



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN  
CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Sindemia de la enfermedad hepática y otras  
enfermedades crónicas no transmisibles en una  
comunidad del estado de Hidalgo

**TESIS**

Que para obtener el grado de  
**Maestro en Ciencias de la Salud**  
**Epidemiología**

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

MC. Aarón Osvaldo Rodríguez Ojeda

**DIRECTOR DE TESIS**

Dr. Ricardo Antonio Escamilla Santiago  
Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2022

Facultad de Medicina





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).

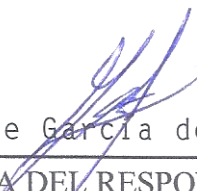
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



Dr. Ricardo Antonio Escamilla Santiago

---

NOMBRE Y FIRMA DEL TUTOR



Dra. Guadalupe García de la Torre

---

NOMBRE Y FIRMA DEL RESPONSABLE DE LA  
ENTIDAD Y/O CAMPO DISCIPLINARIO



Aarón Osvaldo Rodríguez Ojeda

---

NOMBRE Y FIRMA DEL ALUMNO

*“[...] If we continue to focus chiefly on species -even though we embrace all shapes and sizes of them- rather than on connections, our view of nature will remain incomplete. So will our efforts at protection” and our approach to disease!*

Douglas Chadwick, *apud*. Singer, 2003.

## Agradecimientos

Este trabajo representa un hito más en mi formación profesional y también en mi crecimiento como persona. Recorrer el camino que me ha llevado a este punto no ha sido nada sencillo pero definitivamente ha sido emocionante; he tenido que lidiar con la incertidumbre de los pasos que daba, vencer el miedo de enfrentar nuevos retos, superar los obstáculos que aparecían en el sendero y aprender que el fracaso es la cara más importante del éxito. Afortunadamente tuve a mi lado a personas que me acompañaron en todo momento, algunas de ellas han estado siempre conmigo, a otras las fui encontrando en el camino y unas más ya no están, pero el tiempo que compartimos dejó una huella importante en mí. A ustedes les dedico este trabajo y las siguientes líneas como un homenaje a su apoyo incondicional.

En primer lugar quiero agradecer a mi familia. A mi madre, Marú, cuyo amor es mi motor para lograr todo lo que me he propuesto. Me has enseñado que todos mis sueños son importantes y que con esfuerzo, trabajo y determinación pueden realizarse. También me has enseñado a ser gentil, a preocuparme por los demás y ayudarlos siempre que pueda; “*suma amigos, no los restes*”, es algo que me dijiste hace muchos años y la razón por la que esta sección involucra a tantas personas. A mi padre, Pedro, que motiva a diario mi curiosidad por aprender y ha compartido conmigo la pasión por enseñar. Desde siempre me has inculcado la importancia de cuestionar el mundo que me rodea, de recurrir a los libros en la búsqueda de respuestas o de crear las mías y compartir ese conocimiento con los demás. Me has enseñado a no abandonar mis proyectos, a comprometerme conmigo mismo, a ser perseverante y a luchar por lo que más me apasiona. A mi hermana, Mónica, la pequeña “*pulga*” historiadora que me ha acompañado en todos los planes inauditos que se me han ocurrido. La determinación, entusiasmo y entrega que imprimes a cada una de las metas que te propones me llenan de inspiración. Gracias por escucharme, brindarme tus consejos, llenar mi vida de momentos invaluable y enseñarme a ser más valiente y libre, a confiar en mi mismo y a llenarme de datos históricos que me hacen parecer más intelectual. Los amo.

A mi prima Evelyn Bonilla, crecimos juntos, básicamente somos hermanos. Nos hemos visto cada uno seguir su propio camino, echándonos porras y siendo muy felices por los éxitos del otro. Gracias por las cosas que hemos aprendido juntos y que de alguna manera nos han conducido al mejor momento de nuestras vidas, que es ahora. Te quiero infinitamente.

A mis amigos, predominantemente amigas, siempre he dicho que estoy destinado a estar rodeado de mujeres asombrosas. A Fanny Reyes y Jimena López, ustedes dos ocupan un lugar muy importante en mi corazón. Conocerlas y compartir con ustedes tantas experiencias y locuras ha sido uno de los regalos mas maravillosos que me ha brindado la vida. Gracias por estar cuando las necesito, así como por llenar de alegría hasta los momentos más difíciles por los que hemos pasado. Sin duda nos quedan muchos años más por compartir juntos y eso me entusiasma. A Vianey Romero, eres la que nos mantiene unidos, quien se preocupa y cuida de nosotros. Gracias por alentarme, por inspirarme a ser una mejor persona y por contagiarme de tu cariño. A Wendy Salazar, tú me enseñaste el valor de ser fiel a uno mismo, de no dejar que el miedo domine nuestras acciones y de enfrentar la vida con un poco de sarcasmo para hacerla mas variada. Por siempre, los cinco, seremos “Los Cuchis”.

A mi familia Histológica, la Dra. Alejandra Guerrero, la Dra. Helia Navarro, el Dr. Miguel Lecuona (q.e.p.d), la Dra. Karent Ibet, la Dra. Carmen Gadea, el Dr. Erick Hans, la Dra. Adriana González, la Dra. Fanny Garduño, la Dra. Nallely Heredia, la Dra. Anna Gugerli, el Dr. José Abad, el Dr. Andrés Castell y a todos los profesores titulares e instructores con los que he tenido la oportunidad de trabajar. El Departamento de Biología Celular y Tisular, de la Facultad de Medicina, ha sido mi casa los últimos seis años. Me acogieron cuando estaba incierto sobre mi futuro, me aconsejaron, compartieron su experiencia, me motivaron a desarrollar mis habilidades y a descubrir y cultivar una de mis grandes pasiones, enseñar. Gracias por su confianza y por ver en mí esa chispa que no sabía que tenía.

A mis amigas de la prepa 6, Citlalli, Carolina, Mariana, Montse, Itzel, Pilar, Yazmín y Dafne. Nuestra amistad ha perdurado y florecido todos estos años. Verlas cumplir sus metas con tanta vehemencia me motiva a hacer lo mismo. Gracias por enseñarme nuevas formas de ver al mundo y por aprender a extraer, de cada momento que hemos vivido, los recuerdos más increíbles. Por todos los años de amistad que nos quedan por delante.

A mi asesor, el Dr. Ricardo Escamilla. Gracias por la inmensurable paciencia, la guía y todo el tiempo invertido en las incontables sesiones que tuvimos y que permitieron consolidar este trabajo. También quiero agradecerle por compartir su conocimiento conmigo y preocuparse por que me convirtiera en un epidemiólogo de excelencia, impulsándome a adquirir todas las habilidades necesarias para tal cometido e incluso algunas extras.

A los integrantes de mi Comité Tutor, el Dr. Malaquías López, el Dr. Pablo Martínez y el Dr. Ricardo Orozco, cuyos comentarios, sugerencias, correcciones y asesorías fueron invaluable durante la conformación de este trabajo, a la par que contribuían en mi formación como epidemiólogo y me mostraban la trascendencia de nuestra labor.

A mis sinodales, el Dr. Jorge Salmerón, el Dr. Pablo Martínez, la Dra. Lilia Castillo y el Dr. Jesús Alegre, a quienes admiro y respeto profundamente. Les agradezco que hayan aceptado ser parte de este proceso, sus aportaciones perfeccionaron este trabajo.

A la Dra. Ana Rivera, sus trabajos de investigación fueron la inspiración en el análisis que se efectuó en esta tesis. Gracias por haberme aceptado en su clase, ese fue un momento crucial en mi formación ya que me permitió descubrir nuevas estrategias para implementarse en la solución de problemas que atañen a la Epidemiología. De igual forma, gracias por las sesiones de asesoría que me permitieron adaptar su propuesta analítica a los datos con los que contaba. Esa parte del análisis no hubiera sido posible sin usted.

A mis compañeras del seminario de investigación, Fernanda Salgado, Fernanda Martínez, Ana, Thalía, Diana, Julia, Mariluz, Samantha y Jessica. Nos acompañamos virtualmente durante dos años, siendo testigos del esfuerzo con el que íbamos desarrollando nuestros proyectos hasta finalmente verlos concluidos. Fue un placer compartir este tiempo con ustedes y estoy seguro que nos seguiremos encontrando.

Finalmente, me gustaría extender un cálido agradecimiento a todos los profesores y profesoras que durante estos dos años, a pesar de las inconveniencias de tener clases virtuales, desempeñaron su labor virtuosamente. A la Dra. Berenice Rivera, la Dra. Lilia Castro, el Dr. Ricardo Escamilla, el Dr. Malaquías López, el Dr. Jorge Salmerón, el Dr. Ricardo Orozco y la Dra. Consuelo Escamilla. Su compromiso para con la formación de las nuevas generaciones de científicos es admirable y, sin duda alguna, las herramientas que me brindaron en cada una de sus clases se encuentran vertidas en este trabajo.

**Proyecto principal:** Seguimiento de una cohorte para el estudio de la evaluación de factores genéticos y ambientales en enfermedades crónico-degenerativas en sujetos mexicanos.

*Proyecto de investigación FM/DI/077/2019. Aprobado por las Comisiones de Investigación y ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México el 12 de agosto de 2019 en cumplimiento con los Lineamientos de buenas prácticas clínicas y actualizado en oficio FMED/CI/RGG/105/2019.*



## Resumen

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD) en conjunto con la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) y la obesidad, son enfermedades crónicas de prevalencia elevada, cuyas principales causas de morbi-mortalidad son de origen cardiovascular. Debido a que suelen presentarse de manera agregada entre sí, se vuelve imperativo descifrar los vínculos que las interrelacionan. El modelo de las sindemias, en concordancia con estrategias analíticas que se conciben desde las ciencias de la complejidad, se postulan como un enfoque que puede ayudarnos a entender los patrones de interacción entre estas enfermedades y su contribución a la salud cardiovascular a través del efecto que tienen sobre las concentraciones séricas de algunos lípidos. **Objetivo:** Analizar las propiedades de la distribución de las concentraciones del perfil de lípidos en la presentación concomitante de NAFLD, obesidad y T2DM desde nuevas propuestas analíticas aplicables al modelo de las sindemias. **Metodología:** se realizó un estudio transversal utilizando datos de la Cohorte Emiliano Zapata. A partir de esta información fueron seleccionados 1233 individuos, los cuales se asignaron por sexo y dependiendo de la presencia aislada o conjugada de NAFLD, obesidad y/o T2DM. Posteriormente se analizaron los momentos estadísticos de las distribuciones de la concentración sérica de lípidos para los distintos grupos de enfermedades. Se calculó como medida de resumen de la variabilidad de los datos el parámetro alfa, propuesto por Rivera et al., 2016. Estos parámetros fueron comparados entre los grupos con el propósito de identificar patrones en el comportamiento de las concentraciones lipídicas. Simultáneamente se condujeron modelos de regresión que evaluaban interacción con el objetivo de comparar ambos tipos de análisis y hallar paralelismos en los resultados. **Resultados:** el análisis de las distribuciones demostró que las concentraciones de colesterol total y LDL aumentan su variabilidad cuando solo se presenta NAFLD y NAFLD-Obesidad ( $CT_{\alpha} = 2.61-2.66$ ;  $LDL_{\alpha} = 2.91-2.97$ ), en comparación con los controles y los sujetos con NAFLD-T2DM que exhiben distribuciones con una variabilidad estricta ( $CT_{\alpha} = 9.26-5.86$ ;  $LDL_{\alpha} = 5.41-5.21$ ). La concentración de triglicéridos sigue un patrón similar mientras que la de HDL demuestra un comportamiento inverso. Los modelos de regresión evidenciaron consistencias en las tendencias previamente descritas pero los coeficientes obtenidos no fueron estadísticamente significativos. **Conclusión:** Desde la perspectiva de los modelos complejos aplicados al enfoque de las sindemias, la agregación de NAFLD, obesidad y T2DM puede proponerse como una sindemia/contrasindemia. Es decir, la presencia diferencial de estos padecimientos puede agravar o aminorar el efecto negativo que tienen sobre la concentración de lípidos. Esta es la primera propuesta de sindemia haciendo uso de una metodología como la que se ha expuesto en aras de dilucidar la contribución de estos padecimientos sobre las afecciones del sistema cardiovascular.

**Palabras clave:** *sindemia, NAFLD, obesidad, T2DM, parámetro alfa, sistemas complejos.*

# Contenido

<b>1. Antecedentes</b> .....	1
<b>1.1. Enfermedad por hígado graso no alcohólico.</b> .....	1
1.1.1. Definición y epidemiología.....	1
1.1.2. Historia natural de la NAFLD.....	3
1.1.3. Diagnóstico de NAFLD. ....	5
1.1.4. Tratamiento. ....	6
<b>1.2. Obesidad.</b> .....	7
1.2.1. Definición, epidemiología y diagnóstico. ....	7
1.2.2. Etiología, comorbilidades y mortalidad. ....	9
1.2.3. Tratamiento. ....	11
<b>1.3. Diabetes mellitus tipo 2.</b> .....	11
1.3.1. Definición, epidemiología y mortalidad. ....	11
1.3.2. Diagnóstico. ....	13
1.3.3. Tratamiento y prevención. ....	14
<b>2. Perfil de lípidos en NAFLD, obesidad y T2DM.</b> .....	15
<b>3. Marco teórico.</b> .....	21
<b>3.1. Sindemias.</b> .....	21
3.1.1. Ejemplos de sindemias.....	22
<b>4. Modelos de sindemias.</b> .....	23
<b>5. Sindemia NAFLD – Obesidad – T2DM.</b> .....	25
<b>6. Propuestas empírico-analíticas para el abordaje de las sindemias.</b> .....	27
6.1.1. Análisis del efecto combinado por regresión lineal y transformación exponencial (interacción). ....	29
6.1.2. Interpretación de parámetros estadísticos básicos y distribuciones. ....	32
<b>7. Planteamiento del problema.</b> .....	34
<b>8. Pregunta de investigación.</b> .....	36
<b>9. Hipótesis.</b> .....	36
<b>10. Objetivo general.</b> .....	36
<b>11. Objetivos específicos.</b> .....	36
<b>12. Materiales y métodos.</b> .....	37
12.1. Información general de la cohorte Emiliano Zapata. ....	37
12.2. Aspectos operativos del proyecto. ....	39

12.3. Población de estudio.....	39
12.4. Definición de variables.....	40
<b>13. Análisis estadístico.....</b>	<b>40</b>
13.1. Análisis 1: momentos estadísticos y distribuciones.....	41
13.2. Análisis 2: regresiones lineales con interacción.....	42
13.3. Presentación de los datos.....	43
<b>14. Resultados.....</b>	<b>44</b>
14.1. Análisis descriptivo.....	44
14.2. Análisis 1 - Distribuciones.....	47
14.3. Análisis 2 – Modelos de regresión con interacción.....	69
<b>15. Discusión.....</b>	<b>76</b>
<b>16. Conclusión.....</b>	<b>81</b>
<b>17. Limitaciones y fortalezas.....</b>	<b>81</b>
<b>18. Bibliografía.....</b>	<b>83</b>
<b>19. Anexos.....</b>	<b>94</b>
19.1. Anexo 1.....	94
19.2. Anexo 2.....	95
19.3. Anexo 3.....	96
19.4. Anexo 4.....	97
19.5. Anexo 5.....	98
19.6. Anexo 6.....	101
19.7. Anexo 7.....	102
19.8. Anexo 8.....	106

## Lista de siglas y abreviaturas

ADA	Asociación Americana de Diabetes ( <i>American Diabetes Association</i> )
ATPIII	Panel de Tratamiento en Adultos III ( <i>Adult Treatment Panel III</i> )
CT	Colesterol total sérico (mg/dL)
CTn	Concentración de colesterol total sérico normalizada por el máximo y el mínimo
CV	Coefficiente de variación
D2	Grupo de enfermedad de solo T2DM
DE/SD	Desviación estándar ( <i>Standard Deviation</i> )
ECNT	Enfermedad crónica no transmisible
FLI	índice de hígado graso ( <i>Fatty Liver Index</i> )
HbA1c	Hemoglobina glicosilada (%)
HCC	Carcinoma hepatocelular ( <i>Hepatocellular carcinoma</i> )
HDL	Colesterol de alta densidad ( <i>High Density Lipoprotein</i> - mg/dL)
HDLn	Concentración de colesterol de alta densidad normalizada por el máximo y el mínimo
IFD	Federación Internacional de Diabetes ( <i>International Federation of Diabetes</i> )
IMC	índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )
IR	Resistencia a la insulina ( <i>Insulin Resistance</i> )
<i>k</i>	Curtosis
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramos sobre metro al cuadrado
LDL	Colesterol de baja densidad ( <i>Low Density Lipoprotein</i> - mg/dL)
LDLn	Concentración de colesterol de baja densidad normalizada por el máximo y el mínimo
mg/dL	Miligramos sobre decilitro
N	Grupo de enfermedad de solo NAFLD
NAFLD	Enfermedad por hígado graso no alcohólico ( <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i> )
NASH	Esteatohepatitis no alcohólica ( <i>Non-Alcoholic Steatohepatitis</i> )
ND2	Grupo de enfermedad agregada de NAFLD-T2DM
NO	Grupo de enfermedad agregada de NAFLD-Obesidad
NOD2	Grupo de enfermedad agregada de NAFLD-Obesidad-T2DM
O	Grupo de enfermedad de solo obesidad
OD2	Grupo de enfermedad agregada de Obesidad-T2DM
OMS/WHO	Organización Mundial de la Salud ( <i>World Health Organization</i> )
<i>sk</i>	Sesgo
T2DM	Diabetes mellitus tipo 2 ( <i>Type 2 Diabetes mellitus</i> )
TG	Triglicéridos séricos (mg/dL)
TGn	Concentración de triglicéridos séricos normalizada por el máximo y el mínimo
VLDL	Colesterol de muy baja densidad ( <i>Very-Low Density Lipoprotein</i> )
$\alpha$	Parámetro alfa

## Antecedentes

### Enfermedad por hígado graso no alcohólico.

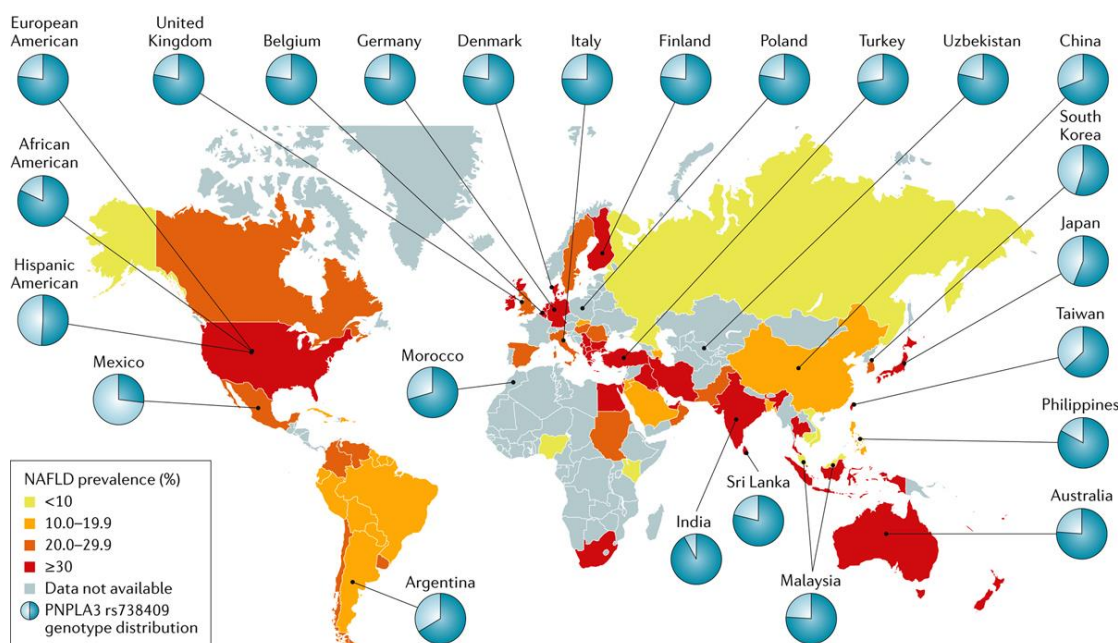
#### Definición y epidemiología.

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés) es un padecimiento crónico que afecta de manera importante a la población y puede presentarse en conjunto con otras afecciones. Ésta se define como la acumulación de grasa en los hepatocitos (esteatosis) que no es ocasionada por un consumo excesivo de alcohol (consumo de etanol  $\leq$  20 g/d en las mujeres y  $\leq$  30 g/d en hombres), de medicamentos hepatotóxicos o bien, secundaria a otras causas de hígado graso como infección por virus de hepatitis B o C (Bedogni et al., 2014; Delvin et al., 2014).

Respecto a la frecuencia de esta enfermedad, se ha estimado una prevalencia del 30-40% en hombres y del 15-20% en mujeres, aceptándose una prevalencia global cercana al 24% en la población general (Byrne & Targher, 2015) (Figura 1). De igual forma, se ha reportado una incidencia de 20 casos por 10,000 años persona (Z. M. Younossi et al., 2016). Sin embargo estas cifras deben tomarse con cautela, ya que dependiendo de la estrategia que se utilice para establecer el diagnóstico de esta enfermedad los datos pueden variar. Por ejemplo, la prevalencia global puede descender al 21% cuando el diagnóstico se encuentre fundamentado en pruebas sanguíneas u otros métodos indirectos (ej. codificación ICD). Lo cual sugiere que en algunos casos puede existir una subestimación de la prevalencia real de la enfermedad (Z. Younossi et al., 2018).

Independientemente de lo anterior, se ha observado claramente que la prevalencia de NAFLD tiene una asociación significativa con la edad y el sexo, siendo mayor en individuos masculinos de entre 40 y 65 años. Aunado a lo anterior, la distribución de la enfermedad entre distintos grupos poblacionales también es diferente: los hispanoamericanos reportan la mayor prevalencia de la enfermedad, oscilando entre 30-40% en comparación con la población del continente Africano que, en países como Sudáfrica, presentan una prevalencia del 1.2-4.5% (Bambha et al., 2012; Z. Younossi et al., 2018). De manera muy particular, en algunos estudios realizados en Estados Unidos se ha estimado la prevalencia de NAFLD entre ciertos subgrupos hispánicos, encontrando que la comunidad hispánica de origen

mexicano reporta la mayor prevalencia (34%) en comparación con aquellos de origen Dominicano (17%) y Puertorriqueño (17%) (Fleischman et al., 2014).



**Figura 1.** Prevalencia estimada a nivel mundial de NAFLD. Tomada de Z. Younossi et al., 2018.

Estas diferencias están determinadas por una serie de variables que resultan distintivas para cada grupo poblacional y que al mismo tiempo se consideran factores de riesgo para el desarrollo de NAFLD como los son el estilo de vida, la situación socioeconómica, el tipo de alimentación, su composición genética y la existencia de comorbilidades. Atendiendo a esta última característica, recientemente se ha vuelto tangible cierta controversia relacionada con la asociación NAFLD-Síndrome metabólico, ya que aunque se ha determinado que la NAFLD es más común entre individuos obesos que además padecen síndrome metabólico, se había caído en el error de considerar a la NAFLD como un componente más de dicho síndrome. Esta premisa se ha reevaluado para considerar ambas patologías como entidades separadas (Kobashi-Margain et al., 2010). Sin embargo, hasta el momento la correspondencia que existe entre la enfermedad por hígado graso no alcohólico y el síndrome metabólico u otras enfermedades, no está dilucidada completamente ya que la

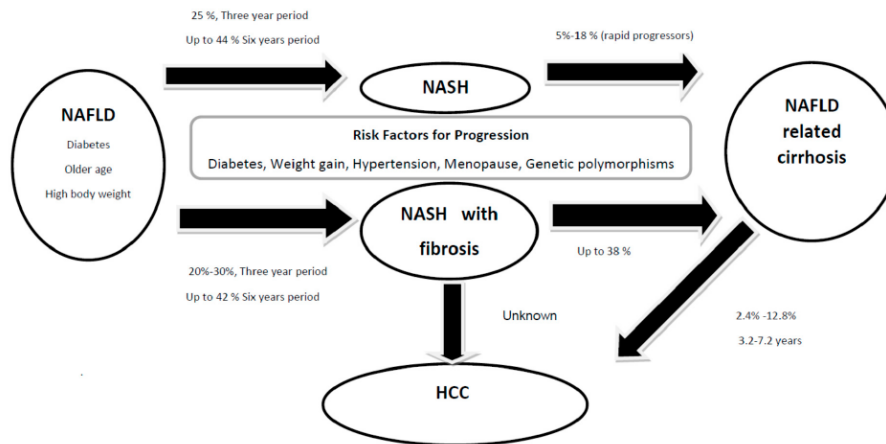
presencia de una no condiciona la aparición de la otra e incluso su relación causal temporal parece no seguir una trayectoria lineal.

### **Historia natural de la NAFLD.**

Dentro del espectro de enfermedades incluidas en la NAFLD se encuentra al hígado graso no alcohólico (NAFL, por su siglas en inglés) y a la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), cuya principal diferencia entre ambas es la presencia de un componente inflamatorio importante en el caso de la segunda (Bedogni et al., 2014).

La NASH representa un factor de riesgo importante que puede llevar al desarrollo de fibrosis hepática, cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular, aunque dicha progresión no sucede condicionalmente en todos los casos (Bambha et al., 2012). Si bien aún existen componentes poco claros en el curso natural de este padecimiento, al momento se han generado cerca de una docena de estudios que buscan comprender dicho fenómeno. En la mayoría de ellos se sugiere que hasta una tercera parte de los pacientes con NAFL y NASH progresan a fibrosis. La tasa de progresión a fibrosis es relativamente lenta, estimándose una demora promedio de 7.7 años que puede verse acelerada en pacientes con NASH, calculándose un tiempo promedio de 6 años (Bertot & Adams, 2016; Ekstedt et al., 2017).

Por otra parte, el riesgo de progresión a enfermedad hepática terminal depende de la gravedad en la histología hepática subyacente. Ante lo cual se ha demostrado que el riesgo de progresión a cirrosis en paciente con esteatosis simple oscila entre 0-4%. Esto contrasta importantemente en los pacientes con NASH, ya que hasta el 10% de ellos pueden desarrollar enfermedad hepática descompensada en un periodo promedio de 13 años y 25% de ellos presentar cirrosis en un lapso de 9 años, aproximadamente. En cualquiera de los casos, una vez que se ha desarrollado cirrosis, el riesgo de presentar una complicación importante derivada de la hipertensión portal aumenta del 17% en el primer año y hasta el 52% a los 10 años (Bertot & Adams, 2016). La progresión entre distintas etapas de la enfermedad no es uniforme en todos los pacientes y la presencia de ciertas variables metabólicas puede jugar un papel fundamental en estos eventos, tal y como se recopila en la figura 2.



**Figura 2.** Progresión de enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD) a esteatohepatitis no alcohólica (NASH) con o sin fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular (HCC). Tomado de Bertot & Adams, 2016.

A pesar de la trayectoria que siga el padecimiento, las principales causas de muerte entre los pacientes con NAFLD son enfermedades cardiovasculares, tumores malignos y enfermedades hepáticas. Respecto a esto, la mortalidad en pacientes con NAFLD ha sido motivo de análisis en una gran cantidad de estudios, varios de ellos han demostrado un incremento significativo de la mortalidad en pacientes con NAFLD cuando se comparan con la población de referencia. Adams y colegas exploraron extensamente este tema al evaluar los datos de una gran cohorte de pacientes comunitarios perteneciente al *Rochester Epidemiology Project*. En dicho estudio, hallaron una mortandad del 12.6%, adjudicada principalmente a enfermedad isquémica del corazón (25%), tumores malignos (28%) y enfermedad hepática (13%) (Adams et al., 2005). Reconociendo adicionalmente, que la presencia de resistencia a la insulina resulta un factor de riesgo que incrementa la mortalidad en pacientes con NAFLD, más allá de ser solo un elemento patogénico (Adams et al., 2005).

De manera muy particular, la relación entre NAFLD y la enfermedad cardiovascular se ha investigado cuidadosamente. Hasta el momento se ha demostrado que el riesgo cardiovascular difiere entre los diversos escenarios que comprende la NAFLD. Por ejemplo, la presencia de esteatosis simple aumenta el riesgo cardiovascular en 10-35%, en comparación con NASH que puede aumentarlo hasta el 40%, y si además hay presencia de cirrosis puede adicionarse un 15% extra a estas cifras (Janssen et al., 2019). No obstante, esta



información debe interpretarse con reservas ya que aún existen inconsistencias en determinar si este riesgo cardiovascular es independiente de la presencia de otros factores.

### **Diagnóstico de NAFLD.**

La enfermedad por hígado graso no alcohólico representa un reto en lo referente a establecer su diagnóstico. En la mayoría de los escenarios este padecimiento cursa asintomático, siendo un hallazgo incidental que se orienta por la alteración persistente en los valores séricos de las enzimas hepáticas o cuando la patología ha alcanzado estadios de salud graves, en cuyo caso las manifestaciones clínicas ya no pasan desapercibidas.

El método diagnóstico de elección que nos permite establecer la presencia de esteatosis hepática es la biopsia hepática; sin embargo, resulta una prueba imperfecta ya que al ser invasiva condiciona el uso de equipo y personal capacitado que puede no estar presente en muchas unidades médicas. Además, dicho método exhibe errores inherentes a la representatividad de la muestra obtenida. Por ello se han optado por estrategias diagnósticas no invasivas como la ultrasonografía hepática que, aunque también cuenta con algunas limitantes, tiene la virtud de ser un estudio de imagen accesible en distintos contextos (Bedogni et al., 2014).

A pesar de las ventajas que se han encontrado en el uso de la ultrasonografía hepática para hacer el diagnóstico de NAFLD, esta herramienta también cuenta con algunos inconvenientes. En primer lugar el uso de esta técnica exige la presencia de personal capacitado que conozca los aspectos operacionales y que, paralelamente, sea capaz de interpretar las imágenes obtenidas. Respecto a esto último se desprende el segundo inconveniente, ya que al ser una prueba operador-dependiente requerirá la experticia del personal para identificar la presencia de esteatosis, lo que nos conduce al tercer inconveniente. La ultrasonografía hepática es capaz de detectar la presencia de esteatosis cuando se encuentra afectado más del 10% del parénquima hepático, resultando poco precisa en determinar los distintos estadios de la enfermedad (Budd & Cusi, 2020; Q. Li et al., 2018).

En la búsqueda de dar solución a estas problemáticas se han desarrollado una serie de índices que combinan variables antropométricas y de laboratorio, alguna de ellas determinadas rutinariamente en la consulta de primer nivel. Con el uso de esta información se logran establecer parámetros predictivos de la presencia de la enfermedad y así orientar la conducta diagnóstica y terapéutica más apropiada. Estos índices son capaces de establecer,

con una precisión considerable, distintos estadios de la enfermedad. Algunos de ellos se han validado ampliamente en varias poblaciones y otros se encuentran en dicho proceso (Drescher et al., 2019; Zhang et al., 2019). Claro está que, mientras más avanzada se encuentra la enfermedad y el daño es más complejo, estas herramientas condicionan el uso de información más rigurosa (Anexos 1-3).

A continuación se mencionan algunos de los índices que se han desarrollado únicamente para establecer la presencia de esteatosis hepática:

- *FLI: Fatty Liver Index* (Bedogni et al., 2006)
- *SteatoTest* (Poynard et al., 2005)
- *NRS: NAFLD ridge score* (Yip et al., 2017)
- *NLFS: NAFLD Liver Fat Score* (Kotronen et al., 2009)
- *LAP: Lipid Accumulation Product Index* (Bedogni et al., 2010)
- *HSI: Hepatic Steatosis Index* (Lee et al., 2010)
- *CHeK Score* (Canbay et al., 2019)

Es evidente que efectuar el diagnóstico de NAFLD no es una tarea sencilla. Afortunadamente existen una variedad considerable de instrumentos que pueden ayudarnos en esta labor. Ninguno de estos es perfecto y la decisión de utilizar alguno de ellos sobre los demás dependerá, en gran medida, de su disponibilidad y el escenario clínico o de investigación en que vayan a aplicarse.

### **Tratamiento.**

El manejo de esta patología está orientado primordialmente a cambios en el estilo de vida que interrumpan la progresión de la enfermedad. Dentro de dichos cambios, la pérdida de peso es el eje fundamental, ya que la evidencia disponible ha demostrado mejoría en la histología hepática con pérdidas de entre 5-10% de peso. Para lograr este cometido, se recomienda la adopción de una dieta balanceada y la realización de ejercicio regular. Procedimientos invasivos como la cirugía bariátrica se reservan para pacientes con obesidad importante o con NASH documentada (Brunt et al., 2015).

Aunque desde hace ya varios años se han propuesto algunas terapias farmacológicas basadas en la patogénesis de la enfermedad, hasta el momento no existe ningún fármaco

efectivo y un gran porcentaje de ellos continúan en distintas etapas de investigación que retrasarían su uso generalizado por algunos años más.

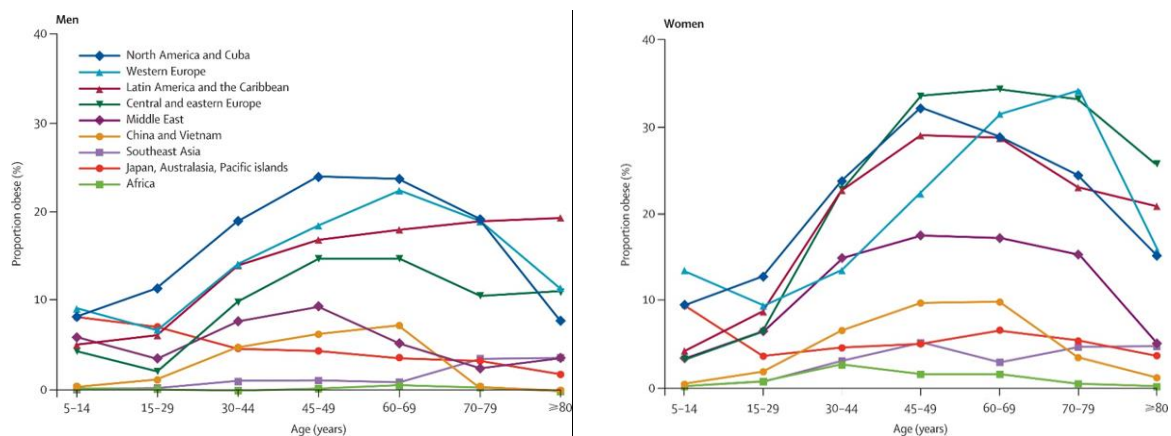
## **Obesidad.**

### **Definición, epidemiología y diagnóstico.**

Considerada como la epidemia del siglo XXI, la obesidad es una enfermedad definida como el peso corporal desproporcionado para la talla de un individuo, con una acumulación excesiva de tejido adiposo y acompañada de inflamación sistémica leve y crónica (Wyatt et al., 2006). Este padecimiento se encuentra estrechamente asociado al desarrollo de otras condiciones patológicas como diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y determinados tipos de cáncer (González-Muniesa et al., 2017).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, para 2014 había cerca de 640 millones de personas con obesidad en todo el mundo (WHO, 2015). La prevalencia estimada ajustada por edad sugiere que ser del sexo femenino se asocia con un mayor riesgo de obesidad (González-Muniesa et al., 2017) (Figura 3). Sin embargo, el *Global Burden of Disease Study 2013* reportó una prevalencia similar para ambos sexos, calculándose esta en 36% (Ng et al., 2014). Aunque tales datos parecieran ser poco consistentes, lo cierto es que desde 1980 el promedio global de IMC ajustado para la edad se ha incrementado en 0.4 kg/m<sup>2</sup> en los hombres y 0.5 kg/m<sup>2</sup> en las mujeres por cada década transcurrida. Con lo cual, el porcentaje de adultos con un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> incrementó, entre 1980 y 2013, del 28.8% al 36.9% en hombres y de 29.8% al 38% en mujeres. Basados en esta información, se pronostica que para 2030 el 57.8% de la población adulta tendrá un IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup> (Finucane et al., 2011).

En México la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19 reportó una prevalencia de obesidad de 30.5% en hombres y 40.2% en mujeres. Al contrastarse esta información con la obtenida en la ENSANUT 2012, se observó un incremento en la prevalencia de obesidad para 2018-19 de 3.7% en hombres y 2.7% en el caso de las mujeres. Adicionalmente, en la región Norte del país se ubicó la mayor prevalencia de esta condición (41.6%) en contraste con la zona Centro, que registró la menor prevalencia (33%) (ENSANUT, 2018-19).



**Figura 3.** Prevalencia mundial de obesidad por edad y sexo. Tomada de Haslam & James, 2005.

Como es evidente, la obesidad es un problema de salud pública relevante. Empero el abordaje de este padecimiento condiciona un desafío *per se* ya que es una patología sumamente heterogénea entre los individuos. En uno de los extremos del espectro en que puede manifestarse esta enfermedad se encuentra la obesidad subcutánea, en la que se presenta un aumento de grasa en el tejido subcutáneo, distribuyéndose principalmente en el área de las caderas y los muslos (obesidad ginecoide) y encontrándose con mayor frecuencia en las mujeres. En el otro extremo encontramos a la obesidad visceral, en la que el tejido adiposo se concentra en la región abdominal (obesidad androide). Esta última suele ser más frecuente en los varones y se relaciona con un mayor detrimento a la salud, impactando predominantemente en el riesgo cardiovascular (González-Muniesa et al., 2017).

Se han desarrollado métodos de evaluación basados en antropometría, análisis de impedancia bioeléctrica, densitometría y estudios de imagen, que tienen como objetivo identificar la presencia de obesidad en los individuos y diferenciar entre los dos tipos principales de esa enfermedad. Dentro de estos métodos, el que se ha utilizado ampliamente es el Índice de Masa Corporal (IMC) que relaciona, a través de un cociente, el peso del individuo expresado en kilogramos y su talla expresada en metros cuadrados. La OMS ha propuesto una clasificación con base en dicho índice, definiendo desnutrición como un IMC calculado  $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ , peso normal IMC de  $18.5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$ , sobrepeso IMC de  $25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$ , obesidad IMC  $>30 \text{ kg/m}^2$  y obesidad extrema IMC  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  (Majid et al., 2004).

El IMC no es útil para determinar la distribución corporal del tejido adiposo y sus puntos de corte pueden variar entre distintas poblaciones, por ejemplo en la población asiática los valores se han ajustado para ser menores a los propuestos por la OMS. Lo anterior condicionado parcialmente, por la predisposición que presentan dicho individuos al depósito visceral de tejido graso (Nazare et al., 2012). Por ello es que se recomienda complementar el uso del IMC con otras medidas antropométricas tales como la circunferencia de la cintura, la razón cintura-cadera o cintura-talla que, en conjunto, pueden brindar mayor información sobre la distribución del tejido adiposo en el contexto corporal de cada individuo (Haslam & James, 2005).

### **Etiología, comorbilidades y mortalidad.**

Desde una perspectiva sencilla, el desarrollo de obesidad se debe predominantemente a un desbalance entre el ingreso calórico y el gasto energético, situación que resulta de un estilo de vida sedentario aunado al consumo excesivo de alimentos hipercalóricos. Sin embargo, las condiciones que enmarcan la presencia y progresión de esta enfermedad forjan una red mucho más intrincada.

Aun cuando la fisiopatología de esta enfermedad se conoce concretamente, comprender este padecimiento desde sus mecanismos celulares y moleculares resulta insuficiente en el proceso de conceptualizar su trascendencia como un problema de salud pública. Con el propósito de no caer en este error deben tenerse en cuenta factores como el nivel socioeconómico, el entorno, los patrones de comportamiento personal y las interacciones genotipo-fenotipo que moldean los componentes etiológicos directos como la ingesta de alimentos, la renovación de nutrientes, el proceso termogénico, la disposición de ácidos grasos para su oxidación y el almacenamiento diferencial de lípidos en depósitos regionales de tejido adiposo y en otros tejidos del organismo (Apovian, 2016).

Con este escenario de fondo, donde existe un desequilibrio metabólico sustancial generado por la disfunción del tejido adiposo, los individuos con obesidad presentan un mayor riesgo de desarrollar complicaciones de salud que contribuyen a su muerte prematura. En un estudio que comparaba el riesgo de desarrollar determinados padecimientos entre individuos con normopeso e individuos con obesidad, se reportó entre estos últimos un mayor riesgo de padecer diabetes (OR, 7.37; 95% CI, 6.39-8.50), hipertensión (OR, 6.38; 95% CI, 5.67-7.17), hiperlipidemia (OR, 1.88; 95% CI, 1.67-2.13), asma (OR, 2.72; 95% CI, 2.38-

3.12), artritis (OR, 4.41; 95% CI, 3.91-4.97) y un estado de salud, reportado por los pacientes, como regular o malo (OR, 4.19; 95% CI, 3.68-4.76) (Marrelli et al., 2014).

La presencia aislada de obesidad o su coexistencia con los padecimientos mencionados tienen un impacto significativo sobre la esperanza de vida de los individuos y las causas que los llevan a una muerte anticipada. Recientemente se ha demostrado que las personas con obesidad tienen un decremento de 7 años en su esperanza de vida a partir de los 40 años. Y aunque el riesgo de muerte con cada incremento unitario de IMC disminuye progresivamente con la edad, permanece sustancial hasta la edad de 75 años o más (Haslam & James, 2005).

Con lo anterior, es evidente que el riesgo de muerte entre los individuos con obesidad es casi tangible. Respecto a esto, un análisis agrupado de cerca de 20 artículos ha reportado que las enfermedades cardiovasculares son la causa más común de muerte entre estos pacientes, seguidas por cánceres y diabetes. En dicho documento se estimó un incremento en el riesgo de muerte de 2.57 veces (95% CI, 2.41-2.74) en personas con un IMC de 40-59.9 kg/m<sup>2</sup> en comparación con aquellos que tienen un IMC de 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>. Adicionalmente los pacientes con un IMC de 40-59 kg/m<sup>2</sup> vivieron en promedio 6.5 a 13.7 años menos que aquellos con IMC de 18.5 a 24.9 kg/m<sup>2</sup> (Kitahara et al., 2014).

En concordancia con los resultados anteriores, en una revisión sistemática y meta-análisis se calculó el riesgo para todas las causas de muerte entre individuos con distintos grados de obesidad, reportándose un HR de 1.21 (95% CI, 1.12-1.31) para todos los grados de obesidad, 0.97 (95% CI, 0.90-1.04) para obesidad grado 1 y 1.34 (95% CI, 1.21-1.47) para obesidad grado 2 y 3. Concluyendo así, que la mortalidad aumentada en pacientes con obesidad se reserva, predominantemente, a los grados más graves de este padecimiento. Interesantemente, en este estudio se observó que los pacientes con sobrepeso y obesidad moderada tienen una menor mortalidad (HR 0.94; 95% CI, 0.90-0.97). Las posibles explicaciones que brindan a este fenómeno incluyen la búsqueda temprana de atención médica que condiciona una mayor probabilidad de recibir tratamiento óptimo, los efectos metabólicos cardioprotectores del exceso de grasa corporal y los beneficios en el incremento de las reservas metabólicas (Flegal et al., 2020).

## **Tratamiento.**

El manejo actual de la obesidad tiene como objetivo principal la pérdida de peso con un enfoque basado en la implementación de acciones de bajo riesgo como son cambios en el estilo de vida, modificaciones en la dieta y ejercicio, seguido por el uso de medicamentos y procedimientos quirúrgicos en casos muy específicos (González-Muniesa et al., 2017). Sin embargo, el escalamiento epidémico de esta enfermedad pone de manifiesto el fracaso de estas estrategias, no por carecer de efectividad, sino por su adopción deficiente entre los individuos afectados.

Así pues, el principal reto al que se enfrentan los profesionales de la salud en el tratamiento de la obesidad es transformar la vida de los pacientes, construyendo microambientes en donde las acciones mencionadas se vuelvan hábitos a largo plazo, sin perder el enfoque distraídos por la ilusión de curas milagrosas. El primer paso en esta empresa es despertar la motivación del individuo a través de que este acepte y reconozca su estado de salud como una condición médica con consecuencias que amenazan su vida. Ligado a lo anterior, el paciente con obesidad debe contar en su entorno con una red de apoyo sólida que le ayude durante el proceso de cambio (Haslam & James, 2005). La tarea no es sencilla e implica el esfuerzo conjunto de varios sujetos interrelacionados.

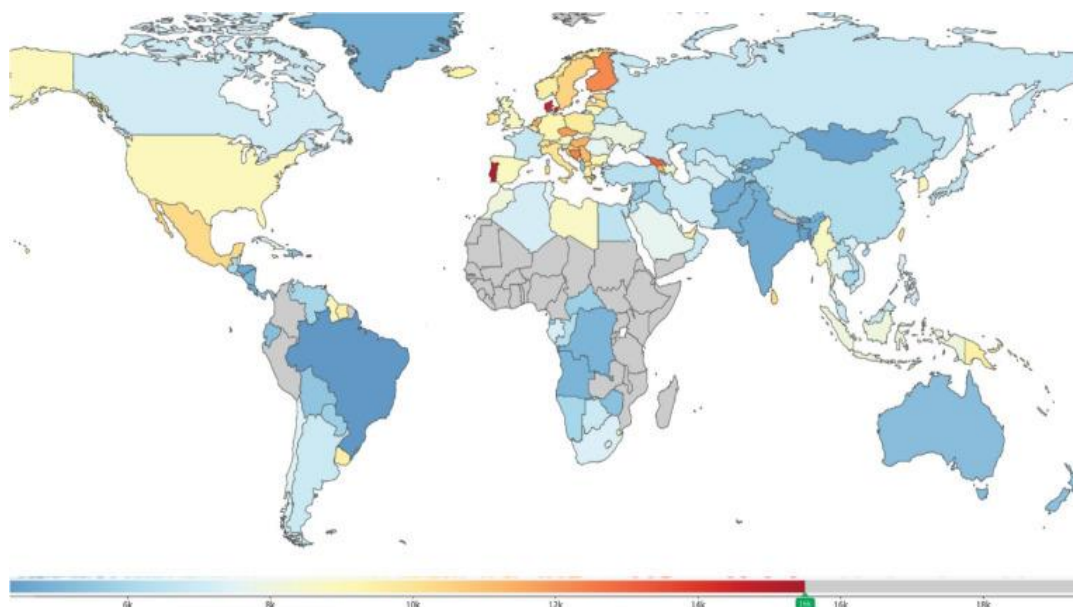
## **Diabetes mellitus tipo 2.**

### **Definición, epidemiología y mortalidad.**

La diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) es una enfermedad crónica compleja caracterizada por la alteración en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas como consecuencia de la pérdida progresiva en la secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas en un entorno coexistente de resistencia a la insulina. De los tres tipos principales de diabetes, la T2DM es la más común, acumulando hasta el 90% de los casos (DeFronzo et al., 2015). Este padecimiento es un problema de salud pública que impacta considerablemente sobre la vida de los individuos y el desarrollo económico de los países a nivel mundial.

De acuerdo con la *International Federation of Diabetes* (IFD), en 2015 se estimaba que 1 de cada 11 adultos de entre 20 y 79 años padecía diabetes en todo el mundo, proyectando que para 2040 cerca de 642 millones de personas tendrían esta patología, con un incremento considerable de casos en regiones que experimentan transiciones económicas

de bajos ingresos a ingresos medios (IDF, 2019). Este argumento adquiere mayor fuerza tras la evidencia que vincula la prevalencia actual de la enfermedad y su distribución geográfica congruente con el desarrollo económico de las naciones (Khan et al., 2020) (Figura 4). En paralelo a este hecho puede estarse subestimando la carga real de la enfermedad en aquellos países que experimentan transiciones epidemiológicas rápidas que, en este contexto, se determinan por cambios en los hábitos nutricios y la transición a un estilo de vida sedentario.



**Figura 4.** Distribución global de la prevalencia de T2DM. Los colores indican la prevalencia por 100,000 habitantes. Tomado de Khan et al., 2020.

En nuestro país, con base en lo reportado por la ENSANUT 2018-19, la prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en población mayor de 20 años es de 10.3%, siendo mayor en mujeres (11.4%) que en hombres (9.1%) (ENSANUT, 2018-19). En estudios previos se ha reportado una prevalencia global en población mexicana del 14.4%, con hasta 30% de la población mayor de 50 años padeciendo esta enfermedad (Villalpando et al., 2010). Por su parte, la IDF estima que para 2025, poco más de 9 millones de mexicanos tendrán T2DM (IDF, 2019).

Aunque se han redoblado esfuerzos en el ámbito preventivo, el mayor reto continúa siendo la atención de los pacientes, con enfoque en la morbilidad asociada a esta enfermedad. Se ha estimado que las personas con T2DM tienen de 10-20 veces más riesgo de presentar alteraciones microvasculares y de 2-4 veces más riesgo de presentar daños macrovasculares,



situaciones que condicionan el desarrollo agregado de enfermedades renales, oculares, del sistema nervioso y cardiovasculares (Gregg et al., 2016). Por lo cual se calcula que, en promedio, el 25% del gasto sanitario en América Latina es destinado al tratamiento de esta patología y sus complicaciones, siendo México y Brasil los países en los que se ha visto una mayor carga económica en este aspecto (Zheng et al., 2018).

Vinculado con lo anterior, la T2DM se ha posicionado como una de las principales causas de muerte en el mundo. En adición a las enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades respiratorias, esta patología representa el 80% de las muertes prematuras por enfermedades no comunicables con cifras cercanas a 1 millón de muertes anuales atribuidas solo a diabetes (Khan et al., 2020). De aquí que se ha determinado que las personas con diabetes tienen 2-3 veces más riesgo de mortalidad por todas las causas, asociándose predominantemente con infecciones, enfermedades cardiovasculares, eventos vasculares cerebrales, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica y cáncer (Lin et al., 2020).

A pesar de que la morbilidad y mortalidad cardiovascular es predominante en pacientes con T2DM, los factores predisponentes que aumentan el riesgo cardiovascular son poco claros, más allá de la presencia de factores de riesgo ampliamente estudiados como son hipertensión, dislipidemias y predisposición a la coagulación (DeFronzo et al., 2015). Ciertamente, considerar a la T2DM desde su componente inflamatorio y proponer opciones terapéuticas basadas en este eje en combinación con la normalización de los factores de riesgo cardiovascular típicos, puede tener un beneficio significativo retrasando la aparición de complicaciones y sus posibles desenlaces.

### **Diagnóstico.**

El pilar en el diagnóstico de T2DM, continúa siendo la determinación de los niveles de glucosa sanguínea. Recientemente la hemoglobina glucosilada (HbA1c) se ha añadido como un elemento que permite medir la glicemia a largo término. Sin embargo, su interpretación debe hacerse con mesura ya que los valores de HbA1c pueden verse influidos por ciertos factores como la edad, etnia, consumo alto de grasas en la dieta, consumo de alcohol, tabaquismo, enfermedad hepática, enfermedad renal, entre otros (DeFronzo et al., 2015).

De acuerdo a la *American Diabetes Association* (ADA), la presencia de alguno de los siguientes criterios establece el diagnóstico de diabetes (ADA, 2021):

- Glucosa plasmática en ayuno (FPG)  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L).

- Glucosa plasmática a las 2 horas (2-h PG)  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L) durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT), con base en el protocolo descrito por la WHO.
- A1c  $\geq 6.5\%$  (48 mmol/mol).
- Glucosa plasmática aleatoria  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/mol) en pacientes con síntomas de hiperglicemia o crisis hiperglucémica.

Lamentablemente, el inicio de esta enfermedad frecuentemente ocurre varios años antes de que se establezca su diagnóstico. Se estima que en el mundo, el 45.8% de los casos de diabetes permanecen sin diagnosticar (Zheng et al., 2018), lo que representa un grave problema pues al no recibir el tratamiento adecuado, estos individuos tienen un mayor riesgo de desarrollar las complicaciones relacionadas con la patología.

No obstante, el tamizaje de esta patología es posible ya que puede detectarse en etapas preclínicas e iniciar un manejo efectivo que impacte positivamente en los resultados. Fue así como en 2014 el *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) emitió una serie de recomendaciones para el tamizaje de T2DM. Entre estas, específicamente se aconsejó la búsqueda intencionada de la patología en adultos  $\geq 45$  años con sobrepeso u obesidad o que tuviesen un familiar de primer grado diagnosticado con diabetes, entre otras (LeFevre, 2014). Dichas conductas se han adoptado como pautas de atención primaria en los sistemas de salud de muchos países.

### **Tratamiento y prevención.**

El manejo de esta enfermedad es complejo por las múltiples alteraciones fisiopatológicas que se presentan. Independientemente del escenario, en el abordaje definitivo se priorizan estrategias que prevengan el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares. Dicha meta se logra manteniendo un adecuado control glicémico y buscando corregir la existencia de ciertos factores de riesgo cardiovascular agregados.

Las conductas terapéuticas iniciales deben orientarse a contrarrestar el estado de resistencia a la insulina asociado a la sobrecarga de tejido adiposo (lipotoxicidad). Por ende, implementar modificaciones en el estilo de vida, como la realización de actividad física y la pérdida de peso corporal, son fundamentales. Tales acciones promueven la movilización lipídica desde el hígado y el músculo, mejorando la sensibilidad a la insulina en estos órganos y promoviendo el funcionamiento eficiente de las células  $\beta$  pancreáticas (Zheng et al., 2018).

No obstante, las conductas mencionadas no son suficientes y al manejo deben agregarse el uso de medicamentos que coadyuven en controlar la fisiopatología de la enfermedad. Si bien existen varios grupos de fármacos que cumplen con dicho requisito, hasta el momento no hay uno sólo que corrija todas las alteraciones metabólicas presentes en la T2DM. Por lo cual el uso combinado de varias clases de medicamentos se ha aceptado ampliamente al demostrar ser una táctica útil en el control de la enfermedad.

Curiosamente, muchos de estos fármacos tienen su aplicación simultánea en la prevención de la enfermedad. Su prescripción en poblaciones de alto riesgo ha demostrado reducir entre 20-70% el riesgo de desarrollar diabetes, dependiendo del fármaco seleccionado (DeFronzo et al., 2015). Hasta el momento su uso con este fin es limitado, ya que la evidencia disponible no es concreta respecto a la eficacia de un medicamento que prevenga la T2DM.

Innegablemente, la prevención o el retraso en el desarrollo de diabetes continúan cimentándose en las modificaciones que se hagan al estilo de vida. El conjunto de estas intervenciones se asocia con una mejora en la calidad de vida ya que son seguras y efectivas sin importar la edad, sexo, grupo poblacional u otras variables como grado de obesidad e hiperglicemia. Además se ha demostrado que sus efectos benéficos perduran a lo largo del tiempo (DeFronzo et al., 2015).

### **Perfil de lípidos en NAFLD, obesidad y T2DM.**

Como resulta evidente hasta el momento, la enfermedad por hígado graso no alcohólico, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 son enfermedades que se caracterizan por la presencia de una serie de alteraciones metabólicas. Dentro de estas ellas, el metabolismo de los lípidos es el que se encuentra primordialmente afectado, postulándose como el desencadenante de las complicaciones y la mortalidad elevada por enfermedades cardiovasculares que se observan en el grupo de individuos con alguna de estas patologías.

Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos en estas patologías se deben a la disfunción propia del tejido adiposo que, a su vez, es una consecuencia directa de un perfil metabólico definido por la presencia de resistencia a la insulina (IR). En los últimos años, se ha reconocido a la IR como la base que sustenta el desarrollo subsecuente de una serie de enfermedades metabólicas, endocrinas y cardiovasculares dentro de un marco en donde, adicionalmente, interaccionan factores genéticos y ambientales propios de cada individuo (Lebovitz, 2001).

Teniendo esto en mente, puede suponerse que la IR es el vínculo que interrelaciona a NAFLD, T2DM y obesidad, ya sea que se presenten aisladamente o en combinación. La asociación epidemiológica entre la presencia de esteatosis hepática y la IR se ha documentado a través de varios estudios transversales en los que se ha observado alteraciones en la acción de la insulina en el hígado, músculo esquelético y tejido adiposo en individuos delgados e individuos con obesidad (Watt et al., 2019). Simultáneamente se ha observado que la IR funciona como un elemento predictor de esteatosis hepática pues, al suprimirse la lipólisis en el tejido adiposo, se incrementa el flujo y almacenamiento de ácidos grasos en el parénquima hepático (Cohen & Fisher, 2013).

Por su parte, la IR se ha postulado como un fenómeno determinante en el desarrollo de T2DM, si bien aún no se ha esclarecido por completo su fisiopatología (DeFronzo et al., 2015). En el caso de la obesidad suceden fenómenos similares a los propuestos en las patologías anteriores, donde la acumulación predilecta de tejido adiposo visceral genera lipotoxicidad al interferir en la utilización de ácidos grasos y en diversos procesos de señalización celular derivado del aumento en los niveles circulantes de lípidos. Esta cascada metabólica alterada es la que promueve la aparición, progresión y perennidad de la IR (Engin, 2017).

La IR aunada a un estado inflamatorio generalizado en el organismo, ambos elementos de gravedad variable que se presentan en las tres patologías descritas, se interfieren con el fenotipo y la biología del tejido adiposo, concibiendo como respuesta la hipertrofia o hiperplasia del mismo (Oikonomou & Antoniadis, 2019). Derivado de lo anterior sucede una redistribución del tejido adiposo, creando zonas diferenciales de depósito (visceral o subcutáneo) que además difieren en su capacidad adipogénica, orientándose hacia un fenotipo predominantemente proinflamatorio y proaterogénico (Ipsen et al., 2018).

Tales manifestaciones fenotípicas pueden ser cuantificadas y brindarnos una idea del grado en que se están presentando las alteraciones metabólicas previamente descritas. Una estrategia ampliamente utilizada para este propósito es la determinación sérica de los niveles de ciertos lípidos y sus fracciones. Para tal efecto se han establecido puntos de corte que permiten considerar rangos de la concentración aceptable de estos lípidos. El *Adult Treatment Panel III* (ATP III) propone la clasificación que se presenta en la Tabla 1 respecto a los valores de los lípidos que rutinariamente se determinan en las evaluaciones médicas de los

sujetos. Estas cifras han permanecido constantes en la actualización hecha en 2004 (Grundy et al., 2004) y en las guías de tratamiento para disminuir los lípidos y el riesgo de enfermedad coronaria diseñadas por el *National Cholesterol Education Program* (NCEP) y el ATP III (Cholesterol & Program, 2000).

**Tabla 1.** Clasificación de la ATP III para los niveles de colesterol total, colesterol LDL, HDL y triglicéridos (mg/dL) \*. Adaptado de Cleeman, 2001 y Grundy et al., 2004.

Colesterol total		Colesterol LDL	
< 200	Deseable	< 100	Óptimo
200 – 239	Límite alto	100 – 129	Sub-óptimo
≥ 400	Alto	130 – 159	Límite alto
Triglicéridos		160 – 189	Alto
< 150	Normal	≥ 190	Muy alto
150 – 199	Límite alto	Colesterol HDL	
200 – 499	Alto	< 40	Bajo
≥ 500	Muy alto	≥ 60	Alto

\*LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad.

La variación en dichos niveles conforma un perfil lipídico que pudiera estar subrogado a la presencia de NAFLD, obesidad y/o T2DM. El vínculo entre tales enfermedades y el perfil de lípidos asociados se ha tornado un punto de inflexión importante en la búsqueda por esclarecer la morbilidad y mortalidad debidas a enfermedades cardiovasculares de origen aterogénico. En este sentido, el primer esfuerzo que se ha hecho en la última década es tratar de determinar los cambios que se presentan en el fenotipo lipídico y fundamentarlos en la fisiopatología de tales padecimientos.

En el caso de NAFLD, el perfil lipídico es predominantemente aterogénico. Los hallazgos característicos son la concentración plasmática incrementada de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos, en concordancia con concentraciones disminuidas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (Speliotes et al., 2010). Ante la presencia de IR, se ha observado un aumento en la concentración de las partículas pequeñas de lipoproteína de baja densidad junto una razón mayor de apolipoproteína B/apolipoproteína A1, lo cual no se traduce necesariamente en un incremento generalizado del colesterol de baja densidad

(LDL), aunque sus valores generalmente oscilan muy cerca del límite superior (Bril et al., 2016; Cohen & Fisher, 2013).

Estos hallazgos resultaron congruentes con lo reportado en el *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) en donde se evidenció que, en población adulta libre de enfermedades cardiovasculares, el diagnóstico de NAFLD se asoció con un aumento en los niveles séricos de triglicéridos y concentraciones disminuidas de HDL. Particularmente, la concentración de colesterol LDL no se vio aumentada en los pacientes que integraban dicho estudio, si bien logró evidenciarse un aumento en las partículas pequeñas de LDL (DeFilippis et al., 2013).

Atendiendo a que el hígado es un órgano central en la regulación de la homeostasis lipídica, los cambios en las concentraciones de lípidos que se contemplan en el espectro patológico de NAFLD se han utilizado como herramientas para establecer la probabilidad de presentar esta enfermedad. La mayoría de la evidencia para esta estrategia proviene de estudios transversales que han evaluado la utilidad de marcadores no invasivos que relacionan la concentración de ciertos lípidos a través de razones. Sin embargo los resultados no son concluyentes y hace falta la realización de estudios que brinden evidencia más sólida sobre este tema (Gao et al., 2020; Sun et al., 2016; K. Wang et al., 2018).

Por su parte los pacientes con T2DM también exhiben un perfil lipídico muy característico que ha llevado a considerarlo como una entidad clínica agregada que se acota bajo el término “dislipidemia diabética”. Esta alteración se ha reportado en hasta el 65% de los pacientes con diabetes, y se define primordialmente por una concentración  $> 100$  mg/dL de LDL basal (Athyros et al., 2018). Este hallazgo ha puesto de manifiesto la importancia de implementar la utilización de estatinas en el esquema terapéutico de los individuos que padecen diabetes.

Simultáneo al aumento en los valores de LDL, la dislipidemia diabética se acompaña de un perfil lipídico con aumento en la concentración de triglicéridos y HDL disminuido, análogo al que se ha descrito en los pacientes con NAFLD. El fenotipo lipídico de los pacientes con T2DM se ha estudiado ampliamente en proyectos de referencia en este ámbito como el *Framingham Heart Study* (FRS) y el *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS). En ellos se han reportado resultados equivalentes, hallando niveles de colesterol total similares entre los pacientes con T2DM y aquellos sin esta enfermedad, concentración de LDL

aumentada (principalmente en mujeres con diabetes), triglicéridos aumentados y HDL disminuidos tanto en hombres como en mujeres con diabetes (Mooradian, 2009).

La patogénesis precisa de la dislipidemia diabética no se conoce completamente. No obstante, la evidencia existente apunta a que la IR tiene un papel central, incrementando la concentración de ácidos grasos libres provenientes del tejido adiposo y su flujo hacia el parénquima hepático que, en presencia de reservas adecuadas de glucógeno, favorece la producción de triglicéridos, apolipoproteína B y colesterol VLDL. Estos elementos pueden acumularse y contribuir en la instauración de la esteatosis hepática. Paralelamente, la hiperinsulinemia y la presencia de VLDL y triglicéridos ocasionan la disminución en el colesterol HDL y el aumento en la producción de partículas pequeñas de LDL. De esta manera se genera un ciclo que se realimenta a sí mismo, volviéndose la causa y la consecuencia de los efectos metabólicos observados (Athiros et al., 2018).

Respecto a las personas que padecen obesidad, el escenario no difiere mucho de lo que se ha señalado en los párrafos anteriores. El patrón en el perfil de lípidos alterado responde principalmente a concentraciones elevadas de triglicéridos y ácidos grasos libres, acompañado por la disminución en los niveles de colesterol HDL y una concentración de LDL que se ubica dentro de parámetros normales o que puede estar ligeramente aumentada pero subordinada, en cualquiera de los casos, a la presencia significativa de partículas pequeñas de LDL (Klop et al., 2013).

La existencia de esta dislipidemia metabólica en pacientes con obesidad también se ha enmarcado dentro del contexto de la IR. Sin embargo, el evento crucial que los desencadena es la disfunción propia del tejido adiposo que se presentan en estos pacientes y que condiciona cambios estructurales y funcionales del mismo. Dentro de estas alteraciones, destaca la producción y liberación exagerada de una gran variedad de adipocinas. Estas moléculas intervienen en la ruta de señalización de la insulina, generando IR en el tejido adiposo y en otros tejidos. La IR en el tejido adiposo favorece la liberación de ácidos grasos, cuyo aumento en su concentración sérica produce lipotoxicidad. Afín a lo que se plantea que sucede en la T2DM, este ciclo se realimenta perpetuando la IR y sus efectos en el tejido adiposo y en el resto del organismo (Vekic et al., 2019).

Como es evidente, la obesidad, T2DM y NAFLD tienen en común el desarrollo concomitante de alteraciones en el tejido adiposo que pueden estar originando la presencia y

evolución de cada una de estas enfermedades, ya sea por separado o combinadas entre sí. Pero esta disfunción que se ha observado en el tejido adiposo puede comportarse como la causa directa de la elevada mortalidad y morbilidad por enfermedades cardiovasculares que se presentan en NAFLD, T2DM y obesidad. Aunque pareciera obvia esta suposición, es una propuesta que aún no se ha esclarecido por completo y menos en los escenarios donde coexisten dos o más de estas enfermedades, que resulta ser la forma de presentación más común, dadas las transiciones sociodemográficas que ha experimentado la población en todo el mundo en los últimos años.



## Marco teórico

### **Sindemias.**

Los modelos conceptuales que se han aplicado desde hace varias décadas para concebir la interacción de diversas enfermedades se han vuelto limitados al tratar de explicar las tendencias actuales de estas mismas. Por ende, la principal consecuencia que resulta de esta situación es un problema creciente en el desarrollo de estrategias y políticas de salud que intervengan en distintos niveles para establecer un control adecuado de tales patologías.

Ante este panorama, en 1990 el antropólogo médico Merrill Singer propuso una perspectiva teórica nueva que puede permitir entender la interacción sinérgica entre enfermedades coexistentes y los distintos factores biológicos, sociales, ambientales, económicos y políticos que contribuyen a exacerbar la presencia de estas condiciones y sus desenlaces en distintas poblaciones (Hart & Horton, 2017; Mendenhall, 2017; The Lancet, 2017). De esta manera surge por primera vez el concepto de *sindemias*. Así pues, las sindemias se definen como la agregación de dos o más enfermedades u otras condiciones de salud en una población en la que existe algún nivel de interfaz biológica o conductual que resulta perjudicial al exacerbar los efectos negativos para la salud, ya sea de una o de todas las enfermedades involucradas (Singer et al., 2017).

Esta propuesta se basa en tres ejes principales: la concentración de la enfermedad, la interacción de la enfermedad y las fuerzas sociales a gran escala que las originan. Bajo este precepto, las sindemias como instrumento conceptual nos brindan la oportunidad de investigar la interacción de las epidemias no solo desde la configuración poblacional si no también individual. Gracias a lo cual se vuelve una herramienta conceptual que explora fenómenos complejos a distintos rasantes (Tsai et al., 2017). Aunque el modelo originalmente se desarrolló en el contexto de enfermedades infecciosas, su extrapolación para explicar la dinámica de enfermedades crónicas ha resultado de gran utilidad, ya que en ambos casos pueden presentarse factores similares que sinergizan su existencia (Mendenhall et al., 2017; The Lancet, 2017).

La adopción de este modelo contribuye valiosamente a permitirnos reconocer, investigar, probar, evaluar e implementar programas de salud integrados y sustentados en una premisa biosocial que incluya intervenciones diseñadas para que simultáneamente se identifiquen y traten múltiples problemas de salud que interactúan entre sí (Singer et al.,

2017). Adicionalmente, este enfoque tiene la capacidad de ir un paso más lejos ya que puede ser utilizado como un auxiliar en la creación de elementos legislativos que atiendan al mejoramiento de las políticas en salud y de los derechos humanos (Willen et al., 2017).

### **Ejemplos de sindemias.**

Existen ya varios modelos de sindemias que se han estudiado ampliamente. Uno de ellos, y el que en cierto modo sentó las bases de este nuevo arquetipo, es la sindemia conocida como SAVA. Este término describe la agregación del abuso de sustancias, violencia y AIDS, una serie de condiciones independientes hasta cierto punto, que coexisten de manera ligada en individuos pertenecientes a estratos urbanos de bajos recursos (The Lancet, 2017).

En la concepción de esta sindemia se observó que, aunado a la creciente propagación de AIDS, se presentaban otras condiciones endémicas y epidémicas asociadas como la tuberculosis, infecciones de transmisión sexual, hepatitis, entre otras. Con este trasfondo, se propuso que la presencia yuxtapuesta de tales enfermedades se encontraba condicionada por una serie de factores que resultaban comunes para varias de ellas y que abarcaban desde el espectro biológico hasta el social. Así, al entender la interacción de todas estas variables desde una perspectiva más integral, como la que propone el modelo de las sindemias, se buscó desarrollar tratamientos efectivos y protocolos de prevención que consideraran los factores biológicos y estructurales, ligados al esparcimiento y progresión de dichas patologías (Singer, 2009).

Otro ejemplo clásico del uso de este modelo es la sindemia denominada VIDDA, que describe la interacción de violencia, inmigración, depresión, diabetes mellitus tipo 2 y abuso de sustancias —enfermedades no transmisibles y mutuamente exacerbantes— en mujeres inmigrantes mexicanas que residen en EUA. En este estudio demostraron que la presencia de depresión en combinación con otras enfermedades empeoraba de manera significativa el estado de salud de dichas mujeres en comparación con aquellas que manifestaban solo una de las enfermedades crónicas estudiadas. Con esto podemos percatarnos que las sindemias involucran a la enfermedad en su totalidad y frecuentemente condicionan interacciones adversas entre distintos padecimientos (Singer, 2009).

Ciertamente los padecimientos que se han analizado desde esta perspectiva son limitados hasta el momento y la mayoría de ellos involucra enfermedades transmisibles, solo algunos se han destinado al estudio de enfermedades no transmisibles. En la actualidad esto

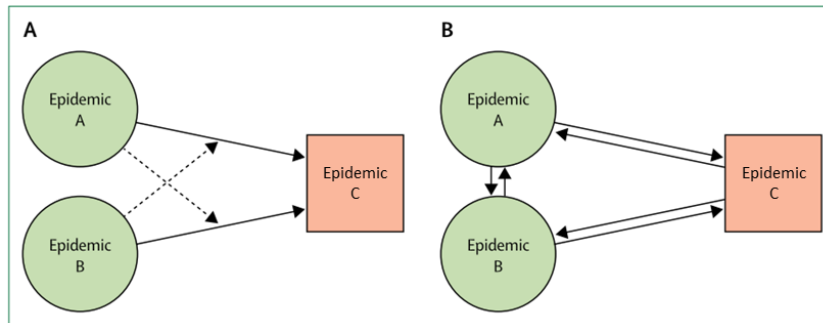
representa un reto importante, pues día con día se hace más notoria la necesidad de un sistema integrado de atención que aborde el ciclo de realimentación negativa entre problemas estructurales y sociales que interconectan a las enfermedades crónicas. Siendo imperativo entender a fondo las propiedades de este vínculo en un primer momento (Mendenhall et al., 2017).

En cualquiera de los casos, aquellos padecimientos que se han sometido al escrutinio mediante esta propuesta teórica han arrojado resultados bastante interesantes y útiles que justifican la relevancia de este encuadre holístico, cuyas virtudes lo pueden posicionar como un eje alrededor del cual se edifique un nuevo paradigma de la salud, atendiendo a las necesidades actuales de un mundo globalizado que cambia a una velocidad portentosa.

### **Modelos de sindemias.**

Uno de los elementos centrales en la construcción de las sindemias atañe a la naturaleza propia de las rutas específicas a través de las cuales las enfermedades u otras condiciones de salud interaccionan biológicamente en el organismo de cada individuo y dentro de las poblaciones, agregando entre sí la carga de salud que cada una de ellas representa (Singer, 2009). De esta manera, el abordaje de las sindemias examina tanto la concentración de la enfermedad (múltiples enfermedades colindantes en los individuos y las poblaciones) y la interacción de las enfermedades (lo forma en que la presencia de una enfermedad propicia las consecuencias a la salud generadas por otros padecimientos).

Como ya se ha mencionado, las interacciones sindémicas pueden indagar sobre la presencia de dos o más enfermedades, de tal forma que la correspondencia existente entre los fenómenos involucrados puede ser de tipo unidireccional o bidireccional según la influencia que tengan entre sí. Las interacciones de tipo unidireccional se presentan cuando una enfermedad co-ocurrente afecta directamente a otra, en donde esta última tiene poca o nula influencia sobre la primera. Este es el caso de la mayoría de las sindemias de enfermedades infecciosas. Por su parte las interacciones bidireccionales representan un esquema más complejo, pues cada padecimiento incluido en el modelo encuentra una expresión diferente cuando coexiste con las otras enfermedades en comparación con las manifestaciones que podría tener si se presentara individualmente (Figura 5) (Singer, 2009).



**Figura 5.** Modelo unidireccional (A) y bidireccional (B) de las sindemias. Adaptado de Singer et al., 2017.

El modelo bidireccional ha sido de mayor utilidad para tratar de explicar las sindemias que involucran a enfermedades crónicas, esto por el desafío que representan en todo el espectro que las define. Una muestra de su aplicación es la *Sindemia Renocardiaca*, en la que se reconoce a la enfermedad renal crónica como una epidemia silente cuya presencia y gravedad puede relacionarse con el nivel socioeconómico y la etnia de los individuos que la padecen. Estos elementos convienen el desarrollo y la muerte por enfermedades cardiovasculares que representan una carga notoria para los sistemas de salud (Singer, 2009).

Esta sindemia se abordó desde dos perspectivas diferentes. En un primer momento se observó que la enfermedad renal no se distribuye equitativamente entre las etnias y niveles socioeconómicos. En Estados Unidos, este padecimiento en sus etapas avanzadas es significativamente mayor entre afroamericanos, nativoamericanos, asiáticos e hispanos que entre la población caucásica. A la par se determinó que la enfermedad renal crónica en etapa terminal es más frecuente en vecindarios con un nivel socioeconómico bajo, independientemente de si se trataba de población caucásica o afroamericana, aunque en esta última se observó un mayor riesgo de presentar la patología aún en estratos socioeconómicos medios y altos (Singer, 2009).

Definido lo anterior se sucedió a tratar de explicar la causalidad respecto a la elevada mortalidad por enfermedades cardiovasculares que se presentan en pacientes con enfermedad renal. Partiendo de este juicio, la evidencia disponible sugería que la enfermedad renal puede ocasionar el desarrollo de alteraciones en el sistema cardiovascular en el mismo sentido que la presencia previa de enfermedades cardiovasculares podría confluír en el desarrollo de enfermedad renal. Esto se manifestó detalladamente en estudios donde el empeoramiento en

marcadores de la función renal se asoció con un mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal. De igual forma el antecedente de enfermedades cardíacas en pacientes sin enfermedad renal condicionaba un aumento en los niveles de creatinina y un deterioro en la función renal con el paso del tiempo (Singer, 2009).

Algunas otras sindemias de enfermedades crónicas que se han propuesto con este modelo bidireccional son la sindemia SARS-enfermedades crónicas, asma-influenza y diabulimia (diabetes tipo 1 y bulimia). Todas ellas, a pesar de sus características particulares, ponen en evidencia el fenómeno retroalimentativo que ocurre entre las variables involucradas y que perturba la forma en que se manifiestan las enfermedades agregadas. Esto les adjudica un papel probablemente diferente al que se espera en un entorno particularizado y controlado, situación que resulta poco útil ya que dista mucho de la dinámica real de las enfermedades tanto a nivel individual como poblacional.

### **Sindemia NAFLD – Obesidad – T2DM**

Como se ha descrito en los párrafos anteriores, NAFLD, obesidad y T2DM son epidemias en las que se ha observado un crecimiento sostenido en las últimas décadas. Las complicaciones asociadas a cada una de estas patologías representan una carga de salud y económica significativa, impactando negativamente en la vida de los individuos y la sociedad. Por ende, se vuelve de suma importancia descifrar los vínculos que las interrelacionan y que pueden estar arbitrando su versatilidad en la forma de manifestarse en los individuos y las poblaciones.

La NAFLD es una enfermedad que frecuentemente se interpreta como una consecuencia de la obesidad y se ha observado un incremento proporcional consecuente en las prevalencias de ambos padecimientos. Independientemente de la prevalencia general de NAFLD, su prevalencia entre los individuos con sobrepeso u obesidad oscila entre el 10-68%, llegando a ser hasta del 90% en personas con obesidad mórbida. Con lo cual se ha determinado que las personas con algún grado de obesidad tienen 3.5 veces más riesgo de padecer NAFLD en comparación con aquellos que tienen un IMC óptimo (L. Li et al., 2016).

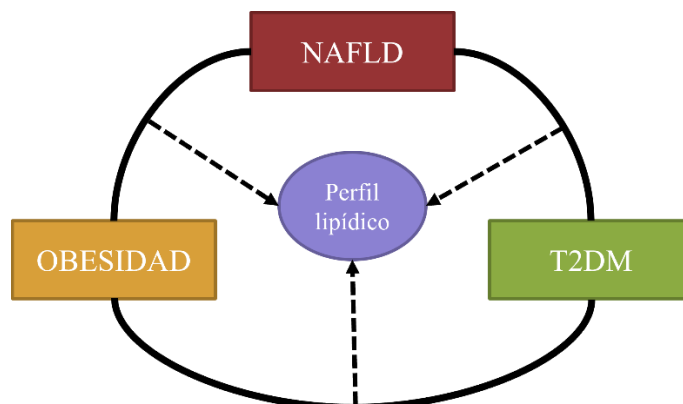
Sin embargo, los datos anteriores contrastan con evidencia hallada predominantemente en poblaciones caucásicas, donde entre el 10-20% de los individuos con NAFLD no padecen sobrepeso ni obesidad, conformado así una variante en la manifestación de dicha enfermedad que se ha denominado “*NAFLD magra*” (en inglés, *NAFLD lean*).

Paradójicamente, los pacientes con este tipo de NAFLD despliegan alteraciones metabólicas compatibles con las encontradas en los pacientes con obesidad, poniendo de manifiesto el papel decisivo que juegan éstas en el desarrollo de NAFLD (Z. Younossi et al., 2018).

La obesidad a su vez es responsable de hasta el 72% de los casos de T2DM (ENSANUT, 2018-19), y esta última también se encuentra íntimamente relacionada con NAFLD en dos aspectos fundamentales. Primero, se ha calculado que entre las personas con T2DM la prevalencia de NAFLD asciende al 70%, documentándose además una asociación directa entre la incidencia de T2DM y NAFLD que ha llevado a estimar que las personas con diabetes tienen 5.5 veces más riesgo de desarrollar NAFLD (Z. M. Younossi, 2019). Segundo, la presencia de T2DM parece acelerar el curso de NAFLD y ser un predictor de fibrosis avanzada y mortalidad (Adams et al., 2010; Sung et al., 2013), por lo que su presencia combinada podría sugerir un estado metabólico con mayor deterioro.

El desarrollo de las complicaciones generadas por cada una de estas enfermedades se ha documentado ampliamente y a pesar de ello aun permean innumerables interrogantes. La morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares es innegable en cada uno de estos tres padecimientos, ponderándolos como factores de riesgo cardiovascular. Si bien esta función ha sido validada para el caso de la obesidad y T2DM, el terreno aún resulta poco estable cuando se trata de NAFLD. En un meta-análisis reciente ha quedado claro que continua siendo controversial su contribución como factor de riesgo cardiovascular (RR 1.48; 95% CI, 0.96, 2.29) (Morrison et al., 2019). Esto se acentúa más cuando se indaga en coexistencia con alguna otra patología.

En respuesta a lo antes mencionado, se torna impráctico evaluar por separado los efectos a la salud de NAFLD, obesidad y T2DM cuando es indiscutible su estrecha reciprocidad. Por ello, construirlas en el marco de las sindemias puede resultar más provechoso para visualizar y comprender las interacciones que moldean su comportamiento cuando se presentan acopladas. Se propone entonces, la sindemia NAFLD-Obesidad-T2DM de acuerdo al modelo bidireccional de las sindemias que ha sido perfilado por Singer et al., 2017 (Figura 6).



**Figura 6.** Sindemia NAFLD-Obesidad-T2DM y su influencia en el perfil de lípidos. Las flechas representan las posibles relaciones que pueden existir entre NAFLD, obesidad y T2DM, así como su influencia conjunta sobre el perfil de lípidos.

Este modelo busca sentar las bases de las relaciones que se forman entre las epidemias de NAFLD, T2DM y obesidad con la intención de analizar los fenómenos sinérgicos que resultan de su conjunción. En consonancia con esto y con la información presentada en los párrafos anteriores, la obesidad establece un vínculo bidireccional con la presencia de NAFLD, situación que se repite en el caso de esta última y su asociación con T2DM. En cuanto a la asociación de obesidad y T2DM, esta propuesta primero busca encuadrarlas combinadas y posteriormente vincularlas con NAFLD. Si bien también puede existir una relación bidireccional entre obesidad y T2DM, para los fines que se persiguen en este trabajo resulta más adecuado la forma en que se ha planteado.

Hasta donde sabemos, esta es el primer modelo de sindemia que se propone considerando tales enfermedades. Fehacientemente está condicionado por ciertas imprecisiones y consignado a sufrir los ajustes necesarios que lo aproximen cada vez más a la realidad de los eventos.

### **Propuestas empírico-analíticas para el abordaje de las sindemias.**

Si bien el modelo de las sindemias brinda el fundamento teórico que permite conceptualizar la concentración de las enfermedades y su impacto poblacional e individual, la carencia de un modelo analítico-empírico que logre comprobar esta propuesta limita su aplicación directa (Tsai & Burns, 2015). Esta restricción condiciona la trascendencia de dicho modelo teórico, que pretende la conversión programática y política de la visión que se tiene sobre las enfermedades, y busca mudarnos desde una perspectiva reduccionista hacia un paradigma

que realmente detalle la complejidad de los vínculos que se forman entre las enfermedades y las características biológicas y sociales de los individuos y las poblaciones.

La transición entre estos horizontes se ha vuelto una necesidad dadas las circunstancias actuales a nivel mundial, que nos trasladan hacia la búsqueda de soluciones innovadoras para los problemas que enfrentamos. Sobre este eje de pensamiento, resulta imperativo reconsiderar las prioridades de investigación y los métodos tradicionales que hasta el momento se han aplicado y que han brindado respuestas valiosas pero incompletas. Gerberding ha manifestado este menester en la obligación de crear un futuro que aborde cuatro desafíos clave en la investigación relacionada con acciones dirigidas a la protección de la salud. Tales desafíos son: contenido, complejidad, competencias y capacidad (Gerberding, 2005).

**Tabla 2.** Desafíos clave para transformar la investigación en Protección de la Salud.

Adaptado de (Gerberding, 2005).

Estado actual	Propuesta futura
<b>Complejidad</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Investigación con una perspectiva individual.</li> <li>- Estudio aislado de un número reducido de determinantes, con un reducido énfasis en los contextos social y ambiental.</li> <li>- Enfoque categórico o específico de la enfermedad.</li> <li>- Visión estática de los problemas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Investigación con una propuesta comunitaria y poblacional, además de individual.</li> <li>- Estudio de múltiples determinantes y su interacción a nivel individual y contextual.</li> <li>- Enfoque holístico integrativo.</li> <li>- Visión dinámica y sindémica de los sistemas.</li> </ul>
<b>Competencias</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfoques tradicionales unidisciplinarios.</li> <li>- Investigación multidisciplinaria e interdisciplinaria difícil de crear, apoyar y mantener.</li> <li>- Se enfatiza la evaluación de riesgos y salud con pocas propuestas para dirigir intervenciones sostenibles y escalables.</li> <li>- La calidad de la investigación no siempre está garantizada por procesos independientes de revisión por pares.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Redes multidisciplinarias e interdisciplinarias robustas.</li> <li>- Vínculo con disciplinas nuevas y tradicionalmente no comprometidas (ej. informática en salud pública, análisis de sistemas adaptativos complejos, entre otras).</li> <li>- Comunicación, difusión y adopción de herramientas e intervenciones coto-efectivas con base científica.</li> <li>- Adoptar la revisión por pares como el estándar de oro en la investigación intra y extramuros.</li> </ul>



El modelo de las sindemias y de los sistemas complejos tiene cabida en el segundo y tercero de estos cuatro desafíos, ya que proveen el fundamento para comprender la interacción de distintos factores y su impacto en la salud individual y poblacional. Su metodología y aplicabilidad continúan en aras de desarrollo, pero con una perspectiva futura bastante prometedora a la que debe prestársele atención (Tabla 2). Es por lo que la combinación de ambas áreas de conocimiento puede generar un abordaje interesante en donde las propuestas analíticas que surgen de los sistemas complejos ayuden a explicar cuantitativamente el modelo teórico de las sindemias.

Con lo anterior en mente, en esta tesis se plantea para el análisis principal de los datos la posibilidad de explorar algunas propuestas empíricas que se han hecho sobre el modelo de las sindemias, así como estrategias adicionales en el manejo e interpretación de datos que se han construido desde la perspectiva de los sistemas complejos. Así pues, los enfoques que proponemos son:

- Análisis del efecto combinado por regresión lineal y transformación exponencial (interacción).
- Interpretación de parámetros estadísticos básicos y distribuciones.

Consideramos que la adopción combinada de estos métodos puede sentar las bases para entender el comportamiento colectivo de las unidades que conforman al fenómeno de sindemia que pretendemos abordar en este proyecto.

### **Análisis del efecto combinado por regresión lineal y transformación exponencial (interacción).**

Tsai & Burns exponen las bases de esta propuesta analítica empírica bajo el supuesto de demostrar la interacción estadística entre variables, más allá de su conceptualización teórica. La interacción estadística se define como una situación en la que debe añadirse un parámetro adicional en el modelo estadístico construido que explique la exposición conjunta de los factores de riesgo estudiados. La escala en que se fundamentó dicho modelo explicará la dirección de la interacción. Esto es, si el modelo es aditivo el producto resultante (siendo estadísticamente significativo) indicará una desviación desde la aditividad; por su parte, si el modelo es multiplicativo, la desviación producida será desde la multiplicatividad (Tsai & Burns, 2015).

En modelos lineales, la interacción causal entre las variables  $X_1$  y  $X_2$  sobre un resultado dicotómico  $Y$  en ausencia de confusión puede expresarse como:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_1 X_2$$

Donde el efecto principal de  $X_1$  y  $X_2$ , asumiendo la nulidad de covariables, está dado por:

$$Y_{X_1=1, X_2=0} - Y_{X_1=0, X_2=0} = \beta_0 + \beta_1 - \beta_0 = \beta_1$$

$$Y_{X_1=0, X_2=1} - Y_{X_1=0, X_2=0} = \beta_0 + \beta_2 - \beta_0 = \beta_2$$

Con lo cual se puede expresar el efecto combinado de  $X_1$  y  $X_2$  tras la adición del coeficiente de regresión estimado en  $X_1$ ,  $X_2$  y en el producto  $X_1 X_2$ :

$$Y_{X_1=1, X_2=1} - Y_{X_1=0, X_2=0} = \beta_0 + \beta_1 + \beta_2 + \beta_3 - \beta_0 = \beta_1 + \beta_2 + \beta_3$$

Ante esta propuesta, el resultado final puede adoptar 3 resultados posibles:

- $\beta_3 > 0 \rightarrow$  el efecto combinado de  $X_1$  y  $X_2$  es mayor que su suma ( $\beta_1 + \beta_2$ ) y por lo tanto se considera una interacción positiva o superaditiva.
- $\beta_3 = 0 \rightarrow$  el efecto combinado de  $X_1$  y  $X_2$  es igual a su suma ( $\beta_1 + \beta_2$ ) y por lo tanto no hay interacción.
- $\beta_3 < 0 \rightarrow$  el efecto combinado de  $X_1$  y  $X_2$  es menor que su suma ( $\beta_1 + \beta_2$ ) y por lo tanto se considera una interacción negativa o subaditiva.

Si bien este modelo tiene algunas desventajas como pueden ser la obtención de errores estándar heterocedásticos y valores predictivos de  $Y$  fuera del intervalo  $[0,1]$ , su interpretabilidad y corrección puede lograrse tras la aplicación de ciertas pruebas estadísticas robustas. Por lo anterior, puede postularse como un método posible que busca explicar las sindemias desde una perspectiva aditiva.

Adicional al modelo de probabilidad lineal, pero desde la perspectiva multiplicativa, se conjuga la teoría sindémica con el modelo de transformación *logit*:

$$E[Y|X_1, X_2] = \ln \left[ \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_1 X_2}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_1 X_2}} \right]$$

Donde el *logit* es lineal en sus parámetros y las probabilidades logarítmicas del resultado están dadas por:

$$\ln\left(\frac{\frac{e^{\beta_0+\beta_1X_1+\beta_2X_2+\beta_3X_1X_2}}{1+e^{\beta_0+\beta_1X_1+\beta_2X_2+\beta_3X_1X_2}}}{1-\frac{e^{\beta_0+\beta_1X_1+\beta_2X_2+\beta_3X_1X_2}}{1+e^{\beta_0+\beta_1X_1+\beta_2X_2+\beta_3X_1X_2}}}\right) = \beta_0 + \beta_1X_1 + \beta_2X_2 + \beta_3X_1X_2$$

En este modelo, el efecto de  $X_1$  asumiendo que no hay efecto de  $X_2$  puede expresarse como:

$$\ln(OR_{X_1=1}) = \ln(Odds_{X_1=1,X_2=0}) - \ln(Odds_{X_1=0,X_2=0}) = \beta_0 + \beta_1 - \beta_0 = \beta_1$$

$$OR_{X_1=1} = e^{\beta_1}$$

Y, paralelamente, el efecto de  $X_2$  asumiendo que no hay efecto de  $X_1$  puede expresarse como:

$$\ln(OR_{X_2=1}) = \ln(Odds_{X_2=1,X_1=0}) - \ln(Odds_{X_2=0,X_1=0}) = \beta_0 + \beta_2 - \beta_0 = \beta_2$$

$$OR_{X_2=1} = e^{\beta_2}$$

Por lo anterior, el efecto combinado de  $X_1$  y  $X_2$ , comparado con la ausencia de este, está dado por la multiplicación de los OR de  $X_1$ ,  $X_2$  y el producto  $X_1X_2$ :

$$\begin{aligned}\ln(OR_{X_1=1,X_2=1}) &= \ln(Odds_{X_1=1,X_2=1}) - \ln(Odds_{X_1=0,X_2=0}) = \beta_0 + \beta_1 + \beta_2 + \beta_3 - \beta_0 \\ &= \beta_1 + \beta_2 + \beta_3\end{aligned}$$

Al aplicar la transformación exponencial, podemos expresar la ecuación anterior como:

$$OR_{X_1=1,X_2=1} = e^{\beta_1+\beta_2+\beta_3} = OR_{X_1} \times OR_{X_2} \times OR_{X_1X_2}$$

Similar al modelo lineal, en este modelo pueden presentarse 3 escenarios resultantes posibles:

- $\beta_3 > 0 \rightarrow$  el efecto combinado de  $X_1$  y  $X_2$  es mayor que el producto de los OR estimados para  $X_1$  y  $X_2$ . Por lo tanto, se considera una desviación positiva de la multiplicatividad.
- $\beta_3 = 0 \rightarrow$  el efecto combinado de  $X_1$  y  $X_2$  es igual que el producto de los OR estimados para  $X_1$  y  $X_2$ . Por lo tanto, no existe una desviación positiva de la multiplicatividad

- $\beta_3 < 0 \rightarrow$  el efecto combinado de  $X_1$  y  $X_2$  es menor que el producto de los OR estimados para  $X_1$  y  $X_2$ . Por lo tanto, se presenta una desviación negativa de la multiplicatividad

El acercamiento empírico a las sindemias desde esta propuesta de modelaje estadístico se limita a una cantidad reducida de estudios, con abordajes metodológicos heterogéneos y dirigidos a problemas de salud muy específicos. Poner a prueba su utilidad en el análisis de este proyecto podría ser de gran beneficio para dilucidar la problemática de interés.

### **Interpretación de parámetros estadísticos básicos y distribuciones.**

Desde la perspectiva de las ciencias de la complejidad, el análisis de series de tiempo con enfoque en las distribuciones de los datos en relación con determinados fenómenos del espectro de la salud se ha postulado como un método que permite construir modelos del proceso salud-enfermedad y analizar sus cambios, tanto a nivel individual como poblacional. Aunque en lo referente a esto último, su aplicación no ha sido tan extensa como se desea, ya sea por barreras en el entendimiento de los procedimientos o por desconocimiento de estos. En cualquiera de los casos resultan estrategias innovadoras para abordar problemáticas y dar sustento a otras propuestas teóricas sobre la dinámica y concentración de las enfermedades, como es el caso de las sindemias.

Las ciencias de la complejidad permite entender a la salud (individual y colectiva) como un sistema complejo, caracterizado por la presencia de multicomponentes, correlaciones no lineales, fenómenos de autoorganización, comportamientos emergentes, invarianza de escala, comportamiento colectivo y adaptabilidad (Toledo-Roy et al., 2019). Por ello, se vuelve posible el análisis de ciertas señales fisiológicas en el tiempo con métodos estadísticos simples que consideran a dichas señales como una variable aleatoria  $x$  cuyo comportamiento general esta descrito por una función de distribución  $F$ , de tal forma que  $F_x(a)$  se define como la probabilidad que  $x \leq a$  (Morales et al., 2015).

Bajo el supuesto anterior, se vuelve posible conocer las propiedades de los sistemas complejos al entender los patrones de comportamiento que describen en el tiempo, con base en la expresión de determinados rasgos gráficos y estadísticos de las señales que producen. Una de las propiedades que más interesa del sistema es hallar su punto crítico, es decir, el momento en que su comportamiento se ve comprometido por la influencia de señales internas

o externas que lo afectan. Pero más importante aún se vuelve la identificación de las señales previas a alcanzar dicho punto crítico, ya que estas podrán interpretarse como indicios del compromiso que está sufriendo el sistema. Sobre esta trayectoria podrán implementarse medidas que regresen, detengan o retrasen la criticalidad del sistema.

Las series de tiempo pueden brindar información contundente que nos permita alcanzar las metas expuestas en el párrafo anterior al analizar sus componentes definidos por la siguiente ecuación:

$$X_t = T_t + S_t + C_t + R_t$$

Donde  $T_t$  es la tendencia, es decir el incrementos y decremento de los datos sin que estos sigan una dirección lineal obligatoria;  $S_t$  es la estacionalidad de la serie de tiempo, es decir, los patrones repetitivos con un periodo definido que suelen asociarse a un fenómeno en específico;  $C_t$  es la ciclicidad, haciendo referencia a los cambios cíclicos en un periodo definido y  $R_t$  son los residuos de la serie, las fluctuaciones irregulares e impredecibles que quedan tras sustraer los componentes anteriores (Fossion et al., 2018).

Los elementos que componen a una serie de tiempo pueden trasladarse a los valores de parámetros estadísticos como la media, desviación estándar, sesgo, curtosis, varianza y correlación (autocorrelación). La combinación de estos datos con la morfología gráfica que exhiben nos ofrece información puntual sobre la variable estudiada y, al mismo tiempo, información general del sistema. En este sentido, la cercanía a parámetros que sugieran una distribución normal se traduce en la proximidad a la criticalidad del sistema que, de ser superada, fijara la distribución de las señales hacia momentos que ahora manifiesten la rigidez del sistema y su limitada capacidad de adaptación (Morales et al., 2015).

De lo anterior se desprende la idea de profundizar en el análisis de las distribuciones que exhiben las variables biológicas en distintos escenarios. Esta técnica resulta particularmente atractiva ya que propone la interpretación de los datos atendiendo a las particularidades de su naturaleza. De esta forma es posible estudiar cualitativa y cuantitativamente el comportamiento de algunas variables e inferir lo que esta sucediendo en el sistema. Rivera et al., han explorado ampliamente esta metodología de análisis desde la perspectiva de los sistemas biológicos y consideramos que puede traspolarse al estudio de datos epidemiológicos.

Este grupo de investigadores ha determinado el comportamiento de algunas variables biológicas en distintos escenarios de salud con base en la morfología que adoptan sus distribuciones, lo que permite conocer la variabilidad o rigidez del sistema y su capacidad de adaptabilidad a los estímulos que recibe. En concordancia con esta evaluación cualitativa han definido algunos parámetros que permiten cuantificar la variabilidad del sistema. Un ejemplo de esto, es el cálculo de lo que ellos denominan “parámetro alfa ( $\alpha$ )”:

$$\alpha = \sqrt{\left(\frac{SD}{m}\right)^2 + sk^2 + k^2}$$

Este parámetro relaciona al coeficiente de variación, el sesgo y la curtosis con el objetivo de cuantificar la variabilidad de los datos. Su interpretación es sencilla, mientras mayor sea su valor significará que el sistema tiene una variabilidad mayor y que, por ende, es capaz de adaptarse mucho mejor a cualquier estímulo que reciba, es decir, puede considerarse un sistema más saludable que aquel que tenga un parámetro alfa menor. Esta interpretación dependerá, por supuesto, de la variable biológica que se esté estudiando.

Actualmente, este tipo de análisis aplicado a señales fisiológicas se ha enfocado primordialmente a fenómenos de salud a nivel individual o de grupos de personas reducidos. Su migración a problemáticas poblacionales es la siguiente ruta por explorar y aunque se han generado algunos estudios con esta orientación, continúa pendiente su aceptación y expansión en áreas de conocimiento como la epidemiología. El uso de esta metodología al problema que atañe a esta tesis puede no ajustarse canónicamente a los escenarios en donde se ha aplicado, sobre todo porque en este trabajo la variable “tiempo” se ha adaptado como “agregación de enfermedades”. A pesar de ello, consideramos que este puede ser un primer esfuerzo considerable en la vinculación de las sindemias y los sistemas complejos.

### **Planteamiento del problema.**

La NAFLD, obesidad y T2DM son epidemias cuya frecuencia se ha incrementado de manera constante en los últimos años. Estos padecimientos representan una carga importante para la salud ya que se asocian con una morbilidad y mortalidad elevada, principalmente debido a enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, el mecanismo por el que se producen estos efectos aún no se conoce por completo, pues aunque cada una de estas patologías puede presentarse aisladamente en los individuos, en la mayoría de los casos suelen agregarse dos

o más de ellas al mismo tiempo. Por lo cual es posible que dicha situación tenga un resultado directo en el comportamiento individual y combinado de las enfermedades de interés.

De esta manera surge la necesidad de aclarar la naturaleza del vínculo que se constituye entre NAFLD, obesidad y T2DM. Lamentablemente, los modelos clásicos que hasta el momento nos han ayudado a entender mejor la correspondencia entre distintas enfermedades se han vuelto restringidos al proporcionarnos respuestas a problemas de salud actuales volviéndose necesario adoptar un enfoque diferente que trate de explicarnos esta realidad. De ahí que el modelo teórico de las sindemias resulte ser una herramienta útil para orientarnos a describir y comprender cómo se conducen estas enfermedades cuando se presentan simultáneamente.

El modelo de la sindemia NAFLD-Obesidad-T2DM es una propuesta original de este trabajo. Su principal propósito es determinar el efecto que tiene la conjunción de dichas patologías en la génesis de enfermedades cardiovasculares, la complicación más frecuente y significativa que se asocia con cada una de ellas. Como consecuencia se busca, inicialmente, esclarecer el comportamiento del perfil de lípidos cuando se manifiesta dicha sindemia. Esto debido a que el potencial efecto aterogénico de algunas moléculas lipídicas y la agregación de ciertas patologías, probablemente adaptarán su expresión impactando así en el estado de salud resultante.

Finalmente, dado que no existe una propuesta empírico-analítica sólida que permita abordar la propuesta teórica de las sindemias, decidimos contrastar dos estrategias analíticas que pueden brindar una perspectiva más cuantitativa sobre el efecto que teoriza el modelo. La primera de ellas versa sobre el entendimiento de las sindemias como sistemas complejos y series de tiempo que permitan la interpretación de las distribuciones propias de los datos y el análisis de determinados parámetros estadísticos; en cuanto a la segunda, esta pretende la construcción de modelos de regresión que evalúen interacción entre determinadas variables de exposición. Esta metodología también es una propuesta original del presente trabajo, en aras de explorar propuestas novedosas que inciten el discernimiento extenso sobre el comportamiento de las enfermedades cuando se presentan agregadas.

### **Pregunta de investigación.**

Lo anterior conduce a formular la siguiente pregunta de investigación:

¿Cómo se explica, desde el modelo de las sindemias, el efecto que tiene la presencia concomitante de enfermedad por hígado graso no alcohólico (NAFLD) y otras enfermedades crónicas no transmisibles (T2DM y obesidad) sobre la distribución del perfil de lípidos en una comunidad de México?

De dicho cuestionamiento se desprenden algunas interrogantes secundarias que sustentaran la respuesta que se dé a la pregunta principal y que paralelamente guiaran el proceso en la búsqueda de su solución. Tales preguntas son:

- ¿La presencia agregada de NAFLD, obesidad y T2DM puede proponerse como una sindemia?
- ¿Cómo contrastan los resultados de las dos estrategias analíticas propuestas el efecto que tiene la posible sindemia NAFLD-obesidad-T2DM sobre las concentraciones de lípidos?

### **Hipótesis.**

En el escenario que se ha propuesto, la presencia concomitante de NAFLD, obesidad y T2DM permiten proponerla como una sindemia.

La metodología analítica que surge de la teoría de los sistemas complejos y series de tiempo, así como de los modelos de regresión que evalúan interacción aplicada al modelo de las sindemias, demostrará que las concentraciones del perfil de lípidos en la sindemia NAFLD-obesidad-T2DM exhibirán una mayor alteración en todos sus componentes, en comparación con los escenarios en donde solo se manifieste NAFLD y T2DM u obesidad.

### **Objetivo general.**

- Analizar las propiedades de la distribución de las concentraciones del perfil de lípidos en la presentación concomitante de NAFLD, obesidad y T2DM desde nuevas propuestas analíticas aplicables al modelo de las sindemias.

### **Objetivos específicos.**

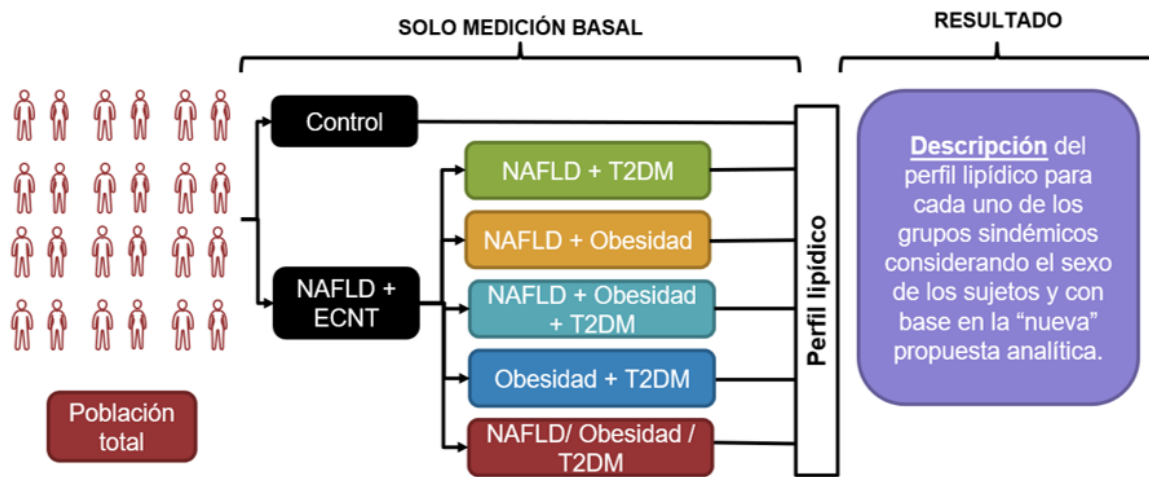
- Describir las características demográficas de la población de estudio.
- Estimar la frecuencia de NAFLD, obesidad y T2DM en la población de estudio.



- Evaluar los momentos estadísticos correspondientes a las concentraciones del perfil de lípidos entre las distintas combinaciones de NAFLD, T2DM y obesidad.
- Distinguir los atributos de la distribución de las concentraciones del perfil de lípidos para cada una de las distintas combinaciones de NAFLD, T2DM y obesidad.
- Evaluar la interacción de NAFLD, obesidad y T2DM sobre las concentraciones del perfil de lípidos.

### **Materiales y métodos.**

Se analizó transversalmente la información de la medición basal de la cohorte Emiliano Zapata con base en las directrices que se observan en la figura 7.



**Figura 7.** Esquemmatización de los grupos que conformarán el protocolo de estudio, así como las mediciones y el resultado que se evaluará.

### **Información general de la cohorte Emiliano Zapata.**

La Cohorte Emiliano Zapata (CEZ) se estableció en 2012 con el objetivo de indagar más sobre las enfermedades del corazón, diabetes, enfermedades cerebrovasculares y hepáticas en la población mexicana. Es una cohorte de base poblacional, prospectiva y dinámica, cuyos participantes son residentes del municipio de Emiliano Zapata, al sur del estado de Hidalgo. Su ubicación geográfica se trazó con base en la relación de factores incidentes en el desarrollo de enfermedad hepática crónica, ya que este es uno de los principales objetos de estudio. La CEZ está integrada por 1723 participantes, que representan aproximadamente el 13% de la

población total del municipio. Para construirla se consideraron a individuos de 20 años o más, excluyéndose únicamente a mujeres embarazadas.

La recolección basal de datos se inició en marzo de 2012 y continuó hasta enero de 2016, por la naturaleza dinámica de la cohorte. En abril de 2014 se llevó a cabo el primer momento del seguimiento y en mayo de 2016 el segundo momento de dicho seguimiento. El estudio de esta población planea continuarse hasta conseguir 5,000 años-persona de seguimiento.

Durante el estudio basal se recabó información sobre aspectos sociodemográficos, características de la vivienda y servicios, frecuencia en el consumo de alimentos, actividad física, hábito tabáquico y consumo de alcohol, antecedentes heredofamiliares y patológicos, antecedentes de aplicación de vacunas y procedimientos de cribado, procedimientos médico-quirúrgicos, uso de fármacos y acceso a servicios de salud. De igual manera se establecieron las variables constitucionales de los participantes a través de antropometría para evaluar la masa corporal total y la masa grasa, al obtener peso, talla, circunferencia de cintura y cadera, pliegues cutáneos bicipital, tricipital, subescapular y suprailíaco. Adicionalmente se obtuvieron muestras sanguíneas que permitieron realizar un estudio bioquímico y genético detallado, con base a los parámetros a investigar en esta cohorte.

En los dos momentos del seguimiento se efectuaron nuevas mediciones sobre los antecedentes personales patológicos y no patológicos de los participantes. Se realizaron una vez más, las determinaciones antropométricas y se añadió el análisis serológico para hepatitis B y C. Adicionalmente se llevaron a cabo estudios ultrasonográficos a todos los integrantes de la cohorte, con el objetivo de detectar y cuantificar la infiltración grasa hepática; sin embargo, la interpretación de este estudio de imagen aún no se ha realizado.

La medición de las variables antropométricas se realizó por triplicado utilizando las siguientes herramientas: Tanita<sup>®</sup> modelo BC-553/Ironman con capacidad de 150 kg, precisión de 0.1 kg; estadímetros marca Seca<sup>®</sup> modelo CE 0123 con capacidad de dos metros, precisión de 0.1 cm; cintas métricas marca Seca<sup>®</sup> modelo CE 0123, rango de medición 0-205 cm, precisión de 0.1 cm y; finalmente, plicómetros marca Harpenden<sup>®</sup> rango de medición 0-80 cm, precisión 10 g/mm<sup>2</sup>. Por su parte, las variables de laboratorio fueron obtenidas de muestras sanguíneas tomadas a los participantes tras un periodo de ocho horas de ayuno; la sangre se almacenó en tubos Vacutainer<sup>®</sup> manteniéndose en cadena de frío (3 a 5 °C) para

posteriormente ser procesadas por el Laboratorio Central del Instituto de Ciencias Médicas y de Nutrición Salvador Zubirán (certificado por ISO 9001:2008).

### **Aspectos operativos del proyecto.**

A continuación, se describen los elementos operativos que se considerarán durante la realización del presente proyecto de investigación.

### **Población de estudio.**

Esta se definió con base en que los sujetos tuvieran información completa respecto a las principales variables de interés: sexo, edad, determinación sérica del perfil de lípidos (colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos), IMC, HbA1c y datos para establecer el diagnóstico de NAFLD, obesidad y T2DM.

- **Criterios de inclusión:**

- Hombres y mujeres mayores de 20 años.
- Diagnóstico de NAFLD hecho previamente por un médico o estimado por FLI (*Fatty Liver Index*).
- Diagnóstico de T2DM hecho previamente por un médico o determinado según los criterios de la ADA (*American Diabetes Association*).
- Diagnóstico de obesidad hecho previamente por un médico o con base en la estimación del IMC y los valores de corte establecidos por la OMS.

- **Criterios de exclusión.**

- Antecedente referido de consumo de etanol  $\geq 20$  g/d en las mujeres y  $\geq 30$  g/d en hombres (cifras estimadas por la *Association for the Study of Liver Disease* como elemento diagnóstico de NAFLD).
- Antecedente médico de enfermedad hepática por consumo, previo o actual, de fármacos hepatotóxicos.
- Antecedente médico de enfermedad hepática a causa de infección, previa o actual, por virus de la hepatitis B o C.
- Diagnóstico médico, previo o actual, de diabetes mellitus tipo 1.
- Diagnóstico médico de obesidad secundaria a enfermedades endocrinológicas (ej. síndrome de ovario poliquístico, síndrome de Cushing, entre otras).

- **Criterios de eliminación.**

- Mujeres que, durante el seguimiento, se hayan embarazado.
- Insuficiencia de datos para establecer los diagnósticos de NAFLD (*FLI*), T2DM (*ADA, 2020*) u obesidad (*IMC*) en individuos que no cuenten con el diagnóstico médico previo de estas patologías.
- Individuos en quienes no se haya realizado la determinación sérica del perfil de lípidos.

**Definición de variables.**

A continuación se presenta una tabla que resume las principales variables a considerar.

<b>Variable independiente</b>	
<b>Agrupación de enfermedades: NAFLD/Obesidad/T2DM</b>	<p><b>NAFLD.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico de la enfermedad a través del <i>Fatty Liver Index</i>.</li> </ul> <p><b>Obesidad.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico de la enfermedad a partir de la determinación del IMC (<math>\text{kg/m}^2</math>) y su clasificación propuesta por la OMS.</li> </ul> <p><b>T2DM.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico de la enfermedad a partir de los criterios establecidos por la ADA, 2021.</li> </ul>
<b>Variable dependiente</b>	
<b>Perfil sérico de lípidos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Colesterol total (mg/dL), HDL (mg/dL), LDL (mg/dL) y triglicéridos (mg/dL).</li> </ul>

**Análisis estadístico.**

Los sujetos fueron seleccionados con base en el cumplimiento de los criterios de inclusión, exclusión y eliminación del total de la muestra recabada durante la medición basal de la CEZ. Posteriormente se estratificaron con base en la agrupación de las enfermedades de interés en este estudio y se creó un grupo control formado por sujetos en los cuales no se identificó la presencia de NAFLD, obesidad y/o diabetes. Los grupos quedaron conformados de la siguiente manera: a) Control, b) NAFLD (*N*), c) Obesidad (*O*), d) T2DM (*D2*), e) NAFLD-

Obesidad (NO), f) NAFLD-T2DM (ND2), g) Obesidad-T2DM (OD2) y h) NAFLD-Obesidad-T2DM (NOD2).

En la totalidad de estos sujetos y estratificados por sexo se realizaron análisis exploratorios sobre el comportamiento de variables antropométricas y de laboratorio, con énfasis en las concentraciones séricas de los componentes del perfil lipídico.

### **Análisis 1: momentos estadísticos y distribuciones.**

Para esta propuesta analítica se consideró a la muestra total de sujetos de acuerdo con la agrupación de enfermedades, esto permite visualizar de manera general el comportamiento del perfil de lípidos. Empero, las diferencias que se han documentado sobre el metabolismo y las concentraciones séricas del perfil de lípidos según el sexo (Kolovou et al., 2009; X. Wang et al., 2011) nos llevaron a conducir el análisis estratificando en hombres y mujeres.

En un primero momento se construyeron las gráficas de distribución de la concentración sérica de cada uno de los componentes del perfil de lípidos para los distintos grupos de padecimientos. La morfología de la distribución general de los datos permite una evaluación cualitativa inicial sobre la variabilidad de estos. Posteriormente se crearon las distribuciones por grupos de enfermedades y sexo, lo cual permite apreciar con mayor detalle las diferencias y similitudes que pueden existir entre hombres y mujeres respecto a la variabilidad que exhibe el perfil de lípidos. Únicamente se incluyeron aquellas agrupaciones de enfermedades que contaban con la muestra suficiente que permitiera la construcción de una distribución ( $n \geq 30$ ).

Una vez realizado lo anterior, se elaboraron 30 muestra aleatorias con un número de sujetos constante para cada uno de los grupos de enfermedades que contaban con la muestra suficiente que permitiera construir su distribución. En cada una de estas muestras se calculó la media, la desviación estándar, el sesgo, la curtosis y el parámetro alfa de las concentraciones séricas normalizadas de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos. Se tomó la decisión de normalizar estas cifras a causa de la existencia de valores extremos, pero posibles, en la concentración sérica de algunos componentes lipídicos. Dicha normalización se hizo con base en el máximo y mínimo según la siguiente ecuación:

$$x_n = \frac{x - x_{min}}{x_{max} - x_{min}}$$

Posteriormente se obtuvo una media general, con su respectiva desviación estándar, de la media, la desviación estándar, el sesgo, la curtosis y el parámetro alfa de las 30 muestras aleatorias por grupos de enfermedades y para cada uno de los componentes del perfil lipídico, tanto para el análisis general como para el estratificado por sexo.

Si bien las distribuciones de los componentes del perfil de lípidos no siguen una distribución normal, los momentos estadísticos fueron calculados con base en la media ya que esta y la mediana no difieren importantemente entre sí, además de que la conformación de muestras aleatorias es una estrategia que permite la aproximación de manera confiable al parámetro poblacional.

Se continuó a comprobar la normalidad e igualdad de varianzas de las medias generales para la media, la desviación estándar, el sesgo, la curtosis y el parámetro alfa de la concentración de sérica de lípidos en cada uno de los grupos de enfermedades de manera general y según el sexo de los sujetos. Esto para determinar la prueba más apropiada que permitiera la comparación entre grupos de enfermedades. Los patrones identificados como resultado de dicha comparación delimitan la variabilidad en el comportamiento del perfil de lípidos cuando se presentan determinadas combinaciones de enfermedades.

## **Análisis 2: regresiones lineales con interacción.**

Se construyeron modelos de regresión lineal que evaluaran como resultado primario la concentración sérica de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos agregando la interacción de enfermedades en el modelo explicativo. Para ello se construyeron 3 categorías de modelos definidos por la escala de medición que adoptaban las variables explicativas. En todas las categorías de modelos se ajustó por sexo y edad y se estableció un nivel de significancia del 5%.

En los modelos de la primera categoría la concentración sérica de lípidos se consolidó con base en la presencia o ausencia de enfermedad. Esta dicotomía fue elaborada utilizando los criterios previamente estipulados para el diagnóstico de NAFLD, obesidad y T2DM. Sin embargo, dada la naturaleza del modelo matemático, la categoría que evaluaba la interacción de las tres enfermedades era omitida debido a la presencia de colinealidad.

En la búsqueda de resolver la problemática anterior se creó la segunda categoría de modelos de regresión. En esta, se utilizó a las variables explicativas en su naturaleza continua lo que significó seleccionar aquellas que aproximaran el diagnóstico de los padecimientos

considerados en este trabajo. Con base en lo anterior se utilizó el valor porcentual del FLI como aproximado a la presencia de NAFLD en los sujetos de estudio, el valor porcentual de la HbA1c como aproximado en el diagnóstico de T2DM, aprovechando la cronicidad que este parámetro de laboratorio brinda respecto al control en los niveles de glucosa sérica; finalmente, se hizo uso del IMC como aproximado en el diagnóstico de obesidad, teniendo en cuenta que los sujetos seleccionados cuentan con un IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup>.

Por último, se creó una categoría con modelos en los que estrictamente no se incluía la variable interacción en el modelaje de estos sino que partían de la creación de una variable categórica que estratificaba a los sujetos con base en la agregación de enfermedades y que funciona como variable explicativa en el modelo.

La influencia de la edad en la variación de la concentración sérica de lípidos se ha documentado ampliamente (Ingelsson et al., 2009; Kunkel et al., 2011; Murakata et al., 2015), lo que justifica la inclusión de la edad como variable de ajuste en los modelos elaborados. No obstante, la estrategia analítica de los momentos estadísticos y las distribuciones difícilmente permite el ajuste combinado por sexo y edad. Con el objetivo de comparar ambos métodos de análisis se construyeron modelos en los que se omitió como variable de ajuste a la edad.

En este trabajo se presentan primordialmente los modelos en que incluyen sexo y edad como variables de ajuste pues representan el modelo completo en la evaluación de interacción, pero además se incluyen los resultados de los modelos que omiten la variable edad (anexo 5). La comparación entre las dos propuestas de análisis principales se hace considerando este acotamiento en los modelos de regresión.

### **Presentación de los datos.**

Las variables categóricas se resumen como valores absolutos (n) y frecuencias relativas (%) mientras que las características cuantitativas se presentan como media y desviación estándar (DE). La normalidad de las variables fue evaluada utilizando métodos gráficos y la prueba de Shapiro-Wilk, mientras que la homogeneidad de varianzas se determinó con el estadístico *F* de la prueba de Levene.

Respecto al análisis 1, para realizar las comparaciones entre los distintos grupos de enfermedades, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis dado que las variables en las muestras aleatorias no presentan un comportamiento normal ni cumplen con el supuesto de

homocedasticidad. Cuando la prueba de Kruskal-Wallis resultó significativa se efectuó la prueba *post-hoc* apropiada para la comparación múltiple por grupos con el objetivo de ajustar la posible inflación del error tipo I.

Para el análisis 2, previo a la elaboración de los modelos, cualquier relación potencialmente lineal entre la variable dependiente y las variables dependientes se probó a través de matrices de diagramas de dispersión cuando la naturaleza de las variables independientes así lo permitía. Las correlaciones bivariadas fueron calculadas para el total de la muestra con base en la presencia e interacción de cada uno de los padecimientos de interés. En los modelos finales se calculó el estadístico *t* para determinar la significancia de cada variable independiente, lo que permitió expresar el valor de *p* y el IC al 95%.

Se consideró como significativo un valor de  $p < 0.05$  en todos análisis estadísticos efectuados en el presente trabajo. Los datos fueron analizados utilizando el programa STATA (Versión 17.0, Stata Corporation, College Station, TX 77845, USA).

## **Resultados.**

### **Análisis descriptivo.**

En la tabla 1 se presentan las principales características antropométricas y de laboratorio para las distintas agrupaciones de enfermedades y para el total de sujetos que fue posible asignar a alguna categoría de padecimientos. Del total de participantes con el que se contaba, 1233 cumplían con los criterios de selección; de estos 306 fueron asignados al grupo control y el resto distribuidos entre alguna de las categorías que agrupaba una o varias enfermedades. Si bien fueron construidas todas las posibles combinaciones entre los 3 padecimientos de interés, solo se consideraron aquellos grupos que contaban con un número de sujetos igual o mayor a 30 (anexo 6).

Derivado de lo anterior, se descartaron del análisis las categorías que agrupaban Obesidad-T2DM ( $n = 0$ ), solo obesidad ( $n = 2$ ) y solo T2DM ( $n = 21$ ), ya que no contaban con la muestra suficiente que permitiera construir la distribución de los datos. En todos los grupos de enfermedades más de la mitad de los sujetos son mujeres, lo cual puede resultar problemático en el análisis principal al estratificar por sexo, sobre todo en los grupos de NAFLD-T2DM y NAFLD-Obesidad-T2DM donde la muestra de hombres puede resultar insuficiente en la construcción de distribuciones y la formación de grupos aleatorios.



La edad promedio de los controles ( $37.03 \pm 15.24$ ) es inferior con respecto al resto de los grupos, siendo la más grande en aquellos sujetos que padecen NAFLD-T2DM ( $60.52 \pm 13.21$ ). La edad media de los sujetos que padecen simultáneamente NAFLD-Obesidad-T2DM ( $53.24 \pm 10.68$ ) es cercana a aquellos que padecen solo una enfermedad, esto puede sugerir una supervivencia menor en el grupo de participantes con más enfermedades más que la cercanía de edad real entre dichos grupos. Por su parte, es interesante apreciar que la desviación estándar de la media de edad en todos los grupos disminuye conforme se agregan más padecimientos, es decir, la variabilidad en edad se reduce conforme se agreguen un mayor número de enfermedades.

De forma consistente, el promedio del peso y de la circunferencia de la cintura es superior en los grupos de padecimientos que incluyen obesidad en comparación con el resto. Las personas que solo padecen T2DM tienen, en promedio, el peso más bajo seguidas de los controles y de aquellos que padecen NAFLD-T2DM. Esta situación tiene cierta consistencia con el fenotipo de las personas que padecen T2DM, acorde a la fisiopatología de la enfermedad, incluso cuando se presenta conjuntamente con NAFLD. Lo anterior sugiere la distribución selectiva del tejido adiposo entre quienes padecen obesidad en comparación con los controles y con aquellos sujetos que tienen NAFLD y/o T2DM.

La presencia de hipertensión arterial es un factor importante que contribuye a determinar la salud cardiovascular de los sujetos. En el grupo control, el 53.27% de las personas no padecen hipertensión mientras que el resto padece algún estadio de diagnóstico reciente o bien han sido diagnosticados previamente con dicha enfermedad. Simultáneamente, en las personas que presentan una o varias enfermedades agregadas más de la mitad padece hipertensión y esta cifra va aumentando conforme se agregan las entidades patológicas que se abordan en este estudio.

Asimismo, la concentración media de HbA1c es superior entre los sujetos que padecen T2DM (8.53%), NAFLD-T2DM (8.73%) y NAFLD-Obesidad-T2DM (8.26%), aunque similar entre estos grupos, lo que pone de manifiesto un descontrol importante y crónico entre los sujetos que padecen T2DM. El grupo control tiene la media más baja de HbA1c (5.14%), seguido de quienes solo presentan NAFLD (5.32%) y quienes presentan NAFLD-Obesidad (5.43%), todos ellos con valores similares entre sí y dentro del rango considerado como aceptable para esta variable biológica.

**Tabla 3.** Características antropométricas y de laboratorio de acuerdo con la agrupación de enfermedades.

Variable	Control n = 306	NAFLD n = 437	T2DM n = 21	NAFLD-Obesidad n = 300	NAFLD- T2DM n = 85	NAFLD- Obesidad-T2DM n = 82	Total n = 1233
<b>Sexo (n, %)</b>							
Mujer	236 (77.12)	252 (57.67)	11 (52.38)	233 (77.67)	50 (58.82)	62 (75.61)	864 (68.61)
<b>Edad - años</b>	37.03 (15.24)	46.32 (15.98)	58.76 (18.75)	45.35 (14.48)	60.52 (13.21)	53.24 (10.68)	45.41 (16.27)
<b>Peso - kg</b>	58.23 (7.63)	68.7 (8.96)	56.63 (6.94)	82.13 (11.41)	66.38 (7.82)	80.04 (12.43)	69.78 (13.08)
<b>Categorías de IMC (n, %)</b>							
Normal	222 (72.55)	75 (17.16)	17 (80.95)	-	14 (16.47)	-	328 (26.6)
Sobrepeso	84 (27.45)	362 (82.84)	4 (19.05)	-	71 (83.53)	-	521 (42.25)
Obesidad 1	-	-	-	217 (72.33)	-	58 (70.73)	276 (22.38)
Obesidad 2	-	-	-	65 (21.67)	-	18 (21.95)	84 (6.81)
Obesidad mórbida	-	-	-	18 (6.0)	-	6 (7.32)	24 (1.95)
<b>Circunferencia cintura (cm)</b>							
Media (DE)	80.68 (8.55)	92.68 (6.93)	83.76 (6.34)	104.24 (10.89)	94.06 (8.18)	104.52 (12.35)	93.25 (12.56)
<b>Hipertensión (n, %)</b>							
No	163 (53.27)	136 (31.12)	6 (28.57)	65 (21.67)	13 (15.29)	8 (9.76)	392 (31.79)
Reciente - Estadio 1	90 (29.41)	177 (40.5)	6 (28.57)	126 (42)	24 (28.24)	24 (29.27)	448 (36.33)
Reciente - Estadio 2	26 (8.5)	61 (13.96)	8 (38.10)	54 (18)	26 (30.59)	21 (25.61)	196 (15.9)
Reciente - Estadio 3	5 (1.63)	35 (8.01)	-	32 (10.67)	14 (16.47)	20 (24.39)	106 (8.6)
Previo	22 (7.19)	28 (6.41)	1 (4.76)	23 (7.67)	8 (9.41)	9 (10.98)	91 (7.38)
<b>Dislipidemia (n, %)</b>							
Si	172 (56.21)	388 (88.79)	15 (71.43)	266 (88.67)	80 (94.12)	78 (95.12)	1000 (81.10)
<b>HbA1c (%)</b>							
Media (DE)	5.14 (0.49)	5.32 (0.52)	8.53 (2.64)	5.43 (0.46)	8.73 (2.28)	8.26 (2.27)	5.79 (1.53)
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>							
Media (DE)	165.52 (40.95)	187.04 (37.34)	176.19 (33.97)	182.22 (34.12)	193.09 (38.82)	189.55 (40)	180.85 (38.84)
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>							
Media (DE)	49.58 (11.09)	44.05 (10.44)	49.33 (9.31)	42.78 (11.11)	43.6 (10.46)	42.45 (9.72)	45.08 (11.03)
<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>							
Media (DE)	93.94 (30.32)	108.52 (31.43)	102.95 (27.37)	106.25 (28.07)	109.89 (33.5)	109.35 (31.58)	104.32 (31.08)
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>							
Media (DE)	106.64 (40.99)	181.48 (142.77)	120.62 (30.74)	174.08 (79.19)	203.92 (81.36)	197.39 (105.28)	162.41 (107.45)

NAFLD, enfermedad por hígado graso no alcohólico (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*); T2DM, diabetes mellitus tipo 2 (*Type 2 Diabetes Mellitus*).

Por lo que refiere a la concentración sérica de lípidos, la concentración media de colesterol total es inferior en los controles con respecto al resto de los grupos y la mayor cifra se presenta en aquellos que padecen NAFLD-T2DM (193.09 mg/dL). A pesar de ello, la cifra promedio de todos los grupos permanece por debajo del límite aceptable. Esta tendencia se mantiene con la concentración promedio de LDL y triglicéridos, aunque en lo que respecta a las cifras de LDL los grupos de NAFLD-T2DM (109.89 mg/dL) y NAFLD-Obesidad-T2DM (109.35 mg/dL) exhiben valores similares entre sí. Las cifras promedio de la concentración sérica de LDL se encuentra alterada en todos los grupos de sujetos que padecen alguna enfermedad pero la concentración promedio de triglicéridos permanece dentro del rango permisible solo en los controles y en quienes padecen únicamente T2DM.

La concentración promedio de HDL es superior en los controles (49.58 mg/dL) y similar con las de las personas que padecen solo T2DM (49.33 mg/dL), a pesar de que todos los grupos exhiben concentraciones medias superiores a 40 mg/dL. Esta primera aproximación ya brinda un panorama sobre el comportamiento del perfil lipídico cuando se agregan enfermedades en las que se ha documentado una influencia importante sobre el metabolismo de las grasas en el organismo. En continuidad con esta idea, es de resaltar que la conjunción de enfermedades no necesariamente condiciona una alteración proporcional en la concentración sérica de lípidos a pesar de que las cifras se encuentran alteradas en comparación con los grupos controles y la presencia de dislipidemias aumenta su frecuencia conforme se añaden padecimientos.

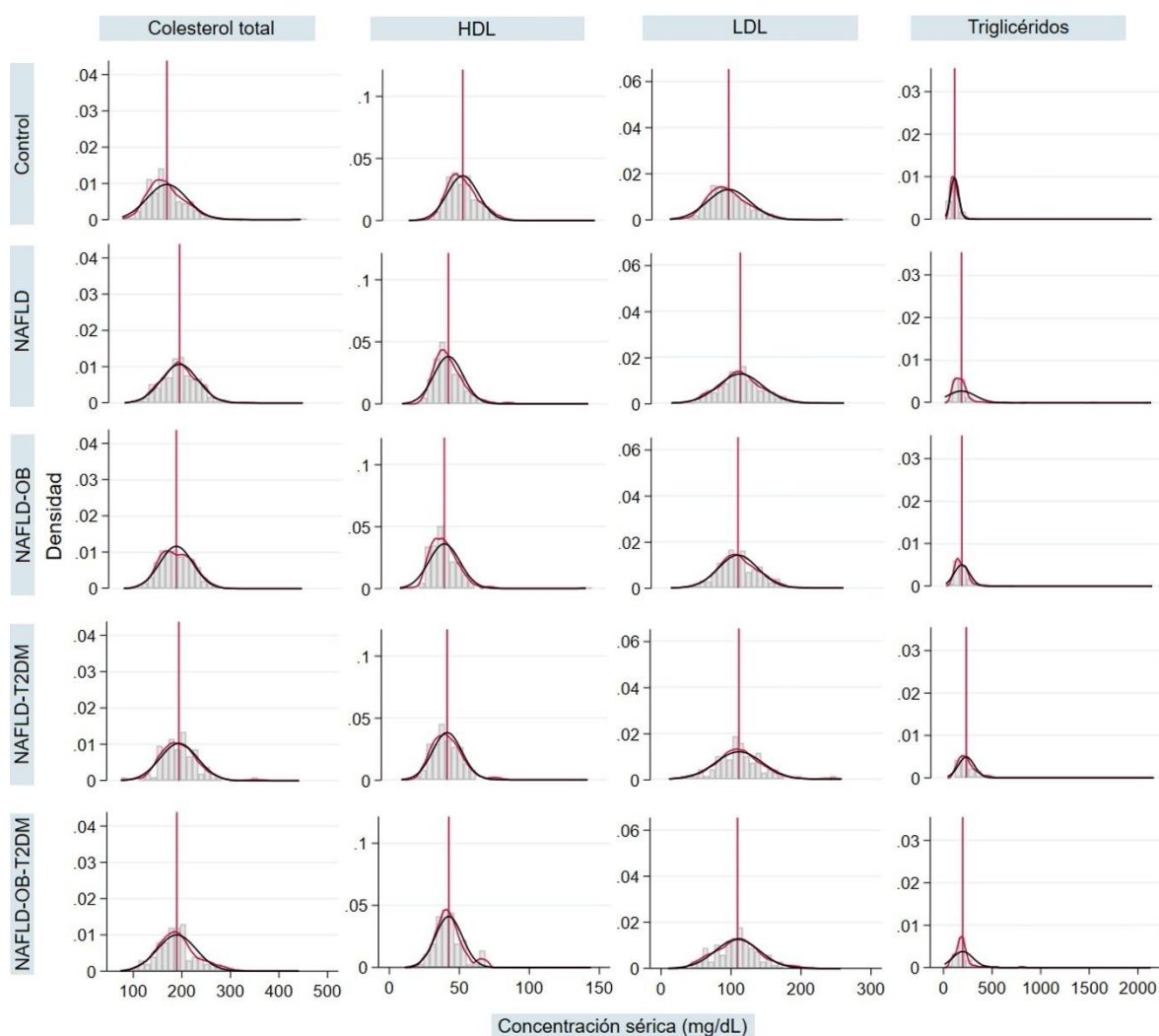
### **Análisis 1 - Distribuciones.**

En continuidad con el planteamiento hecho hasta este punto, se evaluaron las características de la distribución y variabilidad de los componentes del perfil de lípidos en el total de la muestra seleccionada así como en los estratos definidos por el sexo de las personas y los grupos de enfermedades formados. En cada gráfica se aprecia una línea continua de color negro que corresponde a la curva ajustada a los histogramas además de una línea vertical que señala la media de la concentración sérica del lípido correspondiente.

En la figura 8 y la tabla 4 se presentan la distribución de la concentración sérica de los componentes del perfil de lípidos para los distintos grupos de enfermedades y los elementos estadísticos básicos de cada distribución. De la morfología de las distribuciones es posible apreciar la variabilidad de los datos e inferir la dinámica del sistema. Los

histogramas para el colesterol total demuestran un importante sesgo hacia la izquierda aún en los controles, en quienes el sesgo incluso resulta más evidente. No obstante la concentración de los datos resulta ligeramente más marcada en los controles que en el resto de los grupos, situación consistente con el valor real de la curtosis. Esto podría indicar que la variabilidad en la concentración de colesterol total es reducida para los controles y en las personas que sufren alguna enfermedad la variabilidad de dichas concentraciones aumenta.

Las distribuciones para el colesterol HDL evidencian un sesgo menos marcado en la curva de los controles en comparación con el sesgo hacia la izquierda en el resto de los grupos. La curtosis en los controles sugiere una variabilidad reducida, situación similar a la



**Figura 8.** Histogramas de la concentración sérica de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos para todos los sujetos controles y aquellos que padecen NAFLD, NAFLD-Obesidad, NAFLD-T2DM y NAFLD-Obesidad-T2DM.

**Tabla 4.** Principales parámetros estadísticos de las distribuciones del perfil de lípidos en los distintos grupos de enfermedades para todos los sujetos.

	<b>Control n = 306</b>	<b>NAFLD n = 437</b>	<b>NAFLD-Obesidad n = 300</b>	<b>NAFLD-T2DM n = 85</b>	<b>NAFLD-Obesidad- T2DM n = 82</b>	
<b>CT</b>	<b>Media.</b>	165.52	187.04	182.22	193.09	189.55
	<b>DE*</b>	40.95	37.34	34.12	38.82	40.00
	<b>Varianza</b>	1676.89	1394.02	1163.94	1506.97	1600.00
	<b>Sesgo</b>	1.46	0.23	0.16	0.69	0.52
	<b>Curtosis</b>	9.37	3.26	2.64	5.38	3.20
	<b>Min.</b>	74	96	90	86	109
	<b>Máx.</b>	441	331	285	351	305
	<b>CV†</b>	0.25	0.20	0.19	0.20	0.21
	<b><math>\alpha</math> ‡</b>	9.49	3.27	2.65	5.43	3.25
<b>HDL</b>	<b>Media.</b>	49.58	44.05	42.78	43.60	42.45
	<b>DE</b>	11.09	10.44	11.11	10.46	9.72
	<b>Varianza</b>	122.95	109.03	123.33	109.50	94.50
	<b>Sesgo</b>	0.49	0.97	2.88	0.79	0.65
	<b>Curtosis</b>	3.20	4.92	25.10	4.01	3.54
	<b>Min.</b>	17	11	17	24	22
	<b>Máx.</b>	87	88	144	80	67
	<b>CV</b>	0.22	0.24	0.26	0.24	0.23
	<b><math>\alpha</math></b>	3.25	5.02	25.27	4.09	3.61
<b>LDL</b>	<b>Media.</b>	93.94	108.52	106.25	109.89	109.35
	<b>DE</b>	30.32	31.43	28.07	33.50	31.58
	<b>Varianza</b>	919.28	988.05	787.75	1122.10	997.19
	<b>Sesgo</b>	0.83	0.19	0.19	0.61	0.28
	<b>Curtosis</b>	5.45	3.07	2.96	4.95	3.01
	<b>Min.</b>	10	24	33	32	47
	<b>Máx.</b>	257	218	196	241	199
	<b>CV</b>	0.32	0.29	0.26	0.30	0.29
	<b><math>\alpha</math></b>	5.52	3.09	2.98	5.00	3.04
<b>TG</b>	<b>Media.</b>	106.64	181.48	174.08	203.92	197.39
	<b>DE</b>	40.99	142.77	79.19	81.36	105.28
	<b>Varianza</b>	1680.51	20381.87	6271.10	6619.22	11083.90
	<b>Sesgo</b>	0.97	8.40	2.18	0.96	3.07
	<b>Curtosis</b>	4.63	101.21	11.89	3.58	16.43
	<b>Min.</b>	13	42	22	92	72
	<b>Máx.</b>	298	2135	676	445	806
	<b>CV</b>	0.38	0.79	0.45	0.40	0.53
	<b><math>\alpha</math></b>	4.75	101.56	12.10	3.73	16.73

NAFLD, enfermedad por hígado graso no alcohólico (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*); T2DM, diabetes mellitus tipo 2 (*Type 2 Diabetes Mellitus*); CT, colesterol total; HDL, colesterol de alta densidad (*High Density Lipoprotein*); LDL, colesterol de baja densidad (*Low Density Lipoprotein*); TG, triglicéridos.  
 \* desviación estándar; † coeficiente de variación; ‡ parámetro alfa.

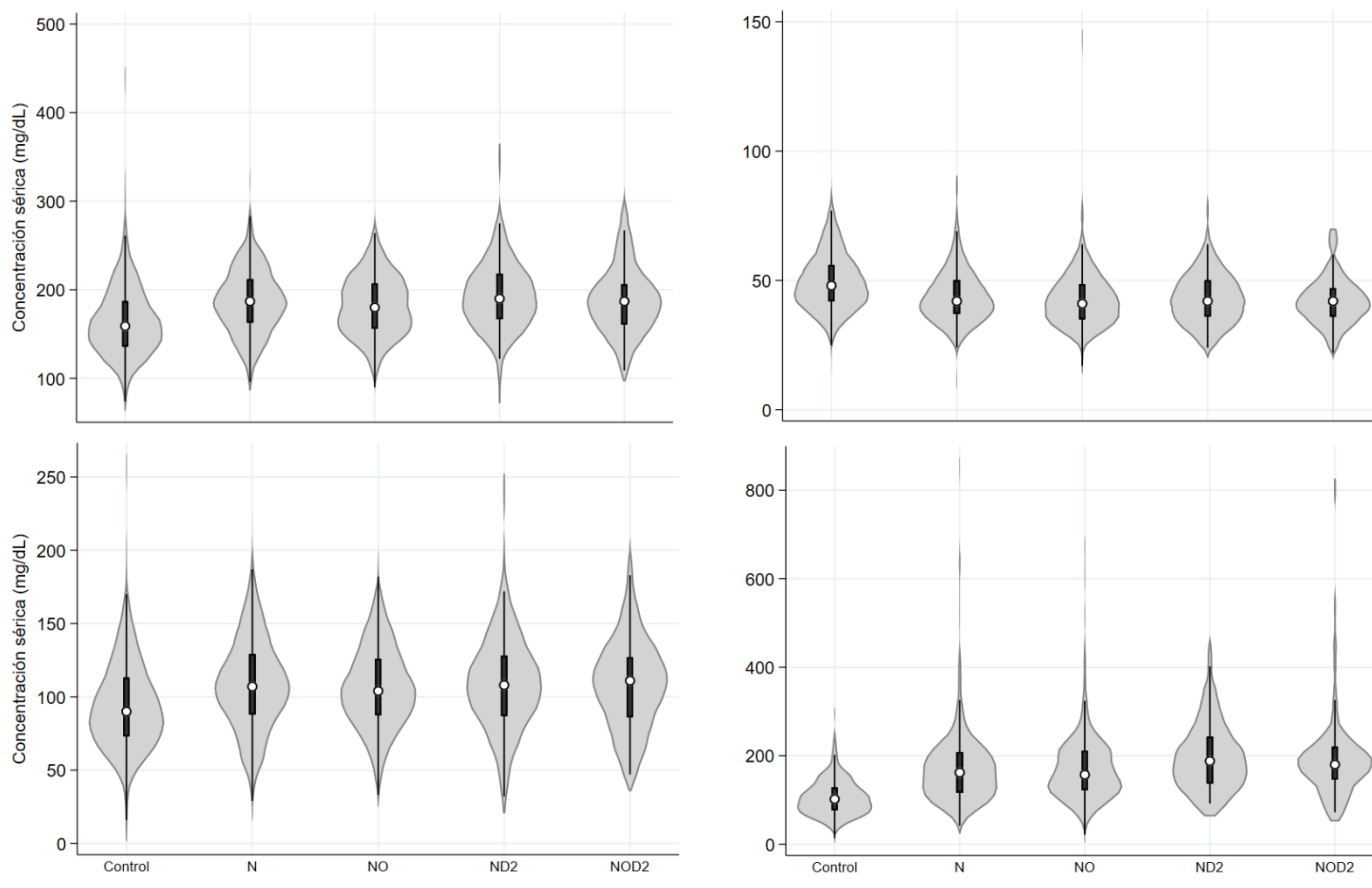
que se aprecia en la curva de los sujetos con NAFLD-Obesidad-T2DM y que es congruente con los datos de la tabla 4. La morfología de las curvas para LDL muestran un patrón ligeramente distinto a las anteriores, parecen curvas más aplanadas. Los controles presentan un sesgo ligeramente superior en comparación con el resto de los grupos y una cercanía mayor de los datos hacia el centro de la distribución. Nuevamente parece suceder que los controles exhiben una variabilidad reducida respecto a la concentración sérica de LDL.

Las curvas concernientes a la concentración de triglicéridos manifiestan un comportamiento muy peculiar. Todas ellas con colas amplias hacia la izquierda, manteniendo una variabilidad reducida que, desde la morfología de los histogramas, resulta más evidente en los controles al poseer una curva mucho más picuda en comparación con el resto. Empero, los datos de la tabla 4 demuestran un escenario totalmente distinto ya que el valor más grande de la curtosis pertenece a los sujetos que solo padecen NAFLD. Esto debe interpretarse con cautela pues, como se aprecia en dicha tabla, la concentración máxima en tal grupo alcanza los 2135 mg/dL, una cifra exorbitante pero biológicamente posible. Lo que a su vez resulta interesante si consideramos que en los otros grupos hay valores fuera del rango que se ha establecido como normal pero solo en este grupo se identifican cifras tan extremas.

Una estrategia adicional que nos permite evaluar la morfología de la distribución de los datos es la elaboración de graficas de violín como se aprecia en la figura 9. Si bien en estos gráficos se incluye la representación de la mediana y el rango intercuartílico, el gráfico de densidad de Kernel permite detallar la morfología de la distribución para los distintos componentes del perfil lipídico. Con el objetivo de observar mejor la distribución de los triglicéridos, se omitieron los datos cuyas cifras fuesen superior a 1000 mg/dL ( $n = 2$ ). En esta figura se aprecia que la mediana de la concentración de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos es inferior en los controles cuando se compara con el resto de los grupos, situación totalmente contraria para el colesterol HDL.

Otro aspecto remarcable al visualizar las distribuciones de esta forma es identificar valores extremos en las distribuciones. Para el colesterol total se observan algunos valores extremos en los controles y las personas con NAFLD así como en aquellos con NAFLD-T2DM. En lo que refiere al HDL, el grupo de NAFLD-Obesidad es en el que se identifican valores por encima de los 100 mg/dL, mientras que los controles parecen tener un rango bastante conservador de este tipo de colesterol. Las cifras extremas de colesterol LDL se

observan predominantemente en los controles, en quienes padecen NAFLD y NAFLD-T2DM, tomando valores por encima de los 200 mg/dL. En cuanto al nivel sérico de triglicéridos, los controles y los sujetos que padecen NAFLD-T2DM no exhiben valores extremos, aun cuando presentan valores superiores al rango aceptable; sin embargo, en el resto de los grupos puede haber valores por encima de los 800 mg/dL.

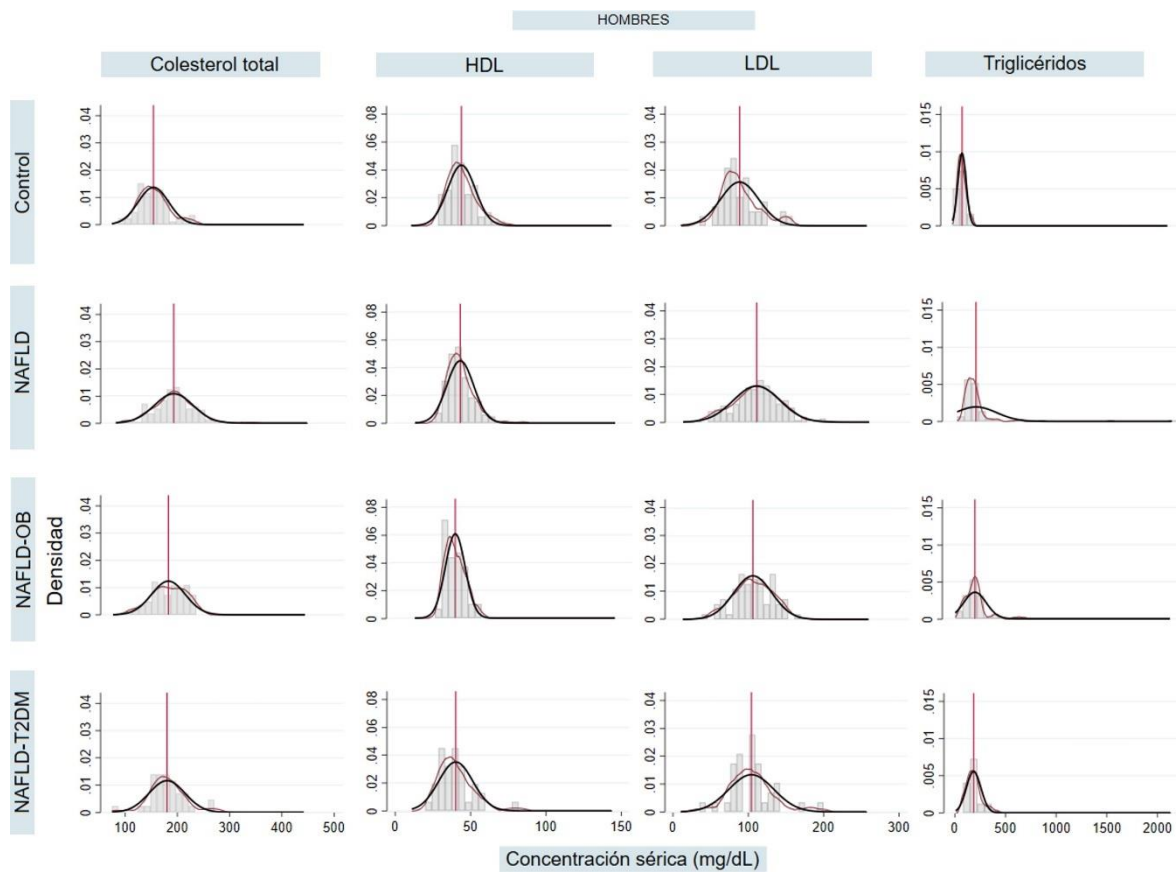


**Figura 9.** Gráficas de violín de la concentración sérica de colesterol total (panel superior izquierdo), colesterol HDL (panel superior derecho), colesterol LDL (panel inferior izquierdo) y triglicéridos (panel inferior derecho) para todos los sujetos controles y aquellos que padecen NAFLD (N), NAFLD-Obesidad (NO), NAFLD-T2DM (ND2) y NAFLD-Obesidad-T2DM (NOD2).

A pesar de que el análisis general ya permite la identificación de tendencias sobre la concentración sérica de lípidos en escenarios de enfermedad, se condujeron análisis estratificados por sexo con el propósito de tornar más evidentes las diferencias que hasta este

punto se han observado. La figura 10 y 11 corresponden a los histogramas de la concentración de lípidos para los grupos de enfermedades en hombres y mujeres, respectivamente. La tabla 5 concentra algunas cifras estadísticas asociadas a la distribución de la concentración de lípidos en hombres y mujeres.

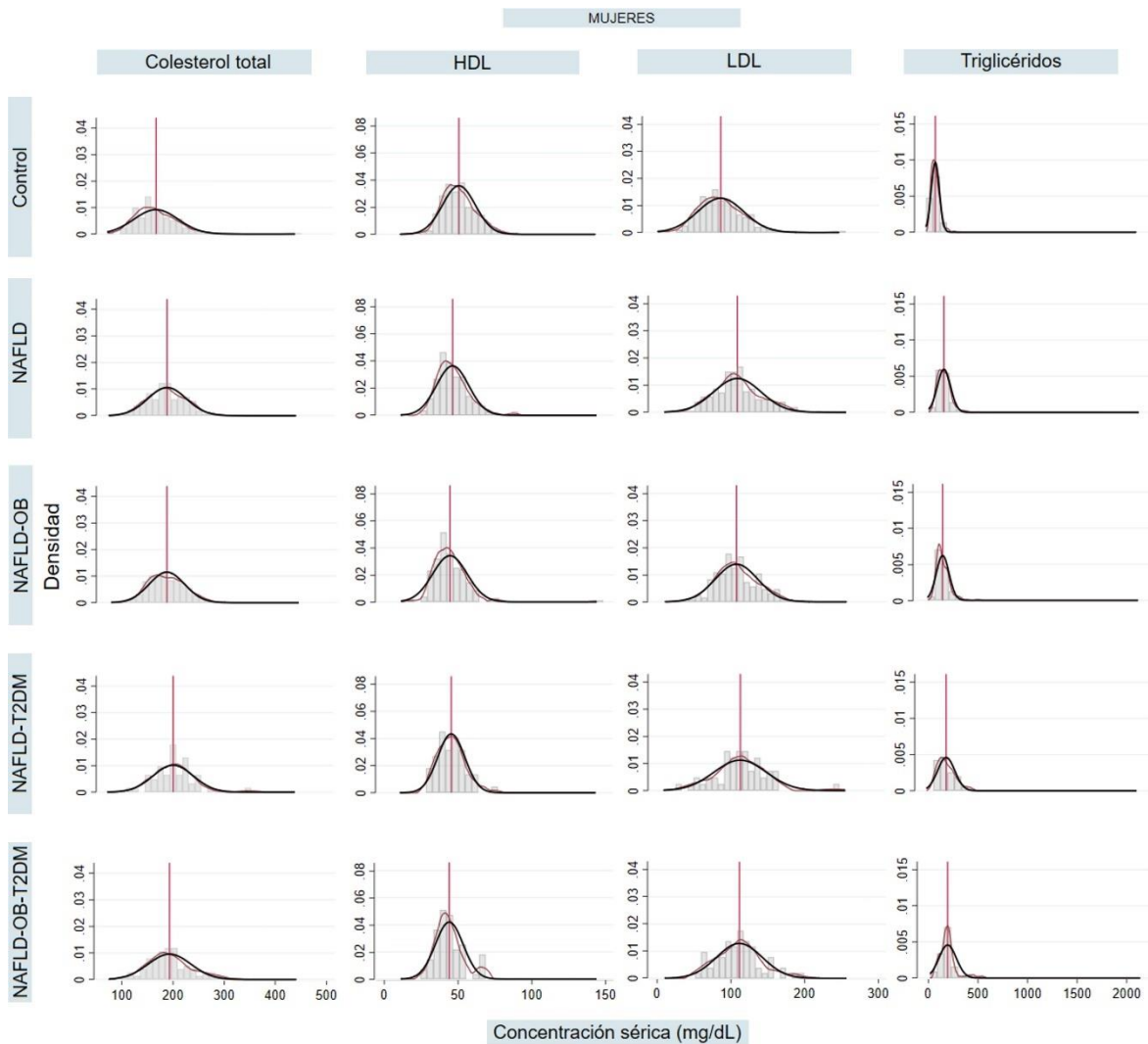
En hombres la muestra con la que se contaba permitió la conformación únicamente de los grupos control, NAFLD, NAFLD-Obesidad y NAFLD-T2DM. De estos, con base en la figura 10, se puede inferir que el grupo control es el que presenta un mayor sesgo para la



**Figura 10.** Histogramas de la concentración sérica en hombres de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos para los sujetos controles y aquellos que padecen NAFLD, NAFLD-Obesidad, NAFLD-T2DM y NAFLD-Obesidad-T2DM.

concentración sérica de colesterol total en comparación con el resto de los grupos. Simultáneamente, la variabilidad de los datos parece verse reducida primordialmente en el grupo control y el grupo de NAFLD-T2DM, lo que resulta consistente con lo observado en el análisis general y con lo reportado en la tabla 5.





**Figura 11.** Histogramas de la concentración sérica en mujeres de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos para los sujetos controles y aquellos que padecen NAFLD, NAFLD-Obesidad, NAFLD-T2DM y NAFLD-Obesidad-T2DM.

En cuanto a la concentración de HDL se observa que los valores de sesgo y curtosis se encuentran más cercanos a los de una distribución normal en el grupo control y en los sujetos que padecen NAFLD-Obesidad. En los otros grupos la distribución presenta un sesgo a la derecha y valores en la curtosis que sugieren una disminución en la variabilidad de los datos. Por otro lado, la distribución en la concentración de LDL se presentan más centrada sobre la media en cada uno de los grupos aunque ligeramente leptocúrtica en el grupo de NAFLD-T2DM y el control.

La distribución de triglicéridos, con base en los datos de la tabla 5, demuestra que los valores de sesgo y curtosis en el grupo control son los que más se asemejan a una curva normal, lo que podría interpretarse como una variabilidad significativa en la concentración de este lípido sérico. Sin embargo, el grupo de NAFLD es el que presenta una mayor alteración en los valores de estos parámetros, seguramente influenciado por los valores tan extremos que suceden entre los hombres que padecen esta enfermedad.

En lo concerniente a las mujeres, la muestra fue suficiente para conformar los grupos control, NAFLD, NAFLD-Obesidad, NAFLD-T2DM y NAFLD-Obesidad-T2DM. En ellos se observa que la distribución de colesterol total es más leptocúrtica en las mujeres del grupo control, seguida de las mujeres que padecen NAFLD-T2DM. En cuanto a la concentración de HDL, el grupo de NAFLD-Obesidad es el que exhibe el mayor valor de curtosis quedando claro que la variabilidad para este lípido es reducida en dicho grupo. Paralelamente, el grupo control es el que presenta una distribución más cercana a la normal, es decir, es el grupo en donde existe una variabilidad considerable en la concentración de HDL.

Respecto a la concentración de LDL, el grupo control es el que tiene la mayor curtosis y sesgo, lo que implica una variabilidad estricta en la concentración de este lípido entre las mujeres del grupo. Es interesante observar que la distribución del grupo NAFLD y NAFLD-Obesidad-T2DM es la que más sugiere una curva normal y, por ende, una mayor variabilidad en la concentración de LDL. En cambio, los triglicéridos muestran un patrón totalmente distinto, la distribución es menos variable en los grupos donde la obesidad se conjuga con alguno de los otros padecimientos. El grupo de NAFLD-T2DM es el que muestra una distribución más cercana a la normal, mientras que el control exhibe una distribución ligeramente sesgada y picuda pero intermedia en los valores de sesgo y curtosis que adopta al compararse con el resto de los grupos.

Es evidente que las distribuciones entre hombres y mujeres son completamente distintas con patrones de comportamiento que logran identificarse con mayor claridad entre las mujeres. Es probable que esto sea un efecto directo de la diferencia en la frecuencia de hombres y mujeres que se presenta en nuestra población de estudio. Y aunque en ambos grupos se puede conducir este análisis, llegados a este punto es claro que la interpretación de

**Tabla 5.** Principales parámetros estadísticos de las distribuciones del perfil de lípidos en los distintos grupos de enfermedades para hombres y mujeres.

		HOMBRES				MUJERES				
		Control n = 70	NAFLD n = 185	NAFLD- Obesidad n = 67	NAFLD- T2DM n = 35	Control n = 236	NAFLD n = 252	NAFLD- Obesidad n = 233	NAFLD- T2DM n = 50	NAFLD- Obesidad-T2DM n = 62
CT	<b>Media.</b>	153.17	185.03	179.67	179.20	169.18	188.51	182.95	202.82	192.84
	<b>DE*</b>	29.19	36.99	32.27	34.31	43.21	37.59	34.66	39.15	41.69
	<b>Varianza</b>	852.12	1368.26	1041.41	1176.87	1867.33	1413.32	1201.41	1532.35	1738.27
	<b>Sesgo</b>	0.56	0.18	-0.27	0.24	1.43	0.26	0.24	0.88	0.50
	<b>Curtosis</b>	3.29	3.80	2.31	4.47	9.08	2.88	2.66	5.65	3.04
	<b>Min.</b>	92	96	107	86	74	102	90	122	109
	<b>Máx.</b>	231	331	233	269	441	315	285	351	305
	<b>CV†</b>	0.19	0.20	0.18	0.19	0.26	0.20	0.19	0.19	0.22
	<b>α‡</b>	3.34	3.81	2.33	4.48	9.20	2.90	2.68	5.72	3.09
HDL	<b>Media.</b>	44.31	41.03	37.79	40.26	51.15	46.27	44.22	45.94	43.95
	<b>DE</b>	9.19	8.90	6.58	11.37	11.14	10.94	11.72	9.19	9.51
	<b>Varianza</b>	84.45	79.16	43.29	129.20	124.05	119.68	137.36	84.51	90.41
	<b>Sesgo</b>	0.81	1.13	0.55	1.36	0.39	0.82	2.90	0.65	0.85
	<b>Curtosis</b>	3.49	5.46	2.63	5.48	3.24	4.71	24.45	3.48	3.53
	<b>Min.</b>	29	24	26	24	17	11	17	31	27
	<b>Máx.</b>	73	82	55	80	87	88	144	74	67
	<b>CV</b>	0.21	0.22	0.17	0.28	0.22	0.24	0.27	0.20	0.22
	<b>α</b>	3.59	5.58	2.69	5.66	3.27	4.79	24.62	3.55	3.63

NAFLD, enfermedad por hígado graso no alcohólico (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*); T2DM, diabetes mellitus tipo 2 (*Type 2 Diabetes Mellitus*); CT, colesterol total; HDL, colesterol de alta densidad (*High Density Lipoprotein*); LDL, colesterol de baja densidad (*Low Density Lipoprotein*); TG, triglicéridos.  
 \* desviación estándar; † coeficiente de variación; ‡ parámetro alfa.

**Tabla 5.** Principales parámetros estadísticos de las distribuciones del perfil de lípidos en los distintos grupos de enfermedades para hombres y mujeres (*continuación*).

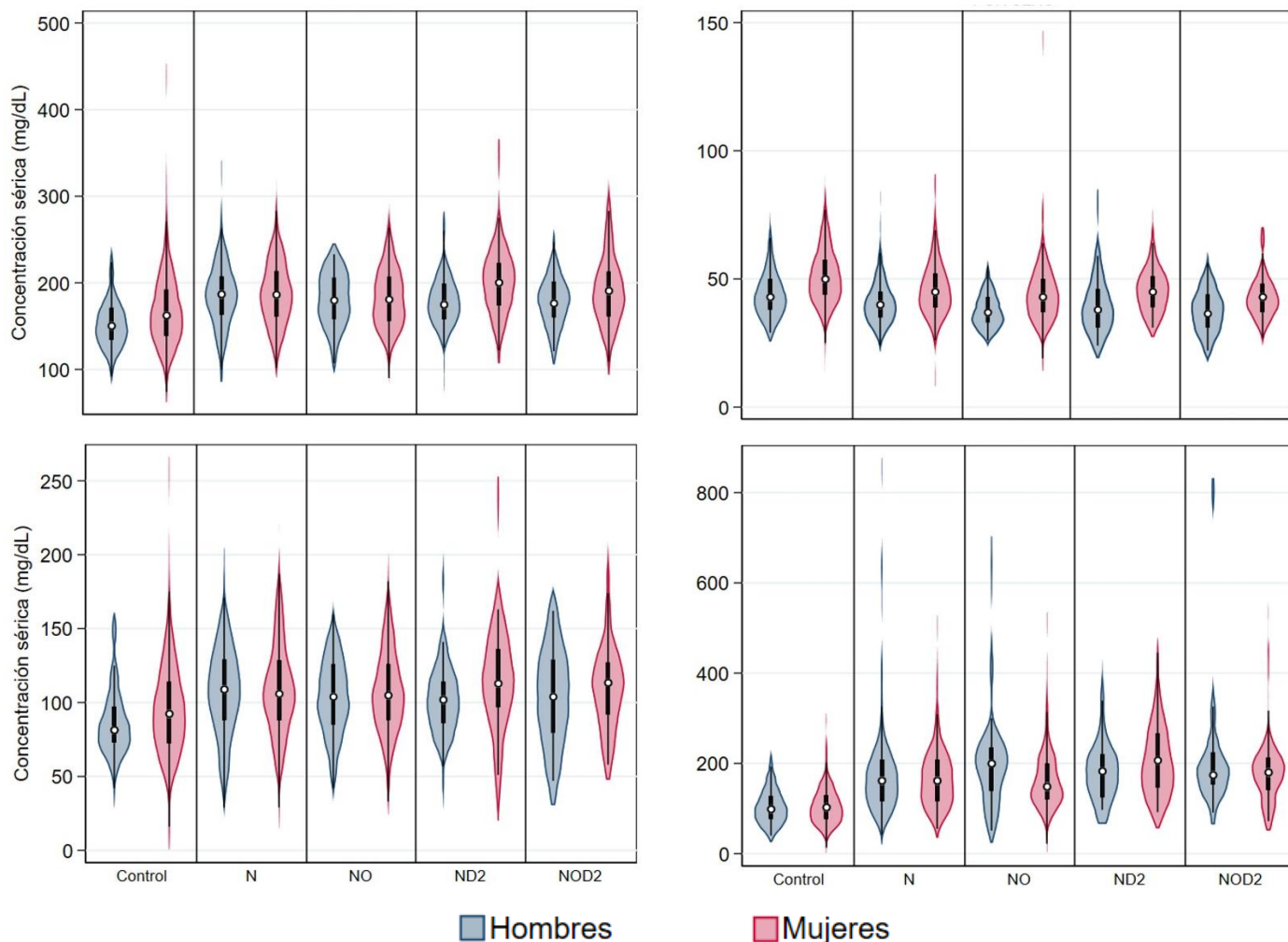
		HOMBRES				MUJERES				
		Control n = 70	NAFLD n = 185	NAFLD- Obesidad n = 67	NAFLD- T2DM n = 35	Control n = 236	NAFLD n = 252	NAFLD- Obesidad n = 233	NAFLD- T2DM n = 50	NAFLD- Obesidad-T2DM n = 62
LDL	<b>Media.</b>	87.99	107.52	102.99	103.77	95.71	109.25	107.19	114.48	111.45
	<b>DE*</b>	25.39	30.70	25.48	29.88	31.47	32.00	28.75	35.48	30.98
	<b>Varianza</b>	644.65	942.22	649.41	892.65	990.13	1024.31	826.54	1258.68	959.79
	<b>Sesgo</b>	0.78	-0.04	-0.13	0.69	0.79	0.34	0.24	0.49	0.45
	<b>Curtosis</b>	3.46	2.89	2.49	4.40	5.53	3.14	2.97	5.06	3.22
	<b>Min.</b>	35	29	42	37	10	24	33	32	58
	<b>Máx.</b>	154	195	160	192	257	218	196	241	199
	<b>CV†</b>	0.29	0.29	0.25	0.29	0.33	0.29	0.27	0.31	0.28
	<b>α‡</b>	3.56	2.90	2.50	4.46	5.60	3.17	2.99	5.09	3.27
TG	<b>Media.</b>	106.53	199.50	206.36	189.83	106.67	168.26	164.80	213.78	190.94
	<b>DE</b>	40.68	204.00	111.65	71.71	41.17	66.95	64.41	86.82	87.17
	<b>Varianza</b>	1654.69	41615.46	12465.78	5142.09	1695.24	4482.63	4148.44	7538.22	7598.62
	<b>Sesgo</b>	0.65	6.54	1.96	1.00	1.06	1.21	1.46	0.86	1.79
	<b>Curtosis</b>	2.90	55.26	8.46	3.97	5.11	5.97	7.15	3.21	7.36
	<b>Min.</b>	40	41	51	97	13	55	22	92	72
	<b>Máx.</b>	216	2135	676	402	298	508	517	445	534
	<b>CV</b>	0.38	1.02	0.54	0.38	0.39	0.40	0.39	0.41	0.46
	<b>α</b>	3.00	55.66	8.71	4.11	5.23	6.10	7.31	3.35	7.59

NAFLD, enfermedad por hígado graso no alcohólico (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*); T2DM, diabetes mellitus tipo 2 (*Type 2 Diabetes Mellitus*); CT, colesterol total; HDL, colesterol de alta densidad (*High Density Lipoprotein*); LDL, colesterol de baja densidad (*Low Density Lipoprotein*); TG, triglicéridos.

\* desviación estándar; † coeficiente de variación; ‡ parámetro alfa.

los hallazgos en hombres deben hacerse con cautela a pesar de que se hayan identificado tendencias compartidas entre ambos sexos.

En la figura 12 se discierne entre las distribuciones de las concentraciones de los componentes del perfil de lípidos para hombres y mujeres. Con el fin de permitirnos una comparación entre ambos sexos para el grupo de NAFLD-Obesidad-T2DM se construyó una distribución con la muestra de hombres para este grupo (n = 20) aun cuando no se haya considerado para el análisis subsecuente. En este gráfico, además de lo antes mencionado, se



**Figura 12.** Gráficas de violín de la concentración sérica en hombres y mujeres de colesterol total (panel superior izquierdo), colesterol HDL (panel superior derecho), colesterol LDL (panel inferior izquierdo) y triglicéridos (panel inferior derecho) para los sujetos controles y aquellos que padecen NAFLD (N), NAFLD-Obesidad (NO), NAFLD-T2DM (ND2) y NAFLD-Obesidad-T2DM (NOD2).

logran identificar la presencia de algunos valores extremos. En el caso del colesterol total estos se presentan en las mujeres del grupo control y entre quienes padecen NAFLD-T2DM, mientras que para los hombres solo suceden en el grupo de NAFLD. El colesterol HDL expone estas cifras extremas en ambos sexos para los sujetos con NAFLD, en mujeres que padecen NAFLD-Obesidad y en hombres con NAFLD-T2DM, es decir, en sujetos con alguna enfermedad.

En la distribución de LDL, los valores extremos se presentan en mujeres del grupo control y en ambos sexos del grupo de NAFLD y NAFLD-T2DM. Curiosamente en el grupo control hay mujeres con cifras de LDL que son superiores a las de los otros grupos en los que se identificaron dichos valores. En lo que respecta a los triglicéridos solo aquellos que padecen T2DM no muestran concentraciones extremas de este lípido. Y aunque en el resto de los grupos sí se aprecian, los hombres y mujeres con NAFLD, NAFLD-Obesidad y NAFLD-Obesidad-T2DM son los que parecen contener una mayor cantidad de estos valores, que incluso alcanzan cifras por encima de los 600 mg/dL.

En continuidad con el análisis se calcularon los valores normalizados con el mínimo y el máximo de la concentración de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos. Posteriormente se calcularon los parámetros estadísticos de la distribución para cada uno de los grupos de enfermedades de manera general y por sexo. Las tablas 6 y 7 recaban estos valores. Los patrones de comportamiento en las concentraciones de lípidos son los mismos a los descritos anteriormente, la normalización de los valores observados no modifica la tendencia de los datos únicamente los expresa como una razón del rango para cada uno de los grupos de enfermedades.

En el caso del colesterol total y el colesterol LDL las distribuciones con el valor más elevado de curtosis son las que pertenecen al grupo control, seguidas de los sujetos que padecen NAFLD-T2DM. Contrariamente, el grupo que agrega NAFLD-Obesidad es quien presenta el valor de curtosis más bajo para las concentraciones de LDL y colesterol total. La reciprocidad entre ambas concentraciones es un factor esperado debido a que el colesterol total se encuentra formado por el colesterol LDL pero al mismo tiempo pone de manifiesto la influencia que este tiene sobre las cifras totales de lípidos en la sangre.

El comportamiento del HDL difiere de los anteriores ya que el valor más bajo de la curtosis es ostentado por el grupo control y el más alto por el grupo de NAFLD-Obesidad.

En cuanto a los triglicéridos, la curtosis más baja corresponde a quienes padecen NAFLD-T2DM mientras que las más alta a aquellos en los que solo se ha identificado NAFLD. Aunque ambos lípidos también conforman al colesterol total, su influencia no es tan significativa como lo es el colesterol LDL.

Otra situación que se vuelve evidente es la influencia de los momentos estadísticos en el cálculo del parámetro alfa. Como se observa en la tabla 6, el valor del parámetro alfa esta casi determinado por el momento estadístico de mayor valor que, en todos los casos, corresponde a la curtosis. Lo cual es concordante con la idea de interpretar la variabilidad de los datos con base en la morfología de las distribuciones según la organización de los datos alrededor del valor central.

**Tabla 6.** Parámetros estadísticos de las distribuciones del perfil de lípidos en los distintos grupos de enfermedades en el total de la muestra de estudio.

		<b>Control</b> n = 306	<b>N</b> n = 437	<b>N-O</b> n = 300	<b>N-D2</b> n = 85	<b>N-O-D2</b> n = 82
<b>CTn</b>	<b>Media</b>	0.249	0.387	0.473	0.404	0.411
	<b>DE*</b>	0.112	0.159	0.175	0.146	0.204
	<b>Sesgo</b>	1.459	0.230	0.156	0.690	0.516
	<b>Curtosis</b>	9.371	3.263	2.639	5.379	3.203
	<b><math>\alpha_{\ddagger}</math></b>	9.494	3.296	2.669	5.435	3.282
<b>HDLn</b>	<b>Media</b>	0.465	0.429	0.203	0.350	0.454
	<b>DE</b>	0.158	0.136	0.087	0.187	0.216
	<b>Sesgo</b>	0.490	0.970	2.877	0.794	0.651
	<b>Curtosis</b>	3.198	4.924	25.098	4.006	3.539
	<b><math>\alpha</math></b>	3.253	5.029	25.266	4.119	3.629
<b>LDLn</b>	<b>Media</b>	0.340	0.436	0.449	0.373	0.410
	<b>DE</b>	0.123	0.162	0.172	0.160	0.208
	<b>Sesgo</b>	0.829	0.195	0.195	0.609	0.284
	<b>Curtosis</b>	5.449	3.070	2.958	4.952	3.013
	<b><math>\alpha</math></b>	5.523	3.098	2.989	5.007	3.068
<b>TGn</b>	<b>Media</b>	0.329	0.067	0.233	0.317	0.171
	<b>DE</b>	0.144	0.068	0.121	0.230	0.143
	<b>Sesgo</b>	0.972	8.399	2.185	0.957	3.073
	<b>Curtosis</b>	4.632	101.214	11.893	3.582	16.435
	<b><math>\alpha</math></b>	4.753	101.567	12.103	3.778	16.741

N, NAFLD; N-O, NAFLD-Obesidad; N-D2, NAFLD-T2DM; N-O-D2, NAFLD-Obesidad-T2DM

\* desviación estándar;  $\ddagger$  parámetro alfa.

La tabla 7 resume los momentos estadísticos de las distribuciones de las concentraciones de lípidos para hombres y mujeres. En consonancia con las tendencias

generales, la media más baja de la concentración de colesterol total y colesterol LDL se presenta en los grupos control y de NAFLD-T2DM. Los hombres del grupo NAFLD-T2DM son los que poseen el valor de curtosis más elevado para las distribuciones de colesterol total y colesterol LDL, seguidos del grupo control. El menor valor de curtosis para ambos lípidos pertenece al grupo de hombres que padecen NAFLD-Obesidad. Sin embargo, los controles son lo que tienen un valor más próximo al de una distribución normal. Situación contraria sucede con el colesterol HDL ya que la media más elevada pertenece a los controles y al grupo de NAFLD, seguidos del grupo que agrega NAFLD-T2DM y del grupo con solo NAFLD. El valor de curtosis más cercano a una curva normal se identifica en el grupo control y el más elevado en los sujetos con NAFLD y NAFLD-T2DM.

Para los triglicéridos, la media de su concentración es más baja en quienes solo padecen NAFLD aunque este mismo grupo es el que posee la curtosis más elevada. En el otro extremo encontramos a los sujetos controles con la media de concentración más elevada y el menor valor de la curtosis (más cercano al de una distribución normal). En general, para todos los componentes del perfil de lípidos en hombres, el valor de la curtosis más cercano a la normal es el calculado para el grupo control. En cambio aquel que sugiere una distribución más leptocúrtica, y por ende menos variable, es diferencial para cada uno de los tipos de lípidos; para la concentración de colesterol total, HDL y LDL es mayor en el grupo de sujetos con NAFLD-T2DM mientras que para los triglicéridos es más grande en el grupo de NAFLD.

En las mujeres las tendencias difieren en algunos aspectos. Por ejemplo, la concentración media de colesterol total y LDL se observa en el grupo control, quien además posee el valor de curtosis más alejado de una curva normal para dichos componentes del perfil de lípidos. A su vez, la concentración media más elevada de ambos lípidos pertenece a las mujeres que padecen simultáneamente NAFLD-Obesidad y son ellas mismas quienes presentan un valor de curtosis que se aproxima más al de una curva normal. Este comportamiento es inverso en el caso del colesterol HDL. Las mujeres del grupo control y del grupo con NAFLD-Obesidad-T2DM son las que tienen la media de concentración sérica más alta y el valor de curtosis más cercano a 3. El grupo de NAFLD-Obesidad es el que posee la media más baja y el valor de curtosis más elevado de todos los grupos.



**Tabla 6.** Parámetros estadísticos de las distribuciones del perfil de lípidos en los distintos grupos de enfermedades en hombres y mujeres.

HOMBRES					MUJERES						
	Control n = 70	N n = 185	N-O n = 67	N-D2 n = 35		Control n = 236	N n = 252	N-O n = 233	N-D2 n = 50	N-O-D2 n = 62	
<b>CTn</b>	<b>Media</b>	0.216	0.379	0.460	0.352	<b>Media</b>	0.259	0.394	0.477	0.428	
	<b>DE*</b>	0.080	0.157	0.165	0.129	<b>DE</b>	0.118	0.160	0.178	0.213	
	<b>Sesgo</b>	0.555	0.183	-0.268	0.244	<b>Sesgo</b>	1.429	0.260	0.244	0.881	0.498
	<b>Curtosis</b>	3.289	3.801	2.309	4.467	<b>Curtosis</b>	9.079	2.880	2.658	5.654	3.044
	<b><math>\alpha</math>‡</b>	3.356	3.828	2.352	4.488	<b><math>\alpha</math></b>	9.202	2.920	2.695	5.732	3.124
<b>HDLn</b>	<b>Media</b>	0.390	0.390	0.164	0.290	<b>Media</b>	0.488	0.458	0.214	0.392	0.488
	<b>DE</b>	0.131	0.116	0.052	0.203	<b>DE</b>	0.159	0.142	0.092	0.164	0.211
	<b>Sesgo</b>	0.806	1.132	0.546	1.363	<b>Sesgo</b>	0.387	0.820	2.896	0.652	0.852
	<b>Curtosis</b>	3.489	5.465	2.628	5.484	<b>Curtosis</b>	3.241	4.712	24.452	3.485	3.527
	<b><math>\alpha</math></b>	3.597	5.589	2.703	5.694	<b><math>\alpha</math></b>	3.280	4.792	24.627	3.570	3.654
<b>LDLn</b>	<b>Media</b>	0.316	0.431	0.429	0.343	<b>Media</b>	0.347	0.439	0.455	0.393	0.424
	<b>DE</b>	0.103	0.158	0.156	0.143	<b>DE</b>	0.127	0.165	0.176	0.170	0.204
	<b>Sesgo</b>	0.782	-0.037	-0.134	0.693	<b>Sesgo</b>	0.785	0.339	0.239	0.489	0.454
	<b>Curtosis</b>	3.462	2.886	2.488	4.395	<b>Curtosis</b>	5.529	3.141	2.966	5.063	3.224
	<b><math>\alpha</math></b>	3.564	2.909	2.518	4.469	<b><math>\alpha</math></b>	5.597	3.181	3.001	5.105	3.292
<b>TGn</b>	<b>Media</b>	0.328	0.075	0.282	0.277	<b>Media</b>	0.329	0.060	0.218	0.345	0.162
	<b>DE</b>	0.143	0.097	0.171	0.203	<b>DE</b>	0.144	0.032	0.098	0.246	0.119
	<b>Sesgo</b>	0.646	6.537	1.960	1.004	<b>Sesgo</b>	1.064	1.205	1.459	0.855	1.788
	<b>Curtosis</b>	2.898	55.264	8.465	3.972	<b>Curtosis</b>	5.110	5.966	7.150	3.211	7.359
	<b><math>\alpha</math></b>	3.001	55.664	8.710	4.162	<b><math>\alpha</math></b>	5.238	6.110	7.312	3.398	7.608

N, NAFLD; N-O, NAFLD-Obesidad; N-D2, NAFLD-T2DM; N-O-D2, NAFLD-Obesidad-T2DM

\* desviación estándar; ‡ parámetro alfa.

Respecto a los triglicéridos, es de especial interés observar que el patrón de comportamiento tiende a la estocasticidad. La media de concentración menor pertenece a las mujeres que solo padecen NAFLD aunque su valor de curtosis es intermedio en comparación con el resto de los grupos. En contraste, el grupo de NAFLD-T2DM exhibe la media más elevada y el valor de curtosis más próximo a la normal. Son los grupos en los que se presenta la obesidad en compañía de otra enfermedad los que demuestran distribuciones más picudas para los triglicéridos y, consecuentemente, con una variabilidad disminuida.

La significancia estadística de los patrones de comportamiento que se han inferido hasta este punto se demostró a través de la conformación de 30 muestras aleatorias con un número de sujetos constante para los grupos de enfermedades conformados. Nuevamente, estas pruebas se hicieron de manera general y sexo. Así pues, en el análisis general se crearon muestras de 295 sujetos para los grupos control, NAFLD y NAFLD-Obesidad; y muestras de 79 sujetos para los grupos de NAFLD-T2DM y NAFLD-Obesidad-T2DM. En el caso de los hombres las muestras fueron configuradas con 64 sujetos para los grupos control, NAFLD y NAFLD-Obesidad, y con 32 sujetos para el grupo de NAFLD-T2DM. Para las mujeres, se seleccionaron muestras de 225 participantes en los grupos control, NAFLD y NAFLD-Obesidad, y muestras de 47 participantes en los grupos de NAFLD-T2DM y NAFLD-Obesidad-T2DM.

Tras la conformación de las muestras se obtuvieron las medias con su respectiva desviación estándar de los momentos estadísticos para cada componente del perfil de lípidos y la diferencia entre grupos fue comprobada utilizando la prueba de Kruskal-Wallis con su respectiva estimación *post-hoc* debido a que los datos no cumplían con los supuestos de normalidad y homocedasticidad. Los resultados de este proceso se resumen en las tablas 7, 8 y 9 para el análisis general, en hombres y mujeres, respectivamente.

En la tabla 7 se observa que existen diferencias significativas entre las medias de los parámetros estadísticos de cada grupo de enfermedades y para cada uno de los componentes del perfil de lípidos en el total de los sujetos. Si centramos nuestra atención en el valor del parámetro alfa, que resume los momentos estadísticos y describe la variabilidad de los datos, tanto en el colesterol total como en el colesterol LDL el grupo control es el que presenta el valor de alfa más elevado en comparación con los otros grupos seguido del grupo de NAFLD-T2DM. Ahora bien, este valor elevado sugiere una distribución leptocúrtica, es decir, una

distribución con una variabilidad estrecha para la concentración de LDL. Para ambos componentes del perfil de lípidos las diferencias en la media del parámetro alfa son significativas en el resto de los grupos, si bien el valor que adoptan difiere de los dos grupos iniciales por la cercanía que tienen respecto al valor promedio, esperado para una distribución gaussiana. Es decir, los sujetos controles y con NAFLD-T2DM tiene una variabilidad restringida en las concentraciones de colesterol total y colesterol LDL mientras que los sujetos con NAFLD, NAFLD-Obesidad y NAFLD-Obesidad-T2DM tienen una mayor variabilidad en las concentraciones de dichos lípidos. La diferencia del valor promedio del parámetro alfa en todos los grupos es estadísticamente significativa.

El colesterol HDL y los triglicéridos presentan un patrón distinto. En el primero de ellos, el valor del parámetro alfa más pequeño corresponde al grupo control. Este valor es el más cercano al de una distribución normal con una variabilidad importante de los datos. El resto de los grupos presenta un parámetro alfa condicionado por el valor de la curtosis que sugiere distribuciones más leptocúrticas. El mayor valor de alfa corresponde al grupo de NAFLD-Obesidad seguido de NAFLD, NAFLD-T2DM y NAFLD-Obesidad-T2DM. Este patrón parece sugerir que la variabilidad de las concentraciones de HDL se mantiene presente en los sujetos control y disminuye en los grupos de enfermedades al agregarse la mayoría de los datos sobre el valor central. Empero, dicha situación afecta importantemente a los sujetos con NAFLD-Obesidad a diferencia de aquellos en los que se presentan simultáneamente tres enfermedades, en cuyo caso la distribución sigue estando alterada pero sus valores se aproximan más a los observados en el grupo control.

En cuanto a los triglicéridos, nuevamente el comportamiento parece ser un poco más aleatorio. El parámetro alfa más cercano a una distribución gaussiana se registra en los sujetos con NAFLD-T2DM mientras que el más alto pertenece a aquellas personas que solo padecen NAFLD, seguidas del grupo con NAFLD-Obesidad-T2DM, NAFLD-Obesidad y el grupo control. Es interesante observar que el grupo con una menor variabilidad es el que solo presenta NAFLD. De acuerdo con la ubicación del control en la comparación de todos los grupos, podríamos inferir que el comportamiento de los triglicéridos no sigue una tendencia completamente variable y mantiene cierta rigidez en el sistema. Sin embargo cuando se agregan enfermedades como NAFLD y obesidad la variabilidad disminuye drásticamente en

**Tabla 7.** Comparación de la media de los momentos estadísticos entre los distintos grupos de enfermedades en el total de la muestra seleccionada.

GENERAL									
Media de los momentos estadísticos y el parámetro alfa ± DE									
	Control (0) n = 30 (295)	N (1) n = 30 (295)	N-O (2) n = 30 (295)	N-D2 (3) n = 30 (79)	N-O-D2 (4) n = 30 (79)	Chi <sup>2</sup>	p	Post hoc p	
<b>CTn</b>	<b>Media</b>	0.2497 ± 0.0004	0.3853 ± 0.0022	0.4727 ± 0.0013	0.4039 ± 0.0025	0.4108 ± 0.0047	140.10	<0.001	2 > 4 > 3 > 1 > 0
	<b>DE</b>	0.1124 ± 0.0005	0.1648 ± 0.0004	0.1747 ± 0.0005	0.1480 ± 0.0019	0.2032 ± 0.0039	143.05	<0.001	4 > 2 > 1 > 3 > 0
	<b>sk</b>	1.4723 ± 0.0123	0.1618 ± 0.0200	0.1547 ± 0.0135	0.7197 ± 0.0524	0.5082 ± 0.0351	136.39	<0.001	0 > 3 > 4 > (1• > 2•)
	<b>k</b>	9.3998 ± 0.1284	3.1576 ± 0.0209	2.6469 ± 0.0209	5.4704 ± 0.2390	3.2068 ± 0.0998	136.34	<0.001	0 > 3 > (4• > 1•) > 2
	<b>α</b>	9.5251 ± 0.1284	3.1906 ± 0.0215	2.6771 ± 0.0211	5.5298 ± 0.2420	3.2845 ± 0.0999	139.38	<0.001	0 > 3 > 4 > 1 > 2
<b>HDLn</b>	<b>Media</b>	0.4638 ± 0.0013	0.4300 ± 0.0014	0.2031 ± 0.0006	0.3472 ± 0.0043	0.4541 ± 0.0050	142.37	<0.001	0 > 4 > 1 > 3 > 2
	<b>DE</b>	0.1589 ± 0.0012	0.1315 ± 0.0012	0.0877 ± 0.0002	0.1868 ± 0.0054	0.2153 ± 0.0034	143.05	<0.001	4 > 3 > 0 > 1 > 2
	<b>sk</b>	0.4984 ± 0.0128	0.8998 ± 0.0440	2.8966 ± 0.0220	0.8132 ± 0.0693	0.6516 ± 0.0348	138.92	<0.001	2 > 1 > 3 > 4 > 0
	<b>k</b>	3.2128 ± 0.0444	5.3122 ± 0.1730	25.2221 ± 0.2483	4.0709 ± 0.1931	3.5650 ± 0.0779	143.05	<0.001	2 > 1 > 3 > 4 > 0
	<b>α</b>	3.2693 ± 0.0440	5.3966 ± 0.1773	25.3915 ± 0.2491	4.1864 ± 0.1976	3.6551 ± 0.0789	143.05	<0.001	2 > 1 > 3 > 4 > 0
<b>LDLn</b>	<b>Media</b>	0.3404 ± 0.0006	0.4344 ± 0.0024	0.4488 ± 0.0011	0.3738 ± 0.0034	0.4097 ± 0.0055	143.05	<0.001	2 > 1 > 4 > 3 > 0
	<b>DE</b>	0.1234 ± 0.0006	0.1658 ± 0.0011	0.1721 ± 0.0006	0.1613 ± 0.0024	0.2065 ± 0.0037	142.01	<0.001	4 > 2 > 1 > 3 > 0
	<b>sk</b>	0.8351 ± 0.0102	0.1721 ± 0.0078	0.1969 ± 0.0106	0.6373 ± 0.0425	0.2714 ± 0.0472	139.55	<0.001	0 > 3 > 4 > 2 > 1
	<b>k</b>	5.4844 ± 0.0841	2.7617 ± 0.0092	2.9684 ± 0.0206	5.0368 ± 0.2038	3.0287 ± 0.0965	135.26	<0.001	0 > 3 > (4• > 2•) > 1
	<b>A</b>	5.5595 ± 0.0838	2.7933 ± 0.0088	2.9996 ± 0.0206	5.0955 ± 0.2041	3.0827 ± 0.0966	137.33	<0.001	0 > 3 > (4• > 2•) > 1
<b>TGn</b>	<b>Media</b>	0.3294 ± 0.0008	0.0670 ± 0.0002	0.2327 ± 0.0005	0.3152 ± 0.0065	0.1709 ± 0.0044	143.05	<0.001	0 > 3 > 2 > 4 > 1
	<b>DE</b>	0.1449 ± 0.0004	0.0775 ± 0.0002	0.1216 ± 0.0003	0.2304 ± 0.0053	0.1413 ± 0.0114	131.84	<0.001	3 > (0• > 4•) > 2 > 1
	<b>sk</b>	0.9766 ± 0.0095	8.1849 ± 0.0666	2.1893 ± 0.0181	0.9771 ± 0.0558	2.9462 ± 0.3644	133.33	<0.001	1 > 4 > 2 > (3• > 0•)
	<b>k</b>	4.6094 ± 0.0310	88.7644 ± 1.0928	11.8821 ± 0.1095	3.6710 ± 0.2091	15.428 ± 2.3780	140.47	<0.001	1 > 4 > 2 > 0 > 3
	<b>α</b>	4.7322 ± 0.0314	89.1485 ± 1.0942	12.0934 ± 0.1107	3.8688 ± 0.2103	15.729 ± 2.4013	140.47	<0.001	1 > 4 > 2 > 0 > 3

N, NAFLD; N-O, NAFLD-Obesidad; N-D2, NAFLD-T2DM; N-O-D2, NAFLD-Obesidad-T2DM

• Ausencia de significancia estadística en la relación de estos grupos ( $p \geq 0.05$ ).

comparación con la conjunción de NAFLD-T2DM, que agrega variabilidad al sistema.

En la tabla 8 se observa la comparación de los momentos estadísticos entre los distintos grupos de enfermedades para los hombres. Las tendencias son ligeramente distintas a las que se aprecian en el análisis general. Debido a la cantidad de muestra que se utilizó para conformar los grupos aleatorios la interpretación de los datos debe hacerse con prudencia. A pesar de ello existen algunas similitudes, por ejemplo, el patrón de diferencias en la concentración de colesterol total entre los grupos de enfermedades es similar al observado para la concentración de colesterol LDL. Esto pone de manifiesto, una vez más, la influencia del colesterol LDL como uno de los componentes del colesterol total.

Para el colesterol total y el colesterol LDL, el parámetro alfa más elevado se registra en los hombres con NAFLD-T2DM y el más bajo en el grupo de NAFLD-Obesidad. Esto último presenta cierta concordancia con el análisis general, sobre todo porque los valores de alejan a ambos lados del que corresponde a una distribución gaussiana. En el colesterol total el grupo control y de NAFLD son los que tienen un valor alfa promedio más cercano al de una distribución normal, patrón compartido con la concentración de colesterol LDL aunque en el caso del primero dicha relación no es estadísticamente significativa.

En lo que atañe al colesterol HDL el menor parámetro alfa (más alejado de una distribución normal) es el propio de los sujetos con NAFLD-Obesidad. Los hombres del grupo control son los que tienen un valor más cercano a 3 mientras que en el resto de los grupos el valor más grande es en quienes padecen NAFLD seguidos del grupo de NAFLD-T2DM. A pesar del orden en magnitud del parámetro alfa entre los grupos, se comparte el patrón de que los grupos control son los que tienen una distribución con variabilidad en el orden de una distribución normal y en el resto de los grupos la variabilidad puede ser más rígida o incluso llegar a ser estocástica.

Los patrones para la concentración de triglicéridos se tornan un poco más claros. En primera instancia se observa un gradiente descendente en el parámetro alfa en relación inversa con la agregación de enfermedades. Los sujetos controles tienen un valor de alfa que sugiere una variabilidad gaussiana pero el grupo con el valor de alfa más alejado de esto no corresponde a los sujetos que agregan más enfermedades sino a aquellos que solo padecen NAFLD. De hecho, los sujetos con NAFLD-T2DM son los que siguen, en magnitud del parámetro, alfa al grupo control.

**Tabla 8.** Comparación de la media de los momentos estadísticos entre los distintos grupos de enfermedades en hombres.

HOMBRES									
Media de los momentos estadísticos y el parámetro alfa ± DE									
	Control (0) n = 30 (64)	N (1) n = 30 (64)	N-O (2) n = 30 (64)	N-D2 (3) n = 30 (32)	Chi <sup>2</sup>	<i>p</i>	Post hoc <i>p</i>		
<b>CTn</b>	<b>Media</b>	0.2157 ± 0.0025	0.3948 ± 0.0085	0.4604 ± 0.0052	0.3527 ± 0.0073	111.57	<0.001	2 > 1 > 3 > 0	
	<b>DE</b>	0.0797 ± 0.0017	0.1576 ± 0.0115	0.1653 ± 0.0019	0.1293 ± 0.0073	102.20	<0.001	2 > 1 > 3 > 0	
	<b>sk</b>	0.5492 ± 0.0665	0.1142 ± 0.2934	-0.2672 ± 0.0489	0.2536 ± 0.2509	86.84	<0.001	0 > (3• > 1•) > 2	
	<b>k</b>	3.2476 ± 0.1185	3.3142 ± 0.6778	2.3324 ± 0.0630	4.4232 ± 0.3583	92.66	<0.001	3 > (1• > 0•) > 2	
	<b>α</b>	3.3150 ± 0.1205	3.3500 ± 0.6922	2.3754 ± 0.0646	4.4534 ± 0.3474	91.07	<0.001	3 > (1• > 0•) > 2	
<b>HDLn</b>	<b>Media</b>	0.3923 ± 0.0028	0.3970 ± 0.0033	0.1636 ± 0.0013	0.2904 ± 0.0105	105.96	<0.001	1 > 0 > 3 > 2	
	<b>DE</b>	0.1331 ± 0.0020	0.1201 ± 0.0019	0.0520 ± 0.0007	0.2026 ± 0.0128	111.57	<0.001	3 > 0 > 1 > 2	
	<b>sk</b>	0.8046 ± 0.0546	1.5152 ± 0.0758	0.5561 ± 0.0343	1.3007 ± 0.2793	95.26	<0.001	1 > 3 > 0 > 2	
	<b>k</b>	3.4599 ± 0.1481	7.2546 ± 0.4386	2.6486 ± 0.0706	5.1945 ± 1.0207	99.35	<0.001	1 > 3 > 0 > 2	
	<b>α</b>	3.5685 ± 0.1543	7.4175 ± 0.4428	2.7252 ± 0.0723	5.4024 ± 1.0468	100.05	<0.001	1 > 3 > 0 > 2	
<b>LDLn</b>	<b>Media</b>	0.3145 ± 0.0030	0.4527 ± 0.0122	0.4293 ± 0.0050	0.3444 ± 0.0082	110.65	<0.001	1 > 2 > 3 > 0	
	<b>DE</b>	0.1037 ± 0.0023	0.1598 ± 0.0053	0.1565 ± 0.0018	0.1429 ± 0.0084	102.04	<0.001	(1• > 2•) > 3 > 0	
	<b>sk</b>	0.8174 ± 0.0574	-0.0622 ± 0.1373	-0.1315 ± 0.0494	0.6747 ± 0.2106	93.68	<0.001	0 > 3 > (1• > 2•)	
	<b>k</b>	3.4987 ± 0.1855	3.1949 ± 0.2568	2.5113 ± 0.0613	4.3151 ± 0.4161	104.64	<0.001	3 > 0 > 1 > 2	
	<b>α</b>	3.6084 ± 0.1865	3.2183 ± 0.2513	2.5415 ± 0.0601	4.3912 ± 0.4257	106.51	<0.001	3 > 0 > 1 > 2	
<b>TGn</b>	<b>Media</b>	0.3319 ± 0.0044	0.0700 ± 0.0062	0.2825 ± 0.0041	0.2786 ± 0.0075	101.93	<0.001	0 > (2• > 3•) > 1	
	<b>DE</b>	0.1446 ± 0.0026	0.0779 ± 0.0363	0.1702 ± 0.0078	0.2040 ± 0.0107	111.08	<0.001	3 > 2 > 0 > 1	
	<b>sk</b>	0.6177 ± 0.0525	4.5374 ± 1.4854	1.9121 ± 0.1440	0.9728 ± 0.1281	110.27	<0.001	1 > 2 > 3 > 0	
	<b>k</b>	2.8355 ± 0.1214	29.7854 ± 12.647	8.2400 ± 0.5465	3.8406 ± 0.3422	111.57	<0.001	1 > 2 > 3 > 0	
	<b>α</b>	2.9348 ± 0.1257	30.1530 ± 12.729	8.4805 ± 0.5619	4.0301 ± 0.3559	111.57	<0.001	1 > 2 > 3 > 0	

N, NAFLD; N-O, NAFLD-Obesidad; N-D2, NAFLD-T2DM.

• Ausencia de significancia estadística en la relación de estos grupos ( $p \geq 0.05$ ).

Finalmente, en la tabla 9 se concentran la media de los momentos estadísticos del perfil de lípidos para los grupos de enfermedades en las mujeres. En este caso, las tendencias que se observan se asemejan más con las tendencias generales. Claramente es un reflejo de la influencia en magnitud que tiene el grupo de mujeres sobre los hallazgos generales, situación totalmente esperada debido a la proporción que representan de la población de estudio. Por otra parte, guardan ciertas similitudes con los hombres sobre todo con los valores *per se* de las distribuciones a pesar de diferir en el orden jerárquico de diferencia entre los grupos de enfermedades. Recordemos que en el caso de las mujeres, la muestra fue suficiente para consolidar el grupo de sujetos que agregan los tres padecimientos de interés.

Como resulta evidente en la tabla 9, el patrón observado en el valor promedio del parámetro alfa para las concentraciones de colesterol total y LDL es básicamente el mismo. Nuevamente el valor de alfa más grande (y alejado de una distribución normal) corresponde al grupo control mientras que el menor (y más cercano a una distribución gaussiana) se reserva para las mujeres que únicamente presentan NAFLD. Sin embargo, en el caso del colesterol total, la diferencia del parámetro alfa entre los grupos de NAFLD y NAFLD-Obesidad pierde significancia estadística. Algo similar sucede con el colesterol LDL, en donde la significancia estadística se pierde entre los grupos de NAFLD, NAFLD-Obesidad y NAFLD-Obesidad-T2DM. A pesar de ellos se mantiene la cercanía del valor alfa entre el grupo control y el grupo de NAFLD-T2DM aunque su diferencia continúa siendo estadísticamente significativa.

En el colesterol HDL el valor más bajo del parámetro alfa (cercano a una distribución normal) corresponde a los sujetos control seguidos de quienes padecen NAFLD-T2DM. En el otro extremo encontramos a las mujeres que padecen NAFLD-Obesidad y solo NAFLD. De manera interesante, la diferencia del valor promedio del parámetro alfa pierde significancia estadística entre los grupos de NAFLD-T2DM y NAFLD-Obesidad-T2DM. Pareciera, hasta este punto, que los grupos de enfermedades en los que se incluye T2DM aproximan la distribución en la concentración de lípidos a la observada en el grupo control.

En lo que respecta a la concentración de triglicéridos, el valor promedio más bajo del parámetro alfa (cercano a la normalidad) se encuentra entre las mujeres con NAFLD-T2DM al contrario de lo que sucede en el grupo de NAFLD-Obesidad, que tiene el parámetro alfa

**Tabla 9.** Comparación de la media de los momentos estadísticos entre los distintos grupos de enfermedades en mujeres.

MUJERES									
Media de los momentos estadísticos y el parámetro alfa ± DE									
	Control (0) n = 30 (225)	N (1) n = 30 (225)	N-O (2) n = 30 (225)	N-D2 (3) n = 30 (47)	N-O-D2 (4) n = 30 (47)	Chi <sup>2</sup>	p	Post hoc p	
<b>CTn</b>	<b>Media</b>	0.2609 ± 0.0011	0.3987 ± 0.0024	0.4766 ± 0.0024	0.4399 ± 0.0054	0.4359 ± 0.0191	136.01	<0.001	2 > (3• > 4•) > 1 > 0
	<b>DE</b>	0.1184 ± 0.0010	0.1608 ± 0.0018	0.1768 ± 0.0014	0.1488 ± 0.0028	0.2111 ± 0.0091	143.05	<0.001	4 > 2 > 1 > 3 > 0
	<b>sk</b>	1.4302 ± 0.0240	0.1090 ± 0.0616	0.2435 ± 0.0446	0.9368 ± 0.0807	0.4298 ± 0.1463	139.08	<0.001	0 > 3 > 4 > 2 > 1
	<b>k</b>	9.1365 ± 0.1694	2.5848 ± 0.1380	2.6232 ± 0.0810	5.7811 ± 0.3389	2.9095 ± 0.2653	127.93	<0.001	0 > 3 > 4 > (2• > 1•)
	<b>α</b>	9.2590 ± 0.1675	2.6190 ± 0.1394	2.6608 ± 0.0831	5.8665 ± 0.3440	2.9830 ± 0.2791	129.04	<0.001	0 > 3 > 4 > (2• > 1•)
<b>HDLn</b>	<b>Media</b>	0.4905 ± 0.0016	0.4584 ± 0.0023	0.2147 ± 0.0010	0.3896 ± 0.0067	0.5028 ± 0.0138	138.44	<0.001	(4• > 0•) > 1 > 3 > 2
	<b>DE</b>	0.1600 ± 0.0011	0.1404 ± 0.0012	0.0930 ± 0.0003	0.1623 ± 0.0066	0.2098 ± 0.0087	138.94	<0.001	4 > 3 > 0 > 1 > 2
	<b>sk</b>	0.3819 ± 0.0334	0.9862 ± 0.0852	2.9217 ± 0.0439	0.6506 ± 0.1382	0.8317 ± 0.1002	134.40	<0.001	2 > 1 > 4 > 3 > 0
	<b>k</b>	3.2086 ± 0.0330	4.7987 ± 0.0708	24.5089 ± 0.4432	3.4791 ± 0.3454	3.4535 ± 0.2566	125.36	<0.001	2 > 1 > (3• > 4•) > 0
	<b>α</b>	3.2488 ± 0.0308	4.9149 ± 0.0664	24.6591 ± 0.4279	3.5744 ± 0.3623	3.5834 ± 0.2592	126.10	<0.001	2 > 1 > (4• > 3•) > 0
<b>LDLn</b>	<b>Media</b>	0.3483 ± 0.0015	0.4446 ± 0.0028	0.4546 ± 0.0028	0.3927 ± 0.0063	0.4263 ± 0.0163	138.38	<0.001	2 > 1 > 4 > 3 > 0
	<b>DE</b>	0.1274 ± 0.0024	0.1653 ± 0.0023	0.1746 ± 0.0021	0.1707 ± 0.0038	0.2021 ± 0.0117	135.74	<0.001	4 > 2 > 3 > 1 > 0
	<b>sk</b>	0.7365 ± 0.1514	0.1851 ± 0.0492	0.2368 ± 0.0545	0.5438 ± 0.0919	0.3512 ± 0.1259	113.96	<0.001	0 > 3 > 4 > 2 > 1
	<b>k</b>	5.3476 ± 0.6947	2.8861 ± 0.1254	2.9425 ± 0.0989	5.1713 ± 0.2677	2.9681 ± 0.1758	111.89	<0.001	0 > 3 > (4• > 2• > 1•)
	<b>α</b>	5.4111 ± 0.7057	2.9161 ± 0.1277	2.9773 ± 0.1015	5.2185 ± 0.2727	3.0282 ± 0.1859	112.05	<0.001	0 > 3 > (4• > 2• > 1•)
<b>TGn</b>	<b>Media</b>	0.3280 ± 0.0009	0.0608 ± 0.0003	0.2188 ± 0.0009	0.3447 ± 0.0085	0.1647 ± 0.0089	141.66	<0.001	3 > 0 > 2 > 4 > 1
	<b>DE</b>	0.1449 ± 0.0010	0.0329 ± 0.0002	0.0982 ± 0.0008	0.2449 ± 0.0089	0.1229 ± 0.0140	140.47	<0.001	3 > 0 > 4 > 2 > 1
	<b>sk</b>	1.0781 ± 0.0159	1.2080 ± 0.0142	1.4709 ± 0.0202	0.8439 ± 0.0604	1.6189 ± 0.3600	117.30	<0.001	(4• > 2•) > 1 > 0 > 3
	<b>k</b>	5.1969 ± 0.0680	5.8387 ± 0.1121	7.3110 ± 0.1536	3.1874 ± 0.1515	6.4406 ± 1.1620	130.19	<0.001	2 > 4 > 1 > 0 > 3
	<b>α</b>	5.3297 ± 0.0659	5.9985 ± 0.1205	7.4902 ± 0.1484	3.3705 ± 0.1561	6.6033 ± 1.2614	128.04	<0.001	2 > 4 > 1 > 0 > 3

N, NAFLD; N-O, NAFLD-Obesidad; N-D2, NAFLD-T2DM; N-O-D2, NAFLD-Obesidad-T2DM

• Ausencia de significancia estadística en la relación de estos grupos ( $p \geq 0.05$ ).



más alto y alejado del valor normal. Las mujeres del grupo control exhiben un parámetro alfa que las sitúa solo por encima de las mujeres con NAFLD-T2DM.

Los comportamientos antes mencionados han sido una constante entre los componentes del perfil de lípidos e incluso entre los grupos de hombres y mujeres (ver anexo 7 y 8). Se vuelve evidente que existe una relación cercana en las distribuciones de los grupos control y de NAFLD-T2DM, aunque ciertamente son estadísticamente diferente en la mayoría de los escenarios, sus valores son muy próximos entre sí. Del otro lado del espectro tenemos a los grupos de NAFLD-Obesidad y solo NAFLD, quienes ostentan los valores promedios de los momentos estadísticos más alejados de los que posee el grupo control. Justo en la mitad y en ocasiones oscilante a ambos lados de este espectro de enfermedades, se encuentra el grupo de sujetos en los que se agrega NAFLD-Obesidad-T2DM, que curiosamente no exhibe las distribuciones con mayor grado de alteración a pesar de ser el sistema que en apariencia pudiera resultar más enfermo.

### **Análisis 2 – Modelos de regresión con interacción.**

El siguiente método propuesto para evaluar el efecto que tienen la agregación de enfermedades en el perfil de lípidos de los individuos versa sobre la construcción de modelos de regresión que integren el fenómeno de interacción. Esta propuesta resulta bastante atractiva ya que es un procedimiento con mayor aceptación en el área metodológica de la epidemiología.

Cabe mencionar que esta es la primera aproximación que se hace al análisis de regresión con interacción para nuestros datos, por lo cual únicamente centramos nuestra atención en indagar el valor y dirección de los coeficientes estimados sin la evaluación detallada de los modelos. El objetivo es tratar se establecer un paralelismo entre ambas propuestas de análisis y así determinar si la relación que existe entre NAFLD, obesidad y diabetes puede proponerse como una variante de sindemia.

La tabla 10 muestra los resultados para los modelos de regresión con interacción que se construyeron considerando a las variables independientes como dicotómicas (presencia/ausencia de la enfermedad) y a la concentración de lípidos como variable continua (mg/dL). Nótese que los coeficientes que expresan interacción no son significativos para un nivel de la significancia del 5%. Solo los coeficientes para NAFLD, sexo y edad, este último con excepción de la concentración de triglicéridos, son estadísticamente significativos. Tal

situación puede atribuirse a una cantidad reducida en el tamaño de la muestra que permita cuantificar una interacción entre tres variables, más que a la ausencia total del efecto entre dichas variables. Por otro lado, el modelo no calculó los coeficientes del grupo de sujetos con NAFLD-T2DM ya que, como se advirtió en el análisis exploratorio, en este grupo no hay sujetos ( $n = 0$ ). Adicionalmente, el coeficiente que evalúa la interacción de las tres enfermedades se omite por colinealidad debido a la naturaleza de las covariables incluidas en el modelo.

Pese a lo anterior hay algunos patrones interesantes que estos modelos evidencian. En el colesterol total el efecto de la presencia de NAFLD y obesidad es superior al que se observa cuando se tiene obesidad pero no NAFLD. Por otro lado, el efecto de NAFLD y T2DM es menor que el que se observa cuando las personas tienen T2DM pero no NAFLD. Esta tendencia tiene ciertas similitudes con el análisis anterior, en donde el grupo con NAFLD-T2DM se acercaban más a los controles y el grupo de NAFLD-Obesidad parecía ser el más afectado.

En el caso del colesterol LDL la predisposición de los datos es similar. El efecto en la concentración de colesterol total es superior ante la presencia de NAFLD y obesidad que solo de obesidad. Contrario a ello, el efecto de NAFLD y T2DM es inferior a solamente T2DM. Para la concentración de HDL ocurre un fenómeno distinto, pues se observa que el efecto combinado de las enfermedades resulta aún menor que el efecto que producen por separado. Esto también posee cierta concordancia con el análisis anterior en donde que, para el colesterol HDL, la agregación de enfermedades podía inferir una alteración en sus concentraciones séricas.

Para la concentración de los triglicéridos el efecto de NAFLD y obesidad es superior a cuando solo se presenta obesidad. Esto también sucede con la presencia de NAFLD y T2DM, su efecto combinado es superior al que sucedería por separado, aunque en menor magnitud que el anterior. Lamentablemente solo fue posible valorar las dobles interacciones, pero eso permitió establecer cierta relación con el análisis de los momentos estadísticos aun cuando los coeficientes que se obtuvieron no fueron estadísticamente significativos.

Debido a que en los modelos anteriores no fue valorable la interacción múltiple entre la presencia de NAFLD, obesidad y T2DM, se procedió a construir modelos con variables

**Tabla 10.** Modelos de regresión con interacción entre esteatosis hepática, obesidad y diabetes tipo 2 considerando las variables independientes como dicotómicas.

<b>HIGADO GRASO # OBESIDAD # DIABETES</b>									
<b>Colesterol total (mg/dL)</b> n = 1233				<b>LDL (mg/dL)</b> n = 1233					
<b>R<sup>2</sup> ajustada = 11.08</b>				<b>R<sup>2</sup> ajustada = 9.13</b>					
	<b>Coef (β)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>		<b>Coef (β)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>		
NAFLD	18.36	(12.81, 23.92)	<0.001	NAFLD	11.55	(7.05, 16.04)	<0.001		
Obesidad	-23.18	(-74.17, 27.80)	0.373	Obesidad	-37.58	(-78.82, 3.67)	0.074		
Sí NAFLD # Sí Obesidad	16.78	(-34.48, 68.04)	0.521	Sí NAFLD # Sí Obesidad	34.44	(-7.02, 75.91)	0.103		
T2DM	1.08	(-15.42, 17.57)	0.898	T2DM	0.57	(-12.78, 13.91)	0.934		
Sí NAFLD # SíT2DM	-3.13	(-21.50, 15.24)	0.738	Sí NAFLD # SíT2DM	-5.84	(-20.70, 9.02)	0.441		
Sí Obesidad # Sí T2DM	5.16	(-7.23, 17.56)	0.414	Sí Obesidad # Sí T2DM	4.86	(-5.16, 14.88)	0.342		
No NAFLD # Sí Obe # Sí T2DM	VACÍO			No NAFLD # Sí Obe # Sí T2DM	VACÍO				
Sí NAFLD # Sí Obe # Sí T2DM	OMITIDO (POR COLINEALIDAD)			Sí NAFLD # Sí Obe # Sí T2DM	OMITIDO (POR COLINEALIDAD)				
Sexo	10.64	(6.10, 15.18)	<0.001	Sexo	6.57	(2.89, 10.24)	0.001		
Edad	0.56	(0.43, 0.70)	<0.001	Edad	0.46	(0.35, 0.57)	<0.001		
<b>HDL (mg/dL)</b> n = 1233				<b>TG (mg/dL)</b> n = 1233					
<b>R<sup>2</sup> ajustada = 12.15</b>				<b>R<sup>2</sup> ajustada = 10.63</b>					
	<b>Coef (β)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>		<b>Coef (β)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>		
NAFLD	-4.89	(-6.46, -3.33)	<0.001	NAFLD	71.4	(56.00, 86.81)	<0.001		
Obesidad	-3.24	(-17.64, 11.16)	0.659	Obesidad	-82.5	(-223.91, 58.90)	0.253		
Sí NAFLD # Sí Obesidad	0.81	(-13.67, 15.28)	0.913	Sí NAFLD # Sí Obesidad	79.37	(-62.80, 221.53)	0.274		
T2DM	-0.03	(-4.69, 4.63)	0.99	T2DM	10.44	(-35.32, 56.20)	0.654		
Sí NAFLD # SíT2DM	-1.33	(-6.52, 3.85)	0.614	Sí NAFLD # SíT2DM	13.45	(-37.50, 64.40)	0.605		
Sí Obesidad # Sí T2DM	0.69	(-2.81, 4.19)	0.698	Sí Obesidad # Sí T2DM	-0.36	(-34.72, 34.01)	0.984		
No NAFLD # Sí Obe # Sí T2DM	VACÍO			No NAFLD # Sí Obe # Sí T2DM	VACÍO				
Sí NAFLD # Sí Obe # Sí T2DM	OMITIDO (POR COLINEALIDAD)			Sí NAFLD # Sí Obe # Sí T2DM	OMITIDO (POR COLINEALIDAD)				
Sexo	6.09	(4.80, 7.37)	<0.001	Sexo	-21.74	(-34.33, -9.15)	0.001		
Edad	0.06	(0.02, 0.10)	0.003	Edad	-0.08	(-0.47, 0.30)	0.664		

NAFLD, enfermedad por hígado graso no alcohólico (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*); T2DM, diabetes mellitus tipo 2 (*Type 2 Diabetes Mellitus*); CT, colesterol total; HDL, colesterol de alta densidad (*High Density Lipoprotein*); LDL, colesterol de baja densidad (*Low Density Lipoprotein*); TG, triglicéridos.

proxy al diagnóstico de cada uno de estos pacientes que tuvieran la característica de ser continuas. En la tabla 11 se recogen los resultados de los modelos que se corrieron con tales variables. La única interacción que fue estadísticamente significativa es la que mide el efecto de FLI e IMC sobre la concentración de colesterol total, el resto no fueron estadísticamente significativas. Simultáneamente, el sexo y la edad fueron estadísticamente significativos para la concentración de colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL pero no así para la concentración sérica de triglicéridos. Finalmente, el efecto del FLI fue significativo para el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos.

Con base en los coeficientes obtenidos en estos modelos de regresión podemos inferir que, la diferencia en el efecto de incrementar el IMC en función del FLI es negativa sobre la concentración de colesterol total y esto es estadísticamente significativo. Este mismo patrón se observa para las interacciones entre HbA1c y FLI y entre HbA1c e IMC. Por su parte, la diferencia en el efecto interactivo de FLI, HbA1c e IMC sobre la concentración de colesterol total es positiva. Para el colesterol HDL los coeficientes de las interacciones adoptan valores extremadamente cercanos al cero, lo que vuelve imposible su interpretación.

Para el colesterol LDL se observa un patrón de comportamiento similar al descrito en el colesterol total. Los coeficientes que determinan la interacción doble entre FLI, IMC y/o HbA1c ponen de manifiesto que la diferencia en el efecto tras el aumento unitario de estas variables tiene una connotación negativa sobre la concentración de colesterol LDL. La interacción triple entre ambas variables demuestra una diferencia en el efecto en una escala sumativa aditiva. En la concentración de triglicéridos, la interacción entre FLI e IMC es subaditiva a expensas de considerar que el comportamiento del IMC por sí solo continúa siendo subaditiva. Por su parte, la interacción entre HbA1c y FLI o IMC demuestra una diferencia de efecto negativa en ambos casos, aunque de mayor magnitud cuando se combina HbA1c con IMC. Finalmente, la interacción de las tres variables demuestra una diferencia de efecto positiva sobre la concentración de colesterol total.

La última categoría de modelos de regresión que se exploró no incluía la interacción estadística en la construcción del modelo, sino que pretendió evaluar el efecto lineal de la concentración de los lípidos séricos con base en la agrupación predefinida de enfermedades. La tabla 12 recaba los resultados de estos modelos. Como se observa la concentración de

**Tabla 11.** Modelos de regresión con interacción entre FLI, IMC y HbA1c considerando las variables independientes como continuas.

<b>HIGADO GRASO # OBESIDAD # DIABETES</b>							
<b>Colesterol total (mg/dL)</b> n = 1233				<b>LDL (mg/dL)</b> n = 1233			
<b>R<sup>2</sup> ajustada = 16.31</b>				<b>R<sup>2</sup> ajustada = 9.48</b>			
	<b>Coef (β)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>		<b>Coef (β)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
FLI (%)	2.6	(0.91, 4.29)	0.003	FLI (%)	1.48	(0.07, 2.88)	0.04
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	2.98	(-2.98, 8.94)	0.327	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	3.15	(-1.81, 8.11)	0.213
FLI#IMC	-0.08	(-0.15, -0.01)	0.022	FLI#IMC	-0.05	(-0.11, 0)	0.073
HbA1c (%)	20.58	(-3.34, 44.50)	0.092	HbA1c (%)	12.6	(-7.31, 32.51)	0.215
FLI#HbA1c	-0.27	(-0.56, 0.02)	0.066	FLI#HbA1c	-0.15	(-0.39, 0.09)	0.233
IMC#HbA1c	-0.84	(-1.89, 0.22)	0.12	IMC#HbA1c	-0.52	(-1.4, 0.36)	0.248
FLI#IMC#HbA1c	0.01	(-0.00, 0.02)	0.059	FLI#IMC#HbA1c	0.01	(0, 0.02)	0.2
Sexo	14.3	(9.77, 18.83)	<0.001	Sexo	7.11	(3.35, 10.88)	<0.001
Edad	0.5	(0.37, 0.64)	<0.001	Edad	0.42	(0.31, 0.54)	<0.001
<b>HDL (mg/dL)</b> n = 1233				<b>TG</b> n = 1233			
<b>R<sup>2</sup> ajustada = 14.02</b>				<b>R<sup>2</sup> ajustada = 28</b>			
	<b>Coef (β)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>		<b>Coef (β)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
FLI (%)	-0.16	(-0.65, 0.33)	0.518	FLI (%)	7.04	(2.70, 11.39)	0.002
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	-1.2	(-2.92, 0.52)	0.17	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	-0.36	(-15.65, 14.92)	0.963
FLI#IMC	0.01	(-0.01, 0.03)	0.538	FLI#IMC	-0.15	(-0.33, 0.02)	0.083
HbA1c (%)	-3.0	(-9.89, 3.89)	0.394	HbA1c (%)	51.7	(-9.69, 113.08)	0.099
FLI#HbA1c	0	(-0.09, 0.08)	0.923	FLI#HbA1c	-0.69	(-1.43, 0.05)	0.069
IMC#HbA1c	0.16	(-0.15, 0.46)	0.309	IMC#HbA1c	-2.21	(-4.92, 0.50)	0.11
FLI#IMC#HbA1c	0	(0, 0)	0.756	FLI#IMC#HbA1c	0.03	(-0.00, 0.06)	0.063
Sexo	5.85	(4.54, 7.15)	<0.001	Sexo	0.43	(-11.19, 12.05)	0.942
Edad	0.06	(0.02, 0.09)	0.006	Edad	-0.13	(-0.48, 0.22)	0.462

FLI, índice de esteatosis hepática expresado en porcentaje (*Fatty Liver Index*); IMC, índice de masa corporal expresado en kg/m<sup>2</sup>; HbA1c hemoglobina glicosilada expresada en porcentaje; CT, colesterol total; HDL, colesterol de alta densidad (*High Density Lipoprotein*); LDL, colesterol de baja densidad (*Low Density Lipoprotein*); TG, triglicéridos.

colesterol total se ve aumentada en distintas magnitudes con base en la agrupación de enfermedades aunque no necesariamente en un orden creciente. Las personas que solo padecen NAFLD tienen el mayor aumento en las cifras colesterol total y pero no así las personas en las que se identifican simultáneamente las tres enfermedades, cuyo valor es intermedio respecto a las cifras que se despliegan en la tabla 12.

En cuanto al colesterol LDL sucede algo similar, los sujetos con NAFLD son lo que tienen el mayor aumento en la cifra de este lípido sérico seguidos de los que padecen NAFLD-Obesidad y NAFLD-Obesidad-T2DM. La cifra más baja corresponde al grupo de NAFLD-T2DM. Si bien, el grupo de solo obesidad exhibe un valor negativo, no olvidemos que solo 2 sujetos conforman esta categoría. Independientemente de esto, en lo que concierne al colesterol LDL se reconoce un patrón que viene sucediendo en los distintos análisis. Los grupos en los que las concentraciones lipídicas presentan un mayor grado de afectación no son los que agregan más enfermedades. La presencia aislada de NAFLD condiciona una alteración en los niveles de LDL que parece atenuarse cuando se presenta en compañía de T2DM y no así cuando la enfermedad concomitante es obesidad, si bien la conjugación NAFLD-Obesidad presenta valores con mayor grado de alteración que la combinación NAFLD-T2DM.

Para el colesterol HDL es una constante que todos los escenarios de agrupación de enfermedades disminuyen su concentración. El grupo de NAFLD-Obesidad-T2DM es el que lo disminuye en mayor grado seguido del grupo de NAFLD-Obesidad, NAFLD-T2DM y NAFLD. Este patrón es discordante con los hallazgos que se habían tenido hasta el momento, en los que el grupo de NAFLD-Obesidad-T2DM había mostrado un papel intermedio en la afectación del perfil lipídico. En lo concerniente a los triglicéridos el grupo de NAFLD-T2DM es el que parece incrementar en mayor medida la concentración sérica de triglicéridos, mientras que el grupo de NAFLD-Obesidad es el que lo hace en menor grado. Esto es completamente inverso a lo que se había encontrado hasta el momento. A pesar de que las tendencias en los triglicéridos parecen un poco erráticas, el grupo de NAFLD-Obesidad había exhibido una alteración más importante en comparación con el grupo de NAFLD-T2DM, que generalmente se ubicaba en el extremo contrario.

**Tabla 12.** Modelos de regresión lineal que consideran la agrupación de enfermedades como una variable independiente categórica.

<b>HIGADO GRASO-OBESIDAD-DIABETES</b>							
<b>Colesterol total (mg/dL)</b> n = 1233				<b>LDL (mg/dL)</b> n = 1233			
<b>R<sup>2</sup> ajustada = 11.08</b>				<b>R<sup>2</sup> ajustada = 9.13</b>			
	<b>Coef (β)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>		<b>Coef (β)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Sindemia (ref. sanos)				Sindemia (ref. sanos)			
NOD2	15.07	(5.86, 24.28)	0.001	NOD2	8	(0.55, 15.45)	0.035
NO	11.96	(6.01, 17.91)	<0.001	NO	8.42	(3.6, 13.23)	0.001
ND2	16.31	(6.92, 25.7)	0.001	ND2	6.27	(-1.33, 13.87)	0.106
N	18.36	(12.81, 23.92)	<0.001	N	11.55	(7.05, 16.04)	<0.001
O	-23.18	(-74.17, 27.80)	0.373	O	-37.58	(-78.82, 3.67)	0.074
D2	1.08	(-15.42, 17.57)	0.898	D2	0.57	(-12.78, 13.91)	0.934
Edad (años)	0.56	(0.43, 0.7)	<0.001	Edad (años)	0.46	(0.35, 0.57)	<0.001
Sexo (ref. hombres)	10.64	(6.10, 15.18)	<0.001	Sexo (ref. hombres)	6.57	(2.89, 10.24)	<0.001
<b>HDL (mg/dL)</b> n = 1233				<b>TG (mg/dL)</b> n = 1233			
<b>R<sup>2</sup> ajustada = 12.15</b>				<b>R<sup>2</sup> ajustada = 10.63</b>			
	<b>Coef (β)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>		<b>Coef (β)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Sindemia (ref. sanos)				Sindemia (ref. sanos)			
NOD2	-8	(-10.60, -5.40)	<0.001	NOD2	91.8	(66.26, 117.33)	<0.001
NO	-7.33	(-9.01, -5.65)	<0.001	NO	68.26	(51.76, 84.77)	<0.001
ND2	-6.26	(-8.91, -3.61)	<0.001	ND2	95.29	(69.25, 121.33)	<0.001
N	-4.89	(-6.46, -3.33)	<0.001	N	71.4	(56.00, 86.81)	<0.001
O	-3.24	(-17.64, 11.16)	0.659	O	-82.5	(-223.91, 58.90)	0.253
D2	-0.03	(-4.69, 4.63)	0.99	D2	10.44	(-35.32, 56.20)	0.654
Edad (años)	0.06	(0.02, 0.10)	0.003	Edad (años)	-0.08	(-0.47, 0.30)	0.664
Sexo (ref. hombres)	6.09	(4.8, 7.37)	<0.001	Sexo (ref. hombres)	-21.74	(-34.33, -9.15)	0.001

N, NAFLD; N-O, NAFLD-Obesidad; N-D2, NAFLD-T2DM; N, NAFLD; O, Obesidad; D2, T2DM. CT, colesterol total; HDL, colesterol de alta densidad (*High Density Lipoprotein*); LDL, colesterol de baja densidad (*Low Density Lipoprotein*); TG, triglicéridos

Conjugar los resultados obtenidos de ambos análisis nos brinda una perspectiva más amplia de lo forma en que se ve afectado el perfil de lípidos cuando se agregan distintas enfermedades y, por ende, tratar de comprender el papel que juegan dichos padecimientos en el proceso salud-enfermedad y en la homeostasis del sistema *per se*. Aunque hay elementos discordantes entre los análisis es posible rescatar elementos que mantienen cierta uniformidad.

### **Discusión.**

En este trabajo se evalúa el efecto que tiene sobre el perfil de lípidos la presencia agregada de NAFLD, obesidad y/o T2DM desde la perspectiva teórica de las sindemias, contrastando dos métodos analíticos que permiten dilucidar el vínculo entre estos padecimientos. Los resultados indican que la presencia conjugada de dichas patologías tiene un efecto diferencial sobre la concentración sérica de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos con base en el número y tipo de patologías que se presenten, lo que puede interpretarse como un esfuerzo del sistema biológico por mantener un estado homeostático, aún en el contexto de enfermedad. Estos hallazgos sustentan la propuesta de considerar como una sindemia a la existencia concomitante de NAFLD, obesidad y/o T2DM.

El vínculo entre NAFLD, obesidad y T2DM es una interrogante que ha buscado ser esclarecida en una gran variedad de trabajos de investigación (Adams et al., 2010; L. Li et al., 2016; Z. Younossi et al., 2018). Solo la frecuencia de la presencia combinada de estos padecimientos pone de manifiesto la complejidad que las une. En este trabajo, del total de la población estudiada, el 24.8% de los sujetos no padecen ninguna de las tres enfermedades de interés, el 35.4% padece solo NAFLD, el 1.7% solo T2DM, el 6.9% padece NAFLD-T2DM, el 24.3% padece NAFLD-Obesidad y el 6.7% presentan las tres enfermedades. Aunque la frecuencia de los grupos de enfermedades que hemos conformado parece variante, la frecuencia de presentación unitaria de cada padecimiento y de algunos de los grupos, principalmente los sujetos que solo padecen NAFLD y NAFLD-Obesidad, es congruente con lo que se ha reportado en comunidad de origen hispánico a nivel mundial (Fleischman et al., 2014; Z. Younossi et al., 2018).

Es importante recalcar que, de los escenarios posibles respecto a la combinación de las tres enfermedades, no se identificaron sujetos que padecieran Obesidad-T2DM y solo dos sujetos presentaban únicamente obesidad. Esto implica prácticamente, que tener obesidad es



igual a tener hígado graso, así como tener T2DM con obesidad es altamente probable de acompañarse de NAFLD. Tales hallazgos pueden explicarse por el trasfondo metabólico que aparentemente existe entre NAFLD, obesidad y/o T2DM, en donde la IR y la redistribución del tejido adiposo juegan un papel crucial (Cohen & Fisher, 2013; DeFronzo et al., 2015), o por la forma en que se midió NAFLD y el resto de las variables, que pueden influir hasta cierto punto en la clasificación de las enfermedades. En cualquier caso la condición de presentación inherente a NAFLD subraya su carácter subclínico y sustenta la búsqueda intencionada y minuciosa de esta patología en determinados escenarios de enfermedad (Mitra et al., 2020).

La conformación de los grupos de enfermedades anteriores permite la caracterización de su perfil lipídico correspondiente. En varios estudios se ha demostrado que la presencia de NAFLD es un factor independiente en el agravamiento de la concentración sérica de lípidos, situación que favorece un perfil aterogénico caracterizado por hipertrigliceridemia, aumento en los niveles de colesterol LDL y disminución de HDL (Bril et al., 2016; Chen et al., 2019; Peng et al., 2017). De la misma forma se ha distinguido el efecto independiente de la obesidad y T2DM, encontrándose perfiles lipídicos proaterogénicos idénticos a los de NAFLD, para ambas patologías (Athiros et al., 2018; Ipsen et al., 2018; Klop et al., 2013). Sin embargo, es poca la atención que se ha brindado al efecto combinado sobre el perfil de lípidos cuando dos o las tres de estas enfermedades suceden simultáneamente.

En nuestro estudio, se propuso utilizar el cálculo del parámetro alfa como una medida de resumen de la variabilidad de los datos que da la pauta para interpretar el perfil de lípidos en los diferentes escenarios de enfermedad. La estratificación adicional por sexo, al interior de cada grupo de patologías, revela las diferencias que existen entre hombres y mujeres al mismo tiempo que expone tendencias compartidas, como se ha reportado en varios estudios (Ingelsson et al., 2009; Kolovou et al., 2009; Murakata et al., 2015). En este sentido, la concentración de colesterol total, LDL y triglicéridos en los controles muestra una distribución que sugiere una variabilidad disminuida (leptocúrtica) y asimétrica (sesgo positivo y mayor que 1), es decir, los datos sugieren que las concentraciones de estos lípidos, en un sistema ausente de las enfermedades estudiadas, se mantienen en un rango muy estrecho de variabilidad ( $CT_{\alpha} = 9.26$ ;  $LDL_{\alpha} = 5.41$ ;  $TG_{\alpha} = 5.32$ ). Esto es congruente, desde una perspectiva biológica, si consideramos que el colesterol LDL y los triglicéridos tienen

un potencial aterogénico importante que ocasiona un decremento en la salud cardiovascular (Cohen & Fisher, 2013).

En el extremo contrario se ubican los sujetos que padecen solo NAFLD y NAFLD-Obesidad, en quienes la distribución de los datos para la concentración de colesterol total y LDL se asemeja a una distribución normal ( $CT_{\alpha}$  - NAFLD = 2.61;  $CT_{\alpha}$  - NAFLD-Obesidad = 2.66;  $LDL_{\alpha}$  - NAFLD = 2.91;  $LDL_{\alpha}$  - NAFLD-Obesidad = 2.97). Estos hallazgos sugieren que cuando el sistema comienza a enfermar y agregar determinadas patologías, la concentración sérica de colesterol total se torna variable a expensas de LDL con una media superior al de los otros grupos de enfermedades. Este comportamiento se invierte en lo que respecta al colesterol HDL, en donde los sujetos control tienen una distribución más cercada a la normal ( $HDL_{\alpha}$  = 3.24) y los sujetos con NAFLD y NAFLD-Obesidad adoptan distribuciones más leptocúrticas con sesgos cercanos a cero ( $HDL_{\alpha}$  = 4.91 y 24.65, respectivamente). Visto de otra forma, los sujetos control mantienen un estado de variabilidad significativa en la concentración de HDL mientras que los sujetos con NAFLD y NAFLD-Obesidad pierden tal variabilidad. Este hallazgo también tiene un trasfondo biológico importante si consideramos que el colesterol HDL es el principal involucrado en el transporte de colesterol con potencial aterogénico desde los tejidos periféricos al hígado (Brouwers et al., 2019).

Por su parte en sujetos con NAFLD-T2DM sucede un fenómeno peculiar. En ellos las distribuciones de todos los componentes del perfil de lípidos analizados se aproximan a la que presentan los controles, a pesar de continuar siendo un sistema que agrega dos patologías ( $CT_{\alpha}$  = 5.86;  $LDL_{\alpha}$  = 3.57;  $HDL_{\alpha}$  = 3.57;  $TG_{\alpha}$  = 3.37). Una explicación para este cambio en el comportamiento de un sistema enfermo puede ser que la presencia conjugada de ambas patologías lleva al sistema a un estado homeostático en el espectro de enfermedad, manteniéndolo dentro de un rango de adaptabilidad que le permite ser funcional. Esta puede ser incluso la razón por la que la agregación de las tres enfermedades no significa el punto más álgido en la enfermedad del sistema. De hecho, los valores de los momentos estadísticos para el grupo de NAFLD-Obesidad-T2DM se mantienen intermedios entre todos los grupos y para todos los componentes del perfil de lípidos.

El vínculo que se guarda entre NAFLD, obesidad y T2DM ha intentado explicarse en múltiples estudios. Se ha propuesto que la asociación entre el riesgo de obesidad y T2DM

puede estar mediada parcialmente por la presencia de NAFLD. Los mecanismos que conectan a la obesidad y T2DM aún son poco claros, se piensa que la producción de adipocinas, la disfunción mitocondrial, que resulta en IR, y el aumento de depósitos ectópicos de grasa pueden ser los mecanismos que las unen (Rodríguez et al., 2021). El último punto es de especial interés ya que explicaría la presencia de NAFLD en tal escenario de enfermedad. Por otro lado, en sujetos con obesidad sin componentes del síndrome metabólico, IR, esteatosis hepática e inflamación, se ha determinado que tienen 11 veces menos riesgo de incidencia de T2DM (Sung et al., 2018). La conjugación de estos hallazgos pone de manifiesto que cuando se presentan simultáneamente obesidad y T2DM, es muy probable que el sistema también se vea afectado por NAFLD. Esto es congruente con nuestros datos y evidenciado por la ausencia de sujetos en el grupo de Obesidad-NAFLD.

La información obtenida por este método analítico sugiere que la agregación de enfermedades no se traduce como una mayor afectación al sistema que disminuye su capacidad de adaptación. En realidad, parece suceder que la combinación de determinados padecimientos lleva al sistema a un estado de homeostasis en el espectro de enfermedad pero que aún lo mantiene adaptable y funcional en cierta manera. Este fenómeno amortiguador se había sugerido para el hígado graso como una posible explicación a su papel en el riesgo cardiovascular en sujetos con obesidad (Lazo et al., 2011). Si bien, en estudios más recientes, se ha determinado que en sujetos con T2DM el hígado graso no es un mediador directo de aterosclerosis carotídea como lo es la acumulación de grasa visceral y la HbA1c (Silaghi et al., 2015). En concordancia con lo anterior y con base en nuestros hallazgos, parece ser que tal fenómeno amortiguador no es inherente a una enfermedad, sino a la combinación de algunas de ellas, en este caso a la presencia agregada de NAFLD-T2DM.

Por su parte algunos de los modelos de regresión que evalúan interacción mostraron paralelismos con el análisis anterior. El efecto de la presencia de NAFLD-Obesidad sobre el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos es superior al que se observa cuando únicamente se presenta NAFLD. El efecto de NAFLD-T2DM sobre la concentración de los mismos componentes del perfil de lípidos es menor que el que sucede en sujetos con solo T2DM. Este comportamiento se invierte para la concentración de HDL, en donde el efecto combinado de las enfermedades es menor que el efecto que se produce por separado. No fue posible evaluar la interacción de las tres enfermedades debido a que el modelo omite este

escenario por presencia de colinealidad. De igual manera, los coeficientes de interacción no resultan estadísticamente significativos; una explicación a esto es el tamaño de muestra reducido con el que se cuenta para algunos grupos de enfermedad lo que dificulta estimar confiablemente el efecto real de la presencia agregada de las patologías en estudio.

En los modelos que consideraron variables *proxy* cuantitativas al diagnóstico de NAFLD, obesidad y T2DM, así como el construido a partir de la categorización previa de grupos de enfermedades, no fue posible establecer una relación clara con los resultados del primer tipo de análisis. Si bien en el modelo que utiliza como variable explicativa las categorías de grupos de enfermedades, los coeficientes resultan significativos la interpretación de estos no se ajusta al fenómeno estudiado. Por otro lado, en el modelo de regresión que utiliza variables *proxy* los coeficientes de interacción no resultan estadísticamente significativos, esta situación puede explicarse también como una consecuencia del tamaño muestral. Ciertamente, los modelos de regresión que incluyen interacción presentan tal inconveniente (Shieh, 2019), razón por la cual este trabajo explora otras alternativas analíticas que den la pauta para fundamentar una relación sindémica entre distintas patologías.

Con base en lo anterior es evidente que la agregación de NAFLD, obesidad y/o T2DM modifica su conducta sobre los componentes del perfil de lípidos a comparación de cuando se presentan aisladamente. En algunos casos esta conducta insurgente produce un efecto deletéreo de mayor magnitud (NAFLD-Obesidad) y en otros lo aminora (NAFLD-T2DM). Este efecto es más evidente en las mujeres, aunque los hombres exhiben tendencias similares. Bajo estos preceptos, nuestros resultados sugieren que el conjunto de enfermedades NAFLD-Obesidad-T2DM, NAFLD-Obesidad y NAFLD-T2DM pueden proponerse como sindemias y contrasindemia. El último término es una conceptualización que hace Singer en el modelo de las sindemias y que define a las enfermedades cuya interacción disminuye la carga de la enfermedad (Singer, 2009), como se observa en el efecto homeostático que tiene la presencia agregada de NAFLD-T2DM sobre los componentes del perfil de lípidos. El carácter de esta propuesta de sindemia/contrasindemia no es definitivo, consideramos que puede verse modificado según el escenario en el que se desarrollen y el efecto que se esté midiendo.

Es importante considerar que este trabajo es el primero en proponer una metodología analítica que surge de los sistemas complejos para evaluar el comportamiento de la

concentración sérica de lípidos en escenarios donde se presentan concomitantemente NAFLD, obesidad y/o T2DM, esto a través de la concepción de la variabilidad de los datos a nivel poblacional. Adicionalmente, es el primer estudio en proponer que las enfermedades agregadas pueden tener un anclaje homeostático. Si bien, en este análisis se han establecido algunos patrones y diferencias en edad, sexo y algunos escenarios de enfermedad que son congruentes con lo reportado en otras investigaciones (Athyros et al., 2018; Bril et al., 2016; Klop et al., 2013), no se desenvuelve por completo en el entorno conceptual que propone Singer. La condición novel de este trabajo precisa mayor investigación al respecto.

### **Conclusión.**

La implementación de estrategias analíticas novedosas, como las que surgen de las Ciencias de la Complejidad, al campo de la Epidemiología puede ser de gran utilidad en el abordaje de las problemáticas en salud que atañen a esta disciplina. Un ejemplo de ellas es la representación de las poblaciones como sistemas complejos y el análisis de su comportamiento con base en las propiedades de su distribución. Estos métodos además pueden adaptarse y llevar a la práctica propuestas teóricas como es el caso de las sindemias.

Desprendido de lo anterior fue posible proponer, por primera vez, a la conjunción de NAFLD, obesidad y/o T2DM como una sindemia/contrasindemia. Esto tras haber determinado que el comportamiento en la concentración sérica de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos se ve afectado diferencialmente por la agregación de ciertas enfermedades. Este podría ser el primer paso en tratar de esclarecer el papel de estas enfermedades en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares que son la primera causa de morbilidad y mortalidad en este grupo de padecimientos.

### **Limitaciones y fortalezas.**

El presente trabajo de investigación tiene la fortaleza de ser un estudio de base poblacional efectuado en la comunidad. La particularidad de esta situación es que nos brinda una visión de las enfermedades de interés contextualizadas como eventos que no precisan atención intrahospitalaria, por ello los resultados de este trabajo pueden ser útiles en la creación de estrategias de prevención secundaria y terciaria. Empero, no puede perderse de vista que se trata de un estudio transversal, lo que dificulta el seguimiento en la evolución de las enfermedades y la cuantificación de sus efectos a largo plazo.

Si bien la muestra es representativa de la población de donde se extrajo, una limitante importante es que, dadas las características de los análisis, la interpretación de los resultados en hombres debe hacerse con cautela debido al número muestral con que se cuenta. Tal situación, en adición con la sobrerrepresentación femenina, dificulta la generalización de los resultados aquí mostrados.

El diagnóstico de NAFLD se hizo con base en un índice que considera datos antropométricos y de laboratorio. Aunque este índice se ha validado ampliamente en muchas poblaciones y su uso ha sido recomendado para el diagnóstico de esteatosis hepática (Eslam et al., 2020) no es el estándar de oro en el diagnóstico de la enfermedad. El diagnóstico de obesidad se hizo con base al IMC, cuya principal limitante es la incapacidad que tienen para valorar la distribución del tejido adiposo, situación de particular interés a la hora de abordar problemáticas sobre el metabolismo de lípidos.

Finalmente, la robustez de este trabajo de investigación radica en ser el primero en proponer a la suma de NAFLD, obesidad y/o T2DM como sindemia/contrasindemia y evaluar dicha propiedad a través de cambios en la concentración sérica de lípidos utilizando estrategias analíticas de las Ciencias de la Complejidad. Esto significó el esfuerzo y la colaboración multidisciplinaria que permitiesen concretar este proyecto. Por esto mismo es necesario que se conduzcan más investigaciones sobre los hallazgos reportados en este trabajo.

## Bibliografía.

- ADA. (2021). Standards of medical care in diabetes 2021. In *Diabetes Care* (Vol. 28, Issue SUPPL. 1). [https://doi.org/10.2337/diacare.28.suppl\\_1.S4](https://doi.org/10.2337/diacare.28.suppl_1.S4)
- Adams, L. A., Harmsen, S., St. Sauver, J. L., Charatcharoenwitthaya, P., Enders, F. B., Therneau, T., & Angulo, P. (2010). Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: A community-based cohort study. *American Journal of Gastroenterology*, *105*(7), 1567–1573. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.18>
- Adams, L. A., Lymp, J. F., St. Sauver, J., Sanderson, S. O., Lindor, K. D., Feldstein, A., & Angulo, P. (2005). The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology*, *129*(1), 113–121. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.04.014>
- Apovian, C. M. (2016). Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *The American Journal of Managed Care*, *22*(7), s176–s185.
- Athyros, V. G., Doumas, M., Imprialos, K. P., Stavropoulos, K., Georgiou, E., Katsimardou, A., & Karagiannis, A. (2018). Diabetes and lipid metabolism. *Hormones*, *17*(1), 61–67. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0014-8>
- Bambha, K., Belt, P., Abraham, M., Wilson, L. A., Pabst, M., Ferrell, L., Unalp-Arida, A., & Bass, N. (2012). Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, *55*(3), 769–780. <https://doi.org/10.1002/hep.24726>
- Bedogni, G., Bellentani, S., Miglioli, L., Masutti, F., Passalacqua, M., Castiglione, A., & Tiribelli, C. (2006). The fatty liver index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology*, *6*, 1–7. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-6-33>
- Bedogni, G., Kahn, H. S., Bellentani, S., & Tiribelli, C. (2010). A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis. *BMC Gastroenterology*, *10*. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-10-98>
- Bedogni, G., Nobili, V., & Tiribelli, C. (2014). Epidemiology of fatty liver: An update. *World Journal of Gastroenterology*, *20*(27), 9050–9054. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i27.9050>
- Bertot, L. C., & Adams, L. A. (2016). The natural course of non-alcoholic fatty liver

- disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(5).  
<https://doi.org/10.3390/ijms17050774>
- Bril, F., Sninsky, J. J., Baca, A. M., Superko, H. R., Sanchez, P. P., Biernacki, Di., Maximos, M., Lomonaco, R., Orsak, B., Suman, A., Weber, M. H., McPhaul, M. J., & Cusi, K. (2016). Hepatic steatosis and insulin resistance, but not steatohepatitis, promote atherogenic dyslipidemia in NAFLD. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(2), 644–652. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3111>
- Brouwers, M. C. G. J., Simons, N., Stehouwer, C. D. A., & Isaacs, A. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for causality. *Diabetologia*, 253–260. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05024-3>
- Brunt, E. M., Wong, V. W. S., Nobili, V., Day, C. P., Sookoian, S., Maher, J. J., Bugianesi, E., Sirlin, C. B., Neuschwander-Tetri, B. A., & Rinella, M. E. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(December), 1–22.  
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.80>
- Budd, J., & Cusi, K. (2020). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: What Does the Primary Care Physician Need to Know? *American Journal of Medicine*, 133(5), 536–543.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.01.007>
- Byrne, C. D., & Targher, G. (2015). NAFLD: A multisystem disease. *Journal of Hepatology*, 62(S1), S47–S64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>
- Canbay, A., Kälisch, J., Neumann, U., Rau, M., Hohenester, S., Baba, H. A., Rust, C., Geier, A., Heider, D., & Sowa, J. P. (2019). Non-invasive assessment of NAFLD as systemic disease—A machine learning perspective. *PLoS ONE*, 14(3), 1–15.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214436>
- Chen, Z., Qin, H., Qiu, S., Chen, G., & Chen, Y. (2019). Correlation of triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with nonalcoholic fatty liver disease among the non-obese Chinese population with normal blood lipid levels: A retrospective cohort research. *Lipids in Health and Disease*, 18(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1104-6>
- Cholesterol, N., & Program, E. (2000). Understanding cholesterol levels. *Postgraduate Medicine*, 108(7), 125–126. <https://doi.org/10.3810/pgm.2005.08.1724>
- Cleeman, J. I. (2001). Executive summary of the third report of the National Cholesterol



- Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *Journal of the American Medical Association*, 285(19), 2486–2497. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
- Cohen, D. E., & Fisher, E. A. (2013). Lipoprotein metabolism, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease. *Seminars in Liver Disease*, 33(4), 380–388. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1358519>
- DeFilippis, A. P., Blaha, M. J., Martin, S. S., Reed, R. M., Jones, S. R., Nasir, K., Blumenthal, R. S., & Budoff, M. J. (2013). Nonalcoholic Fatty Liver Disease and serum lipoproteins: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 227(2), 429–436. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.022>
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Hu, F. B., Kahn, C. R., Raz, I., Shulman, G. I., Simonson, D. C., Testa, M. A., & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(July), 1–23. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>
- Delvin, E., Patey, N., Dubois, J., Henderson, M., & Lévy, É. (2014). Non-Alcoholic Liver Disease - NICE 2016. In *Journal of Medical Biochemistry* (Vol. 34, Issue 1). <https://doi.org/10.2478/jomb-2014-0059>
- Drescher, H. K., Weiskirchen, S., & Weiskirchen, R. (2019). Current Status in Testing for Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Cells*, 8(8), 845. <https://doi.org/10.3390/cells8080845>
- Ekstedt, M., Nasr, P., & Kechagias, S. (2017). Natural History of NAFLD / NASH. *Current Hepatology Reports*, 16(4), 391–397.
- Engin, A. (2017). Human protein kinases and obesity. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 960). [https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_5)
- Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., Zelber-Sagi, S., Wai-Sun Wong, V., Dufour, J. F., Schattenberg, J. M., Kawaguchi, T., Arrese, M., Valenti, L., Shiha, G., Tiribelli, C., Yki-Järvinen, H., Fan, J. G., Grønbaek, H., Yilmaz, Y., ... George, J. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*, 73(1), 202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
- Ezzati Majid, Lopez Alan D., Rodgers Anthony, M. C. J. L. (2004). Comparative

Quantification of Health Risks Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. *Who*, 1200.

- Finucane, M. M., Stevens, G. A., Cowan, M. J., Danaei, G., Lin, J. K., Paciorek, C. J., Singh, G. M., Gutierrez, H. R., Lu, Y., Bahalim, A. N., Farzadfar, F., Riley, L. M., & Ezzati, M. (2011). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. *The Lancet*, *377*(9765), 557–567. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62037-5)
- Flegal, K. M., Kit, B. K., & Orpana, H. (2020). *Association of All-Cause Mortality*. *309*(1), 71–82.
- Fleischman, M. W., Budoff, M., Zeb, I., Li, D., & Foster, T. (2014). NAFLD prevalence differs among hispanic subgroups: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *World Journal of Gastroenterology*, *20*(17), 4987–4993. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i17.4987>
- Fossion, R., Rivera, A. L., & Estanol, B. (2018). A physicist’s view of homeostasis: How time series of continuous monitoring reflect the function of physiological variables in regulatory mechanisms. *Physiological Measurement*, *39*(8). <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aad8db>
- Gao, S., Ramen, K., Yu, S., & Luo, J. (2020). *Higher non-HDL-cholesterol to HDL-cholesterol ratio is linked to increase in non-alcoholic fatty liver disease : secondary analysis based on a longitudinal study*. *13*(10), 2569–2575.
- Gerberding, J. L. (2005). The New Research Imperative. *Complexity*, *294*(11), 2005–2008.
- González-Muniesa, P., Martínez-González, M. A., Hu, F. B., Després, J. P., Matsuzawa, Y., Loos, R. J. F., Moreno, L. A., Bray, G. A., & Martinez, J. A. (2017). Obesity. *Nature Reviews Disease Primers*, *3*. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.34>
- Gregg, E. W., Sattar, N., & Ali, M. K. (2016). The changing face of diabetes complications. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, *4*(6), 537–547. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30010-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30010-9)
- Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Bairey Merz, C. N., Brewer, H. B., Clark, L. T., Hunnigake, D. B., Pasternak, R. C., Smith, S. C., & Stone, N. J. (2004). Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program

- Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 110(2), 227–239.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000133317.49796.0E>
- Hart, L., & Horton, R. (2017). Syndemics: committing to a healthier future. *The Lancet*, 389(10072), 888–889. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30599-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30599-8)
- Haslam, D. W., & James, W. P. T. (2005). Obesity. *Lancet*, 366(9492), 1197–1209.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67483-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67483-1)
- Ingelsson, E., Massaro, J. M., Sutherland, P., Jacques, P. F., Levy, D., Dagostino, R. B., Vasan, R. S., & Robins, S. J. (2009). Contemporary trends in dyslipidemia in the Framingham heart study. *Archives of Internal Medicine*, 169(3), 279–286.  
<https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.561>
- Ipsen, D. H., Lykkesfeldt, J., & Tveden-Nyborg, P. (2018). Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 75(18), 3313–3327. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2860-6>
- Janssen, A., Grobbee, D. E., & Dendale, P. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease, a new and growing risk indicator for cardiovascular disease. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2047487319891783. <https://doi.org/10.1177/2047487319891783>
- Khan, M. A. B., Hashim, M. J., King, J. K., Govender, R. D., Mustafa, H., & Kaabi, J. Al. (2020). Epidemiology of Type 2 diabetes - Global burden of disease and forecasted trends. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 10(1), 107–111.  
<https://doi.org/10.2991/JEGH.K.191028.001>
- Kitahara, C. M., Flint, A. J., Berrington de Gonzalez, A., Bernstein, L., Brotzman, M., MacInnis, R. J., Moore, S. C., Robien, K., Rosenberg, P. S., Singh, P. N., Weiderpass, E., Adami, H. O., Anton-Culver, H., Ballard-Barbash, R., Buring, J. E., Freedman, D. M., Fraser, G. E., Beane Freeman, L. E., Gapstur, S. M., ... Hartge, P. (2014). Association between Class III Obesity (BMI of 40-59 kg/m<sup>2</sup>) and Mortality: A Pooled Analysis of 20 Prospective Studies. *PLoS Medicine*, 11(7), 1–14.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001673>
- Klop, B., Elte, J. W. F., & Cabezas, M. C. (2013). Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. *Nutrients*, 5(4), 1218–1240. <https://doi.org/10.3390/nu5041218>
- Kobashi-Margain, R. A., Gutierrez-Grobe, Y., Ponciano-Rodriguez, G., Uribe, M., & Mendez-Sanchez, N. (2010). Prevalence of type 2 diabetes mellitus and chronic liver

- disease: A retrospective study of the association of two increasingly common diseases in Mexico. *Annals of Hepatology*, 9(3), 282–288. [https://doi.org/10.1016/s1665-2681\(19\)31638-2](https://doi.org/10.1016/s1665-2681(19)31638-2)
- Kolovou, G. D., Anagnostopoulou, K. K., Damaskos, D. S., Bilianou, H. I., Mihas, C., Milionis, H. J., Kostakou, P. M., & Cokkinos, D. V. (2009). Gender differences in the lipid profile of dyslipidemic subjects. *European Journal of Internal Medicine*, 20(2), 145–151. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2008.06.011>
- Kotronen, A., Peltonen, M., Hakkarainen, A., Sevastianova, K., Bergholm, R., Johansson, L. M., Lundbom, N., Rissanen, A., Ridderstråle, M., Groop, L., Orho-Melander, M., & Yki-Järvinen, H. (2009). Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fat Using Metabolic and Genetic Factors. *Gastroenterology*, 137(3), 865–872. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.005>
- Kunkel, D., Pickering, R. M., & Ashburn, A. M. (2011). Comparison of retrospective interviews and prospective diaries to facilitate fall reports among people with stroke. *Age and Ageing*, 40(2), 277–280. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq177>
- Lazo, M., Hernaez, R., Bonekamp, S., Kamel, I. R., Brancati, F. L., Guallar, E., & Clark, J. M. (2011). Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: Prospective cohort study. *BMJ (Online)*, 343(7836), 1245. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6891>
- Lebovitz, H. E. (2001). Insulin resistance definition and facts. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 109, 135–148. [http://www.medicinenet.com/insulin\\_resistance/article.htm](http://www.medicinenet.com/insulin_resistance/article.htm)
- Lee, J. H., Kim, D., Kim, H. J., Lee, C. H., Yang, J. I., Kim, W., Kim, Y. J., Yoon, J. H., Cho, S. H., Sung, M. W., & Lee, H. S. (2010). Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*, 42(7), 503–508. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.08.002>
- LeFevre, M. L. (2014). Behavioral counseling to promote a healthful diet and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 161(8), 587–593. <https://doi.org/10.7326/M14-1796>
- Li, L., Liu, D. W., Yan, H. Y., Wang, Z. Y., Zhao, S. H., & Wang, B. (2016). Obesity is an

- independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obesity Reviews*, *17*(6), 510–519.  
<https://doi.org/10.1111/obr.12407>
- Li, Q., Dhyani, M., Grajo, J. R., Sirlin, C., & Samir, A. E. (2018). Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Hepatology*, *10*(8), 530–542.  
<https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i8.530>
- Lin, X., Xu, Y., Pan, X., Xu, J., Ding, Y., Sun, X., Song, X., Ren, Y., & Shan, P. F. (2020). Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Scientific Reports*, *10*(1), 1–11.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-71908-9>
- Marrelli, M., Loizzo, M. R., Nicoletti, M., Menichini, F., & Conforti, F. (2014). Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, *94*(11), 76–79. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2011005000131>
- Mendenhall, E. (2017). Syndemics: a new path for global health research. *The Lancet*, *389*(10072), 889–891. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30602-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30602-5)
- Mendenhall, E., Kohrt, B. A., Norris, S. A., Ndeti, D., & Prabhakaran, D. (2017). Non-communicable disease syndemics: poverty, depression, and diabetes among low-income populations. *The Lancet*, *389*(10072), 951–963.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30402-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30402-6)
- Mitra, S., De, A., & Chowdhury, A. (2020). Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, *5*, 1–17.  
<https://doi.org/10.21037/TGH.2019.09.08>
- Mooradian, A. D. (2009). Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nature Clinical Practice Endocrinology*, *5*(3), 150–159. <https://doi.org/doi:10.1038/ncpendmet1066>
- Morales, I. O., Landa, E., Angeles, C. C., Toledo, J. C., Rivera, A. L., Temis, J. M., & Frank, A. (2015). Behavior of early warnings near the critical temperature in the two-dimensional Ising model. *PLoS ONE*, *10*(6).  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130751>
- Morrison, A. E., Zaccardi, F., Khunti, K., & Davies, M. J. (2019). Causality between non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: A

- meta-analysis with bias analysis. *Liver International*, 39(3), 557–567.  
<https://doi.org/10.1111/liv.13994>
- MURAKATA, Y., FUJIMAKI, T., & YAMADA, Y. (2015). Age-related changes in clinical parameters and their associations with common complex diseases. *Biomedical Reports*, 3(6), 767–777. <https://doi.org/10.3892/br.2015.505>
- Nazare, J. A., Smith, J. D., Borel, A. L., Haffner, S. M., Balkau, B., Ross, R., Massien, C., Alméras, N., & Després, J. P. (2012). Ethnic influences on the relations between abdominal subcutaneous and visceral adiposity, liver fat, and cardiometabolic risk profile: The international study of prediction of intra-abdominal adiposity and its relationship with cardiometabolic risk/intra-. *American Journal of Clinical Nutrition*, 96(4), 714–726. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.035758>
- Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., Mullany, E. C., Biryukov, S., Abbafati, C., Abera, S. F., Abraham, J. P., Abu-Rmeileh, N. M. E., Achoki, T., Albuhairan, F. S., Alemu, Z. A., Alfonso, R., Ali, M. K., Ali, R., Guzman, N. A., ... Gakidou, E. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 384(9945), 766–781.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
- Oikonomou, E. K., & Antoniades, C. (2019). The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nature Reviews Cardiology*, 16(2), 83–99.  
<https://doi.org/10.1038/s41569-018-0097-6>
- Peng, K., Mo, Z., & Tian, G. (2017). Serum Lipid Abnormalities and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Adult Males. *American Journal of the Medical Sciences*, 353(3), 236–241. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.01.002>
- Poynard, T., Ratziu, V., Naveau, S., Thabut, D., Charlotte, F., Messous, D., Capron, D., Abella, A., Massard, J., Ngo, Y., Munteanu, M., Mercadier, A., Manns, M., & Albrecht, J. (2005). The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comparative Hepatology*, 4, 1–14. <https://doi.org/10.1186/1476-5926-4-10>
- Rivera, A. L., Estañol, B., Sentíes-Madrid, H., Fossion, R., Toledo-Roy, J. C., Mendoza-Temis, J., Morales, I. O., Landa, E., Robles-Cabrera, A., Moreno, R., & Frank, A.

- (2016). Heart Rate and Systolic Blood Pressure Variability in the Time Domain in Patients with Recent and Long-Standing Diabetes Mellitus. *PLoS ONE*, *11*(2), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148378>
- Rodriguez, L. A., Kanaya, A. M., Shiboski, S. C., Fernandez, A., Herrington, D., Ding, J., & Bradshaw, P. T. (2021). Does NAFLD mediate the relationship between obesity and type 2 diabetes risk? evidence from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Annals of Epidemiology*, *63*, 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2021.07.005>
- Shieh, G. (2019). Effect size, statistical power, and sample size for assessing interactions between categorical and continuous variables. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, *72*(1), 136–154. <https://doi.org/10.1111/bmsp.12147>
- Silaghi, C. A., Silaghi, H., Crăciun, A. E., Fărcaș, A., Colosi, H. A., Cosma, D. T., Pais, R., Hâncu, N., & Georgescu, C. E. (2015). Age, abdominal obesity, and glycated hemoglobin are associated with carotid atherosclerosis in type 2 diabetes patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medical Ultrasonography*, *17*(3), 300–307. <https://doi.org/10.11152/mu.2013.2066.173.cas>
- Singer, M. (2009). *Introduction to Syndemics: A Critical Systems Approach to Public and Community Health* (1st editio). CA: Jossey-Bass.
- Singer, M., Bulled, N., Ostrach, B., & Mendenhall, E. (2017). Syndemics and the biosocial conception of health. *The Lancet*, *389*(10072), 941–950. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30003-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30003-X)
- Speliotes, E. K., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Vasan, R. S., Meigs, J. B., Sahani, D. V., Hirschhorn, J. N., O'Donnell, C. J., & Fox, C. S. (2010). Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: The Framingham heart study. *Hepatology*, *51*(6), 1979–1987. <https://doi.org/10.1002/hep.23593>
- Sun, D. Q., Liu, W. Y., Wu, S. J., Zhu, G. Q., Braddock, M., Zhang, D. C., Shi, K. Q., Song, D., & Zheng, M. H. (2016). Increased levels of low-density lipoprotein cholesterol within the normal range as a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease. *Oncotarget*, *7*(5), 5728–5737. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6799>
- Sung, K. C., Lee, M. Y., Kim, Y. H., Huh, J. H., Kim, J. Y., Wild, S. H., & Byrne, C. D. (2018). Obesity and incidence of diabetes: Effect of absence of metabolic syndrome, insulin resistance, inflammation and fatty liver. *Atherosclerosis*, *275*, 50–57.

- <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.042>
- Sung, K. C., Wild, S. H., & Byrne, C. D. (2013). Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(9), 3637–3643. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1519>
- The Lancet. (2017). Syndemics: health in context. *The Lancet*, 389(10072), 881. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30640-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30640-2)
- Toledo-Roy, J. C., Rivera, A. L., & Frank, A. (2019). Symmetry, criticality and complex systems. *AIP Conference Proceedings*, 2150(September). <https://doi.org/10.1063/1.5124586>
- Tsai, A. C., & Burns, B. F. O. (2015). Syndemics of psychosocial problems and HIV risk: A systematic review of empirical tests of the disease interaction concept. *Social Science and Medicine*, 139, 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2015.06.024>
- Tsai, A. C., Mendenhall, E., Trostle, J. A., & Kawachi, I. (2017). Co-occurring epidemics, syndemics, and population health. *The Lancet*, 389(10072), 978–982. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30403-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30403-8)
- Vekic, J., Zeljkovic, A., Stefanovic, A., Jelic-Ivanovic, Z., & Spasojevic-Kalimanovska, V. (2019). Obesity and dyslipidemia. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 92, 71–81. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.005>
- Villalpando, S., de la Cruz, V., Rojas, R., Shamah-Levy, T., Ávila, M. A., Gaona, B., Rebollar, R., & Hernández, L. (2010). Prevalencia y distribución de la diabetes mellitus tipo 2 en población adulta mexicana. Una encuesta probabilística. *Salud Publica de Mexico*, 52(SUPPL.1), 19–26. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342010000700005>
- Wang, K., Shan, S., Zheng, H., Zhao, X., Chen, C., & Liu, C. (2018). Non-HDL-cholesterol to HDL-cholesterol ratio is a better predictor of new-onset non-alcoholic fatty liver disease than non-HDL-cholesterol: A cohort study. *Lipids in Health and Disease*, 17(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0848-8>
- Wang, X., Magkos, F., & Mittendorfer, B. (2011). Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: It's not just about sex hormones. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(4), 885–893. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2061>
- Watt, M. J., Miotto, P. M., De Nardo, W., & Montgomery, M. K. (2019). The Liver as an



- Endocrine Organ - Linking NAFLD and Insulin Resistance. *Endocrine Reviews*, 40(5), 1367–1393. <https://doi.org/10.1210/er.2019-00034>
- Willen, S. S., Knipper, M., Abadía-Barrero, C. E., & Davidovitch, N. (2017). Syndemic vulnerability and the right to health. *The Lancet*, 389(10072), 964–977. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30261-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30261-1)
- Wyatt, S. B., Winters, K. P., & Dubbert, P. M. (2006). Overweight and obesity: Prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *American Journal of the Medical Sciences*, 331(4), 166–174. <https://doi.org/10.1097/00000441-200604000-00002>
- Yip, T. C. F., Ma, A. J., Wong, V. W. S., Tse, Y. K., Chan, H. L. Y., Yuen, P. C., & Wong, G. L. H. (2017). Laboratory parameter-based machine learning model for excluding non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the general population. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 46(4), 447–456. <https://doi.org/10.1111/apt.14172>
- Younossi, Z., Anstee, Q. M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., George, J., & Bugianesi, E. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 15(1), 11–20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
- Younossi, Z. M. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *Journal of Hepatology*, 70(3), 531–544. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>
- Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64(1), 73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
- Zhang, J. Z., Cai, J. J., Yu, Y., She, Z. G., & Li, H. (2019). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Update on the Diagnosis. *Gene Expression*, 19(3), 187–198. <https://doi.org/10.3727/105221619X15553433838609>
- Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>

## Anexos.

### Anexo 1.

Índices para el diagnóstico de esteatosis hepática simple y variables antropométricas y de laboratorio que consideran.

NAFLD SCORES	Esteatosis						
	NRS	Steato Test	FLI	NLFS	LAP	HSI	CHeK SCORE
Edad							
Sexo							
IMC							
WC							
Hipertensión							
Cuenta leucocitaria							
TBIL							
ALT							
AST							
AST:ALT							
GGT							
TG							
Colesterol							
HDL							
apo A1							
T2DM							
DM							
HbA1c							
FS-insulina							
IFG							
Síndrome metabólico							
$\alpha$ 2-MG							
Haptoglobina							
Adiponectina							
M30							
Contenido hepático de grasa				Imagen			

IMC, índice de masa corporal; WC, circunferencia cintura (*waist circumference*); TBIL, bilirrubina total; ALT, alanino aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; GGT,  $\gamma$ -glutamil transpeptidasa; TG, triglicéridos; HDL, lipoproteína de alta densidad (*high density lipoprotein*); apo A1, apoproteína A1; T2DM, diabetes mellitus tipo 2; DM, diabetes mellitus (tipo 1 y tipo 2); HbA1c, hemoglobina glucosilada; FS-insulina, insulina sérica en ayuno; IFG, glucosa en ayunas alterada (*impaired fasting glucose*);  $\alpha$ 2-MG,  $\alpha$ -2 macroglobulina; M30, proteína M30 (antígeno de la citoqueratina sérica 18).

## Anexo 2.

Índices para el diagnóstico de fibrosis hepática y variables antropométricas y de laboratorio que consideran.

NAFLD SCORES	Fibrosis									
	NFS	FLIP	FIB-4	APRI	BARD Score	ELF	Hepascore	FibroTest-FibroSURE/ActiTest	FibroMeter NAFLD index (FibroMeter <sup>VCTE</sup> )	AST:ALT ratio
Edad										
Sexo										
IMC										
Peso										
TBIL										
ALT				****						
AST				****						
AST:ALT										
GGT										
apo A1										
DM										
Glucosa										
IFG										
Plaquetas										
Albúmina										
Índice de protrombina										
α2-MG										
Haptoglobina										
Ferritina										
PIIINP										
HA										
TIMP1										
Esteatosis histológica										
Actividad de la enfermedad										
Fibrosis score										
VCTE										

PIIINP, Péptido amino-terminal de procolágeno III (*procollagen III amino terminal peptide*); HA, ácido hialurónico (*hyaluronic acid*); TIMP1, inhibidor tisular de la metaloproteína 1 (*tissue inhibitor of metalloproteinase 1*); VCTE, rigidez hepática determinada por elastografía transitoria controlada por vibración (*liver stiffness determined by vibration controlled transient elastography*).

### Anexo 3.

Índices para el diagnóstico de esteatohepatitis no alcohólica y variables antropométricas y de laboratorio que consideran.

NAFLD SCORES	NASH							
	The NASH test	NAFIC Score	HAIR Score	NPI	NASH CRN Models	Nice model	NASH Diagnostic Panel	OxNASH
Edad								
Sexo								
Etnia								
IMC								
Talla								
Peso								
WC								
W/H ratio								
Hipertensión								
TBIL								
ALT								
AST								
AST:ALT								
GGT								
TG								
Colesterol								
apo A1								
T2DM								
FS-insulina								
IR Index				HOMA				
Síndrome metabólico								
$\alpha$ 2-MG								
Haptoglobina								
Ferritina								
Colágena 7S tipo IV								
CK18								
M30								
M65								
13-HODE:LA ratio								
Acantosis nigricans								

W/H ratio, índice cintura-cadera; IR index, índice de resistencia a la insulina; CK18, citoqueratina 18; M65, Fragmento sérico de citoqueratina 18 (marcador de necrosis); 13-HODE:LA ratio, *ratio of 13-hydroxy octadecadienoic acid to linoleic acid*.

#### Anexo 4.

Puntos de corte evaluados para el valor de FLI óptimo que permita la identificación de esteatosis hepática.

País y objetivo	Puntos de corte	Sensibilidad	Especificidad
<b>Italia</b> - Poblacional Desarrollo del FLI	• FLI <30 para descartar esteatosis hepática.	87 %	64%
	• FLI ≥ 60 para diagnóstico de la esteatosis hepática	61%	86 %
<b>Brasil</b> - Hospitalario FLI en pacientes con obesidad mórbida	• Se considero FLI > 96 para diagnóstico de NAFLD.	81 a 85%	63%
<b>Taiwán</b> - Poblacional FLI para cribado vs. USG abdominal.	• FLI < 20 – Hombres para descartar NAFLD.	80.3%	76.1%
	• FLI < 10 – Mujeres para descartar NAFLD.	66.9%	65.5%
<b>Reino Unido</b> - Hospitalario FLI vs. H-MRS	• FLI <10 para descartar NAFLD	95%	No reportado
	• FLI >60 para establecer diagnóstico de NAFLD.	91%	
<b>China</b> - Comunitario y Hospitalario Evaluar puntos de corte FLI	• FLI > 20 como predictor de NAFLD en población general	84,2%	65,3%
	• FLI > 10 en población magra	82.4%	57.9%
	• FLI > 45 en población con sobrepeso y obesidad	58.4%	73.6%
<b>EUA</b> - Comunitario FLI en población multiétnica	• FLI < 10 descarto diagnóstico de esteatosis hepática	86%	No reportado
	• FLI ≥ de 30 para establecer el diagnóstico de NAFLD	63%	88%
<b>Irán</b> - Hospitalario Desempeño del FLI	• FLI con punto de corte en 46.9 para hombres	82.42%	76.87%
	• FLI con punto de corte en 53.8 para mujeres	82.33%	76.55%

*FLI: índice de hígado graso; NAFLD, enfermedad por hígado graso no alcohólico.*

## Anexo 5.

Modelos de regresión con interacción entre esteatosis hepática, obesidad y diabetes mellitus tipo 2 considerando las variables independientes como dicotómicas y ajustando solo por sexo.

HIGADO GRASO # OBESIDAD # DIABETES									
Colesterol total (mg/dL) n = 1233					LDL (mg/dL) n = 1233				
R <sup>2</sup> ajustada = 6.48					R <sup>2</sup> ajustada = 4.26				
	Coef (β)	IC 95%	p		Coef (β)	IC 95%	p		
NAFLD	23.19	(17.62, 28.76)	<0.001	NAFLD	15.52	(11.02, 20.03)	<0.001		
Obesidad	-24.98	(-77.26, 27.31)	0.349	Obesidad	-39.05	(-81.39, 3.28)	0.071		
Sí NAFLD # Sí Obesidad	18.44	(-34.12, 71.01)	0.491	Sí NAFLD # Sí Obesidad	35.81	(-6.75, 78.38)	0.099		
T2DM	12.8	(-3.86, 29.46)	0.132	T2DM	10.22	(-3.28, 23.71)	0.138		
Sí NAFLD # Sí T2DM	-6.84	(-25.65, 11.98)	0.476	Sí NAFLD # Sí T2DM	-8.89	(-24.13, 6.34)	0.252		
Sí Obesidad # Sí T2DM	1.55	(-11.12, 14.22)	0.81	Sí Obesidad # Sí T2DM	1.88	(-8.38, 12.15)	0.719		
No NAFLD # Sí Obe # Sí T2DM	VACÍO			No NAFLD # Sí Obe # Sí T2DM	VACÍO				
Sí NAFLD # Sí Obe # Sí T2DM	OMITIDO (POR COLINEALIDAD)			Sí NAFLD # Sí Obe # Sí T2DM	OMITIDO (POR COLINEALIDAD)				
Sexo	8.58	(3.95, 13.20)	<0.001	Sexo	4.87	(1.12, 8.61)	0.011		
HDL (mg/dL) n = 1233					TG (mg/dL) n = 1233				
R <sup>2</sup> ajustada = 11.59					R <sup>2</sup> ajustada = 10.69				
	Coef (β)	IC 95%	p		Coef (β)	IC 95%	p		
NAFLD	-4.39	(-5.93, -2.85)	<0.001	NAFLD	70.68	(55.63, 85.72)	<0.001		
Obesidad	-3.43	(-17.87, 11.02)	0.642	Obesidad	-82.23	(-223.59, 59.12)	0.254		
Sí NAFLD # Sí Obesidad	0.98	(-13.54, 15.50)	0.894	Sí NAFLD # Sí Obesidad	79.12	(-62.99, 221.23)	0.275		
T2DM	1.2	(-3.40, 5.80)	0.609	T2DM	8.68	(-36.37, 53.72)	0.706		
Sí NAFLD # Sí T2DM	-1.72	(-6.92, 3.47)	0.515	Sí NAFLD # Sí T2DM	14	(-36.87, 64.87)	0.589		
Sí Obesidad # Sí T2DM	0.31	(-3.19, 3.81)	0.861	Sí Obesidad # Sí T2DM	0.19	(-34.08, 34.45)	0.991		
No NAFLD # Sí Obe # Sí T2DM	VACÍO			No NAFLD # Sí Obe # Sí T2DM	VACÍO				
Sí NAFLD # Sí Obe # Sí T2DM	OMITIDO (POR COLINEALIDAD)			Sí NAFLD # Sí Obe # Sí T2DM	OMITIDO (POR COLINEALIDAD)				
Sexo	5.87	(4.59, 7.15)	<0.001	Sexo	-21.43	(-33.94, -8.92)	0.001		

NAFLD, enfermedad por hígado graso no alcohólico (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*); T2DM, diabetes mellitus tipo 2 (*Type 2 Diabetes Mellitus*); CT, colesterol total; HDL, colesterol de alta densidad (*High Density Lipoprotein*); LDL, colesterol de baja densidad (*Low Density Lipoprotein*); TG, triglicéridos.

**Anexo 5 (continuación).**

Modelos de regresión con interacción entre FLI, IMC y HbA1c considerando las variables independientes como continuas y ajustando solo por sexo.

<b>HIGADO GRASO # OBESIDAD # DIABETES</b>							
<b>Colesterol total (mg/dL)</b> n = 1233				<b>LDL (mg/dL)</b> n = 1233			
<b>R<sup>2</sup> ajustada = 12.7</b>				<b>R<sup>2</sup> ajustada = 5.52</b>			
	<b>Coef (β)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>		<b>Coef (β)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
FLI (%)	2.52	(0.80, 4.25)	0.004	FLI (%)	1.41	(-0.03, 2.85)	0.054
IMC (Kg/m2)	0.91	(-5.14, 6.97)	0.767	IMC (Kg/m2)	1.42	(-3.63, 6.46)	0.581
FLI#IMC	-0.06	(-0.13, 0.01)	0.072	FLI#IMC	-0.04	(-0.10, 0.02)	0.192
HbA1c (%)	13.23	(-11.12, 37.58)	0.287	HbA1c (%)	6.43	(-13.84, 26.71)	0.534
FLI#HbA1c	-0.21	(-0.51, 0.08)	0.154	FLI#HbA1c	-0.1	(-0.34, 0.15)	0.428
IMC#HbA1c	-0.37	(-1.44, 0.70)	0.493	IMC#HbA1c	-0.13	(-1.02, 0.76)	0.776
FLI#IMC#HbA1c	0.01	(-0.00, 0.02)	0.241	FLI#IMC#HbA1c	0	(-0.01, 0.01)	0.567
Sexo	12.05	(7.47, 16.63)	<0.001	Sexo	5.23	(1.41, 9.05)	0.007
<b>HDL (mg/dL)</b> n = 1233				<b>TG</b> n = 1233			
<b>R<sup>2</sup> ajustada = 13.55</b>				<b>R<sup>2</sup> ajustada = 28.03</b>			
	<b>Coef (β)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>		<b>Coef (β)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
FLI (%)	-0.17	(-0.66, 0.32)	0.498	FLI (%)	7.06	(2.70, 11.39)	0.001
IMC (Kg/m2)	-1.43	(-3.14, 0.29)	0.103	IMC (Kg/m2)	0.17	(-15.65, 14.92)	0.983
FLI#IMC	0.01	(-0.01, 0.03)	0.43	FLI#IMC	-0.16	(-0.33, 0.02)	0.075
HbA1c (%)	-3.8	(-10.68, 3.08)	0.279	HbA1c (%)	53.59	(-9.69, 113.08)	0.086
FLI#HbA1c	0	(-0.08, 0.09)	0.962	FLI#HbA1c	-0.7	(-1.43, 0.05)	0.063
IMC#HbA1c	0.21	(-0.09, 0.51)	0.177	IMC#HbA1c	-2.33	(-4.92, 0.50)	0.09
FLI#IMC#HbA1c	0	(0, 0)	0.565	FLI#IMC#HbA1c	0.03	(-0.00, 0.06)	0.053
Sexo	5.6	(4.30, 6.90)	<0.001	Sexo	1.01	(-11.19, 12.05)	0.863

FLI, índice de esteatosis hepática expresado en porcentaje (*Fatty Liver Index*); IMC, índice de masa corporal expresado en kg/m<sup>2</sup>; HbA1c hemoglobina glicosilada expresada en porcentaje; CT, colesterol total; HDL, colesterol de alta densidad (*High Density Lipoprotein*); LDL, colesterol de baja densidad (*Low Density Lipoprotein*); TG, triglicéridos.

**Anexo 5 (continuación).**

Modelos de regresión lineal que consideran la agrupación de enfermedades como una variable independiente categórica. y ajustando solo por sexo.

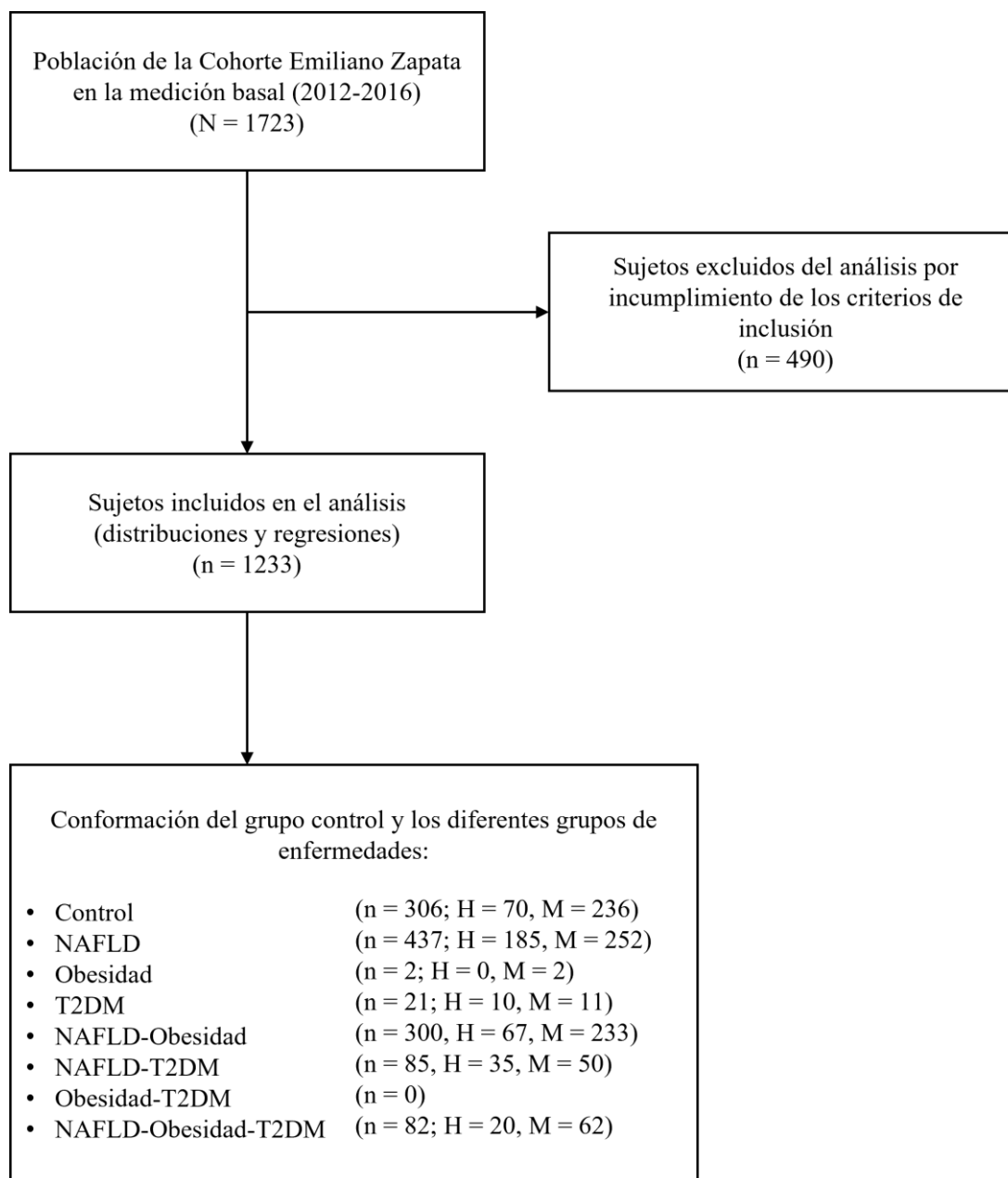
<b>HIGADO GRASO-OBESIDAD-DIABETES</b>							
<b>Colesterol total (mg/dL)</b> n = 1233				<b>LDL (mg/dL)</b> n = 1233			
<b>R<sup>2</sup> ajustada = 11.08</b>				<b>R<sup>2</sup> ajustada = 9.13</b>			
	<b>Coef (β)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>		<b>Coef (β)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Sindemia (ref. sanos)				Sindemia (ref. sanos)			
NOD2	24.16 ↑↑	(15.00, 33.33)	<0.001	NOD2	15.49 ↑↑	(8.07, 22.91)	<0.001
NO	16.65 ↑↑	(10.67, 22.64)	<0.001	NO	12.28 ↑↑	(7.43, 17.13)	<0.001
ND2	29.15 ↑↑	(20.07, 38.22)	<0.001	ND2	16.84 ↑↑	(9.50, 24.19)	<0.001
N	23.19 ↑↑	(17.62, 28.76)	<0.001	N	15.52 ↑↑	(11.02, 20.03)	<0.001
O	-24.98 ↓↓	(-77.26, 27.31)	0.349	O	-39.05 ↓↓	(-81.39, 3.28)	0.071
D2	12.8 ↑↑	(-3.86, 29.46)	0.132	D2	10.22 ↑↑	(-3.28, 23.71)	0.138
Sexo (ref. hombres)	8.58 ↓↓	(3.95, 13.20)	<0.001	Sexo (ref. hombres)	4.87 ↓↓	(1.12, 8.61)	0.011
<b>HDL (mg/dL)</b> n = 1233				<b>TG (mg/dL)</b> n = 1233			
<b>R<sup>2</sup> ajustada = 11.59</b>				<b>R<sup>2</sup> ajustada = 10.69</b>			
	<b>Coef (β)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>		<b>Coef (β)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
Sindemia (ref. sanos)				Sindemia (ref. sanos)			
NOD2	-7.04 ↑↑	(-9.58, -4.51)	<0.001	NOD2	90.43 ↑↑	(65.66, 115.20)	<0.001
NO	-6.83 ↑↑	(-8.49, -5.18)	<0.001	NO	67.56 ↓	(51.37, 83.74)	<0.001
ND2	-4.91 ↑↑	(-7.42, -2.40)	<0.001	ND2	93.36 ↓↓	(68.83, 117.89)	<0.001
N	-4.39 ↑	(-5.93, -2.85)	<0.001	N	70.68 ↓	(55.63, 85.72)	<0.001
O	-3.43 ↓	(-17.87, 11.02)	0.642	O	-82.23 ↑	(-223.59, 59.12)	0.254
D2	1.2 ↑↑	(-3.40, 5.80)	0.609	D2	8.68 ↓↓	(-36.37, 53.72)	0.706
Sexo (ref. hombres)	5.87 ↓	(4.59, 7.15)	<0.001	Sexo (ref. hombres)	-21.43 ↑	(-33.94, -8.92)	0.001

N, NAFLD; N-O, NAFLD-Obesidad; N-D2, NAFLD-T2DM; N, NAFLD; O, Obesidad; D2, T2DM. CT, colesterol total; HDL, colesterol de alta densidad (*High Density Lipoprotein*); LDL, colesterol de baja densidad (*Low Density Lipoprotein*); TG, triglicéridos



## Anexo 6.

Diagrama de flujo que muestra a los sujetos incluidos y excluidos en el estudio así como su distribución en el grupo control y los distintos grupos de enfermedades. STROBE: *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*.

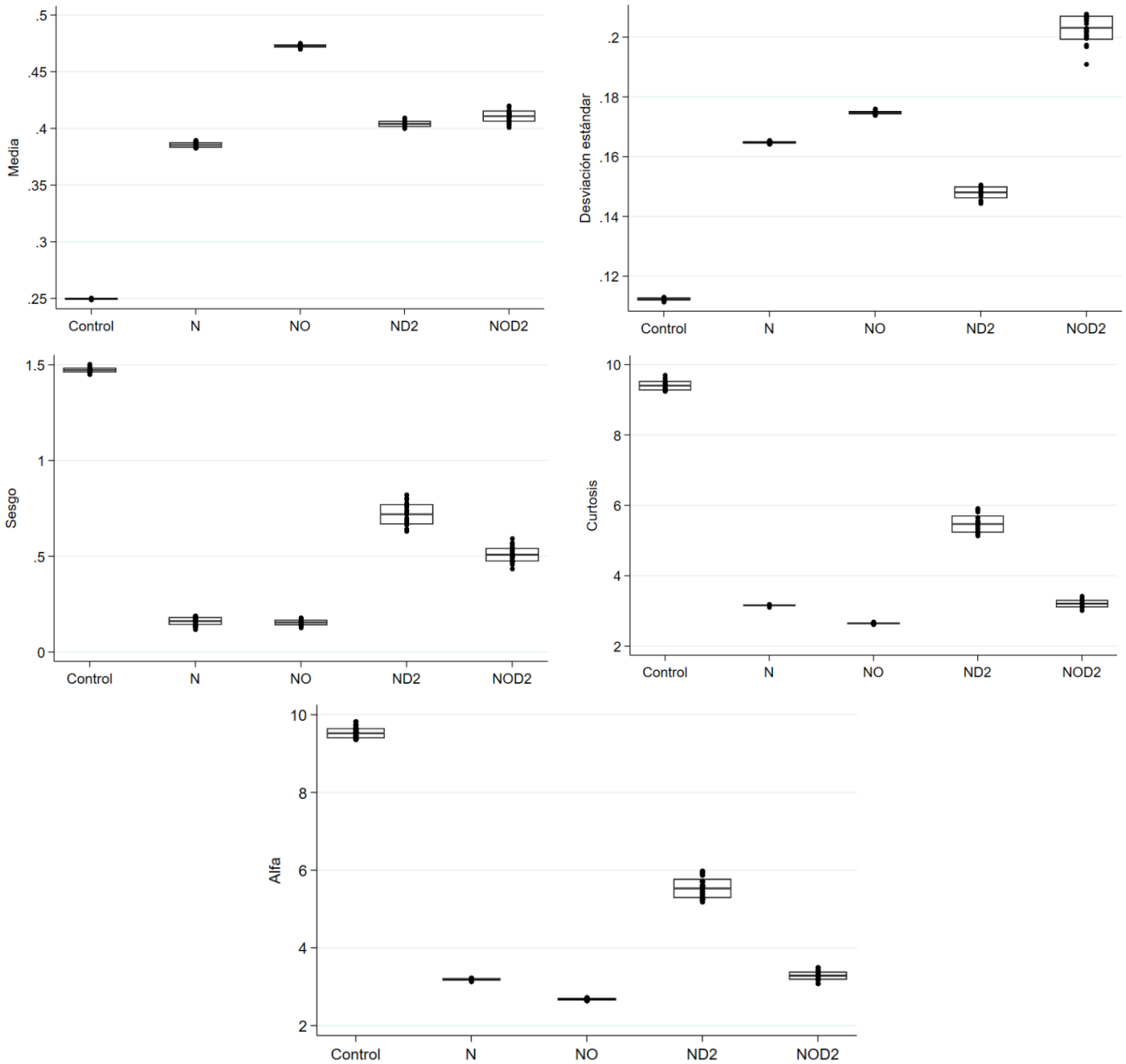


NAFLD, enfermedad por hígado graso no alcohólico (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*); T2DM, diabetes mellitus tipo 2 (*Type 2 Diabetes Mellitus*); H, hombres; M, mujeres.

## Anexo 7.

Media y desviación estándar de los momentos estadísticos y del parámetro alfa de la concentración sérica normalizada de colesterol total para todos los sujetos de estudio.

*\*Los puntos representan cada una de las muestras aleatorias que se conformaron al interior de los distintos grupos de enfermedad.*

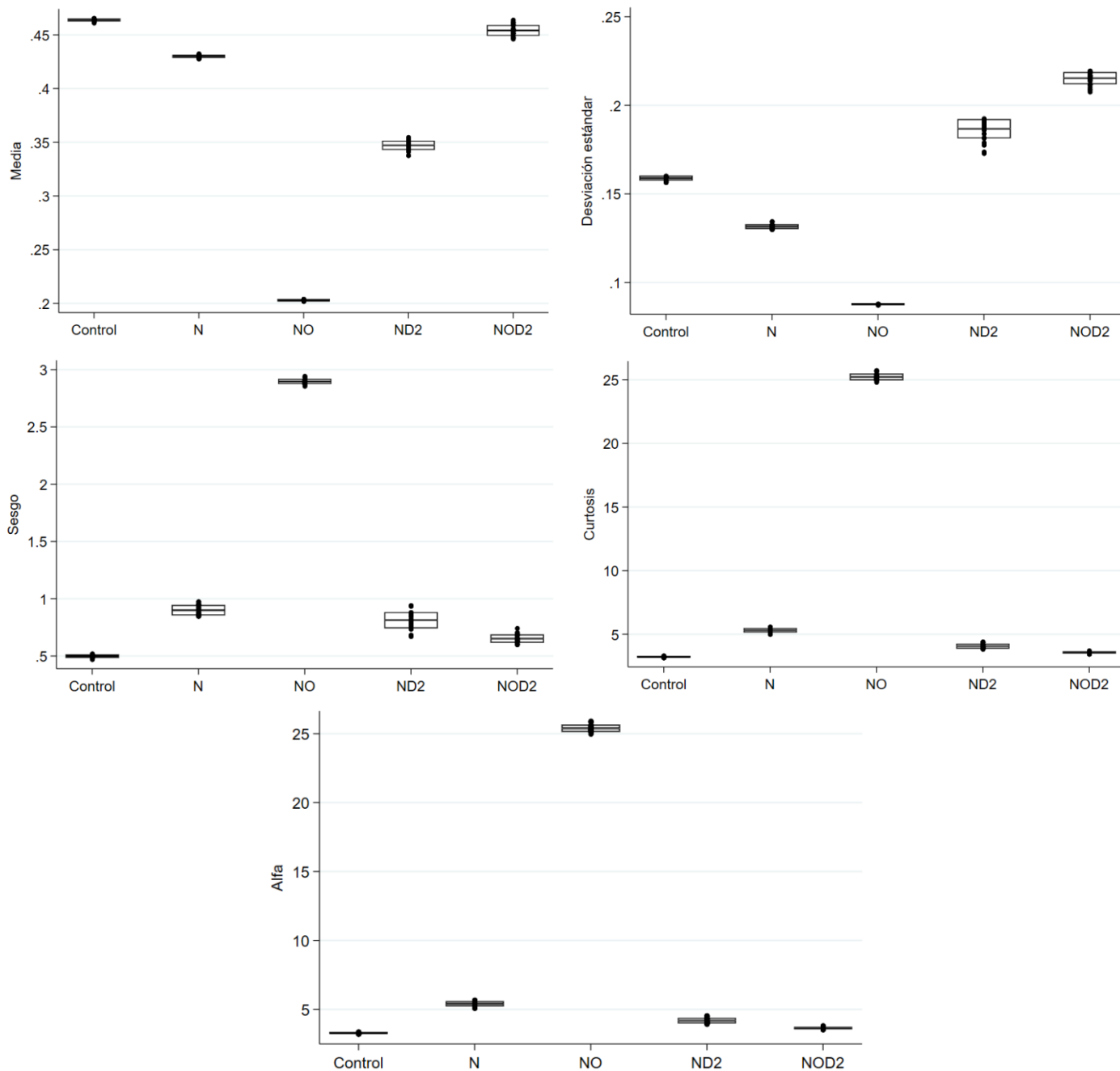


N, NAFLD; N-O, NAFLD-Obesidad; N-D2, NAFLD-T2DM; N, NAFLD; O, Obesidad; D2, T2DM.

**Anexo 7 (continuación).**

Media y desviación estándar de los momentos estadísticos y del parámetro alfa de la concentración sérica normalizada de colesterol HDL para todos los sujetos de estudio.

*\*Los puntos representan cada una de las muestras aleatorias que se conformaron al interior de los distintos grupos de enfermedad.*

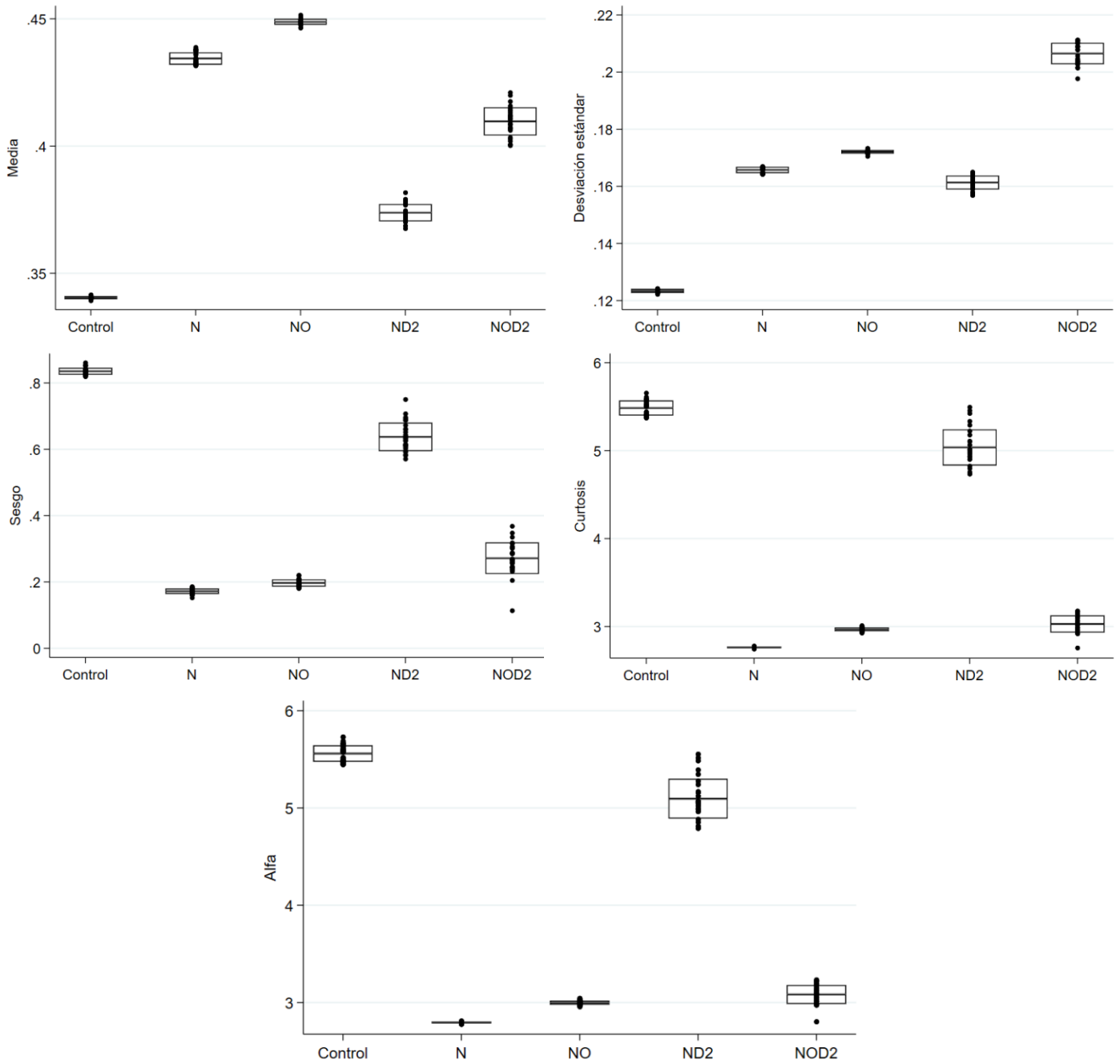


N, NAFLD; N-O, NAFLD-Obesidad; N-D2, NAFLD-T2DM; N, NAFLD; O, Obesidad; D2, T2DM.

**Anexo 7 (continuación).**

Media y desviación estándar de los momentos estadísticos y del parámetro alfa de la concentración sérica normalizada de colesterol LDL para todos los sujetos de estudio.

*\*Los puntos representan cada una de las muestras aleatorias que se conformaron al interior de los distintos grupos de enfermedad.*

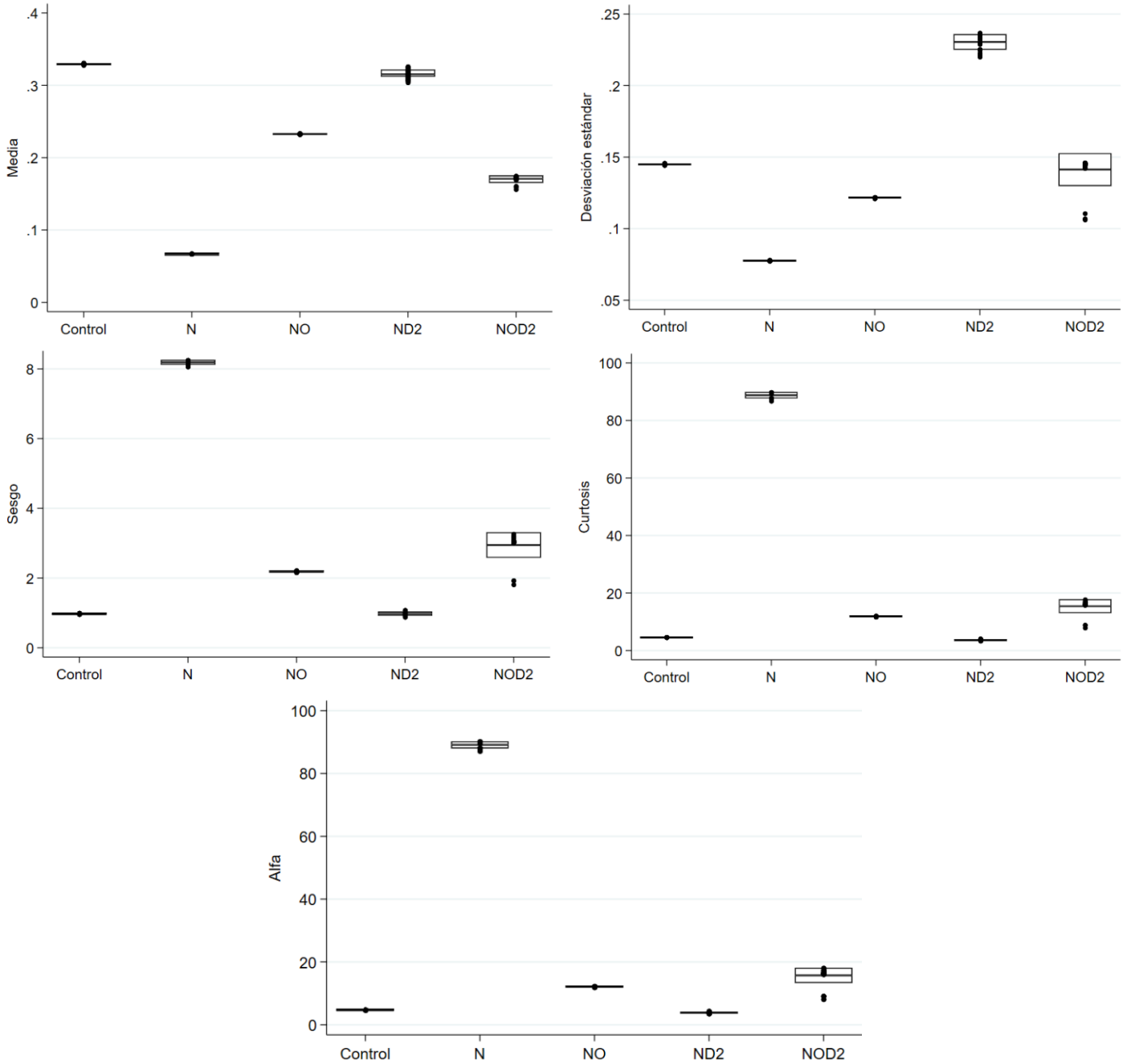


N, NAFLD; N-O, NAFLD-Obesidad; N-D2, NAFLD-T2DM; N, NAFLD; O, Obesidad; D2, T2DM.

**Anexo 7 (continuación).**

Media y desviación estándar de los momentos estadísticos y del parámetro alfa de la concentración sérica normalizada de triglicéridos para todos los sujetos de estudio.

*\*Los puntos representan cada una de las muestras aleatorias que se conformaron al interior de los distintos grupos de enfermedad.*

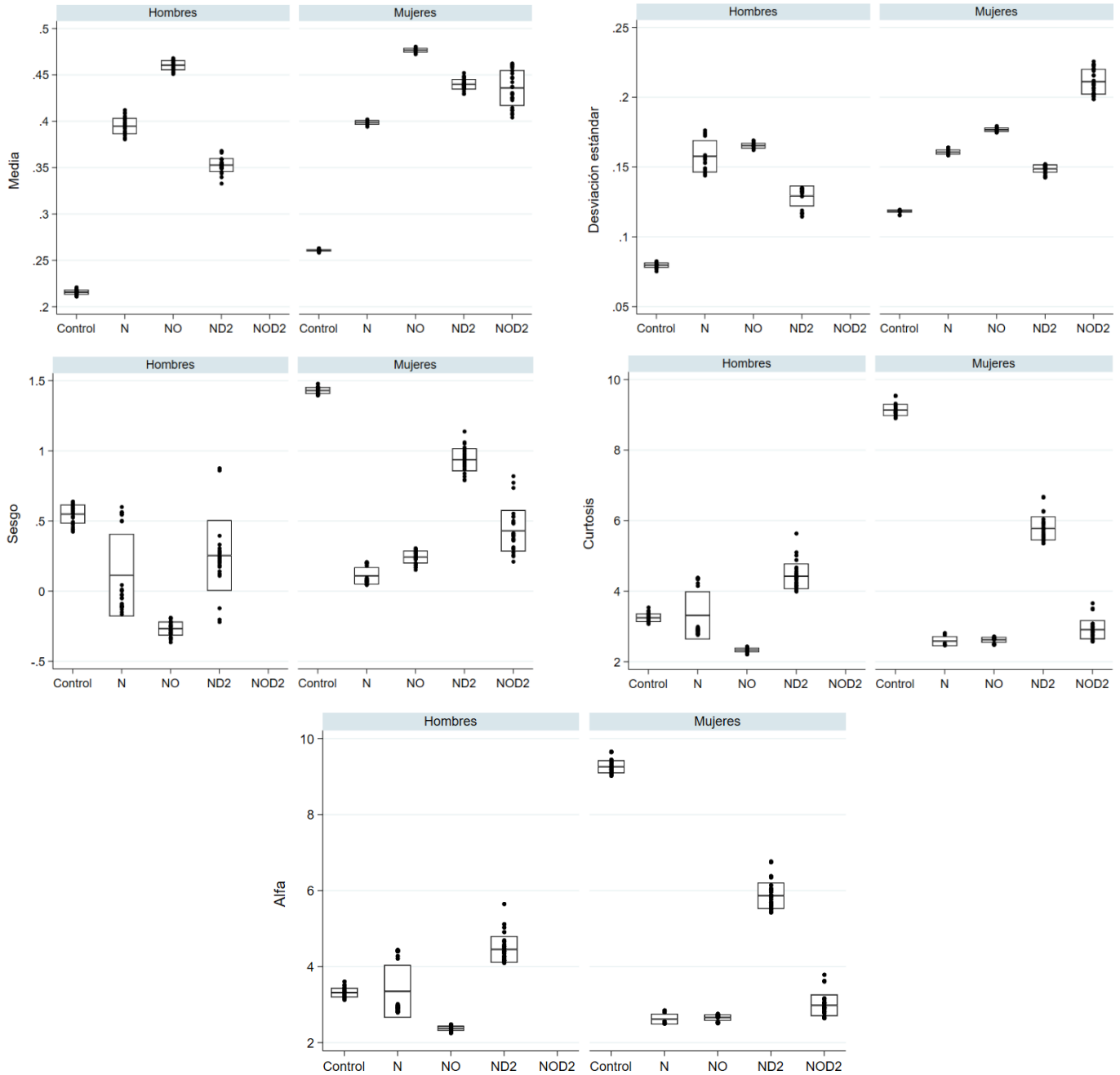


N, NAFLD; N-O, NAFLD-Obesidad; N-D2, NAFLD-T2DM; N, NAFLD; O, Obesidad; D2, T2DM.

## Anexo 8.

Media y desviación estándar de los momentos estadísticos y del parámetro alfa de la concentración sérica normalizada de colesterol total en hombres y mujeres.

*\*Los puntos representan cada una de las muestras aleatorias que se conformaron al interior de los distintos grupos de enfermedad.*

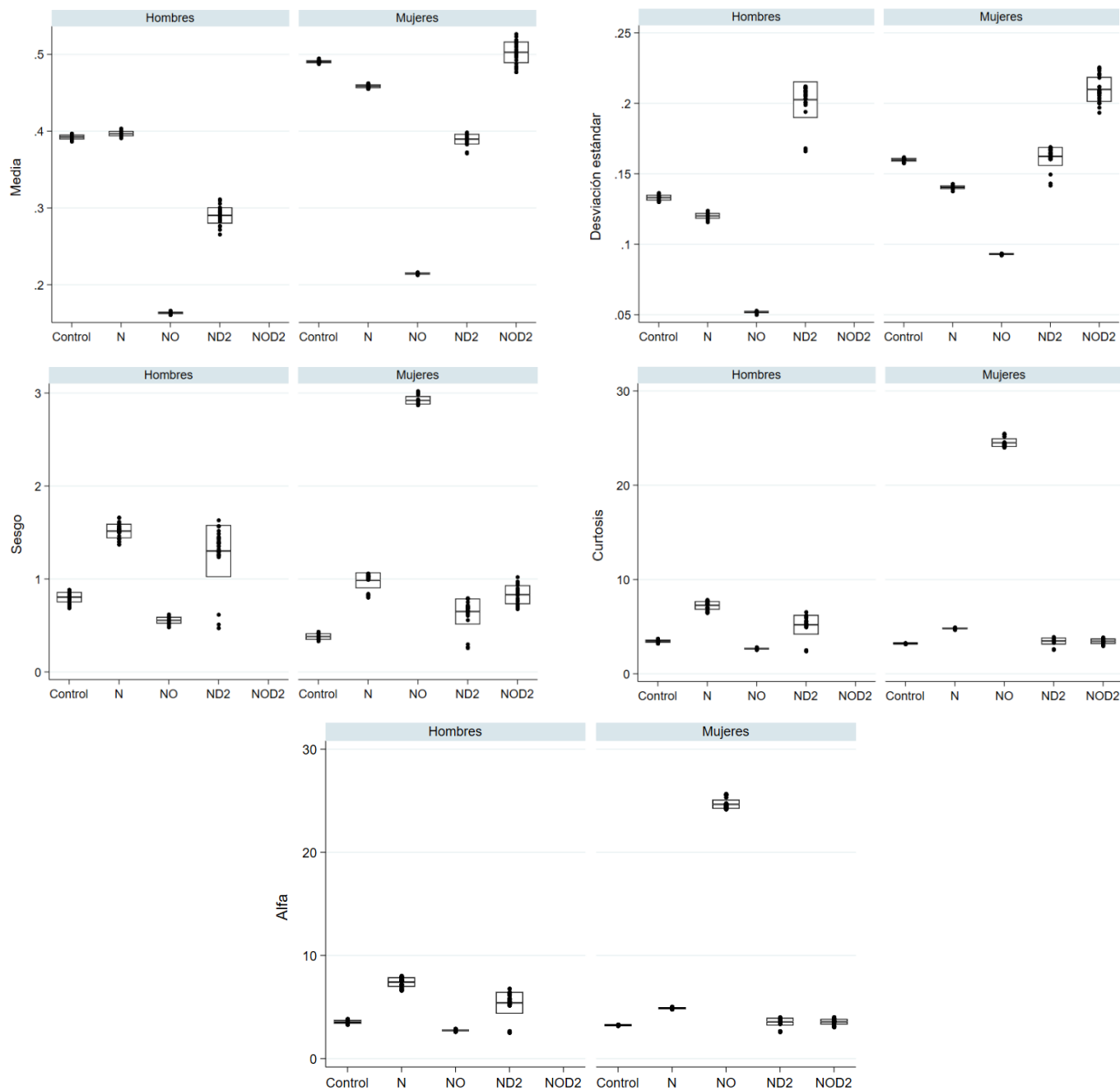


N, NAFLD; N-O, NAFLD-Obesidad; N-D2, NAFLD-T2DM; N, NAFLD; O, Obesidad; D2, T2DM.

**Anexo 8 (continuación).**

Media y desviación estándar de los momentos estadísticos y del parámetro alfa de la concentración sérica normalizada de colesterol HDL en hombres y mujeres.

*\*Los puntos representan cada una de las muestras aleatorias que se conformaron al interior de los distintos grupos de enfermedad.*

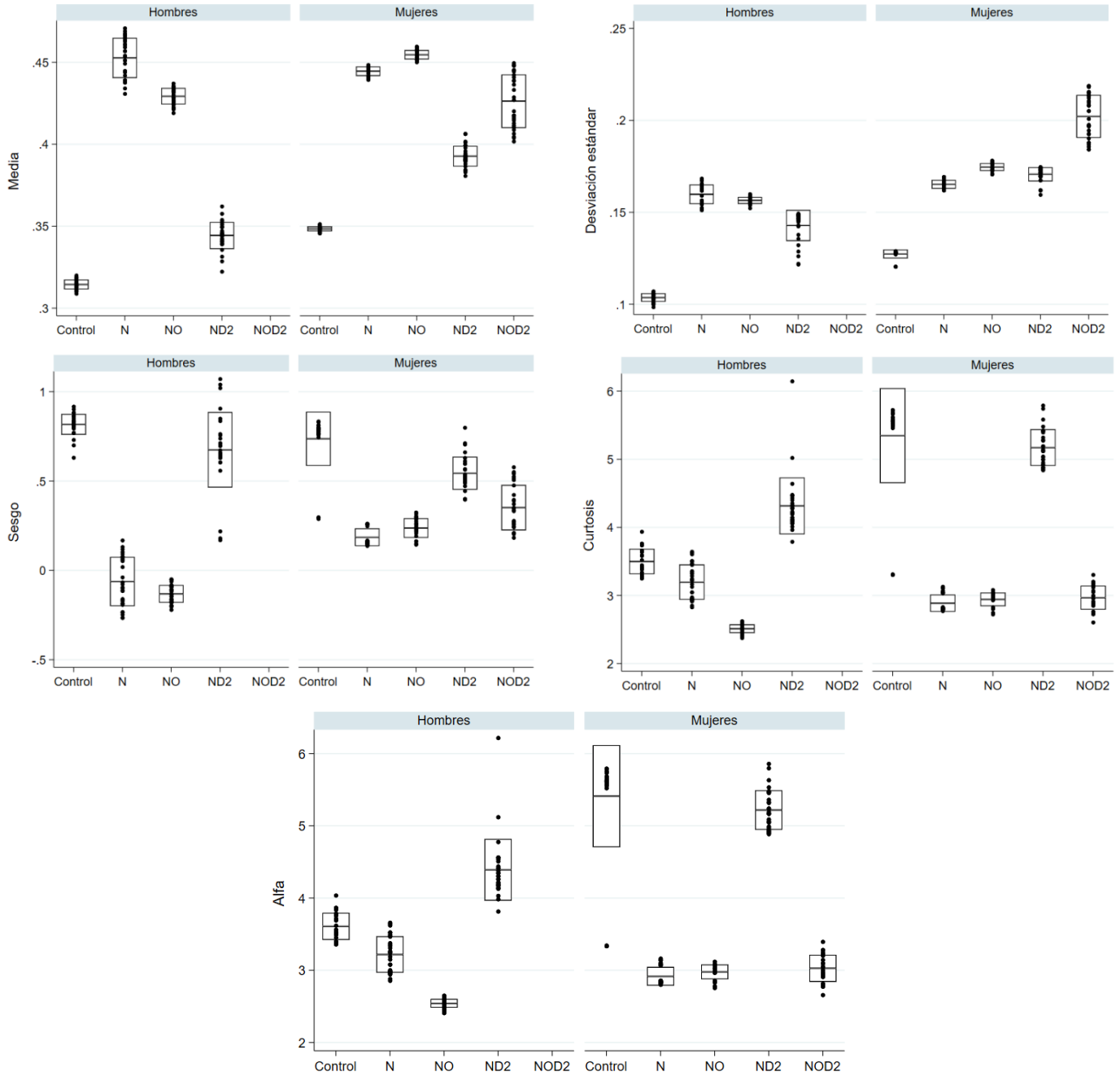


N, NAFLD; N-O, NAFLD-Obesidad; N-D2, NAFLD-T2DM; N, NAFLD; O, Obesidad; D2, T2DM.

**Anexo 8 (continuación).**

Media y desviación estándar de los momentos estadísticos y del parámetro alfa de la concentración sérica normalizada de colesterol LDL en hombres y mujeres.

*\*Los puntos representan cada una de las muestras aleatorias que se conformaron al interior de los distintos grupos de enfermedad.*



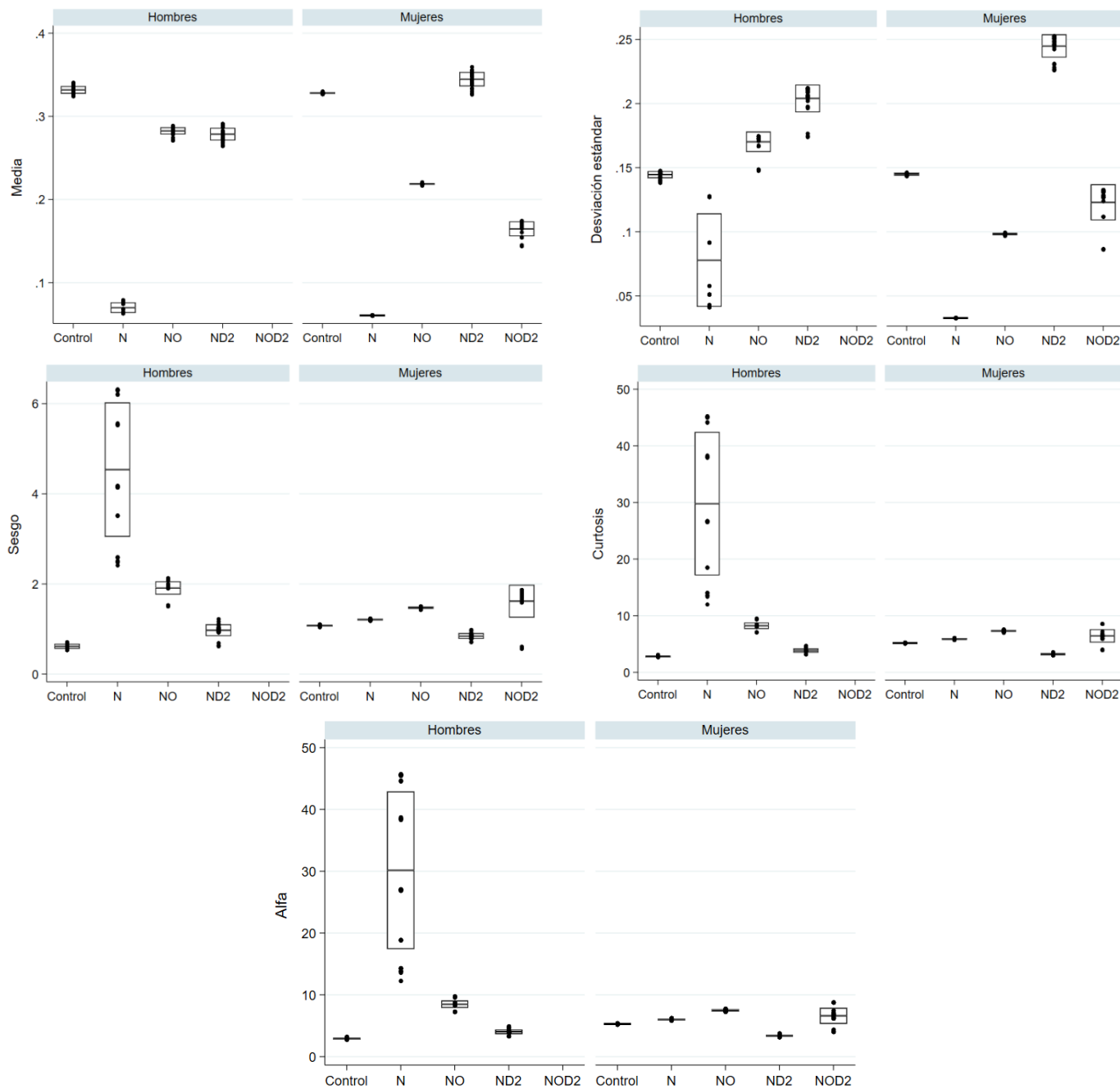
N, NAFLD; N-O, NAFLD-Obesidad; N-D2, NAFLD-T2DM; N, NAFLD; O, Obesidad; D2, T2DM.



**Anexo 8 (continuación).**

Media y desviación estándar de los momentos estadísticos y del parámetro alfa de la concentración sérica normalizada de triglicéridos en hombres y mujeres.

*\*Los puntos representan cada una de las muestras aleatorias que se conformaron al interior de los distintos grupos de enfermedad.*



N, NAFLD; N-O, NAFLD-Obesidad; N-D2, NAFLD-T2DM; N, NAFLD; O, Obesidad; D2, T2DM.