonde L, Boulton AJM, D'aleccio D, De Groot M, et al. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* [Internet]. 2018;41(Supplement 1):S1–2. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc18-Sint01>
2. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Isbn [Internet]. 2016;978:88. Available from: [http://www.who.int/about/licensing/5Cnhttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf](http://www.who.int/about/licensing/5Cnhttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf)
3. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2018;138:271–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
4. Hernández-Ávila M, Gutiérrez JP, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Publica Mex*. 2013;55(1):129–36.
5. Meza, Rafael. Barrientos-Gutierrez T. Burden of type 2 diabetes in Mexico: past, current and future prevalence and incidence rates. *Pediatr Neurol*. 2016;52(6):566–84.
6. Leite NC, Villela-Nogueira CA, Cardoso CRL, Salles GF. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: From physiopathological interplay to diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(26):8377–92.
7. Delgadillo AT, Carmen D, Tostado L. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de hepatopatía grasa no alcohólica. :126–8
8. Alegre-Díaz J, Herrington W, López-Cervantes M, Gnatiuc L, Ramirez R, Hill M, et al. Diabetes and Cause-Specific Mortality in Mexico City. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(20):1961–71. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1605368>
9. Mishra A, Younossi ZM. Epidemiology and Natural History of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol* [Internet]. 2012;2(2):135–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0973-6883\(12\)60102-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0973-6883(12)60102-9)

10. Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: The liver disease of our age? *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):9072–89.

11. Heidari Z. Prevalence of Non Alcoholic Fatty Liver Disease and its Association with Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Diagnostic Res* [Internet]. 2017;11(5):7–10. Available from: [http://jcd.r.net/article\\_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2017&volume=11&issue=5&page=OC04&issn=0973-709x&id=9823](http://jcd.r.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2017&volume=11&issue=5&page=OC04&issn=0973-709x&id=9823)

12. Ampuero J, Romero-Gómez M. Influencia de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en la enfermedad cardiovascular. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(8):585–93.

13. Dai W, Ye L, Liu A, Wen SW, Deng J, Wu X, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017;96(39):e8179. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28953675> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5626318>

14. Bril F, Cusi K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The New Complication of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2016;45(4):765–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2016.06.005>

15. Zamora-Alvizo EL, Gómez-Gómez C, Muñoz-Espinosa LE, Martínez-Lazcano F, Ramírez-Aranda JM, Rodríguez-Garza CY. Prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con síndrome metabólico. *Atención Fam* [Internet]. 2013;20(1):16–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1405887116300803>

16. Rabiee B, Roozafai F, Hemasi GR, Poustchi H, Keyvani H, Khonsari MR, et al. The Prevalence of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes Mellitus in an Iranian Population. *Middle East J Dig Dis* [Internet]. 2017;9(2):86–93. Available from: <http://mejdd.org/index.php/mejdd/article/view/1760.pdf>

17. Hashemi S-A, Alavian S-M, Gholami-Fesharaki M. Assessment of transient elastography (FibroScan) for diagnosis of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Casp J Intern Med* [Internet]. 2016;7(4):242–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27999641> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5153515>

18. Wong VWS, Vergniol J, Wong GLH, Foucher J, Chan HLY, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454–62.
19. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédighen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* [Internet]. 2017;66(5):1022–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.022>
20. Pathik P, Ravindra S, Ajay C, Prasad B, Jatin P, Prabha S. Fibroscan versus simple noninvasive screening tools in predicting fibrosis in high-risk nonalcoholic fatty liver disease patients from western India. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):281–6.
21. De Lédighen V, Vergniol J, Capdepon M, Chermak F, Hiriart JB, Cassinotto C, et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: A prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol* [Internet]. 2014;60(5):1026–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.018>
22. Townsend SA, Newsome PN. Non-alcoholic fatty liver disease in 2016. *Br Med Bull*. 2016;119(1):245–50.
23. Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner D, Brunt EM, Wilson L, et al. Clinical model for NASH and advanced fibrosis in adult patients with diabetes and NAFLD: Guidelines for referral in NAFLD. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1347–55.
24. Jung CH, Lee B, Choi DH, Jung SH, Kim BY, Kim CH, et al. Association of grade of non-alcoholic fatty liver disease and glycated albumin to glycated hemoglobin ratio in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2017;125:53–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2016.12.017>
25. L.L. S, J.L. N-S. HbA1c Levels as a parameter of glycemic control in patients with liver diseases. *Ann Hepatol* [Internet]. 2017;16(3):469–70. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L616041651%0Ahttp://dx.doi.org/10.5604/16652681.1235495%0Ahttp://limo.libis.be/resolver?&sid=EMBAS E&issn=16652681&id=doi:10.5604%2F16652681.1235495&atitle=HbA1c+Levels+as+a+parameter>

26. Cichoż-lach H, Celiński K, Prozorow-król B, Swatek J, Słomka M, Lach T. The BARD score and the NAFLD fibrosis score in the assessment of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Med Sci Monit.* 2012;18(12):735–40.