

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**Asociación entre el control glucémico y la
gravedad del hígado graso en pacientes con
Diabetes Mellitus tipo 2 del Hospital Central
Sur Alta Especialidad de PEMEX. Estudio de
casos y controles.**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:
DR. EFRAÍN ISAÍAS CAMARÍN SÁNCHEZ

DIRECTOR DE TESIS:
DR. MARTÍN CORONADO MALAGÓN

ASESOR DE TESIS:
DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO 2019



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.



DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

Director del HCSAE


Profesor titular del curso de Medicina Interna

Asesor de tesis



DR. JESÚS REYNA FIGUEROA

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación del HCSAE



DR. MARTÍN CORONADO MALAGÓN

Jefe de Servicio de Medicina Interna

Profesor adjunto del curso de Medicina Interna

Director de tesis

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermana por brindarme las herramientas necesarias y ser mi apoyo incondicional para desarrollarme en el ámbito académico, profesional y personal.

Con especial cariño a mi esposa Diana Morones por acompañarme en este camino e impulsarme a dar lo mejor de mí como médico y como persona, por su amor y comprensión y por siempre confiar en mí, así como a los Señores Alejandro y Reyna por sus consejos y apoyo incondicional.

A mis maestros, en especial al Dr. Alejandro Arce, Dr. Martín Coronado y Dr. Salvador Mendoza por sus enseñanzas, por motivarme a ser un mejor médico y por siempre ser mi ejemplo a seguir.

A mis pacientes, sin los cuales no tendría la motivación e inspiración diaria para seguir mi preparación profesional.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN -----	4
MARCO DE REFERENCIA -----	5
ANTECEDENTES -----	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA -----	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN -----	13
JUSTIFICACIÓN -----	13
OBJETIVOS -----	14
MÉTODOS Y DISEÑO -----	14
VARIABLES -----	17
DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS -----	23
CONSIDERACIONES ÉTICAS -----	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO -----	25
RESULTADOS -----	26
DISCUSIÓN -----	32
CONCLUSIONES -----	36
BIBLIOGRAFÍA -----	38

INTRODUCCIÓN

Los cambios en estilo de vida en las últimas décadas de características sedentarias, así como la mala calidad de alimentación y el envejecimiento de la población a nivel global, han dado lugar a una nueva era de enfermedades (1). Todas ellas tienen como punto final en muchas ocasiones el desarrollo de complicaciones crónicas, que finalmente provocan mayor riesgo cardiovascular y las cuales actualmente son una de las causas más comunes de morbilidad y mortalidad en nuestra época y en nuestro medio (2).

El sobrepeso y la obesidad representa hoy en día el problema de salud pública más importante, debido a su prevalencia creciente a pesar de los programas de conciencia pública. De forma paralela, se ha informado también un incremento en el diagnóstico del Síndrome Metabólico (SM) y sus componentes, como la Resistencia a la insulina (RI), hipertensión arterial sistémica (HAS) y en últimas fechas, también una mayor prevalencia de enfermedad hepática no alcohólica (EHGNA) (1-3). Hoy en día hay pruebas convincentes de que la EHGNA forma parte del complejo de enfermedades que componen el SM, de hecho, la mayoría de los pacientes con EHGNA son obesos (3,4). Existen reportes que estiman que la EHGNA también está presente hasta en el 90% de los pacientes obesos (2, 3).

Por otra parte, la Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad crónica de alta prevalencia en la población mundial y en nuestro país, se asocia a múltiples complicaciones que disminuyen la calidad y la expectativa de vida (3,4).

De acuerdo con datos reportados por la OMS en 2015, se calcula que la prevalencia mundial de la DMT2 fue del 9% entre los adultos mayores de 18 años y según proyecciones de la misma organización, la DMT2 será la séptima causa de mortalidad en 2030 con 366 millones de defunciones estimadas.

En su estudio Berber y colaboradores en 2001, reportan que en México, cada 24 horas, se diagnostican 650 nuevos pacientes con DMT2, de los cuales el 70% sufrirá alguna complicación cardiovascular (5). Por otra parte, en México, de acuerdo con la ENSANUT (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición) 2012, se observó un incremento importante en el número de adultos diagnosticados con DMT2 del 26.3 y 24.1% de hombre y mujeres, respectivamente (5,6).

Dado que la RI es el pilar en la etiología de la DMT2, se ha estudiado su relación con la presencia EHGNA y se ha observado que la RI también es un factor fisiopatológico crucial en el desarrollo de esteatosis hepática. (6,7) Sin embargo, hasta el momento, la base de la etiopatogenia de la EHGNA sigue siendo entendida de forma parcial, ya que además de ésta, el depósito de lípidos, la función mitocondrial celular hepática, algunos factores de la inmunidad innata e incluso la microbiota intestinal junto con determinantes genéticos, factores nutricionales y el estilo de vida están involucrados en este proceso. (7,8).

MARCO DE REFERENCIA

Se ha estimado que la prevalencia de EHGNA como parte del SM varía del 18% en pacientes con peso normal hasta el 67% en sujetos obesos (9). Además, la

acumulación de grasa hepática es muy común en la DMT2 y se ha observado una fuerte relación entre la acumulación de grasa abdominal y el desarrollo de hipertensión. Existen muchos datos que relacionan las enzimas hepáticas ALT y GGT (ambas relacionadas con la grasa hepática) con la incidencia de DMT2 (10). Se ha demostrado que hasta el 85% de los sujetos con EHGNA en comparación con el 30% de los pacientes sanos (sin hígado graso) tienen cierto grado de resistencia a la insulina y tienen un metabolismo anormal de la glucosa (9,10).

La EHGNA se define como la presencia de esteatosis hepática no causada por el uso excesivo de alcohol (> 20 g / día en mujeres o > 30 g / día en hombres), virus como hepatitis B o C, hepatitis autoinmune, hepatitis debido al uso de drogas hepatotóxicas u otros compuestos, o formas genéticas poco comunes (10). Ésta enfermedad, abarca un amplio espectro de enfermedades que van desde la acumulación simple de triacilglicol (TAG) en los hepatocitos, hasta la esteatosis con inflamación, fibrosis y cirrosis en etapas avanzadas. (11,12).

En los últimos años, la EHGNA ha sido reconocida como la manifestación hepática del síndrome metabólico, compartiendo una serie de factores de riesgo con enfermedad cardiovascular (ECV), anteriormente se atribuía la RI como causa de EHGNA, sin embargo, actualmente se sabe que dicha relación es bidireccional (14). Los mecanismos subyacentes a la acumulación de grasa en el hígado pueden incluir un exceso de grasa en la dieta, un aumento en el suministro de ácidos grasos libres al hígado, una oxidación inadecuada de los ácidos grasos y un aumento de la lipogénesis de novo (14, 15).

La grasa hepática está altamente correlacionada con todos los componentes del síndrome metabólico, independientemente de la obesidad, y la EHGNA puede a su vez, aumentar el riesgo de DM2 y aterosclerosis. La sobreproducción de glucosa, lipoproteínas de muy baja densidad, proteína C reactiva y factores de coagulación por parte del hígado graso podrían contribuir al exceso de riesgo de ECV (14,15).

La EHGNA se ha asociado con aumento en la incidencia de ECV, específicamente con la presencia de enfermedad aterosclerótica sistémica, incluyendo la afección coronaria, retiniana y carotídea. (15,16,17) Se han buscado teorías que justifiquen dicho hallazgo, se ha evidenciado que la esteatosis hepática se asocia con una función endotelial alterada y una mayor prevalencia de placas coronarias vulnerables y un aumento del grosor de la íntima media carotídea (16).

La RI sistémica y hepática en la EHGNA se consideran responsables de la aterosclerosis temprana y de la mayor prevalencia e incidencia de ECV, independientemente de los factores de riesgo metabólicos subyacentes. Esto sugiere que EHGNA no es simplemente un marcador de ECV, sino que también puede ser un mediador temprano de la aterosclerosis. Los posibles mecanismos que unen a EHGNA y la aterosclerosis acelerada son complejos y siguen siendo poco conocidos. El hígado graso está fuertemente asociado con la presencia de dislipidemia, caracterizada por VLDL y LDL elevadas, con disminución de las concentraciones de HDL (2,3,16).

Los mecanismos biológicos subyacentes a la correlación entre EHGNA y la aterosclerosis aún no se han dilucidado, incluso se ha sugerido la teoría de que se

trata de dos aspectos de una enfermedad común con una etiología común que involucra factores metabólicos e inflamatorios. (16,17). Sin embargo, es sabido que la EHGNA produce una mayor respuesta inflamatoria oxidativa en la pared arterial, que puede causar disfunción endotelial y ACS. Además, el inhibidor del plasminógeno inhibidor-1 y la angiotensina II podrían ejercer un efecto proaterogénico sobre los vasos sanguíneos en pacientes con hígado graso no alcohólico. (17, 18, 19).

La ultrasonografía y la tomografía computarizada son las modalidades más comunes para diagnosticar EHGNA, aunque la ecografía se recomienda como la herramienta no invasiva de primera línea para el diagnóstico de esta, es menos sensible (60% - 90%) cuando la infiltración de grasa hepática está por debajo de aproximadamente 30%. (18, 19). La ecografía es útil para diagnosticar esteatosis de grado moderado a grave y es considerado menos sensible para grado leve. Por otra parte, es difícil la distinción entre fibrosis y esteatosis hepática. La sensibilidad para detectar esteatosis es del 93% cuando el hígado tiene más de 33% de grasa; diferentes estudios mostraron una especificidad entre 84 - 95%. El índice sonográfico hepato-renal el cual compara entre el nivel de brillo medio del riñón derecho y el hígado y ha sido sugerido como medida de esteatosis (19).

A pesar de todos los beneficios de la ecografía hepática, la misma tiene sus limitaciones, como el pequeño campo de observación, la sensibilidad limitada en pacientes obesos, la imposibilidad de distinguir el grado de fibrosis, cirrosis o EHGNA, la dependencia del operador y del equipo y la baja sensibilidad cuando la

presencia de esteatosis es menor al 30%. Por tal razón se han diseñado y validado métodos bioquímicos no invasivos dentro de los más prácticos que se pueden estimar con las variables medidas de forma usual, se encuentra el fatty liver index (FLI) que incluye IMC, circunferencia de cintura, triglicéridos y GGT. Un valor < 30 descarta esteatosis con una sensibilidad de 87% y un valor predictivo negativo de 0.2, mientras que un score > 60 se considera indicativo de presencia de esteatosis con una especificidad de 86% y un valor predictivo positivo de 4.329 y el segundo utilizado es el NAFLD score el cual se construye con 5 variables: que incluye edad, IMC, diabetes, recuento plaquetario, albúmina y relación AST/ALT, el cual predice aumento del contenido de grasa hepática con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 71% (20).

En un meta-análisis de 34 estudios (164 494 participantes) que incluyó pacientes entre 1965 y 2015 reportó mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con EHGNA, aunque la prevalencia de EHGNA no se asoció con la mortalidad por eventos cardiovasculares en este grupo. Los resultados de este estudio sugieren que EHGNA fue un factor de riesgo independiente para la incidencia de eventos cardiovasculares, incluyendo la enfermedad aterosclerótica. (21).

La EHGNA es la causa más común de enfermedad hepática crónica y no es una enfermedad completamente benigna, un subgrupo de pacientes con esta enfermedad muestran progresión a daño hepático como esteatohepatitis, fibrosis, o cirrosis (21, 22). Aquellos pacientes con DMT2 parecen tener un mayor riesgo de desarrollar EHGNA y tener insuficiencia hepática en comparación con los no

diabéticos. El grado de control glucémico, evaluado con la variabilidad de HbA1c y grado de severidad de NAFLD definida por US no ha sido evaluado en pacientes con DMT2 (22).

ANTECEDENTES

La DMT2 es una enfermedad crónica de alta prevalencia en la población mundial y mexicana, se ha asociado a múltiples complicaciones que disminuyen la calidad y expectativa de vida. De acuerdo con datos reportados por la OMS en su portal 2015, se calcula que en 2014 la prevalencia mundial de la DMT2 fue del 9% entre los adultos mayores de 18 años, más del 80% de las muertes por diabetes se registra en países de ingresos bajos y medios.

La EHGNA está siendo diagnosticando cada vez más en todo el mundo, esto junto con el aumento en la incidencia de DMT2 y obesidad, y está fuertemente asociada con las características del síndrome metabólico, con el que comparte mecanismos fisiopatológicos. La esteatosis hepática se ha convertido en la enfermedad hepática crónica más común de esta década, lo que coincide con la epidemia global de SM. En nuestra institución el promedio de edad nuestra población derechohabiente con diabetes fue de 63.4 +12.86 años, la distribución por género fue de 53.4% para mujeres y 46.6% para hombres, para los trabajadores activos fue de 48 años de edad + 8.4. La prevalencia es de 16.1% en la población general.

La resistencia a la insulina es un factor patogénico clave para EHGNA y la DMT2 y entre estos dos padecimientos se ha establecido una relación, siendo de tal grado que la presencia de la primera aumenta al doble el riesgo de desarrollar diabetes en un período medio de cinco años. Se ha encontrado que el 78% de los pacientes con EHGNA desarrollan diabetes tipo 2, y los pacientes que comparten ambas enfermedades tienen un riesgo 2 a 4 veces mayor de enfermedades cardiovasculares.

Estudios retrospectivos de pacientes con EHGNA han informado una tasa de supervivencia a 5 años del 67% y una tasa de supervivencia a 10 años del 59%, siendo la enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en la EHGNA.

Un meta-análisis que incluyó 13 estudios con 12,269 personas que abordaron el GIM y la presencia de placas carotídeas en pacientes con esteatosis hepática, han sugerido que la EHGNA se asoció con una probabilidad notablemente superior de presentar placas patológicas y un incremento del GIM carotídeas con un OR de 1.74 (IC del 95%, 1.47-2.06; $P < 0.00001$) y en otra revisión sistemática basados en 26 estudios observacionales que incluyeron un total de 85,395 participantes, de los cuales 29,493 casos tenían esteatosis hepática establecía un vínculo estrecho entre la EHGNA y la aterosclerosis subclínica, con una correlación entre ésta y el incremento de GIM en rangos patológicos con un OR de 2.04 (IC del 95%, 1.65-2.51).

Existen estudios que han estudiado la relación de EHGNA sin tomar en cuenta el grado de control de DMT2 y en otros tantos, se ha encontrado que la presencia de Esteatosis Hepática se ha asociado significativamente con una mayor probabilidad de ASC por lo que se supone que existe un vínculo estrecho entre esta y aterosclerosis subclínica, ambos relacionados con DMT2.

Finalmente, cabe mencionar que en el año 2017 por la Doctora Karina Ordaz y colaboradores se realizó una cohorte en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad en colaboración con el Instituto Nacional de Medicina Genómica, llamada “farmacogenética en mexicanos, colección e interpretación” en la cual se incluyeron 500 pacientes con DMT2, donde se está estudiando los polimorfismos genéticos asociados a la respuesta clínica a hipoglucemiantes orales, así como su asociación con complicaciones micro y macrovasculares, los resultados aún están pendientes por reportarse y publicarse, sin embargo en dicha Cohorte es de donde está anidado este trabajo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de hígado graso no alcohólico se ha convertido en una de las enfermedades crónicas más comunes en todo el mundo, su espectro de enfermedad es muy amplio, desde la esteatosis simple, esteatohepatitis y cirrosis. La prevalencia de EHGNA ya es sabido que es mayor en pacientes Diabéticos que en pacientes sin diabetes; sin embargo, se desconoce si existe una asociación entre el grado de descontrol glucémico a lo largo del tiempo y la gravedad del Hígado graso.

La esteatosis simple se considera una condición benigna, pero la esteatohepatitis no alcohólica tiene un riesgo alto de progresar a fibrosis avanzada y en incluso cirrosis en casi hasta en el 30% de los casos, y puede conducir a insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular.

Por otra parte, la presencia de EHGNA aumenta significativamente el riesgo de enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica. Dada esta tendencia, es de vital importancia comprender la prevalencia de EHGNA y los factores de riesgo para su desarrollo, para prevenir e iniciar de forma prematura el tratamiento y medidas higiénico-dietéticas para disminuir su progresión.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre el descontrol glucémico y la gravedad de hígado graso no alcohólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX?

JUSTIFICACIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 de forma independiente, así como componente del Síndrome Metabólico es la crónico-degenerativa más prevalente en población Mexicana, estimada hasta en 60% de los adultos mayores de 50 años, recientemente se ha prestado atención al incremento en el diagnóstico e incidencia de la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica y su coexistencia con la DMT2 reportada hasta en 70%.

Se sabe que la presencia de EHGNA por sus mecanismos fisiopatológicos es causante de un mayor riesgo cardiovascular, sin embargo, a pesar de ser conocida la asociación y coexistencia entre DMT2 y EHGNA, no está clara la asociación del grado de esteatosis hepática y su gravedad por ecografía y marcadores bioquímicos y el control glucémico en la población diabética del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX.

OBJETIVOS

Objetivo primario

Describir si existe asociación entre la gravedad de Hígado Graso y el control glucémico durante los cinco años previos en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en tratamiento del Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

Objetivo secundario

Describir la correlación entre la de gravedad de la EHGNA por ultrasonido comparado con los marcadores bioquímicos de EHGNA y NAFLD score.

HIPÓTESIS

Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con descontrol glucémico tendrán mayor grado de gravedad de Enfermedad de Hígado Graso no Alcohólico que los pacientes diabéticos con mejor control glucémico en los últimos 5 años.

METODOS Y DISEÑO.

Diseño del estudio

Se trata de un paciente estudio de casos y controles, por la maniobra del investigador es observacional, por su direccionalidad es retrospectivo, por el número de mediciones es un estudio transversal.

Tamaño de la Muestra

En la bibliografía se encuentra una prevalencia de EHGNA mayor en sujetos con un nivel elevado de HbA1c en sangre ($HbA1c \geq 6.5\%$) que en aquellos con niveles normales de HbA1c, con un reporte de 51.71% en comparación con 25.20%, respectivamente, por lo que para diseñar un estudio con un poder del 80%, con una confianza del 95% se debería tener una muestra de 132 pacientes, sin embargo por conveniencia del estudio al estar anidada en estudio tipo Cohorte previo, se incluirán 303 pacientes de los que se cuenta con la información completa.

Pacientes

Se incluirán pacientes incluidos en una Cohorte de derechohabientes del Sistema de Salud de Petróleos Mexicanos con el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 que sean atendidos en la consulta externa de Medicina Interna, Medicina General, Endocrinología, Perfiles de salud, del Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

Criterios de selección:

Criterios de Inclusión.

- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 con cualquier forma de diagnóstico según las guías actuales (determinación de glucosa en ayuno y Hemoglobina glucosilada, curva de tolerancia la glucosa u otros).
- Pacientes con criterios diagnósticos para síndrome metabólico.
- Pacientes que cuenten con la determinación de al menos 2 HbA1c por año en los últimos 5 años o desde su diagnóstico si fue antes de este tiempo.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que cuenten con información completa para el análisis estadístico, ultrasonido hepático y laboratorios completos para calcular el NAFLD score y puntaje FIB-4.

Criterios de exclusión.

- Pacientes que no cumplan criterios diagnósticos de Diabetes Mellitus tipo 2.
- Registro no encontrado en el sistema, (registro no encontrado por pérdida de derecho-habencia, baja administrativa).
- Pacientes con diagnóstico de Insuficiencia hepática por otra etiología diferente a la no alcohólica (viral u otra causa infecciosa, alcohólica, debida a depósito de metales, infiltrativa, autoinmune, congénita, toxica por medicamentos, herbolaria u otras drogas, causa cardiogénica u otra etiología congestiva, neoplásica primaria o metastásica).
- Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 sin tratamiento médico o sin apego al tratamiento médico establecido.

- Pacientes con enfermedades autoinmunes o síndromes poliglandulares primarios.
- Pacientes con consumo de esteroides por cualquier causa.
- Pacientes con pérdida de seguimiento durante el estudio.
- Pacientes que no tengan pruebas de funcionamiento hepático con menos de 3 meses antigüedad.
- Pacientes que revoquen consentimiento durante es estudio.

Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo desde su nacimiento representado en años cumplidos al inicio de seguimiento.	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue a un individuo como Femenino / Masculino. (Genotipo).	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino o Femenino
Peso	Característica del paciente referente a los kilogramos en relación a la cantidad de masa	Cuantitativa continua	Kilogramos

	y acción de la gravedad medido en báscula.		
Talla	Estatura de la persona por estadímetro referente a la cantidad de centímetros de la planta de los pies a la porción más alta de la cabeza en posición de bipedestación y con la persona erguida	Cuantitativa continua	Metros
IMC	Resultado de la ecuación: $\text{Peso} / \text{talla}^2$, elevado al cuadrado.	Cuantitativa continua	Kilogramos/Metros al cuadrado
Consumo de Alcohol	Cantidad de alcohol bebido por la persona que va en proporción al tipo de bebida y la intensidad del consumo.	Cuantitativa discreta	Gramos/ semana
Años de diagnóstico de DM.	Tiempo transcurrido del diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 al día del inicio del estudio y recolección de datos.	Cuantitativa discreta	Años
Dosis de metformina	Dosis total de metformina que toma el paciente en 24 horas	Cuantitativa discreta	Miligramos/día

	sin importar la presentación o fraccionamiento.		
Dosis de insulina	Unidades de Insulina totales que utiliza el paciente, siendo la suma total de las diferentes presentaciones y fraccionamiento.	Cuantitativa continua	Unidades Internacionales/día
Hemoglobina Glucosilada	Es una heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina (Hb) con glúcidos. Habla del promedio en los últimos 3 meses. Expresado en porcentaje.	Cuantitativa continua	%
Control Glucémico	Promedio y desviación estándar de Hemoglobina glucosilada en los últimos 5 años, resultado de la suma de sus determinaciones en los 5 años previos al estudio, dividido entre el número total de determinaciones.	Cuantitativa continua	%
Glucosa en ayuno	Medición sérica de Glucosa con al menos 8 horas de	Cuantitativa discreta	mg/dL

	ayuno antes de la toma reportado por el laboratorio del HCSAE.		
Colesterol total	Medición sérica de la cantidad total de colesterol en sangre.	Cuantitativa discreta	mg/dL
Colesterol HDL	Determinación sérica de niveles de colesterol de alta densidad, expresado en miligramos sobre decilitro.	Cuantitativa discreta	mg/dL
Colesterol LDL	Determinación sérica de niveles de colesterol de baja densidad expresada en miligramos sobre decilitro.	Cuantitativa discreta	mg/dL
Colesterol VLDL	Determinación sérica de niveles de colesterol de muy baja densidad expresada en miligramos sobre decilitro.	Cuantitativa discreta	mg/dL
Triglicéridos	Determinación sérica de niveles de triglicéridos expresado en miligramos sobre decilitro.	Cuantitativa discreta	mg/dL

Alanina transaminasa	Determinación sérica de Alanina transaminasa en muestra sanguínea.	Cuantitativa discreta	U/L
Aspartato transaminasa	Determinación sérica de Aspartato transaminasa en muestra sanguínea.	Cuantitativa discreta	U/L
Relación AST/ALT	Resultado de la ecuación AST/ALT	Cuantitativa continua	NA
Gama glutamil transpeptidas a	Determinación sérica de Gama Glutamil transpeptidasa, reportado por el laboratorio.	Cuantitativa continua	U/L
Plaquetas	Cantidad de Plaquetas en determinación de Biometría hemática.	Cuantitativa discreta	10 ³ /uL
Albúmina	Concentración sérica de Albúmina en muestra sanguínea.	Cuantitativa continua	gr/dL
Bilirrubina total	Concentración sérica de Bilirrubinas totales, siendo la sumatoria de pa porción directa e indirecta	Cuantitativa discreta	mg/dL

NAFLD score	Puntaje resultante de la fórmula validada de NAFLD score el cual incluye el IMC, edad, presencia o ausencia de DM, Relación AST/ALT, recuento plaquetario y determinación sérica de albúmina.	Cuantitativa continua	puntos
Esteatosis hepática por ultrasonido.	Reporte por ecografía por médico radiólogo sobre la presencia o ausencia y gravedad de esteatosis hepática.	Cualitativa nominal ordinal	Ausente, Leve, moderada o grave
Grosor de íntima media carotídea	Grosor de la capa íntima y media de la arteria carótida, reportada por ecografía, medida 20 milímetros por debajo del extremo de la arteria carótida común.	Cuantitativa continua	mm

Descripción de procedimientos.

- Se analizará la base de datos del estudio de Cohorte en el que está anidado este estudio y se incluirán pacientes con el diagnóstico de Diabetes Mellitus

tipo 2 que se encuentren en tratamiento medico farmacologico con hipoglucemiantes orales o insulina que cumplan con los criterios de inclusión mencionados anteriormente.

- Se reportaron sus valores de análisis de laboratorio incluyendo biometría hemática, glucosa en ayuno, colesterol total, colesterol HDL, Colesterol LDL, Colesterol VLDL, Triglicéridos, AST, ALT, GGT, Bilirrubinas totales, PCR, Albúmina y GGT.
- Se reportaron sus medidas antropométricas incluyendo peso y talla para posteriormente calcular el Índice de masa corporal con calculadora simple y estadificar a los pacientes.
- Se realizó cálculo de NAFLD score a través del NAFLD fibrosis score Online calculator, FIB-4 y la relación AST/ALT.
- Se registrará su Ultrasonido Hepático realizado en el estudio previo con la determinación de la presencia o ausencia de Esteatosis hepática así como su estadificación según el grado de severidad, clasificándolos como Grave o no grave, así como la determinación del grosor de la capa íntima media de la arteria carótida interna, ambos procedimientos realizados por el servicio de Radiología Diagnostica (departamento de Ecografía).
- Se estratifica a los pacientes de acuerdo al tiempo de evolución en menos de 5 años, de 5 a 10 años y más de 10 años.
- Se excluirán a los paciente con antecedente de Insuficiencia Hepática por otra etiología según lo reportado en el Sistema Electrónico o con otro criterio de exclusión especificados en apartado 11.5.2.

- De forma retrolectiva se obtendrán las hemoglobinas glicosiladas de los últimos 5 años o desde su fecha de diagnóstico si ésta es de menor evolución.
- Los datos se vaciaron en base de datos de Excel y SPSS para su análisis estadístico.
- Se presentarán los datos finales en formato de tesis.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

De acuerdo a la NOM-012-SSA3-2012. Artículo 17 que declara lo siguiente: Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

La cual clasifica nuestro estudio como:

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta;

En los casos de investigaciones sin riesgo o con riesgo mínimo, la carta de consentimiento informado no será un requisito para solicitar la autorización del proyecto o protocolo de investigación. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

Se emplearán las pautas de confidencialidad del expediente clínico establecidas en la NOM-004-SSA3-2012. Para asegurar la confidencialidad, privacidad y seguridad

de la información personal de los participantes incluidos en esta investigación incluyendo los registros, nombres encontrados en historia clínicas, muestras biológicas y estudios de imagen, en ninguno de estos casos se utilizará el nombre de los pacientes en ningún punto de la investigación, se les asignará un folio numérico con números consecutivos con el cual será identificada toda la información recolectada, la base de datos en la cual se realizará el estudio, se encontrará encriptada con contraseña únicamente conocida por los investigadores principales y la información solo será utilizada para fines de este estudio. En todo momento se procurará mantener la confidencialidad de la información de los paciente y la privacidad de los datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables se analizaron inicialmente con estadística descriptiva para conocer sus distribuciones, medidas de tendencia central y dispersión. En cuanto a la determinación del control glucémico se realizó el promedio de las determinaciones de los últimos 5 años, considerándose como descontrolados aquellos con un promedio mayor a 8%.

Posteriormente se compararon las variables en cada uno de los grupo (casos y controles) y se realizó análisis de su correlación con método de Pearson y Spearman según el tipo de variable, paramétrica o no paramétrica, para establecer la relación entre el descontrol glucémico y la presencia de Hígado Graso grave en ambos grupos del estudio. Se tomó como significancia estadística aquella con p menor a 0.05.

Se compararon las variables de interés entre el grupo que presentaban Hígado Graso Grave y aquellos sin éste, se reestableció el riesgo mediante la determinación de Odds Ratio elaborando tablas de contingencia de 2 x 2 para diabetes mellitus descontrolada e hígado graso grave, así como otras variables de interés descritas en resultado.

Se utilizó el software estadístico SPSS versión 22.0.

RESULTADOS

En base a los resultados de la Cohorte realizada previamente, estudio en el cual está anidado este trabajo, donde se incluyeron pacientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Marzo de 2017 a Junio de 2018 con diabetes mellitus tipo 2, se les realizaron mediciones de niveles séricos de pruebas de funcionamiento hepático, biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, hemoglobina glucosilada, así como ultrasonido hepático para determinación del grado de esteatosis por el método ya antes descrito y del grosor de la íntima media carotídea, en este trabajo se incluyeron pacientes con los datos completos para el análisis y que cumplieran con los criterios de inclusión.

De un total de 550 pacientes de la cohorte, después de aplicar los criterios de inclusión y eliminación, se consiguió una muestra final de 303 pacientes que se incluyeron en este estudio, de estos, el 57.4% (n= 174) fueron mujeres y 129 pacientes fueron hombres, la media de edad de la población incluida, al momento de la medición del desenlace fue de 62.7 años \pm 8.4, con un rango de 39 a 87 años, todos los pacientes (100%) padecían diabetes mellitus tipo 2 según los criterios de

diagnóstico ADA 2018, todos ellos en tratamiento médico y con seguimiento por médicos de este hospital, la media del tiempo en años del diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 fue de 11.7 ± 7.8 años. Del total de pacientes, el 22.1% (n= 67) tuvieron Hígado Graso Grave determinado por un puntaje de NAFLD score mayor de 0.57, 187 pacientes (67%) esteatosis moderada, con un puntaje de NAFLD score de -1.49 a 0.56 y 49 pacientes (16.2%) con esteatosis hepática leve, con puntaje menor a -1.46.

Se determinó el control de la Diabetes Mellitus tipo 2 calculando el promedio de las hemoglobinas glicosiladas (HbA1c) en los últimos 5 años o desde su diagnóstico, si este fue antes de éste tiempo, se tomó como pacientes controlados aquellos con promedio menor a 8% y descontrolados aquellos con un valor igual o mayor a éste, del total de los pacientes, el 30.7% (93 pacientes) estuvo descontrolado y 69.3% (210 pacientes) se encuentran controlados, 20 pacientes (6.6%) tenían descontrol glucémico grave con $HbA1c > 10$, la media de HbA1c es de $7.38 \pm 1.43\%$ con rangos entre 5.29 a 13.04%. **(ver figura 1).**

En cuanto a las características antropométricas de la población, el Índice de Masa Corporal (IMC) tuvo una media es de $29.5 \text{ kg/m}^2 \pm 4.6$, con un rango entre 18.37 y 45.28 kg/m^2 , de ellos, 50 pacientes (16.5%) tienen $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$, 123 pacientes (40.6%) se ubicaban entre 25 a 30 kg/m^2 y 130 (42.9%) tenían IMC mayor a 30 kg/m^2 . La media del perímetro de la cintura fue de $99.92 \text{ cm} \pm 11.7$, con valores entre 70 y 140 cm.

Edad (años)	61 ± 8.07	66.9 ± 8.37
IMC (kg/m ²)	28.8 ± 4.11	32.8 ± 5.51
Diagnóstico de DMT2 (años)	11.9 ± 7.9	11.3 ± 7.14
Promedio 5 años de HbA1c	7.35 ± 1.40	7.51 ± 1.54
Cintura (cm)	98.3 ± 10.73	105.3 ± 13.73
Metformina (número de pacientes)	236	67

Cuadro 1. Características demográficas por grupo.

Se definieron como “CASOS” a aquellos pacientes con EHGNA grave, definido como un NAFLD Score con un puntaje mayor a 0.57, esta escala toma en cuenta conteo plaquetario, niveles séricos de Albúmina, relación AST/ALT e índice de masa corporal, aquellos con puntaje de -1.39 a 0.56 fueron catalogados como pacientes con esteatosis moderada y aquellos con puntaje menor a -1.4 con esteatosis hepática leve; los pacientes con EHGNA leve y moderado fueron considerados como Esteatosis no grave y por lo tanto fueron asignados al grupo control. **Ver**

cuadro 2

		Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
	Leve	49	16.2
	Moderado	187	61.7
	Grave	67	22.1
	Total	303	100.0

Cuadro 2. Gravedad de esteatosis por NAFLD score

Se realizó Ultrasonido hepático a ambos grupos de pacientes para determinar el grado de gravedad de la esteatosis hepática (según el método de determinación por brillo en comparación con el riñón derecho, descrito en el apartado de “métodos”), de esta forma obtuvimos 24 pacientes (7.9%) con hígado normal, 140 (46.2%) con esteatosis hepática leve, 121 pacientes (39.9%) con esteatosis moderada y 18 pacientes (5.9%) con esteatosis grave, todos estos por ultrasonido.

Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson y Spearman para estadística paramétrica y no paramétrica para obtener la asociación del grado de Esteatosis hepática por NAFLD score, encontrándose una correlación positiva de 0.298, con el perímetro de cintura de 0.251 ambas con $p < 0.001$, por otra parte, también se encontró una correlación positiva con la edad del paciente de 0.391 con $p < 0.001$, la correlación con el promedio de HbA1c fue de 0.031 con $p = 0.309$, con el grosor de la íntima media fue de 0.145 con $p = 0.062$, también se observó una correlación de 0.115, 0.121 y 0.154 con LDL, VLDL y Triglicéridos, respectivamente, todos ellos con $p < 0.001$, con los niveles séricos de Colesterol total con correlación de 0.134 con $p = 0.03$.

Se calculó una escala llamada FIB-4 que indica el grado de cirrosis o fibrosis que tiene un paciente que muestra un índice de correlación de Pearson de 0.216 con $p < 0.001$ con el NAFLD score.

No se encontró correlación significativa al comparar el NAFLD score y la gravedad de hígado graso contra el grado de descontrol de la Diabetes Mellitus tipo 2 con un Índice de correlación de Pearson de 0.060 con $p = 0.301$, así como tampoco se

encontró correlación con el tiempo de evolución del diagnóstico de la Diabetes Mellitus tipo 2 con Índice de correlación de Pearson de 0.035 con $p=0.548$. Ver

Figura 2

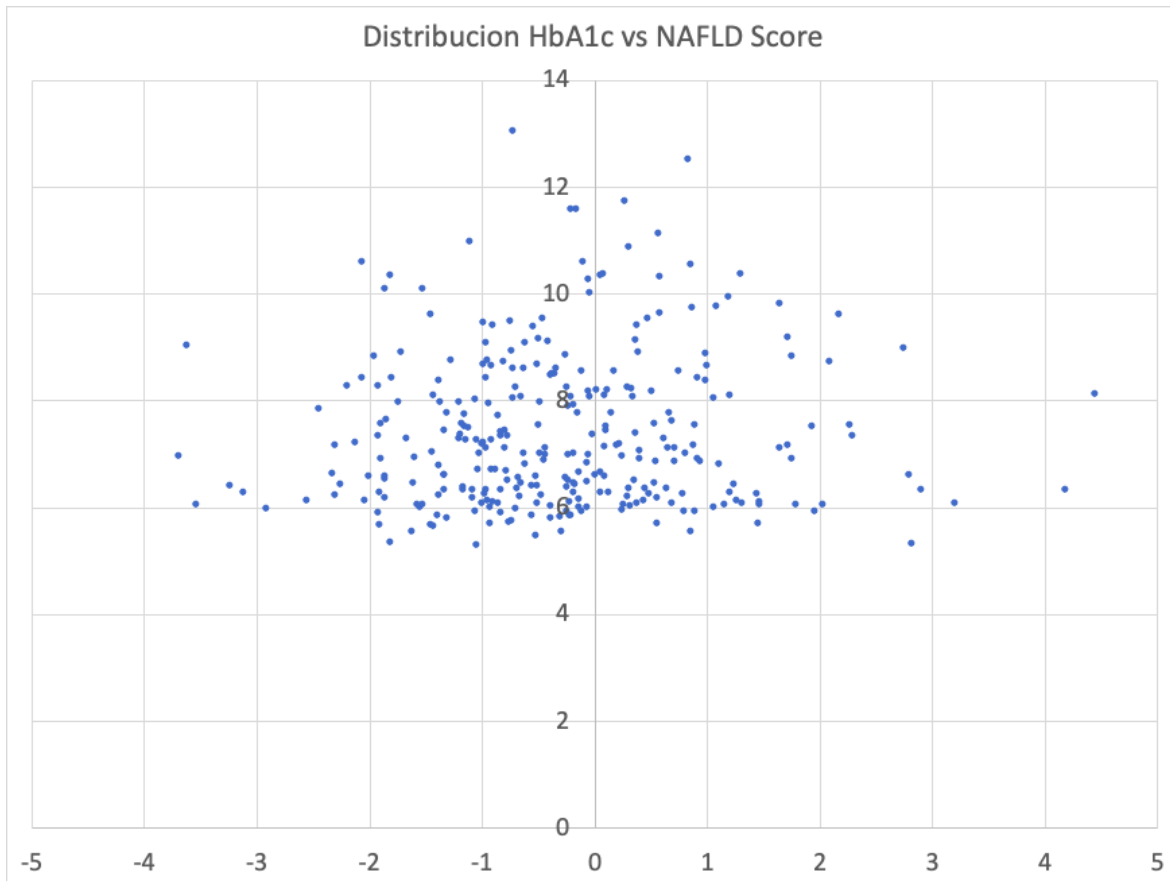


Figura 2. Distribución de medias de HbA1c (eje Y) vs puntaje NAFLD score (eje X).

Se determinó el riesgo mediante la elaboración de una tabla de contingencia al dicotomizar las variables de control glucémico en “controlados” y “descontrolados” dependiendo si su **promedio de HbA1c** fuera menor o mayor o igual a 8, obteniendo un OR de 1.351 con un IC del 95% de 0.762 a 2.395 y una $p=0.301$, por lo que fue considerado no significativo. El OR para pacientes obesos ($IMC >30$) fue de 2.959 con IC del 95% de 1.68 a 5.204, con $p<0.001$; se calculó el OR de padecer hígado graso grave y dislipidemia de 0.8 con IC de 95% de 0.49 a 1.5 con $p=0.620$,

por lo que se consideró no significativo, así como tampoco la glucosa en ayuno alterada con un OR de 1.22 con IC de 95% de 0.7 a 2.1 y $p=0.56$, también sin significancia estadística. **Ver cuadro 3.**

Parámetro	OR	IC 95%	p=
Descontrol de DM (HbA1c>8)	1.35	0.76 – 2.39	0.37
Descontrol grave de DM (HbA1c>10)	0.995	0.47 – 2.084	0.91
Obesidad (IMC>30)	2.95	1.6 – 5.2	<0.001
Dislipidemia	0.86	0.49 – 1.51	0.67
GAA	1.22	0.7 – 2.105	0.492
Triglicéridos (>150)	1.543	1.13 – 2.147	0.045
Colesterol	1.26	0.79 – 2.07	0.309
Uso de insulina	1.7	0.97 – 2.98	0.061
Uso de metformina	0.69	0.32 – 0.96	0.046
Perímetro de Cintura alto (>90cm)	2.46	1.34 – 6.04	0.044

Cuadro 3. Resumen de Riesgos calculados por OR.

DISCUSIÓN

Se presenta un estudio con diseño de casos y controles, se consideraron como grupo de “casos” aquellos pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y con Hígado

Graso **GRAVE** de acuerdo a la clasificación obtenida mediante el puntaje del NAFLD score, y como grupo de “controles” aquellos que mediante el mismo fueron catalogados como normales, leves y moderados, es decir, **NO GRAVES**.

El objetivo principal de este estudio fue observar si existe asociación entre el descontrol glucémico y la gravedad del mismo en los últimos 5 años y la gravedad de esteatosis hepática en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

De acuerdo a los hallazgos de este estudio, se sugiere que el grado de descontrol glucémico en los últimos 5 años, así como el tiempo de diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 no se asocia y no relación con el grado de gravedad de la esteatosis hepática, con un OR no significativo, es decir, que el que un paciente se encuentre descontrolado de su Diabetes Mellitus no le otorga un riesgo adicional de padecer EHGNA grave en comparación con los pacientes que se encuentran con adecuado control glucémico, de forma opuesta, el IMC resultó con un OR de 2.95, el perímetro de cintura también mostró asociación con un OR de 2.46, ambos estadísticamente significativos para desarrollar hígado graso grave, por otra parte el uso de metformina se detectó como factor protector con una asociación negativa de 0.69 y finalmente, el nivel sérico de triglicéridos anormales (mayor a 150 mg/dL) tuvo una asociación positiva con un OR de 1.54, todos los anteriores estadísticamente significativos y con un IC sin incluir la unidad.

Se han publicado en escasos estudios previos donde buscan la correlación del descontrol glucémico con la gravedad de esteatosis hepática determinada por ultrasonido, sin embargo en ninguno de esos trabajos se incluía el seguimiento a

largo plazo del control glucémico, y con la desventaja de que realizaban la determinación de EHGNA únicamente por ecografía y no con marcadores bioquímicos, lo que le da a este trabajo una ventaja sobre los otros estudios, en ninguno de ellos se observó la existencia asociación, situación que concuerda con los resultados de este trabajo.

De forma contrastante, el IMC, la circunferencia de cintura, la edad y el nivel sérico de triglicéridos, se asociaron con la presencia de hígado graso grave, situación que es esperable ya que el acumulo de grasa abdominal se ha relacionado con mayor grado de Resistencia a la Insulina y el depósito de lípidos y mayor cantidad de triglicéridos circulantes.

En el año 2016, Chan-He y colaboradores realizaron un trabajo transversal donde incluyeron 98 pacientes, fueron clasificados en EHGNA en leve, moderado y grave por ultrasonido y lo comparan con la HbA1c sérica en una sola medición, reportan menor riesgo de EHGNA grave en pacientes no diabéticos, y una asociación positiva con la presencia de hígado graso y diabetes descontrolada, sin embargo también refieren que no existe diferencia entre los niveles séricos de HbA1c entre los pacientes con EHGNA moderado/grave y los de enfermedad leve, concordante con los hallazgos de nuestro trabajo.

Por otra parte al comparar las características demográficas de los dos grupos, ambos eran similares, sin embargo llama la atención que en el grupo de casos, la edad fue mayor que el en grupo de controles, lo que puede predisponer a mayor

tiempo de exposición a los factores desencadenantes, causantes y agravantes, pero de forma opuesta, sin diferencias en el tiempo de evolución de la diabetes y el grado de control de la misma, ya que en ambos grupos, estos valores fueron muy similares, lo hace suponer que éstos no influyen en el desarrollo de Hígado graso grave.

Finalmente, en este estudio se observa una correlación de 2.38 con IC al 95% de 0.88 a 6.4 con $p=0.077$, lo cual resulta no significativa entre el hígado graso grave por NAFLD score y el hígado graso grave por ultrasonido, lo que puede deberse a que la ecografía es un estudio dependiente del operador, lo que da mayor relevancia al que se haya utilizado en este estudio también la determinación bioquímica del grado de EHGNA, método más objetivo.

Las debilidades de este estudio radican en los sesgos que por su diseño de “Casos y controles” pueden existir, dentro de ellos, los más importantes son el sesgo de selección, en primer lugar, nuestra población puede ser diferente a la que no tiene derechohabencia a nuestro Sistema de Salud, al contar con tratamientos diferentes, así como oportunidades socio-económicas distintas, por otra parte, dentro de nuestro propio universo, se incluyeron solo a una muestra de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (303 pacientes de aproximadamente 4000 pacientes diabéticos registrados en el censo del HCSAE), incluyendo solo voluntarios, que llevan control médico de forma regular en nuestro hospital y acuden a especialidades médicas a seguimiento, sin embargo no se realizó una selección de pacientes de una base que incluyera a todos los diabéticos de nuestra población,

por otra parte, se utilizaron casos prevalentes y no incidentes, por lo que la supervivencia selectiva o sesgo de Neyman puede influir en la selección de nuestra muestra. Finalmente, también el método de detección de nuestro desenlace (EHGNA grave) no se realizó por medio del estándar de oro (biopsia hepática o Fibromax), por lo que, aunque intentamos reducir el sesgo de detección o diagnóstico al no solo incluir la determinación de EHGNA por USG, sino también con parámetros bioquímicos indirectos, podemos también tener sesgo de detección o diagnóstico.

La principal fortaleza de este trabajo es que la detección de hígado graso además del diagnóstico y estadificación por ultrasonido, también se realizó su medición indirecta por NAFLD score que incluye parámetros bioquímicos que son objetivos, otra fortaleza es que el descontrol glucémico no se midió en una sola determinación, sino se realizó el seguimiento durante los últimos 5 años.

11. CONCLUSIONES

El hígado graso no alcohólico comparte mecanismos fisiopatológicos con la resistencia a la insulina, por lo que los mismo pacientes pueden compartir ambos padecimientos.

El grado de control o descontrol glucémico de la Diabetes Mellitus tipo 2, así como tampoco el tiempo de diagnóstico de la misma, no está asociado a la gravedad de esteatosis hepática.

Existe asociación positiva y estadísticamente significativa entre el Índice de Masa Corporal mayor a 30 (pacientes obesos), el perímetro de cintura mayor a 90 y los

niveles séricos de Triglicéridos mayor a 150 mg/dl, con la presencia de hígado graso grave.

La edad es un factor relacionado al desarrollo de esteatosis hepática grave, probablemente asociada al que predispone a mayor tiempo de exposición a los factores predisponente y agravantes.

El uso de metformina parece jugar un factor protector al observarse una asociación negativa entre su uso y la presencia de hígado graso grave.

Aunque la enfermedad de hígado graso no alcohólica ha sido reportada como más común en mujeres, el género no se asocia a la gravedad del mismo.

Se necesitan estudios prospectivos que le den seguimiento a pacientes diabéticos y vigilar el desarrollo de EHGNA a lo largo del tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G. Obesity-associated liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11 Suppl 1):S74-80.
2. Clark JM, Brancati FL, Diehl AME. Nonalcoholic fatty liver disease: the most common cause of abnormal liver enzymes in the US population. *Gastroenterology* 2011;120(5 Suppl 1):A65.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-23.
4. Armstrong, M.J., Adams, L.A., Canbay, A., and Syn, W.K. (2014). Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 59, 1174-1197.
5. Bouki, K.P., Katsafados, M.G., Chatzopoulos, D.N., Psychari, S.N., Toutouzas, K.P., Charalampopoulos, A.F., Sakkali, E.N., Koudouri, A.A., Liakos, G.K., and Apostolou, T.S. (2012). Inflammatory markers and plaque morphology: an optical coherence tomography study. *International journal of cardiology* 154, 287-292.
6. Byrne, C.D., and Targher, G. (2015). NAFLD: a multisystem disease. *Journal of hepatology* 62, S47-64. Chang, C.C., Chang, M.L., Huang, C.H., Chou, P.C., Ong, E.T., and Chin, C.H. (2013). Carotid intima-media thickness and

plaque occurrence in predicting stable angiographic coronary artery disease. *Clinical interventions in aging* 8, 1283-1288.

7. Chitturi, S., Farrell, G.C., Hashimoto, E., Saibara, T., Lau, G.K., and Sollano, J.D. (2007). Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: definitions and overview of proposed guidelines. *Journal of gastroenterology and hepatology* 22, 778-787.
8. Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Daniels, S.R., Donato, K.A., Eckel, R.H., Franklin, B.A., Gordon, D.J., Krauss, R.M., Savage, P.J., Smith, S.C., Jr., et al. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112, 2735-2752.
9. Stefan N, Haring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical 221. implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:152-162.
10. Mathew H, Farr OM, Mantzoros CS. Metabolic health and weight: Understanding metabolically unhealthy normal weight or metabolically healthy obese patients. *Metabolism* 2016;65:73-80.
11. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB: Carotid intima- media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*, 2012; 379: 2053-2062
12. van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL, van Klaveren D,: Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2013; 228: 1-11

13. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G: Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol*, 2002; 155: 38-47
14. Targher G, Marra F, Marchesini G: Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon ? *Diabetologia*, 2008; 51: 1947-1953
15. Oda K, Uto H, Mawatari S, Ido A. Clinical features of hepatocellular carcinoma associated with nonalcoholic fatty liver disease: a review of human studies. *Clin J Gastroenterol* 2015; 8: 1-9.
16. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28: 155-61.
17. Shen F, Zheng RD, Mi YQ, Shi JP, Chen GF, Chen JN, Xu L, Pan Q, Xu LM, Fan JG. A multicenter clinical study of a novel controlled attenuation parameter for assessment of fatty liver. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2014; 22: 926-31.
18. Treeprasertsuk S, Lopez-Jimenez F, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease and the coronary artery disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 35- 45.
19. Picardi A, Vespasiani-Gentilucci U. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: a first message should pass. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3036-8.
20. Domanski JP, Park SJ, Harrison SA. Cardiovascular disease and nonalcoholic fatty liver disease: does histologic severity matter? *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 427-30.

21. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005; 42:473–80.
22. Akabame S, Hamaguchi M, Tomiyasu K, et al. Evaluation of vulnerable coronary plaques and non- alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by 64-detector multislice computed tomography (MSCT). *Circ J*. 2008; 72:618–25.