



Carrera de Posgrado

Especialización en Clínica Médica

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario

Año 2016

**PREVALENCIA DE ENFERMEDAD POR
HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN
PACIENTES CON DIABETES TIPO II
INGRESADOS EN SALA DE CLÍNICA
MÉDICA DE UN HOSPITAL DE NIVEL II DE
COMPLEJIDAD DE LA CIUDAD DE ROSARIO**

Alumna: Dra. Gisela Trobbiani

Tutora: Dra. Raquel Tizziani

Colaboradores: Dra. María Paulina Torres

Ariana Dávila (Licenciada en Estadística)

Servicio Clínica Médica Hospital “Dr. Roque Sáenz Peña”

INDICE:

INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVOS	3
MATERIALES Y MÉTODOS	4
RESULTADOS ESTADÍSTICOS	8
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIÓN	21
LIMITACIONES	22
ANEXOS	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

PALABRAS CLAVES: Diabetes tipo2, enfermedad por hígado graso no alcohólico, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica.

INTRODUCCIÓN:

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una patología de reciente descripción definida por primera vez en 1980 por Ludwig *et al*, mediante un estudio de la Mayo Clinic donde se establecía la naturaleza no-alcohólica de cambios hepáticos de esteatosis y esteatohepatitis. (1,2)

La EHGNA comprende un grupo de trastornos hepáticos que ocurren en ausencia de consumo significativo de alcohol (menos de 20g/día para mujeres y menos de 30g/día para los hombres), se define por la acumulación patológica de grasa hepática (más de 5%-10% de su peso), e incluye al hígado graso no alcohólico (HGNA o NAFLD por sus siglas en inglés) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA o NASH en inglés). El HGNA se define por esteatosis macrovesicular de más de 5% de los hepatocitos en ausencia o con existencia muy leve de inflamación. En cambio, la EHNA se caracteriza por la presencia de esteatosis hepática asociada con inflamación de variable intensidad, acompañada siempre de lesión hepatocelular (balonización y/o fibrosis pericelular), y puede progresar a fibrosis, cirrosis, insuficiencia hepática o hepatocarcinoma (HCC). (1, 3, 4, 7)

Desde esas primeras publicaciones, el hígado graso se ha convertido en una enfermedad hepática frecuente duplicando su prevalencia en los últimos 20 años, mientras que otras enfermedades hepáticas crónicas se han mantenido estables o incluso han disminuido. (3, 4, 5)

La epidemia de obesidad y el empleo sistemático de valoración hepática previa al inicio de tratamiento con estatinas han puesto en evidencia la importancia de la EHGNA como entidad mórbida, siendo en la actualidad una de las patologías más prevalentes a nivel mundial. Actualmente, es considerada como la manifestación hepática del síndrome metabólico, por lo que los individuos con obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo 2 (DM2) deben ser evaluados como población de riesgo para su desarrollo. A su vez, la presencia de infiltración grasa en el hígado debe ser considerada como factor de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico y DM2. (1, 2, 6)

La EHGNA es una de las causas principales de enfermedad hepática en países industrializados. La prevalencia en la población general es del 15% al 30% para la esteatosis

simple y del 1.2% al 6.3% para NASH. En pacientes diabéticos puede afectar hasta más del 60% y en un 30% presentar NASH. Se ha descripto en todas las edades, con una incidencia algo mayor en las mujeres. Es una de las principales causas de cirrosis criptogénica, constituyendo la segunda causa de trasplante hepático luego de la infección por virus de hepatitis C. (8, 9)

Si bien la morbi-mortalidad por causa hepática está aumentada en los pacientes con EHNA, su correlación es aún mayor con la morbi-mortalidad por patología cardiovascular. Se han presentado ensayos nuevos para clarificar el papel del HGNA como factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. (5, 12-16)

La insulinorresistencia y el HGNA están íntimamente relacionados. La DM2 incrementa el riesgo de cirrosis y de muerte por causa hepática en pacientes con HGNA, mientras que el HGNA puede aumentar el riesgo cardiovascular y la mortalidad global en DM2. (13-22) A pesar de esto, en nuestro país no contamos con datos concluyentes sobre la prevalencia de la EHGNA en personas con DM2.

La DM2 es una patología crónica frecuente en los pacientes que se internan en la Sala de Clínica Médica del Hospital “Dr. Roque Sáenz Peña” por lo que nos preguntarnos si conocer la prevalencia de la EHGNA en esta población y su condición metabólica asociada, podría justificar su pesquisa en el futuro, para instaurar medidas preventivas en dicha población.

Si bien sabemos, que su tratamiento continúa siendo área de investigación, su diagnóstico temprano permite evitar su progresión y reducir las complicaciones. Por eso, consideramos interesante saber si: **¿La EHGNA es un problema de salud en los DM2 que integran nuestra población de pacientes internados?** y **¿Qué relevancia le debería dar a esta patología el médico clínico cuando la detecta en los pacientes con DM2 internados?**

OBJETIVOS:

General:

Conocer la prevalencia de EHGNA en los pacientes DM2 que cursaron internación en la Sala de Clínica Médica del HRSP durante el período comprendido entre el 1° de junio de 2013 y el 1° de mayo de 2014 y describir su relación con algunas variables asociadas a estas patologías.

Específicos:

1. Identificar alteración en el hepatograma de los pacientes con DM2 internados, que tengan EHGNA por ecografía.
2. Determinar los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1C) de los pacientes diabéticos tipo 2 con EHGNA.
3. Releva las medidas del perímetro de cintura (PC) y de índice de masa corporal (IMC) de todos los pacientes con DM2 internados y determinar si existe relación con la presencia de EHGNA por ecografía.
4. Evaluar el perfil lipídico de los pacientes con DM2 con EHGNA

MATERIALES Y MÉTODOS:**Tipo de estudio:**

Observacional transversal de tipo descriptivo retrospectivo.

Área de estudio:

Este estudio se realizó en el Hospital “Dr. Roque Sáenz Peña”, de la ciudad Rosario (Santa Fe, Argentina), que forma parte de la Red de Servicios de Salud Pública de la Municipalidad de la ciudad de Rosario, está ubicado en la zona sur de la ciudad y es el referente de Nivel II de complejidad de los Distritos Sur y Sudoeste que incluyen 30 Centros de Salud. Los Distritos Sur y Sudoeste ocupan 38,95 Km², con una población 270.737 personas (30% de los habitantes de la ciudad). ⁽²⁵⁾

El HRSP cuenta con una Sala de internación de Clínica Médica con un total de 30 camas, distribuidas de la siguiente manera: dos salas en pabellón, con 11 camas de mujeres y 11 camas de varones cada una, 2 habitaciones individuales de aislamiento respiratorio y otra sala mixta con 6 camas de cuidados intermedios bajos, conocida como UCIN.

Población estudiada:

Durante el período comprendido entre el 1° de junio de 2013 y el 1° de mayo de 2014 se ingresaron Ciento veintitrés (123) pacientes con diagnóstico de DM2 a la Sala de internación de Clínica Médica del HRSP. Se consideraron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes adultos, mayores de 18 años ingresados a Sala de internación de Clínica Médica del HRSP desde 1° de junio 2013 al 1° de mayo 2014.
2. Ambos sexos.
3. Con diagnóstico de DM2.

Criterios de exclusión:

1. Menores de 18 años.
2. Pacientes con registro en su historia clínica de consumo de alcohol (>20 gr/día para las mujeres y >30 gr/día para los hombres).
3. Los pacientes diabéticos tipo I.
4. Serologías positivas para virus hepatitis B, virus hepatitis C y VIH.
5. Pacientes con registro en su historia clínica de diagnóstico de hepatopatía crónica debida a enfermedad autoinmune, hereditaria o inflamatoria.
6. Pacientes que hayan realizado tratamiento con medicación esteatogénica por más de 6 meses (tamoxifeno, amiodarona, metotrexate, maleato de perhexilina, antirretrovirales, valproato, corticosteroides).
7. Requerimiento durante la internación de nutrición enteral o parenteral total.
8. Embarazadas.
9. Datos incompletos en la historia clínica y evaluación global nutricional.

Recolección de datos:

Los datos se obtuvieron a través de revisión de registros de la historia clínica y de la ficha de evaluación global nutricional de todos los pacientes diabéticos tipo 2 internados durante el período antes referido (1° de junio de 2013 a 1° de mayo de 2014). La información recogida se plasmó en una ficha estandarizada. (*Anexo 1; ficha de recolección de datos*).

La evaluación global nutricional se realiza en forma rutinaria como anexo complementario de la historia clínica al ingreso de todos pacientes a nuestro Servicio, sean diabéticos o no. De allí se recabó la información de las variables Perímetro de Cintura (PC) e Índice de Masa Corporal (IMC). Los registros con datos incompletos fueron excluidos para este estudio.

Variables:

Las variables analizadas fueron las siguientes:

1- **Edad:** En años.

2- **Sexo:** femenino – masculino.

3- **Paciente con diagnóstico de Diabetes tipo 2 (DM2).** Esta variable se incluyó sin discriminar el tiempo de evolución de la enfermedad. Se tomaron los criterios diagnósticos de diabetes de la American Diabetes Association (ADA), ⁽²⁶⁾ a saber:

1. HbA1C $\geq 6.5\%$.

2. Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl. Considerando ayuno como la falta de ingesta calórica durante al menos 8 horas.

3. Glucemia ≥ 200 mg/dl 2 horas postprandial durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO). La OMS indica hacer esta prueba, con una carga de glucosa equivalente a 75g de glucosa anhidra disuelta en agua.

4. Glucemia al azar ≥ 200 mg/dl en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica.

5. En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el resultado debe confirmarse por la repetición del análisis.

4- **EHGNA por ecografía abdominal:** Esta variable se clasificó según se informara presencia o ausencia de esteatosis hepática por éste método.

Si bien existen múltiples métodos no invasivos que ayudan al diagnóstico de HGNA, la ecografía abdominal se utiliza como método de primera línea, debido a su bajo costo y a que permite el estudio simultáneo de otros órganos. Además tiene alta sensibilidad (67% al 100% para detectar infiltración moderada y severa) aunque baja especificidad. ⁽⁶⁾

5- **Hepatograma:** Se categorizaron cada uno de los datos en forma independiente, como normal o alterado según los valores de referencia del laboratorio del HRSP, que son los siguientes:

1-GOT ≤ 38 U/l.

2-GPT ≤ 65 U/l.

3-Bilirrubina total $\leq 1,2$ mg%.

4-GGT ≤ 55 U/l.

5-FAL ≤ 136 U/l.

6- **Hemoglobina glicosilada (HbA1C):** Siguiendo las recomendaciones del 2014 de la American Diabetes Association (ADA), ⁽²⁶⁾ esta variable se consideró de acuerdo a un valor de Hb1Ac mayor o menor a 7%.

7- **Perímetro de cintura (PC):** Se tomaron los puntos de corte según la OMS, que establece 3 categorías: ^(27, 28)

- Bajo riesgo: ≤ 79 cm en mujeres y ≤ 93 cm en hombres.
- Riesgo incrementado: 80-87cm en mujeres y de 94-101cm en hombres.
- Alto riesgo: ≥ 88 cm en mujeres y ≥ 102 cm en hombres.

(Anexo 2: ficha de valoración global nutricional subjetiva)

8- **Índice de masa corporal (IMC):** Se identificaron a los pacientes según la Clasificación de Obesidad por IMC calculado como el cociente entre el peso (en kg) sobre la talla (en m²) de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), en las siguientes categorías: ⁽²⁸⁻³⁰⁾

- Normal: 18,5-24,9.
- Sobrepeso grado I: 25-26,9.
- Sobrepeso grado II (pre-obesidad): 27-29,9.
- Obesidad tipo I: 30-34,6.
- Obesidad tipo II: 35-39,9.
- Obesidad tipo III (mórbida): 40-49,9
- Obesidad tipo IV (extrema): ≥ 50

(Anexo 2: ficha de valoración global nutricional subjetiva)

9- **Perfil lipídico:** Se calificaron a los pacientes de acuerdo a los valores del perfil lipídico como normal o alterado, considerando cada valor en forma independientemente, de acuerdo con los objetivos de las ADA 2014 para manejo de lípidos en pacientes diabéticos. ⁽²⁶⁾

- Colesterol total ≤ 200 mg%.
- HDL (High Density Lipoprotein) ≥ 50 mg% en mujeres y ≥ 40 mg% en hombres.
- VLDL (very low density lipoprotein) ≤ 100 mg%.
- TGC (Triglicéridos): ≤ 150 mg%.

Procesamiento de datos:

Los datos recabados, fueron codificados y cargados en una planilla de datos en Microsoft Excel, para su posterior procesamiento y análisis estadístico con el programa SPSS.

Para el análisis específico de los datos, se trabajó para las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (promedio) y medidas de dispersión (desvío estándar y rango).

Para describir gráficamente las variables se realizaron gráficos de sectores, barras apiladas y barras comparativas.

Se calculó la prevalencia (casos nuevos/total de casos de la población) con su correspondiente intervalo de confianza del 95%.

Luego, en base a los objetivos planteados se aplicaron los test estadísticos: Chi cuadrado y T de Student. Se consideraron estadísticamente significativas las pruebas de hipótesis con valores de p asociados inferiores a 0,05 ($p < 0,05$).

Consideraciones éticas:

Previo al inicio del trabajo de investigación se solicitó autorización al Comité de Docencia del Hospital “Dr. Roque Sáenz Peña”, que aprobó su realización y se extendió la autorización correspondiente para revisar la base de datos de las historias clínicas.

Debido a que los datos de las historias clínicas son de suma confidencialidad, fueron resguardados de acuerdo a lo dispuesto por la ley Nacional N°26.529. Cada historia clínica fue representada con un código numérico para proteger los datos del paciente.

RESULTADOS ESTADÍSTICOS:

1. Prevalencia de EHGNA en los pacientes diabéticos tipo II

Durante el período de 11 meses se recabaron datos de 123 historias clínicas completas de pacientes ingresados a la sala de internación de Clínica Médica del HRSP que cumplían con los criterios de inclusión, de los cuales 65 pacientes (52,8%) presentaron imagen ecográfica de esteatosis hepática y 58 (47,2%) no presentaron (Ver Gráfico N°1).

La prevalencia de EHGNA en la población estudiada resultó de 0,528. Con una confianza del 95% se concluye que la prevalencia se encontró entre 0,44 y 0,62 (Ver Tabla N°1).

Gráfico 1: Esteatosis hepática por ecografía.

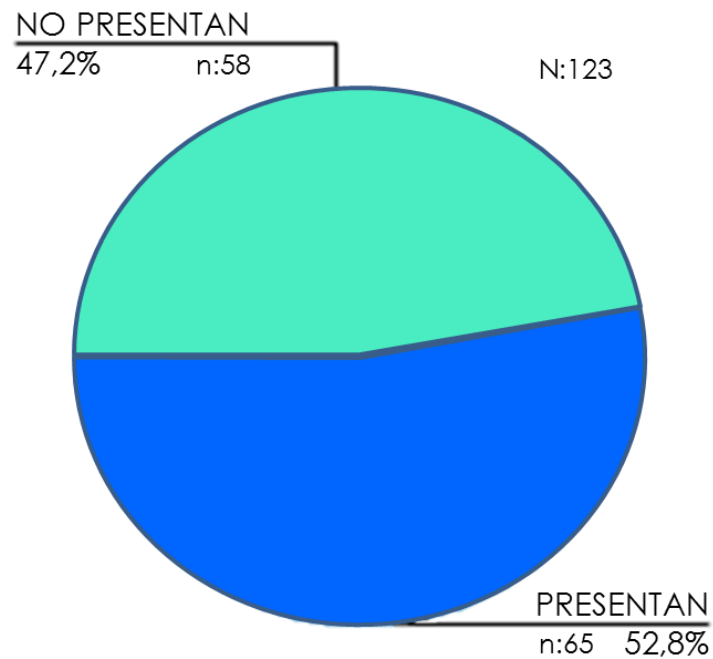


Tabla 1: Prevalencia de EHGNA

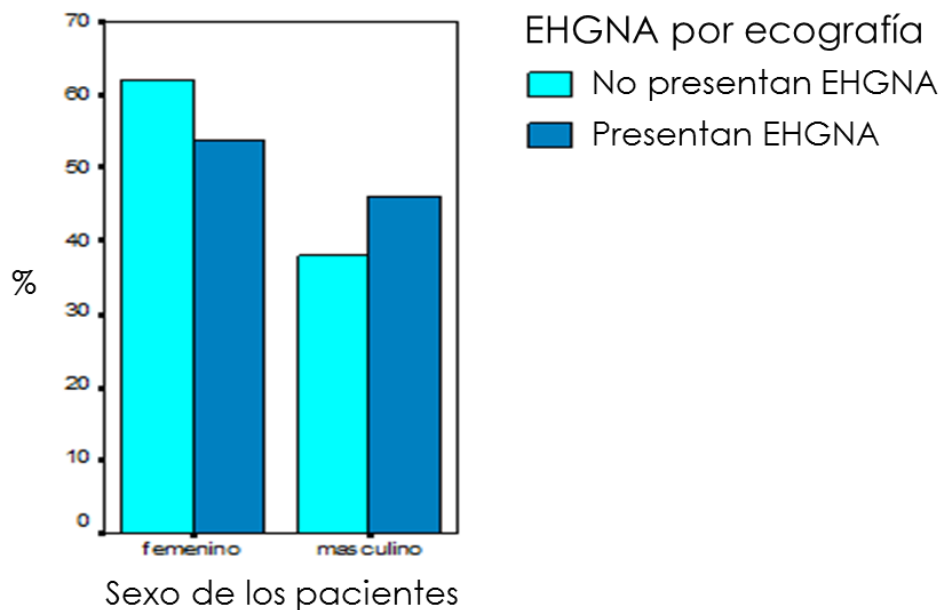
Estimación puntual	0,528
Por intervalo de confianza (IC)	(0,44 - 0,62)

Sexo

De los 65 pacientes que presentaron esteatosis hepática por imagen ecográfica, el 53,8% (35) eran de sexo femenino y el 46,2% (30) de sexo masculino, y de aquellos que no la presentaron eran 62,1% (36) de sexo femenino y el 37,9% (22) de sexo masculino.

Ante la evidencia muestral se concluye que no existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia o no de esteatosis hepática y el sexo de los pacientes ($p=0,36$) (Ver Gráfico N° 2).

Gráfico N°2: relación sexo y EHGNA



Edad

La edad promedio de los pacientes con esteatosis hepática fue de $53,1 \pm 11,7$ años, con una edad mínima de 25 años y una edad máxima de 85 años. En los que no presentaron esteatosis hepática la edad promedio fue de $52,7 \pm 16,9$ años, con una edad mínima de 19 años y una edad máxima de 85 años.

En base a la evidencia muestral se concluye que no existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia o no de esteatosis hepática y la edad promedio de los pacientes ($p=0,39$) (Ver Tabla N°2).

Tabla 2: Relación entre edad y EHGNA

Esteatosis hepática por ecografía	N	Mínimo	Máximo	Promedio	Desvío estándar
Presentan	65	25	85	53,1	11,7
No presentan	58	19	85	52,7	16,9
Total	123	19	85	52,9	14,3

2. Hepatograma en los pacientes DM2 y EHGNA

De los 65 pacientes que presentaron EHGNA, el 27,7% (18) obtuvieron valores de TGO alterados, y el 72,3% (47) valores normales (Ver gráfico N° 3). De los 58 pacientes que no presentaron EHGNA se encontró que el 25,9% (15) exhibieron valores de TGO alterados, y el 74,1% (43) valores normales. En base a la evidencia muestral, se concluye que no existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia o no de esteatosis hepática y los valores de TGO ($p=0,82$) (Ver Anexo 3: Tabla N°3).

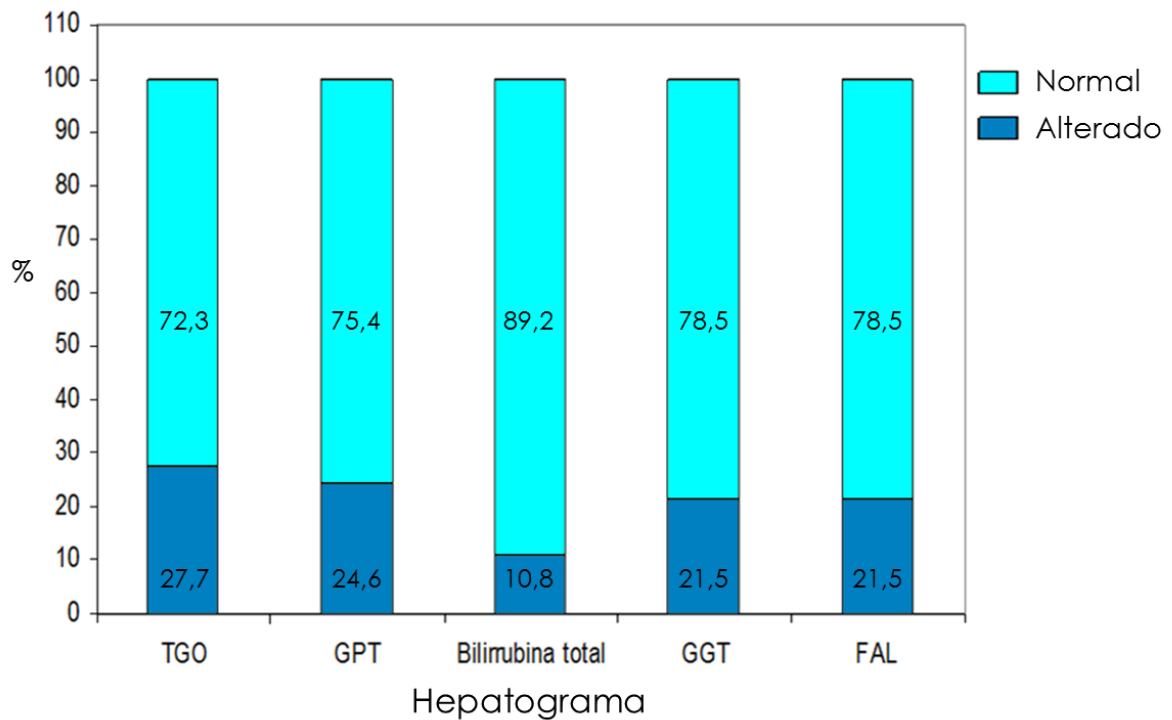
Con respecto a los valores de GPT, el 24,6% (16) de los pacientes con EHGNA mostraron alterados sus valores y el 75,4% (49) valores normales (Ver Gráfico N° 3). De los pacientes que no presentaron EHGNA se encontró que el 22,4% (13) presentaron valores de GPT alterados, y el 77,6% (45) valores normales. En base a la evidencia muestral se concluye que no existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia o no de esteatosis hepática y los valores de GPT ($p=0,77$) (Ver Anexo 3: Tabla N°4).

En relación a los valores de bilirrubina total, el grupo con EHGNA tenía en un 10,8% (7) valores alterados y el 89,2% (58) valores normales (Ver Gráfico N° 3). El grupo sin EHGNA el 13,8% (8) presentó valores alterados, y el 86,2% (50) valores normales. En base a la evidencia muestral se concluye que no existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia o no de esteatosis hepática y los valores de bilirrubina total ($p=0,61$) (Ver Anexo 3: Tabla N°5).

De los pacientes con EHGNA, el 21,5% (14) obtuvo valores de GGT alterados y el 78,5% (51) valores normales (Ver Gráfico N°3). Los que no presentaron EHGNA el 32,8% (19) mostraron niveles de GGT alterados y el 67,2% (39) normales. En base a la evidencia muestral se concluye que no existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia o no de esteatosis hepática y los valores de GGT ($p=0,16$) (Ver Anexo 3: Tabla N°6).

En cuanto a los valores de FAL el grupo de pacientes con EHGNA presentó alteración en el 21,5% (14) mientras que el 78,5% (51) presentó valores normales (Ver Gráfico N°3). El grupo sin EHGNA mostró alterado sus valores en el 41,4% (24) en tanto que el 58,6% (34) tuvo valores normales. En base a la evidencia muestral se concluye que existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia o no de esteatosis hepática y los valores de FAL ($p=0,017$) (Ver Anexo 3: Tabla N°7).

Gráfico N°3: Hepatograma de los pacientes con EHGNA



3. Hemoglobina glicosilada en pacientes con DM2 y EHGNA

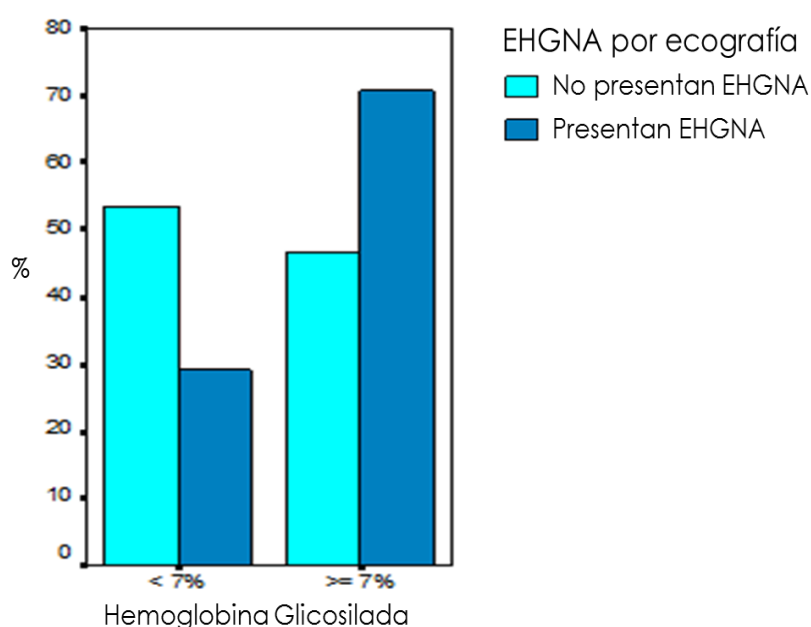
De los 65 pacientes con EHGNA el 29,2% (19) presentaron niveles de hemoglobina glicosilada menores al 7% mientras que el 70,8% (46) presentaron valores iguales o mayores al 7%. De los 58 pacientes sin EHGNA se evidencia que el 53,4% (31) presentaron hemoglobina glicosilada menor al 7%, y el 46,6% (27) valores iguales o mayores al 7 % (Ver Gráfico N°4 y Tabla N°8).

En base a la evidencia muestral se concluye que existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia o no de esteatosis hepática y el valor de la hemoglobina glicosilada ($p=0,006$).

Tabla N°8: Relación entre EHGNA y Hemoglobina Glicosilada

Hemoglobina Glicosilada		Esteatosis hepática por ecografía		Total
		no presentan	si presentan	
< 7%	n	31	19	50
	%	53,4%	29,2%	40,7%
≥ 7%	n	27	46	73
	%	46,6%	70,8%	59,3%
Total	n	58	65	123
	%	100%	100%	100%

Gráfico N°4: Relación HbA1C y EHGNA

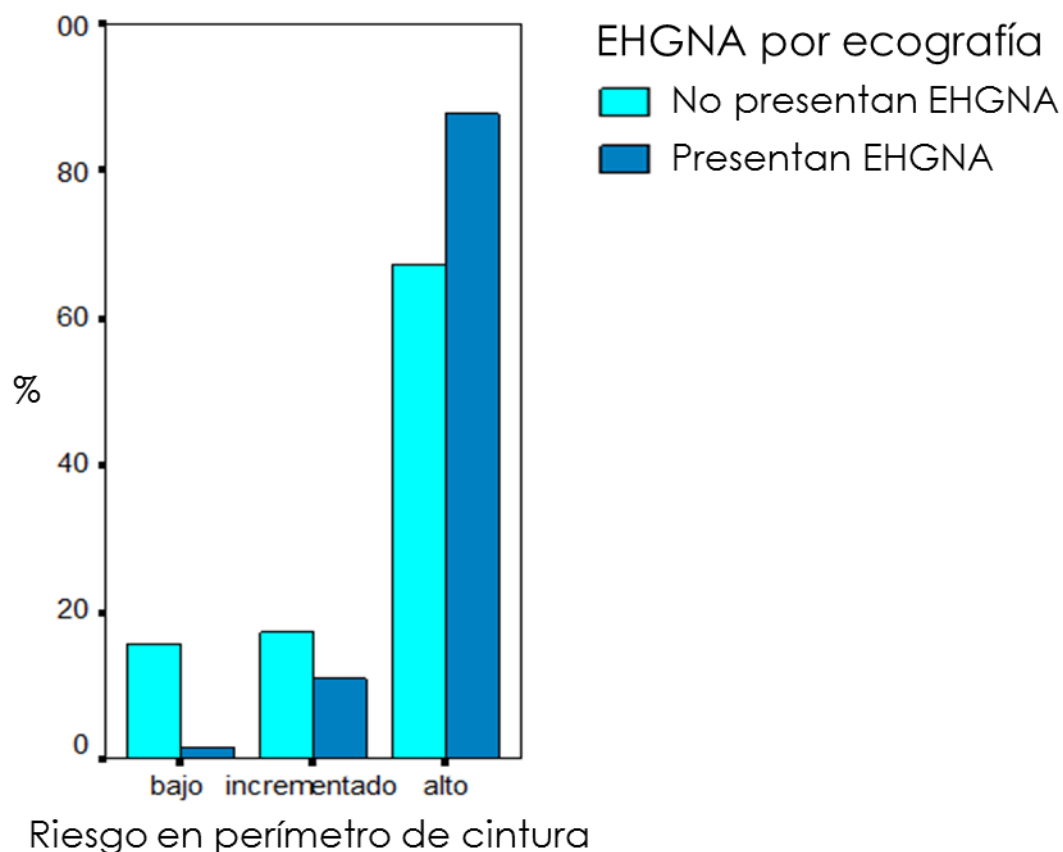


4. Perímetro de Cintura (PC) e Índice de Masa Corporal (IMC) en pacientes DM2 y EHGNA

De los pacientes DM2 con EHGNA el 87,7% presentó categorización de alto riesgo según el PC, el 10,8% correspondió a riesgo incrementado y solo el 1,5% fue de bajo riesgo. Por otro lado, aquellos sin EHGNA presentaron en un 67,2% de alto riesgo, el 17,2% de riesgo incrementado y el 15,5% categorización de bajo riesgo.

En base a la evidencia muestral se concluye que existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia o no de esteatosis hepática y el riesgo medido a través del perímetro de cintura ($p=0,007$) (Ver Gráfico N°5).

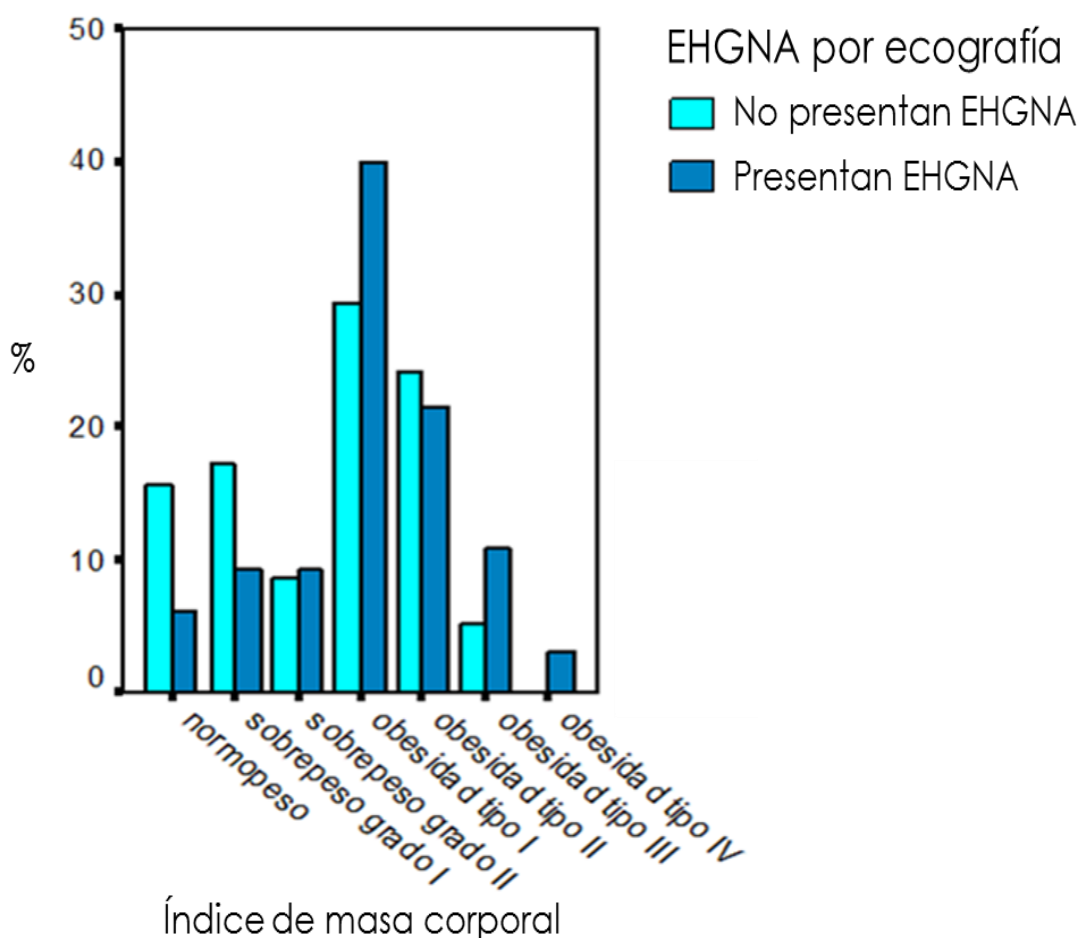
Gráfico N°5: Relación entre EHGNA y categorización de riesgo según PC



El IMC de los pacientes DM2 con EHGNA se categorizó en un 3,1% como obesidad tipo IV y el 10, 8% como obesidad tipo III, el 21,5% mostró obesidad tipo II, en tanto que el 40% tuvo obesidad tipo I. El 9,2% presentó sobrepeso grado I al igual que sobrepeso grado II 9,2%, y solo el 6,2% tenían normopeso. En tanto que en el grupo de los pacientes DM2 sin EHGNA ninguno presentó obesidad tipo IV, sólo el 5,2% tuvo obesidad tipo III, el 24,1% presentó obesidad tipo II, el 29,3% categorizo como obesidad tipo I, el 8,6 % como sobrepeso grado II, el 17,2 % con sobrepeso grado I, y el 15,5% tenía normopeso (Ver Gráfico N°6).

En base a la evidencia muestral se concluye que no existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia o no de esteatosis hepática y los diferentes grados de obesidad de los pacientes ($p=0,23$).

Gráfico N°6: Relación entre EHGNA y el IMC



5. Perfil lipídico de los pacientes con DM2 y EHGNA

El grupo de pacientes con EHGNA presentó valores de LDL alterados en el 52,3% (34) y el 47,7% (31) valores normales (Ver Gráfico N°7). En tanto que el grupo sin EHGNA, el 43,1% (25) presentó valores de LDL alterados, y el 47,7% (31) valores normales. En base a la evidencia muestral se concluye que no existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia o no de esteatosis hepática y los valores de LDL ($p=0,31$) (Ver Anexo 4: Tabla N°9).

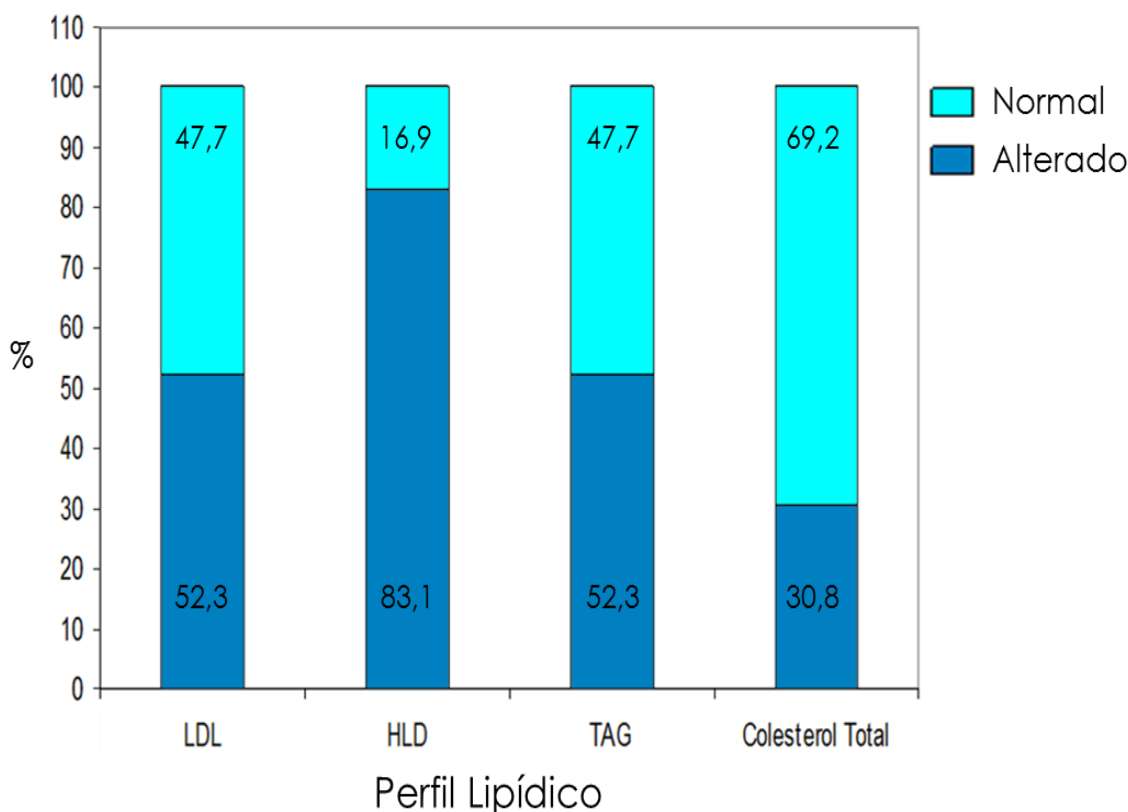
Al analizar los valores de HDL, los pacientes con EHGNA en un 83,1% (54) obtuvieron valores alterados, y el 16,9% (11) valores normales (Ver Gráfico N°7). En tanto que los pacientes sin EHGNA el 77,6% (45) presentaron sus valores alterados y el 22,4% (13) valores normales. En base a la evidencia muestral se concluye que no existe una asociación

estadísticamente significativa entre la presencia o no de esteatosis hepática y los valores de HDL ($p=0,44$) (Ver Anexo 4: Tabla N°10).

Refiriéndonos a los valores de TAG de los pacientes DM2 con EHGNA, el 52,3% (34) presentó valores alterados y el 47,7% (31) valores normales (Ver Gráfico N°7). En los pacientes sin EHGNA, el 44,8% (26) presentó valores alterados y el 55,2% (31) valores normales. En base a la evidencia muestral se concluye que no existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia o no de esteatosis hepática y los valores de TAG ($p=0,41$) (Ver Anexo 4: Tabla N°11).

De los pacientes con EHGNA, el 30,8% (20) presentaron valores de colesterol total alterados, y el 69,2% (45) valores normales (Ver Gráfico N°7). De los pacientes sin EHGNA se encontró que el 43,1% (25) presentaron valores de colesterol total alterados, y el 56,9% (33) valores normales. En base a la evidencia muestral se concluye que no existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia o no de esteatosis hepática y los valores de colesterol total ($p=0,15$) (Ver Anexo 4: Tabla N°12).

Gráfico N°7: Perfil lipídico en los pacientes DM2 y EHGNA



DISCUSIÓN:

La EHGNA es la enfermedad hepática crónica más frecuente en los países occidentales y, se prevé que en el año 2030 será la primera causa de indicación de trasplante hepático. ⁽³¹⁾

Los pacientes diabéticos tienen dos a tres veces incrementado el riesgo de morir por enfermedad hepática crónica, no asociada con enfermedades víricas y etiología alcohólica, que es en gran parte atribuible a la EHGNA. ⁽³⁵⁾

En nuestra población de 123 pacientes diabéticos tipo 2 que ingresaron a sala de internación del HRSP en un periodo de 11 meses, se detectó por método ecográfico que el 52,8% (65) presentaron esteatosis hepática, siendo levemente más frecuente en mujeres (35) que en varones (30) ($p=0,36$), con una edad promedio de $53,1 \pm 11,7$ años ($p=0,39$).

Según la bibliografía, la prevalencia de EHGNA aumenta en personas diabéticas y obesas, variando del 42,6% al 82,9% según la población estudiada, ^(4, 22, 36, 37, 38) por lo que el resultado de nuestro trabajo que fue de 52,8%, con un intervalo de confianza entre 44% y 62%, coincide con los estudios internacionales. ^(4, 22, 36, 37, 38)

En cuanto a la distribución por sexo y edad de EHGNA en diabéticos, la mayoría de los trabajos reportan un predominio masculino con edad promedio similar a la recabada por nuestro estudio. Algunos autores relatan que luego de los 50 años la prevalencia en mujeres es mayor. ^(17, 23, 35, 36, 39)

Al analizar las pruebas analíticas hepáticas en nuestro trabajo observamos que no hubo relación estadísticamente significativa en los valores de transaminasas, bilirrubina total y GGT, y la presencia o ausencia de esteatosis hepática, en nuestra población de diabéticos tipo 2. En los valores de FAL observamos, por el contrario, una relación estadísticamente significativa entre los pacientes DM2 con esteatosis que presentaron niveles normales en el 78,5% comparados con los que no tenían esteatosis 58,6% ($p= 0,017$) (Ver Anexo 3).

Schwenger K y col consideran que la elevación de transaminasas en ausencia de otras enfermedades hepáticas puede ser utilizada como dato de sospecha para EHGNA y que aproximadamente el 50% de los pacientes con esteatosis y el 80% de los pacientes con estetohepatitis presentan niveles de GOT y GPT alterados. Sin embargo, pacientes con transaminasas normales y esteatosis hepática también puede tener EHNA, por lo que algunos autores expresan que las enzimas hepáticas no son un marcador sensible de EHGNA. ^(6, 12, 60) En un estudio Krawczyk y col. reportaron que menos del 20% de los pacientes DM2 con

EHNA, tenían enzimas hepáticas anormales y que incluso, formas más severas de enfermedad hepática podían ocurrir con hepatograma normal ⁽⁸⁾ Santos L. y col coinciden con estos hallazgos agregando que en los casos que hay movimiento enzimático, generalmente se acompaña de aumento leve de la FAL y la GGT. La GPT predomina generalmente en las fases iniciales y la relación GOT/GPT es <1, a diferencia de la hepatitis alcohólica. Según estos autores, los niveles de bilirrubina solo se afectan en los casos de cirrosis. ⁽⁴⁰⁾ Por otro lado, Firneisz G en unos de sus trabajos reporta que, los pacientes con DM2 y esteatohepatitis por biopsia, se asociaban con altos niveles de GPT independientemente de los valores de GGT. ⁽³⁶⁾

La EHGNA es la causa más común de hipertransaminasemia asintomática y cirrosis criptogénica. ⁽⁴¹⁻⁴³⁾ Nuestros resultados fueron acorde a los evidenciados en otros estudios con ligero predominio de los valores de la GOT, hallazgo que, al descartarse enfermedad hepática alcohólica, podría ser sugestivo de mayor probabilidad de fibrosis. ⁽⁴⁰⁾

El patrón colestático del hepatograma no fue relevante en nuestra serie, de hecho la FAL se encontró con valores estadísticamente significativos dentro del rango normal. Consideramos además, que los resultados del hepatograma podrían estar influenciados por otros factores, que no fueron contemplados en nuestro trabajo como el motivo de internación (sepsis, patología bilio-pancreática, etc.) o medidas terapéuticas instauradas.

Respecto a los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c), observamos que el 70,8% ⁽⁴⁶⁾ de los pacientes DM2 con EHGNA tuvieron un valor mayor o igual a 7% y que el 29,2% ⁽¹⁹⁾ presentó una HbA1c menor al 7%, comparado con el grupo de pacientes sin EHGNA que el 53,4% ⁽³¹⁾ tenía valores de HbA1c menor a 7% y el 46,6% ⁽²⁷⁾ valores iguales o mayores al 7%. De acuerdo a estos resultados, podemos afirmar que en nuestro estudio hay una asociación estadísticamente significativa entre presencia o no de EHGNA y el nivel de HbA1c ($p=0,006$), lo que nos permite inferir que el mal control metabólico de los pacientes DM2 se asocia con la presencia de EHGNA, hecho que coincide con lo expuesto en la bibliografía revisada. ^(23, 44, 46-49)

Algunos autores afirman que la prevalencia de EHGNA aumenta paralelamente al incremento en la glicemia plasmática ⁽⁴⁴⁾, y que, la asociación entre hígado graso y diabetes predispone a un mayor daño hepático y progresión de la enfermedad ^(23, 42, 45). De hecho, se ha observado que los pacientes con DM2 que presentan EHGNA tienen frecuentemente malos controles glicémicos comparados con los que no presentan esteatosis ⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾. Se ha visto además que, ante la presencia de HGNA los pacientes previamente insulinizados requerían mayores

cantidades de insulina para el control adecuado de su glicemia. Incluso algunos trabajos consideran a la EHGNA como un marcador predictivo de DM2, y remarcan el reconocimiento temprano de esta asociación para prevenir la progresión de la enfermedad hepática. (23, 45)

En cuanto a las características antropométricas de nuestra población, el PC de los pacientes DM2 con EHGNA categorizó como de alto riesgo en el 87,7%, de riesgo incrementado el 10,8% y solo el 1,5% fue de bajo riesgo en comparación con los pacientes DM2 que no presentaron EHGNA, que categorizó el 67,2% como de alto riesgo, el 17,2% de riesgo incrementado y el 15,5% de bajo riesgo. Con estos resultados, podemos decir que, habría significancia estadística ($p=0,007$) entre la presencia o no de esteatosis hepática y el riesgo medido a través del perímetro de cintura en nuestra población. Con respecto al IMC los pacientes DM2 con EHGNA tuvieron en un 3,1% (2) obesidad tipo IV, el 10,8% (7) obesidad tipo III, el 21,5% (14) mostró obesidad tipo 2, en tanto que el 40% (26) obesidad tipo I. El 9,2% (6) presentó sobrepeso grado I al igual que sobrepeso grado II 9,2% (6), y solo el 6,2% (4) tenían peso normal. En tanto que en el grupo de los pacientes DM2 sin EHGNA ninguno presentó obesidad tipo IV, sólo el 5,2% tuvo obesidad tipo III, el 24,1% presentó obesidad tipo II, el 29,3% categorizo como obesidad tipo I, el 8,6% como sobrepeso grado II, el 17,2% con sobrepeso grado I, y el 15,5% tenía normopeso. Con estos resultados, podemos decir que nuestro estudio no encontró asociación estadísticamente significativa entre los valores del IMC y la presencia o ausencia de esteatosis hepática ($p=0,23$). Sin embargo, observamos que más del 90% de los pacientes DM2 con EHGNA de nuestra población tenían algún grado de sobrepeso y obesidad, que nos permite pensar que la obesidad de distribución central, asociada a un mayor PC ($p=0,007$), tiene mayor asociación con el desarrollo de EHGNA.

De acuerdo a lo recabado en la bibliografía, la EHGNA está fuertemente asociada a la obesidad, la insulinoresistencia (IR) / diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el síndrome metabólico. La EHGNA es una forma de acumulación de grasa ectópica (fuera del tejido adiposo). La disfunción del tejido adiposo es esencial en la patogenia del hígado graso. La grasa visceral contribuye a IR, liberando ácidos grasos libres que se acumulan en el hígado (28, 32, 38, 39, 42). Por otra parte, la acumulación de grasa epicárdica también se ha correlacionado con la grasa visceral, enfermedad de las arterias coronaria, presencia de EHGNA y su progresión (32). Tanto la obesidad, sobre todo la central y la DM2 son predictivas de esteatosis hepática y progresión de la enfermedad a esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma (HCC) (28, 32, 38, 39-43). No se sabe si hay un factor relacionado específicamente entre obesidad y DM2 que

aumenta el riesgo de HCC o si hay mecanismos patológicos comunes que se producen tanto en HCC, DM2 y obesidad. ^(28, 38,39)

Por último, en nuestro trabajo, no obtuvimos relación estadísticamente significativa entre presencia o no de esteatosis hepática y perfil lipídico, sin embargo, observamos que en nuestra población de DM2 con EHGNA el 83,1% (54) presentó valores de HDL alterados ($p=0,44$), los triglicéridos se encontraron alterados en el 52,3% (34) ($p=0,41$), la LDL estuvo alterada en el 52,3% (34) ($p=0,31$) en tanto que el 30,8% (20) presentó valores de colesterol total alterado ($p=0,15$) (Ver Anexo 4).

Leite y col. hallaron una prevalencia de EHNA del 78% en pacientes con DM2 y reportaron que la presencia triglicéridos séricos elevados, HDL bajos y niveles de GPT elevados fueron relacionadas de forma independiente con mayor riesgo de esteatohepatitis histológicamente confirmada. ⁽⁴⁶⁾ La EHGNA se asoció con aumento de los niveles de triglicéridos y LDL, y disminución en los niveles de HDL, característica que se puede replicar en asociación con DM2. ⁽⁴⁷⁾

El exceso de ácidos grasos libres que llega al hígado por incapacidad del tejido adiposo para su depósito, aumenta la lipogénesis de novo hepática, ⁽⁵¹⁾ la esterificación de ácidos grasos, y su almacenamiento como triglicéridos citoplasmáticos o la formación de VLDL. Estas partículas de VLDL se pueden secretar y derivar a la formación de lipoproteínas pequeñas y densas aterogénicas, VLDL remanentes ricas en colesterol, y en partículas de HDL ricas en triglicéridos que pueden ser depuradas por el riñón, dando lugar a niveles más bajos de HDL. ⁽⁴⁷⁻⁵¹⁾

A pesar de que en nuestro estudio, no se encontró asociación estadísticamente significativa en relación a la esteatosis hepática y el perfil lipídico en DM2, podemos decir, que los resultados obtenidos exponen dificultades en el logro de las metas lipídicas en todos los pacientes diabéticos ingresados al estudio, con un leve predominio en aquellos con EHGNA, a excepción de los valores de colesterol total, aunque el análisis de esta situación excede las características de este trabajo.

CONCLUSIÓN:

Más allá de las limitaciones de nuestro trabajo, podemos concluir que la EHGNA resultó una enfermedad prevalente en la población estudiada, con una distribución predominante en adultos de edad media (53+/-11 años) y un ligero predominio en mujeres.

En cuanto a las alteraciones del hepatograma, los resultados estadísticos de este trabajo no fueron significativos tanto para la alteración en los valores de TGO como de TGP. La presencia de patrón de colestasis tampoco fue significativa en nuestra población, de hecho el grupo con esteatosis obtuvo mejores parámetros que el grupo sin esteatosis hepática.

A partir de los resultados, podemos concluir que, existe asociación estadísticamente significativa entre la presencia de valores de HbA1c >7gr/dl y PC de alto riesgo en pacientes DM2 y la presencia de EHGNA en nuestra población. Sin embargo, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre los valores del IMC y la presencia o ausencia de esteatosis hepática.

En cuanto al perfil lipídico, no obtuvimos asociación estadísticamente significativa entre alteraciones del perfil lipídico y EHGNA.

Como reflexión final, consideremos que en la población de pacientes de DM2 estudiada, la EHGNA es un problema de salud, por lo que es necesario pesquisar su detección y sistematizar en forma rutinaria la identificación de los pacientes que presentan signos de progresión de la enfermedad, siguiendo un enfoque clínico personalizado, dirigido al control de las comorbilidades individuales. El médico clínico debe intervenir comprendiendo la asociación entre EHGNA y síndrome metabólico y su implicancia en los pacientes DM2, en cuanto a evolución y pronóstico.

LIMITACIONES:

Una de las limitaciones de este trabajo se debe a que, por su carácter de tipo observacional retrospectivo, el tamaño de la muestra fue reducido debido a que parte de la población fue descartada por omisión de datos en las historias clínicas.

Por otro lado, dentro de la muestra de pacientes DM2, no se discriminó el tiempo de evolución del diagnóstico de diabetes, tipo de tratamiento y adherencia al mismo, que podrían tener algún tipo de influencia en los resultados analíticos obtenidos. Tampoco se contemplaron los diferentes motivos de ingreso hospitalario que podrían influir en las alteraciones de laboratorio, como por ejemplo, sepsis o enfermedad bilio-pancreática de origen litíásico, ni el tratamiento farmacológico instaurado durante la internación. Todos estos interrogantes podrían tenerse en cuenta para trabajos de investigación futuros.

Por motivos dependientes del nivel de complejidad hospitalario del HRSP y de tecnología disponible en el Servicio de Diagnóstico por Imágenes, los informes ecográficos informan presencia o ausencia de esteatosis hepática, pero no brindan datos específicos sobre los diferentes grados de la misma.

ANEXOS:

Anexo 1: ficha de recolección de datos

Paciente DBTII Nº	Historia Clínica Nº	Edad	Sexo	HGNA por Ecografía	Hepatograma					HbA1C	P cintura	IMC	Perfil Lipídico					
					TGO	TGP	FAL	GGT	Bili				Col T	HDL	VLDL	TGC		

Anexo 2: ficha de valoración global nutricional subjetiva

Nombre:	Edad/sexo
	Procedencia:
Peso actual _____ Altura _____	IMC
	PC
HISTORIA:	
1. pérdida de peso	
Pérdida en últimos 6 meses: _____ Kg. _____ %	Cambio en últimas 2 semanas (+ o -): _____ Kg. _____ %
Pérdida de peso en las últimas dos semanas: _____ %	
2. Cambios en la dieta:	Sin cambio _____ Con Cambio _____ Duración: _____ días
Tipo de cambio:	Convencional insuficiente _____ Líquida _____ Líquida hipocalórica _____ Ayuno _____
3. Síntomas gastrointestinales (mayor de dos semanas de duración)	Sin síntomas Náuseas _____ Vómitos _____ Diarrea _____ Anorexia _____
CAPACIDAD FUNCIONAL:	Sin disfunción _____ Disfunción _____ duración _____
TIPO DE DISFUNCIÓN:	Disminución en el trabajo _____ Ambulatorio sin trabajar _____ Reducido al lecho _____
DIAGNÓSTICO PRIMARIO:	

DEMANDA NUTRICIONALES: Estrés: No _____ Si _____ Estrés bajo: _____ Estrés moderado _____ Estrés severo (quemaduras, sepsis, trauma) _____	
EXAMEN FISICO: 1. Pérdida de grasa subcutánea _____ 2. Atrofia muscular _____ 3. Edemas _____ maléolos _____ sacro _____ Ascitis _____	
CALIFICACIÓN: A = Bien nutrido _____ B = Mal nutrido moderado _____ C = con riesgo de malnutrición _____ D= severamente malnutrido _____	
Peso a la externación:	IMC a la externación
Fecha de externación:	

Anexo 3: tablas de relación entre presencia de EHGNA y valores de TGO, TGP, bilirrubina total, GGT y FAL

Relación entre presencia de EHGNA y valores de TGO

TGO		Esteatosis hepática por ecografía		Total
		no presentan	si presentan	
alterado	n	15	18	33
	%	25,9%	27,7%	26,8%
normal	n	43	47	90
	%	74,1%	72,3%	73,2%
Total	n	58	65	123
	%	100%	100%	100%

Relación entre presencia de EHGNA y valores de GPT

GPT		Esteatosis hepática por ecografía		Total
		no presentan	si presentan	
alterado	n	13	16	29
	%	22,4%	24,6%	23,6%
normal	n	45	49	94
	%	77,6%	75,4%	76,4%
Total	n	58	65	123
	%	100%	100%	100%

Relación entre presencia de EHGNA y valores de bilirrubina total

Bilirrubina total		Esteatosis hepática por ecografía		Total
		no presentan	si presentan	
alterado	n	8	7	15
	%	13,8%	10,8%	12,2%
normal	n	50	58	108
	%	86,2%	89,2%	87,8%
Total	n	58	65	123
	%	100%	100%	100%

Relación entre presencia de EHGNA y valores de GGT

GGT		Esteatosis hepática por ecografía		Total
		no presentan	si presentan	
alterado	n	19	14	33
	%	32,8%	21,5%	26,8%
normal	n	39	51	90
	%	67,2%	78,5%	73,2%
Total	n	58	65	123
	%	100%	100%	100%

Relación entre presenciade EHGNA y FAL

FAL		Esteatosis hepática por ecografía		Total
		no presentan	si presentan	
alterado	n	24	14	38
	%	41,4%	21,5%	30,9%
normal	n	34	51	85
	%	58,6%	78,5%	69,1%
Total	n	58	65	123
	%	100%	100%	100%

Anexo 4: Tablas de relación entre presencia de EHGNA y LDL, HDL, TGC y colesterol total

Relación entre presencia de EHGNA y valores de LDL

LDL		Esteatosis hepática por ecografía		Total
		no presentan	si presentan	
alterado	n	25	34	59
	%	43,1%	52,3%	48%
normal	n	33	31	64
	%	56,9%	47,7%	52,%
Total	n	58	65	123
	%	100%	100%	100%

Relación entre presencia de EHGNA y valores de HDL

HDL		Esteatosis hepática por ecografía		Total
		no presentan	si presentan	
alterado	n	45	54	99
	%	77,6%	83,1%	80,5%
normal	n	13	11	24
	%	22,4%	16,9%	19,5%
Total	n	58	65	123
	%	100%	100%	100%

Relación entre presencia de EHGNA y valores de TAG

TAG		Esteatosis hepática por ecografía		Total
		no presentan	si presentan	
alterado	n	26	34	60
	%	44,8%	52,3%	48,8%
normal	n	32	31	63
	%	55,2%	47,7%	51,2%
Total	n	58	65	123
	%	100%	100%	100%

Relación entre presencia de EHGNA y colesterol total

Colesterol total		Esteatosis hepática por ecografía		Total
		no presentan	si presentan	
alterado	n	25	20	45
	%	43,1%	30,8%	36,6%
normal	n	33	45	78
	%	56,9%	69,2%	63,4%
Total	n	58	65	123
	%	100%	100%	100%

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo ClinProc.* 1980; 55(7):434-8.
- 2- LópezPanqueva R. Pathological aspects of fatty liver disease. *Rev Col Gastroenterol.*2014; 29(1):82-88
- 3- WGO guideline 2014.Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *JClinGastroenterol.* Julio 2014; 48(6):467-473
- 4- Dharel N, Fuchs M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease – A Major Public Health Challenge for the 21st Century. *JSM GastroenterolHepatol.* 2014; 2(2):1018.
- 5- Guías mundiales de la WGO. HGNA/NASH .2012; 1-31
- 6- XI jornadas del comité de graduados de la sociedad argentina de diabetes. Esteatosis hepática y diabetes. *Rev. Soc. Arg. de Diabetes.*2008; 1(42):44-64
- 7- Sattar N, Forrest E, Preiss D Fuente. (agosto 2014).Hígado graso no alcohólico. Recuperado el 20 agosto 2014, de <http://www.intramed.net>
- 8- Krawczyk M, Bonfrate L, Portincasa P. Nonalcoholic fatty liver disease. *BestPract Res ClinGastroenterol.* 2010 Oct; 24(5):695-708
- 9- Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P, Lonardo A. From nafld in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol.* 2013 Jun; (59):859–871
- 10- Hígado graso no alcohólico. (sf). Recuperado el 17 de septiembre 2014, de <http://diabeteshospitalcordoba.com>
- 11- Schwenger K, Allard J. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014 Feb1; 20(7):1712-1723
- 12- Pisto P, Santaniemi M, Bloigu R, et al. Fatty liver predicts the risk for cardiovascular events in middle-aged population: a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2014; 4:1-7
- 13- Hernandoa A, y Foncillasb J. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl.* 2010; 22(6):259–271
- 14- Bonapace E, Perseghin G, Molon G, CanaliG, Bertolini L, Zoppini G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2012; 35:389–395
- 15- Targher G, Day C, Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1341-50.
- 16- Kantartzis K, Stefan N. Cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Annals of Gastroenterology* 2012; 25:1-2
- 17- Williams K, Shackel N, Gorrell M, McLennan S, Twigg S. Diabetes and NAFLD: A Pathogenic Duo .*Endocrine Reviews.* February 2013; 34(1):84–129
- 18- Juarez J, Medina A, Galarza E, Gonzalez C, kimura-hayama E, Cardoso G. Fatty Liver Increases the Association of Metabolic Syndrome With Diabetes and Atherosclerosis. *Diabetes Care.* 2013; 36:1726–1728.
- 19- Lomonaco R, Chen C, Cusi k. An Endocrine Perspective of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *TherAdv in Endo and Metab.* 2011; 2(5):211-225.
- 20- Targher G, Bertolini L, Poli F, Rodella S, Scala L, Tessari R. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Future Cardiovascular Events Among Type 2 Diabetic Patients. *ADA* 2005; (54):3541-3546
- 21- LaxmiMisra V, Khashab M, Chalasani N. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk. *CurrGastroenterol Rep.*2009; 11(1):50–55
- 22- Targher G, Byrne C. Clinical Review: Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J ClinEndocrinolMetab.* 2013; 98(2):483-495.
- 23- Fruci B, Giuliano E, Mazza A, Malaguarnera R, Belfiore A. Nonalcoholic Fatty Liver: A Possible New Target for Type 2 Diabetes Prevention and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; (14):22933-22966.
- 24- Dowman JK, Armstrong MJ, Tomlinson JW. Current therapeutic strategies in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes ObesMetab.* 2011 Aug; 13(8):692-702.
- 25- Municipalidad de rosario. Consultado el 9 de septiembre de 2014.disponible en [http:// www.rosario.gov.ar](http://www.rosario.gov.ar).
- 26- Standars of Medical Care in Diabetes. ADA. *Diabetes Care* 2014; 1(37)
- 27- AraújoA,Guzmán S, RosellóM. La circunferencia abdominal como indicador de riesgo de enfermedad cardiovascular. *Acta MédCostarric.* 2013; 55(3):112-127
- 28- Fanghänel G, Sánchez-Reyes L, García L, Ortiz R, Campos E, Alcocer L. The Importance of Waist Circumference and BMI for Mortality Risk in Diabetic Adults. *Diabetes Care.*2013; 1-3
- 29- Clasificación del sobrepeso y la obesidad. (sf).Recuperado 10 julio 2014, de <http://www.meiga.info/Escalas/Obesidad.pdf>
- 30- Salvadó J, Rubio M, Barbany M, Moreno B. Consenso SEEDO para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *MedClin (Barc)* 2007; 128(5):184-96
- 31- Byrne C, Giovanni T. NAFLD: A multisystem disease.*Journal of Hepatology* 2015; (62):47–64
- 32- Marino L, JornayvazF.Endocrine causes of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2015 October 21; 21(39):11053-11076
- 33- Pérez Blanco L A, Vilar Gómez E, Martínez Pérez Y, Calzadilla Bertot L. Enfermedad hepática por depósitos grasos. Una perspectiva actual. *Acta GastroenterolLatinoam* 2013; 43:254-260
- 34- FondénJM,Pereira O, León Columbié A, Del Valle Díaz S, Tablada R. Relación entre los hallazgos ecográficos, laparoscópicos e histológicos en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica. *MEDISAN* 2015; 19(3):345
- 35- Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, Saugo M, Targher G, Bonora E. Mortality from chronic liver diseases in diabetes. *Am J Gastroenterol* 2014; (109):1020–1025

- 36- Firneisz G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: The liver disease of our age? *WJG*. 2014 July; (27):9072-9089
- 37- Laclé-Murray A, Esquivel-Chaverri M, Madrigal-López M, Chacón A. Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en personas diabéticas tipo 2. *Acta médcostarric* 2014; (56):17-22
- 38- Verdelho Machado M, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: What the clinician needs to know. *WJG*. September 2014; (20):12956-12980
- 39- Marchesini G, Mazzotti A. NAFLD incidence and remission: Only a matter of weight gain and weight loss? *Journal of Hepatology* 2015; (62):15-17
- 40- Santos L, MD, Hernández G, Varón Puerta A, Beltrán O, Botero R, Mejía R. Enfermedad hepática por infiltración grasa no alcohólica. La nuevapandemiadelmilenio. *Rev Col Gastroenterol*.2010; 25(4):380-398
- 41- Barba E. Esteatosis hepática, esteatohepatitis y marcadores de lesión hepática. *Rev MexPatolClin* 2008; 4(55):216-232
- 42- Ferretti S, Tanno M, Vorobiof J. Hígado graso, resistencia insulínica y síndrome metabólico. *Anuariofundación dr. j. r. villavicencio* 2004; 12:084-086
- 43- Martín Domínguez V, González Casas R, Mendoza Jiménez-Ridruero J, García Buey ,Moreno-Otero R. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólica. *Rev EspEnferm Dig* 2013; 105(7):409-420
- 44- Han Ma, Chengfu Xu ,Lei Xu,Chaohui Yu, Min Miao, Youming Li. Independent association of HbA1c and nonalcoholic fatty liver disease in an elderly Chinese population. *Gastroenterology* 2013; 13:3
- 45- Xiaoming Li, Mingfeng Xia, Hui Ma, Yu Hu, Hongmei Yan, Wanyuan He. Liver Fat Content, Evaluated through Semi-Quantitative Ultrasound Measurement, Is Associated with Impaired Glucose Profiles: A Community-Based Study in Chinese. *PLoS ONE* 8(7):e65210. doi:10.1371/journal.pone.0065210
- 46- Leite N, Villela-Nogueira C, Cardoso C, Salles G. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: From physiopathological interplay to diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2014 July 14; 20(26):8377-8392
- 47- Shulman G. Ectopic Fat in Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiometabolic Disease. *N Engl J Med* 2014; 371:1131-41
- 48- López-Oliva Muñoz E, Martínez Muñoz E. SREBP-1c, ChREBP y LXR: Su influencia en el desarrollo del hígado graso no alcohólico. *An. Real Acad. Farm* 2014; (80):14-48
- 49- Rodríguez Rey JC. Lípidos y diabetes tipo 2. Desarrollo de nuevas terapias basadas en el metabolismo lipídico. *An. Real Acad. Farm* 2013; 3(79):412-433
- 50- Ferreira V, Pernambuco R, Lopes E, Moraes C, Rodrigues M, Arruda MJ. Frequency and risk factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010; 54(4):362-368
- 51- Fabbrini E, Magkos F. Hepatic Steatosis as a Marker of Metabolic Dysfunction. *Nutrients* 2015; 7:4995-5019
- 52- Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, Byrne C, Loria P, Targher G. World J Gastroenterol . Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2014 Feb; 20(7):1724-1745
- 53- DaeHee Choi Sung Joon Lee, Chang Don Kang, Myoung Ok Park, Dong Wook Choi, Tae Suk Kim. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery disease in Koreans. *World J Gastroenterol*. 2013 Oct; 19(38):6453-6457
- 54- Mirbagheri SA, Rashidi A, Abdi S, et al. Liver: an alarm for the heart? *LiverInt* 2007; 27:891-894
- 55- Manouchehr G, Rashidi A. Association between Fatty Liver and Coronary Artery Disease: Yet to Explore. *Hepatitis Monthly* 2007; 7(4):243-244
- 56- Rosso N, Chavez N, Tiribelli C, Bellentani S. Translational approaches: From fatty liver to non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(27):9038-9049
- 57- Bottasso, Oscar Aspectos básicos para la realización de una investigación clínica. *Federación Argentina de Cardiología*. Buenos Aires: 1-185
- 58- Chalasani N, Younossi Z, Lavine j, Diehl A, Brunt E, Cusi K, Charlton C. The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 6(55):2005-2023
- 59- Koplay M, Sivri M, Erdogan H, Nayman A. Importance of imaging and recent developments in diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *WJH* 2015 April; 7(5):769-776
- 60- Wen-Shan Lv, Rui-Xia Sun, Yan-Yan Gao, Jun-Ping Wen, Rong-Fang Pan, Li Li. Nonalcoholic fatty liver disease and microvascular complications in type 2 diabetes. *WJG* 2013; 19(20):3134-3142
- 61- Corey K, Chalasani N. Management of Dyslipidemia as a Cardiovascular Risk Factor in Individuals With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014; 7(12):1077-1084
- 62- Cacaune E. The relationship between nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Proc. Rom. Acad* 2012; 2:143-150
- 63- Speliotes E, Massaro J, Hoffmann U, Vasan R, Meigs J, Sahani D. Fatty Liver is Associated With Dyslipidemia and Dysglycemia Independent of Visceral Fat: The Framingham Heart Study. *Hepatology* 2010; 6(51):1979-1987
- 64- Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J Hepatol* 2015 June 18; 7(11):1450-1459
- 65- Andreas L, Birkenfeld 1,2 and Gerald I. Shulman 2. Non Alcoholic Fatty Liver Disease, Hepatic Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Hepatology*. 2014 February; 59(2):713-723. doi:10.1002/hep.26672