

IMPACTO DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO.

IMPACT OF NON-ALCOHOLIC HEPATIC STEATOSIS AND CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME.

Manuel Rodríguez A.¹, Víctor Ruiz R.¹, Ernesto Tintori G.¹, Andrea Toro D.¹, Sorelys Rodríguez², Seyla Vita³, Carlos Vivas³, Maiqui Flores³.

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease is defined as a fatty infiltration of hepatocytes in more than 5% in the absence of alcohol consumption, with a high prevalence in our Western societies. This pathology leads to alterations in lipid metabolism, insulin resistance and an increase in cardiovascular risk with acceleration of arteriosclerosis and the events linked to it. In order to evaluate the impact of non-alcoholic hepatic steatosis and cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome, a clinical, diagnostic and correlational, cross-sectional study was carried out on a population of 60 patients with metabolic syndrome, who attended the internal medicine outpatient clinic at the Central Hospital of Maracay, in the months between February and June 2023. The results recorded an average age of 52.13 ± 5.86 years, with a predominance of females 70% and overweight patients 36.7%. The most relevant cardiometabolic alterations were arterial hypertension (76.7%) and diabetes mellitus (46.7%), with the presence of dyslipidemia in 46.7% and insulin resistance in 68.3%; moderate cardiovascular risk was present in 56.7% and moderate hepatic steatosis in 33.3%. The association of variables such as moderate cardiovascular risk and moderate hepatic steatosis in 80% ($p, 0.04$), and the presence of insulin resistance and severe hepatic steatosis in 85.7% ($p, 0.0464$) were reported. It was concluded that non-alcoholic hepatic steatosis is closely related to increased cardiovascular risk and insulin resistance in patients with metabolic syndrome.

KEYWORDS: Non-alcoholic hepatic steatosis, cardiovascular risk, metabolic syndrome.

RESUMEN

La enfermedad del hígado graso no alcohólico se define como una infiltración grasa de los hepatocitos en más de 5% en ausencia de consumo de alcohol, con alta prevalencia en nuestras sociedades occidentales. Esta patología produce alteraciones en el metabolismo lipídico, resistencia a la insulina e incremento del riesgo cardiovascular con aceleración de la arteriosclerosis y de los eventos a ella vinculados. Con el objetivo de evaluar el impacto de la esteatosis hepática no alcohólica y riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico, se realizó un estudio clínico, diagnóstico y correlacional, de corte transversal donde se incluyó una población de 60 pacientes con síndrome metabólico, quienes acudieron a la consulta externa de medicina interna en el Hospital Central de Maracay, Venezuela durante los meses febrero a junio del año 2023. Los resultados registraron una edad promedio de 52.13 ± 5.86 años, predominando con 70% el sexo femenino y pacientes con sobrepeso con 36.7%. Las alteraciones cardiometabólicas más relevantes fueron la hipertensión arterial en 76.7% y diabetes mellitus en 46.7%, con presencia de dislipidemias en 46.7% y resistencia a la insulina en 68.3%; el riesgo cardiovascular moderado estuvo presente en 56.7% y la esteatosis hepática moderada en 33.3%. Se reportó asociación entre riesgo cardiovascular moderado y esteatosis hepática moderada en 80% ($p=0.04$), y la presencia de insulinorresistencia y esteatosis hepática grave en 85.7% ($p= 0.0464$). Se concluyó, que la esteatosis hepática no alcohólica está estrechamente relacionada con el aumento del riesgo cardiovascular y la resistencia a la insulina en pacientes con síndrome metabólico.

PALABRAS CLAVE: esteatosis hepática no alcohólica, riesgo cardiovascular, síndrome metabólico.

Recibido: 26 de mayo de 2024 Aceptado: 02 de agosto de 2024

¹Universidad de Carabobo-Núcleo Aragua. Escuela de Medicina Dr. Witremundo Torrealba". Maracay, estado Aragua, Venezuela.

²Universidad de Carabobo-Núcleo Aragua. Dirección de Estudios Avanzados de postgrado Especialidad Medicina Interna. Maracay, Estado Aragua, Venezuela. ³Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud. Unidad de Investigación y Estudios en Salud Pública. Maracay, Estado Aragua, Venezuela

Manuel Rodríguez A. ORCID: 0009-0003-5769-7638

Víctor Ruiz R. ORCID: 0009-0004-4809-818X

Ernesto Tintori G ORCID: 0009-0008-6801-7315

Andrea Toro D. ORCID: 0009-0003-9162-7377

Sorelys Rodríguez ORCID: 0009-0006-5484-9335

Seyla Vita ORCID: 0009-0009-2694-1670

Carlos Vivas ORCID: 0009-0005-8788-1609

Maiqui Flores. ORCID: 0000-0001-6338-7597

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) se ha convertido en un problema social y de salud pública; según el Centro para el Control y la Prevención de enfermedades (CDC), se estima que el mismo afecta a más de 20% de la población adulta en los Estados Unidos, China, Europa y los países en desarrollo. Dicho síndrome se describe como un conjunto de factores de riesgo que incluyen obesidad abdominal, resistencia a la insulina, presión arterial elevada, y dislipidemia aterogénica. Esta condición ha presentado un aumento en su incidencia, principalmente debido a los cambios en el estilo de vida y el aumento en la prevalencia de obesidad en la población a nivel mundial¹.

Es importante destacar que la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas con más de 60% de la población de EE.UU. clasificada con sobrepeso u obesidad (definida por un índice de masa corporal > 25 o 30 kg/m^2 , respectivamente). La evidencia epidemiológica reciente ha demostrado que 85% de los adultos con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) también son obesos. Con estos datos, se considera que el SM es una epidemia creciente en conjunto con la obesidad y la DM2¹.

La fisiopatología del SM engloba una serie de mecanismos complejos que aún no se han logrado dilucidar por completo y existe un debate en cuanto a si los distintos componentes del SM (hipertensión, resistencia a la insulina, dislipidemia y obesidad) constituyen patologías distintas o si estas caen dentro de un proceso etiopatogénico común más amplio. Por otro lado, la adiposidad visceral ha demostrado ser un importante desencadenante en la mayoría de las vías que explican esta entidad. Los actores esenciales en la progresión del SM y su posterior transición a enfermedad cardiovascular y DM2 son la resistencia a la insulina, la inflamación crónica y la activación neurohormonal¹.

Dentro de este marco, el SM ha sido identificado como un importante predictor del hígado graso no alcohólico. Se ha estimado que en hombres el riesgo de hígado graso no alcohólico es cuatro veces mayor (y en las mujeres once veces mayor) que en aquellos sin SM. De hecho, una vez presente el hígado graso, la probabilidad de regresión del daño hepatocelular es mayor en sujetos sin SM, al igual que en aquellos que disminuyen su peso corporal².

En este contexto cabe definir que la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es un término

general que incluye todos los grados y estadios de la enfermedad y se refiere a una población en la cual más de 5% de los hepatocitos muestran acumulación de lípidos en ausencia de una causa alternativa que pueda generarlo, en individuos con consumo mínimo o nulo de alcohol, en ausencia de medicamentos que inducen esteatosis y otras etiologías como la hepatitis viral crónica o enfermedades hepáticas autoinmunes^{3,4}. Es una enfermedad emergente de alta prevalencia, se estima que aproximadamente 25% de la población global la presenta, siendo más alta en el Medio Oriente con 32% y en Sur América con 30%, representando así una epidemia global silenciosa⁵.

En lo concerniente a su etiopatogenia está determinada por la acumulación de triglicéridos sintetizados en el hígado, a partir de ácidos grasos libres liberados del tejido adiposo (lipólisis), de exceso de carbohidratos (lipólisis de novo) o de los triglicéridos provenientes de la dieta. La resistencia a la insulina es casi universal en pacientes con EHGNA y está presente en el hígado, tejido adiposo y músculo; además de cumplir un papel principal en la progresión de la enfermedad. En estos individuos existe una mayor producción hepática de glucosa, a pesar de los niveles elevados de insulina⁴.

Desde el punto de vista clínico y paraclínico la esteatosis hepática no alcohólica, generalmente, es benigna y asintomática (48% a 100%), en otras ocasiones, cursa con síntomas no específicos, como astenia, sensación de dolor en hipocondrio derecho, y en menor frecuencia se presenta el prurito y el edema; además, se caracteriza por la persistencia de enzimas hepáticas elevadas, con características ecográficas e histológica específicas⁶.

En cuanto al diagnóstico de la EHGNA la sensibilidad media de la ecografía es de 87% (60-100%) y la especificidad de 86% (56-95%); por tanto, cuanto mayor sea el depósito de grasa, mayor es la sensibilidad y la especificidad⁷. No obstante, la EHGNA describe un espectro histológico que va desde el hígado graso no alcohólico hasta la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)⁵.

En líneas generales la EHGNA es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en todo el mundo, pero además contribuye a elevar el riesgo cardiovascular al incrementar el riesgo de desarrollo de hipertensión, DM2 y enfermedad cardiovascular. La principal causa de muerte de los pacientes con EHGNA son los eventos cardiovasculares, definiéndose como riesgo

coronario y/o cardiovascular (RCV), la probabilidad de presentar una enfermedad coronaria o cardiovascular en un periodo de tiempo determinado, generalmente de 5 a 10 años⁸.

De estas evidencias el riesgo cardiovascular del SM depende de los factores de riesgo presentes en cada individuo y no es mayor que la suma de los componentes que lo determinan; no obstante, por lo general, triplica el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (hasta el 80% de los pacientes que padecen SM mueren por complicaciones cardiovasculares). También se asocia a un incremento global de la mortalidad por cualquier causa y multiplica en cinco veces el riesgo de desarrollar DM2⁹.

La cuantificación del RCV en los pacientes con EHGNA sigue siendo un desafío. Las tablas o fórmulas tradicionales para su cálculo fueron diseñadas para evaluarlo en individuos de la población general y, por tanto, pueden subestimarlos en los pacientes con EHGNA, dado que ni la resistencia a la insulina, ni los estados hipertriglicéridémicos, ni la inflamación subclínica, presentes en esta hepatopatía, fueron tomados en cuenta en las fórmulas del RCV¹⁰.

No obstante, un estudio longitudinal reciente ha validado en pacientes con EHGNA la fórmula de Framingham como un predictor de RCV con una precisión adecuada en esta población, propugnando su uso para estratificar el riesgo y guiar el tratamiento de los factores modificables, incluyendo la dislipidemia¹⁰.

En España, Sahuquillo Martínez y cols⁷, reportaron una prevalencia de 72% de EHGNA, en una población con predominio (78%) de pacientes obesos y a pesar, de tratarse de una enfermedad hepática de carácter crónico, no se apreció elevación de los parámetros analíticos hepáticos, sobre todo transaminasa glutámico-oxalacético (GOT), transaminasa glutámico-piruvico (GPT) y la gamma-glutamyl transferasa (GGT), concluyendo que la gravedad de la esteatosis y el grado de obesidad guardan una estrecha relación.

Asimismo, Elosua-Bayes y cols¹¹ realizaron en España una investigación sobre la EHGNA, ante la importancia de estudiar la presencia de incremento en el riesgo vascular y la identificación del factor clínico-metabólico para explicar esta asociación y concluyeron que la presencia de EHGNA se asocia con un mayor riesgo metabólico y vascular, y ambos presentan una relación lineal con la esteatosis hepática. Resultados que sugieren que el factor que podría explicar este mayor riesgo vascular es el nivel sérico de triglicéridos.

A su vez, Pando¹² en Lima Perú, en su estudio desarrollado para determinar el riesgo cardiovascular con esteatosis hepática no alcohólica en personas con DM2 y en ausencia de dicha condición, que fueron atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, concluyó que los pacientes diabéticos con EHGNA tuvieron mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y perfil metabólico no controlado en comparación a los no diabéticos.

En Venezuela, estado Aragua, De Armas⁸ realizó un estudio sobre riesgo cardiovascular en pacientes con EHGNA y las alteraciones de la capa íntima y media de las arterias carótidas, reportando que esta patología se relaciona estrechamente con la enfermedad cardiovascular, sobretodo con el engrosamiento de dichas arterias, como manifestación morfo-estructural de la presencia de ateromatosis subclínica.

Dado que a nivel mundial, se ha incrementado la prevalencia de la obesidad, están ocurriendo cambios en los estilos de vida y ante la presencia de alimentación desbalanceada, la EHGNA se ha convertido en un problema de salud pública. Por tanto, se le considera como la manifestación hepática del síndrome metabólico, asociada a resistencia a la insulina, obesidad central, DM2, e hipertriglicéridemia; de allí que se estima que la resistencia a la insulina, juega un papel detonador en la patogénesis de esta enfermedad hepática no alcohólica².

Por lo antes expuesto nos planteamos como objetivo, evaluar el impacto de la esteatosis hepática no alcohólica y riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico que acuden a la consulta externa del Departamento de Medicina Interna del Servicio Autónomo Docente Hospital Central de Maracay en el período comprendido de febrero - junio del año 2023.

MATERIALES Y MÉTODOS

Esta investigación se realizó en el contexto de un estudio clínico-diagnóstico y correlacional, de corte transversal. La población estuvo constituida por 485 pacientes que fueron valorados en la consulta de Medicina Interna del Servicio Autónomo Docente Hospital Central de Maracay. Fue seleccionada una muestra no probabilística conformada por 60 pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: edad comprendida entre los 30 y 60 años y, siguiendo las pautas de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) para síndrome metabólico: circunferencia abdominal ≥ 90 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres (condición obligatoria), con 2 o más de

los siguientes parámetros: presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o hipertensión arterial sistémica diagnosticada, hipertrigliceridemia >150 mg/dl o en tratamiento, colesterol HDL <40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres o en tratamiento, glicemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o diabetes mellitus¹³.

Se excluyeron aquellos pacientes con consumo de alcohol en mujeres ≥ 20 gr/día y en hombres 40 gr/día, con antecedentes o infección actual de virus hepatotropos, antecedentes de hepatitis autoinmune o enfermedades inmunológicas, cirrosis hepática diagnosticada por clínica, ecografía o biopsia y presencia de insuficiencia hepática aguda o crónica.

Se aplicó una ficha de recolección de datos estructurada por una primera parte para los datos patronímicos: nombre y apellido, cédula de identidad, dirección, teléfono, edad y sexo; la segunda parte, para los datos clínicos: hábitos psicobiológicos (consumo de alcohol y tabaco), comorbilidades (diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica, dislipidemias y otros), circunferencia abdominal, presión arterial, peso y talla e índice de masa corporal (IMC); la tercera parte para el registro de la información bioquímica correspondientes a glicemia e insulina basal, perfil lipídico y transaminasas; la cuarta parte referente a los hallazgos en relación al grado de esteatosis hepática por ecografía abdominal y riesgo cardiovascular⁷⁻¹⁰.

La medición de la circunferencia abdominal se realizó en el punto medio entre el borde inferior de la parrilla costal y la cresta ilíaca con el paciente de pie en espiración utilizando una cinta métrica corporal; para la presión arterial, se empleó un esfigmomanómetro aneroides. Esta medición se llevó a cabo después de un período de 10 minutos de reposo, con el individuo sentado, los pies apoyados en el suelo y el brazo izquierdo sobre la mesa a la altura del corazón, con el manguito del esfigmomanómetro posicionado dos dedos por encima del pliegue del codo.

De igual manera se realizó el cálculo del IMC según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (peso/talla²) que se clasifica en: bajo peso ($<18,5$ kg/m²), peso normal ($18,5 - 24,9$ kg/m²), sobrepeso ($25 - 29,9$ kg/m²), obesidad grado I ($30 - 34,5$ kg/m²), obesidad grado II ($35 - 39,9$ kg/m²) y obesidad grado III (>40 kg/m²)¹⁵; previamente se hizo la toma de peso (kg) y talla (cm) del paciente, con ropa ligera y sin calzado, mediante una balanza corporal mecánica con tallímetro, marca Detecto.

Posteriormente fueron citados en ayunas (definido como mínimo de 8 horas) a la consulta externa del servicio de Medicina Interna, para la toma de muestra sanguínea. Para ello se utilizó una inyectora de 5cc y, siguiendo las normas de asepsia y antisepsia, en el pliegue del brazo se extrajeron 3cc de sangre venosa que fue vertida en un tubo de tapa roja, marca Vensalud, para obtener valores de glicemia en ayunas (punto de corte: 80 - 100 mg/dl), insulina basal (punto de corte 25 uIU/ml), triglicéridos (punto de corte 150 mg/dl), colesterol total (punto de corte 200 mg/dl), HDL (punto de corte en hombre 40 mg/dl y mujer 50 mg/dl), LDL (punto de corte 120 mg/dl), transaminasas: TGO (punto de corte 46 UW/ml), TGP (punto de corte 49 UW/ml), GGT (punto de corte hombres 50 U/L y mujeres 30 U/L).

Las muestras de sangre fueron transportadas, por el equipo de investigadores en tiempo menor a 30 minutos para su procesamiento en laboratorio clínico privado, empleando las siguientes técnicas: para glicemia en ayunas y triglicéridos, el método de Trinder; insulina basal, la técnica Elisa; colesterol total y HDL mediante precipitación y, las transaminasas utilizando la técnica de cinética enzimática, con el equipo lector de Elisa Mindray MR-96A y el espectrofotómetro RJL 3002.

En lo referente a la resistencia a la insulina se utilizó el Modelo de Determinación de la Homeostasis de Resistencia a la Insulina (HOMA-IR), herramienta clínica que permite evaluar la resistencia insulínica y la función de las células beta del páncreas; se calcula de la siguiente manera: Insulina basal (uIU/ml) x glicemia basal (mg/dl) / 405, siendo su punto de corte 2,5; valores menores significan mayor sensibilidad a la insulina, mientras que valores mayores representan menor sensibilidad a la insulina; es decir, resistencia a la misma¹⁶⁻¹⁷.

El grado de esteatosis hepática fue evaluado, a través de ecosonografía abdominal en un centro asistencial privado, por un especialista en el área como único observador, con el fin de evidenciar EHNA, utilizando un ecógrafo digital portátil B/N Mindray DP-6600. Para definir el grado de esteatosis hepática se aplicó la escala de medición propuesta por Chan, en el año 2004¹⁸, que estratifica la enfermedad en 3 grados: hígado normal o grado 0 (0 puntos), esteatosis hepática leve o grado 1 (1 a 3 puntos), esteatosis hepática moderada o grado 2 (4 a 6 puntos) y esteatosis hepática grave o grado 3 (7 a 9 puntos)⁷⁻¹⁰.

En lo concerniente al riesgo cardiovascular, se utilizó la escala de Framingham, validada al español, que evalúa la probabilidad de presentar un evento cardiovascular a 10 años; es clasificada por género¹⁹ y contempla los siguientes parámetros: edad, Diabetes mellitus, hábito tabáquico, colesterol HDL y presión arterial sistémica. El riesgo cardiovascular se determinó según esta escala en: leve (<10 puntos), moderado (10-20 puntos) y severo (≥ 20 puntos)²⁰⁻²¹.

Finalmente, con la información se elaboró una base de datos en una hoja de cálculo del programa Excel para proceder, posteriormente, a la tabulación y al análisis mediante el programa Epi Info, versión 3.5.4. Los resultados fueron expresados en porcentajes y para las variables cuantitativas se realizó cálculos de promedios y desviación estándar. Para establecer asociación entre variables categóricas, se utilizó la prueba de Chi cuadrado (X^2) y T de Student con un valor de $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

Esta investigación fue aprobada por la Dirección de Investigación y Docencia del Hospital Central de Maracay, a través del Comité de Investigación y Bioética, previa postulación del Servicio de Medicina Interna, y con el aval de la Dirección de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud- sede Aragua. Posteriormente, los pacientes seleccionados, recibieron la información sobre los objetivos de la investigación y una vez aclaradas las dudas, aceptaron su participación, mediante su consentimiento informado, de acuerdo con las reglas de la Declaración de los Derechos Humanos de Helsinki del año 1964¹⁴.

RESULTADOS

En la muestra de 60 pacientes con síndrome metabólico que participaron en el estudio, predominó el sexo femenino con 70% ($n=42$; IC95%:56,8 - 81,2); el grupo etario más frecuente fue de 55-59 años de edad con 33,3% ($n=20$; IC95% (21,7 - 46,7). En cuanto al índice de masa corporal, 36,7% ($n=22$; IC95%: 24,6-50,1) se encontró en sobrepeso, 20% con obesidad grado 1 ($n=12$; IC95%:10,8 - 32,3) y 16,7% ($n=10$; IC95%:8,3 - 28,5) con peso normal. Asimismo, la circunferencia abdominal reportó un valor promedio de $102,73 \pm 13,98$; el hábito tabáquico estuvo presente en 15,0% ($n=9$; IC95%:7,1 - 26,6) de los pacientes y para las comorbilidades, la hipertensión arterial predominó en 76,7% ($n=46$; IC95%:64,0 - 86,6) de

los participantes, seguido por Diabetes mellitus y dislipidemias, reportadas ambas en 46,7% ($n=28$; IC95%:33,7 - 60,0) de los pacientes (tabla 1).

Con respecto a las pruebas bioquímicas, los resultados reportaron para la glicemia basal un promedio de $109,95 \pm 44,13$, con mayor porcentaje de glucemias <100 mg/dl en 63,3 % ($n=38$; IC95%:49,9 - 75,4) de los pacientes; la insulina basal presentó un promedio de $20,98 \pm 19,26$ y un valor <25 uIU/m en 73,3% ($n=44$; IC95%: 60,3 - 83,9) pacientes. En cuanto al perfil lipídico para el colesterol total, el promedio fue de $194 \pm 60,11$ con un valor <200 mg/dl en 65% ($n=39$; IC95%:51,6 - 76,9) de los pacientes, el HDL con un promedio de $51,83 \pm 4,45$, en 30% ($n=18$; IC95%:18,8 - 43,2) de los hombres y 53,3% ($n=32$; IC95%:40,0 - 66,3) de las mujeres, presentaron valores en límites normales (tabla 2).

A su vez, en el LDL se reportó un promedio de $114,92 \pm 52,59$ con valores <120 en 58,3% ($n=35$; IC95%:44,9 - 70,9) pacientes; para los triglicéridos el promedio fue de $136,46 \pm 69,93$, con valor <150 mg/dl en 70% ($n=42$; IC95%:56,8 - 81,2) pacientes. Asimismo, para las transaminasas el promedio para la TGO fue de $28,95 \pm 16,5$ con 93,3% ($n=56$; IC95%: 83,8 - 98,2) pacientes con valores <46 UW/ml; TGP $38,3 \pm 36,55$ con 88,3% ($n=53$; IC95%:77,4 - 95,2) pacientes con valores <49 UW/ml y la GGT $27,91 \pm 28,14$ con 78,3% ($n=47$; IC95%:65,8 - 87,9) pacientes con valores <50 U/L en hombres y <30 U/L en mujeres (tabla 2).

En lo concerniente al grado de esteatosis hepática, se reportó leve en 31,7% ($n=19$; IC95%:20,3 - 45,0) de los pacientes, moderada en 33,3% ($n=20$; IC95%:21,7 - 46,7) de ellos y grave en 11,7% ($n=7$; IC95%:4,8 - 22,6) pacientes; 23,3% de los pacientes restantes ($n=14$; IC95%:13,4 - 36,0) presentaron un hígado normal. En cuanto al riesgo cardiovascular, 56,7% ($n=34$; IC95%:43,2 - 69,4) de los pacientes presentaron un riesgo moderado, 43,3% ($n=26$; IC95%: 30,6 - 56,8) leve y ninguno presentó riesgo severo (tabla 3).

Al relacionar el grupo etario y el grado de esteatosis hepática, se observó una asociación estadísticamente significativa ($p=0.03$), donde 85% ($n=17$) de los pacientes con esteatosis hepática moderada y 57,1% ($n=4$) con esteatosis hepática grave, pertenecían al grupo de mayores de 50 años (tabla 4).

En lo referente al índice de masa corporal, existe una asociación estadísticamente significativa

Tabla 1. Características clínico-epidemiológicas de pacientes con síndrome metabólico. Periodo 2022-2023. Maracay, Venezuela.

Características clínico-epidemiológicas	Fr. (n= 60)	%	IC95%*
Sexo			
Femenino	42	70,0	56,8 - 81,2
Masculino	18	30,0	18,8 - 43,2
Edad ($\bar{X} \pm DE$) 52,13 $\pm$ 5,86 (Min 35 -Max 60)			
Grupo de Edad			
35-39	1	1,70	0,0 - 8,9
40-44	5	8,30	2,8 - 18,4
45-49	15	25,0	14,7 - 37,9
50-54	13	21,7	12,1 - 34,2
55-59	20	33,3	21,7 - 46,7
60-64	6	10,0	3,8 - 20,5
Índice de Masa Corporal			
Peso normal	10	16,7	8,3 - 28,5
Sobrepeso	22	36,7	24,6 - 50,1
Obesidad Grado 1	12	20,0	10,8 - 32,3
Obesidad Grado 2	9	15,0	7,1 - 26,6
Obesidad Grado 3	7	11,7	4,8 - 22,6
Circunferencia abdominal ($\bar{X} \pm DE$) 102,73 $\pm$ 13,9			
Tabaquismo			
Si	9	15,0	7,1 - 26,6
No	51	85,0	73,4 - 92,9
Diabetes mellitus			
Si	28	46,7	33,7 - 60,0
No	32	53,3	40,0 - 66,3
Hipertensión arterial			
Si	46	76,7	64,0 - 86,6
No	14	23,3	13,4 - 36,0
Dislipidemia			
Si	28	46,7	33,7 - 60,0
No	32	53,3	40,0 - 66,3

IC95%= Intervalo de confianza al 95% de probabilidad.

Tabla 2. Niveles bioquímicos de glicemia e insulina basal, perfil lipídico y transaminasas en pacientes con síndrome metabólico. Período 2022-2023. Maracay, Venezuela.

Niveles bioquímicos	Fr. (n= 60)	%	IC95%*
Glicemia Basal ($\bar{X} \pm DE$) 109,95 $\pm$ 44,13 (Min 68 - Max 247)			
Glicemia >100 mg/dl	22	36,7	24,6 - 50,1
Glicemia <100 mg/dl	38	63,3	49,9 - 75,4
Insulina Basal ($\bar{X} \pm DE$) 20,98 $\pm$ 19,26 (Min 1,1 - Max 102,5)			
Insulina Basal >25 uIU/ml	16	26,7	16,1 - 39,7
Insulina Basal <25 uIU/ml	44	73,3	60,3 - 83,9
Colesterol Total ($\bar{X} \pm DE$) 194 $\pm$ 60,11 (Min 107 - Max 409)			
Colesterol >200 mg/dl	21	35	23,1 - 48,4
Colesterol <200 mg/dl	39	65	51,6 - 76,9
HDL ($\bar{X} \pm DE$) 51,83 $\pm$ 4,45 (Min 41 - Max 61)			
HDL Hombre >40 mg/dl	18	30	18,8 - 43,2
HDL Mujer >50 mg/dl	32	53,3	40,0 - 66,3
HDL Mujer <50 mg/dl	10	16,7	8,3 - 28,5
LDL ($\bar{X} \pm DE$) 114,92 $\pm$ 52,59 (Min 28 - Max 318)			
LDL >120 mg/dl	25	41,7	29,1 - 55,1
LDL <120 mg/dl	35	58,3	44,9 - 70,9
Triglicéridos ($\bar{X} \pm DE$) 136,46 $\pm$ 69,93 (Min 51 - Max 524)			
Triglicéridos >150 mg/dl	18	30	18,8 - 43,2
Triglicéridos <150 mg/dl	42	70	56,8 - 81,2
TGO ($\bar{X} \pm DE$) 28,95 $\pm$ 16,5 (Min 5 - Max 118)			
TGO >46 UW/ml	4	6,7	1,8 - 16,2
TGO <46 UW/ml	56	93,3	83,8 - 98,2
TGP ($\bar{X} \pm DE$) 38,3 $\pm$ 36,55 (Min 10 - Max 211)			
TGP >49 UW/ml	7	11,7	4,8 - 22,6
TGP <49 UW/ml	53	88,3	77,4 - 95,2
GGT ($\bar{X} \pm DE$) 27,91 $\pm$ 28,14 (Min 2,33 - Max 173,8)			
GGT Hombres >50 U/L Mujeres >30 U/L	13	21,7	12,1 - 34,2
GGT Hombres <50 U/L Mujeres <30 U/L	47	78,3	65,8 - 87,9

IC95%= Intervalo de confianza al 95% de probabilidad.

Tabla 3. Grado de esteatosis hepática y riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico. Periodo 2022-2023. Maracay, Venezuela.

Grados de la enfermedad	Fr. (%) (n= 60)	IC95%*
Esteatosis Hepática		
Hígado Normal	14 (23,3)	13,4 – 36,0
Esteatosis Hepática Leve	19 (31,7)	20,3 – 45,0
Esteatosis Hepática Moderada	20 (33,3)	21,7 – 46,7
Esteatosis Hepática Grave	7 (11,7)	4,8 – 22,6
Riesgo cardiovascular		
Riesgo leve	26 (43,3)	30,6 – 56,8
Riesgo Moderado	34 (56,7)	43,2 – 69,4

IC95%= Intervalo de confianza al 95% de probabilidad.

($p=0,000$), en la cual 57.1%($n=4$) de los pacientes con esteatosis hepática grave se encontraron en el rango de obesidad grado 3; sin embargo, 5% ($n=1$) de los que presentaron esteatosis hepática moderada y 10,5%($n=2$) de los que tenían esteatosis hepática leve, pertenecían a este mismo grupo. Además, el promedio de la circunferencia abdominal en los pacientes con esteatosis hepática leve se encontró en $104,73 \pm 14,06$, y con esteatosis hepática grave se situó en $117,28 \pm 17,89$. El peso tuvo un promedio en pacientes con hígado normal de $71,22 \pm 11,47$, y en aquellos con esteatosis hepática grave de $99,37 \pm 31,35$. ($p= 0.01$) (tabla 4).

Los valores de TGO, TGP y GGT se encontraron por encima del punto de corte en 15% ($n=3$), 25%($n=5$), y 30% ($n=6$) de los pacientes con esteatosis hepática moderada, respectivamente; situándose el promedio del TGO en $33,05 \text{ UW/ml} \pm 23,44$, el TGP en $49 \text{ UW/ml} \pm 49,42$ y el GGT en $25,96 \text{ UW/ml} \pm 26,40\%$ con la presencia de esteatosis hepática moderada (Tabla 4).

En los pacientes con esteatosis hepática leve, se observó la presencia de resistencia a la insulina y un riesgo cardiovascular leve en 63.2% ($n=12$) de los casos. Por otro lado, en aquellos con esteatosis hepática moderada, se encontró insulino-resistencia y riesgo cardiovascular moderado en 80% ($n=16$) y 85% ($n=17$) de los pacientes, respectivamente ($p = 0.04$) (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Impulsada por las epidemias globales de obesidad, diabetes mellitus y el envejecimiento de la

población, la EHGNA se ha convertido en un reto de salud pública importante, a pesar de esto, la respuesta ha sido insuficiente. En los últimos años, ha surgido como un tema de creciente interés la asociación del riesgo cardiovascular y la EHGNA a nivel mundial. Por un lado, la EHGNA se ha identificado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, y por otro lado, los factores de riesgo cardiovascular, síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, pueden contribuir a la progresión de la EHGNA.

La carga de la EHGNA esta influenciada por la prevalencia de la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico, lo que plantea desafíos significativos para los sistemas de atención médica a nivel global. En este sentido, al categorizar la muestra de población estudiada se evidenció como resultado el predominio del sexo femenino y el grupo etario con promedio de $52,13 \pm 5,86$ años. Esto concuerda con lo descrito en el estudio EVESCAM²² cuyos resultados reportaron que el sexo femenino también es dominante (52.2%) pero difiere en la edad la cual resulta ser menor (41.2 ± 15.8), esto debido a que en el mismo, se incluyeron individuos a partir de los 20 años en adelante; lo que permite acotar que a mayor porcentaje de sexo femenino y a mayor edad se producen cambios hormonales que predisponen al síndrome metabólico.

Los pacientes con sobrepeso constituyen el grupo predominante en la muestra de esta investigación, en concordancia con los hallazgos de Nieto-Martínez y col.²² quienes reportaron que este grupo representa 34.4%. Estas similitudes eran previsibles, dado que ambos estudios están basados en la participación de

Tabla 4. Relación entre las variables clínicas, bioquímicas, y riesgo cardiovascular con el grado de esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con síndrome metabólico. Período 2022-2023. Maracay, Venezuela.

Variables consideradas	Hígado Normal	Esteatosis hepática leve	Esteatosis Hepática Moderada	Esteatosis hepática grave	Valor p*
Grupo de edad (Años)					
≥50	10 (71,4)	8 (42,1)	17 (85)	4 (57,1)	0,03**
<50	4 (28,6)	11 (57,9)	3 (15)	3 (42,9)	
Índice de masa corporal ($\bar{X} \pm DE$)	27,29 (3,04)	32,41 (7,22)	29,55 (5,14)	38,69 (9,30)	0,00**
Peso normal	2 (14,3)	3 (15,8)	5 (25)	0 (0)	0,00**
Sobrepeso	9 (64,3)	5 (26,3)	6 (30)	2 (28,6)	
Obesidad Grado 1	2 (14,3)	3 (15,8)	6 (30)	1 (14,3)	
Obesidad Grado 2	1 (7,1)	6 (31,6)	2 (10)	0 (0)	
Obesidad Grado 3	0 (0)	2 (10,5)	1 (5)	4 (57,1)	
Circunferencia Abdominal ($\bar{X} \pm DE$)	95,85 (7,97)	104,73 (14,06)	100,55 (12,39)	117,28 (17,89)	0,00**
Peso ($\bar{X} \pm DE$)	71,22 (11,47)	82,25 (17,35)	78,16 (17,77)	99,37 (31,35)	0,01**
TGO ($\bar{X} \pm DE$)	23,85 (10,72)	24,78 (8,33)	33,05 (23,44)	38,71 (13,98)	0,09
TGO >46 UW/ml	0 (0)	0 (0)	3 (15)	1 (14,3)	0,15
TGO <46 UW/ml	14 (100)	19 (100)	17 (85)	6 (85,7)	
TGP ($\bar{X} \pm DE$)	26,28 (10,49)	27,52 (7,79)	49 (49,42)	61 (57,42)	0,05**
TGP > 49 UW/ml	0 (0)	0 (0)	5 (25)	2 (28,6)	0,02**
TGP <49 UW/ml	14 (100)	19 (100)	15 (75)	5 (71,4)	
GGT ($\bar{X} \pm DE$)	22,18 (5,99)	31,85 (36,6)	25,96 (26,40)	34,27 (35,77)	0,71
Hombres >50 U/L Mujeres >30 U/L	0 (0)	4 (21,1)	6 (30)	3 (42,9)	0,08
Hombres <50 U/L Mujeres <30 U/L	14 (100)	15 (78,9)	14 (70)	4 (57,1)	
Resistencia a la Insulina					
Índice HOMA-IR >2,5	6 (42,9)	12 (63,2)	17 (85)	6 (85,7)	0,04**
Índices HOMA-IR <2,5	8 (57,9)	7 (36,8)	3 (15)	1 (14,3)	
Riesgo cardiovascular					
Leve	6 (42,9)	12 (63,2)	4 (20)	4 (57,1)	0,04**
Moderado	8 (57,1)	7 (36,8)	16 (80)	3 (42,9)	

** Prueba t de Student para diferencias de promedios de edad y prueba X^2 para las otras comparaciones.
Nivel de significancia $\alpha < 0,05$.

habitantes venezolanos, que presentan una alta prevalencia de sobrepeso. Esta tendencia está relacionada con los hábitos alimentarios, la accesibilidad a los alimentos y factores socioeconómicos culturales.

Es importante señalar que a pesar de que se utilizó la circunferencia abdominal aumentada como criterio de inclusión, se identificaron 10 pacientes que se encuentran dentro de la categoría de peso normal. Este hallazgo sugiere que la acumulación de grasa en

la región abdominal puede no estar necesariamente asociada con un aumento en el peso corporal total en todos los casos, y que incluso las personas con un peso considerado normal pueden presentar esta característica.

En atención a los parámetros bioquímicos resalta el hecho de que no se evidenciaron alteraciones significativas en ninguno de ellos, en concordancia con lo reportado por Nieto-Martínez y col.²². Este resultado se puede atribuir a que la mayoría de los pacientes que

acuden a la consulta son pacientes sucesivos que ya se encuentran bajo tratamiento médico, alcanzando así un adecuado control metabólico.

En lo que respecta a la severidad de la enfermedad, en esta investigación se evidenció mayor prevalencia de esteatosis hepática moderada (33,3%) en los pacientes evaluados; sin embargo, Pando¹² en sus resultados reportó una tendencia mayor de esteatosis hepática leve (53.5%). Se considera que esta disparidad se debe a que solo 50% de los pacientes evaluados presentan síndrome metabólico, y con ello menos factores de riesgo para el desarrollo de esteatosis hepática.

Se observó un predominio del riesgo cardiovascular moderado en la muestra de pacientes evaluados, en contraste con lo reportado por Pando¹² y, Sahuquillo y cols.⁷ donde resaltó el bajo riesgo cardiovascular. Esta diferencia puede deberse al número de factores que influyen en el mismo, donde la presencia de comorbilidades y hábitos psicobiológicos (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y hábitos tabáquicos) aumentan la probabilidad de padecer enfermedad cardiovascular en los siguientes 10 años.

Los resultados de nuestra investigación demuestran que el envejecimiento, el índice de masa corporal, y la circunferencia abdominal, están relacionados con la severidad de la esteatosis hepática, lo cual concuerda con lo evidenciado por Sahuquillo y cols.⁷, quienes reportaron que el grupo de edad más frecuente para la presentación de esteatosis hepática se encuentra entre 50 y 70 años y 65% del total de pacientes con perímetro abdominal elevado presentan esteatosis hepática.

Es plausible creer que a medida que las personas alcanzan la edad avanzada, experimentan cambios metabólicos como la resistencia a la insulina y cambios en su estilo de vida, reflejados en una dieta menos saludable y disminución en la actividad física. Así mismo, la DM2 y la obesidad, pueden incrementar, aún más, el riesgo de esteatosis hepática.

Por otra parte es apreciable, un incremento notable en la resistencia a la insulina en la medida que avanza el paso de un hígado normal hasta alcanzar una esteatosis hepática grave. Estos hallazgos están respaldados por las investigaciones previas realizadas

por Orlando y cols.²³, quienes establecieron una sólida correlación entre la resistencia a la insulina y el incremento de la esteatosis hepática no alcohólica. Esta relación puede explicarse a través de la teoría del doble impacto, la cual proporciona una visión esclarecedora de la fisiopatología de esta afección. Según esta teoría, los ácidos grasos libres desempeñan un papel fundamental en la inducción de la resistencia a la insulina.

En otro orden de ideas, en nuestra investigación se evidencia que la esteatosis hepática no alcohólica, aumenta directamente con el riesgo cardiovascular de los pacientes; dicha asociación, aunque es descrita por Sahuquillo y cols.⁷, no se logra comparar con exactitud, por la diferencia en las escalas del riesgo cardiovascular implementadas, debido a las variaciones sociodemográficas inherentes a cada grupo de estudio; esto amerita ajustar los parámetros, de acuerdo con estas particularidades, a fin de evitar subestimar o sobreestimar el riesgo cardiovascular.

Se concluye, que la esteatosis hepática no alcohólica está estrechamente relacionada con el aumento del riesgo cardiovascular y la resistencia a la insulina, en pacientes con síndrome metabólico. Por tanto es recomendable, implementar medidas preventivas y un manejo adecuado para el diagnóstico de la esteatosis hepática en la atención primaria, debido al riesgo cardiovascular al que se encuentra asociada esta enfermedad. También es importante enfatizar en la realización de una historia clínica, donde se identifiquen antecedentes o signos asociados a dicha entidad. Esto es particularmente relevante dada la importancia de las enfermedades cardiovasculares como la principal causa de mortalidad a nivel mundial.

Se sugiere hacer uso de la nueva denominación "enfermedad del hígado graso asociada a trastornos metabólicos" (EHGATM), avalada por el World Journal of Hepatology²⁴, ya que esta nueva nomenclatura es simple, tiene una utilidad superior y está respaldada por una cantidad importante de evidencia; además ofrece mayor claridad y utilidad en el diagnóstico y la investigación.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Castro J. y cols. Síndrome metabólico: generalidades y abordaje temprano para evitar riesgo cardiovascular y diabetes mellitus tipo 2. Sinergia. [Internet] 2023 [consultado 25 Jul 2023]; 9(8). Disponible en: <https://revistamedica.sinergia.com/index.php/rms/article/view/960>.
- 2) Jiménez Y. Síndrome metabólico versus esteatosis hepática no alcohólica en la consulta de gastroenterología del hospital central de las fuerzas armadas. UNPHU. [Internet] 2023. [consultado 3 Jul 2023]; 1(103). Disponible en: <https://repositorio.unphu.edu.do/handle/123456789/5210>
- 3) Rinella M. y cols. Practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. AASLD [Internet] 2023. [consultado 3 Abr 2022]; 77(32). Disponible en: <https://www.aasld.org/practice-guidelines/clinicalassessment-and-management-nonalcoholic-fatty-liver-disease>.
- 4) Rodríguez-Granillo G. y cols. Grasa epicárdica y esteatosis hepática como marcadores de riesgo cardiovascular. Revista argentina de cardiología [Internet] 2020[Consultado 7 Sep 2022]; 88 (3) 343-354. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S185037482020000400343
- 5) Fundación Gaspar Casal. FGC. Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico: Un Estudio Integral [Internet]. 2021 [citado el 22 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://fundaciongasparcasal.org/ehgna-enfermedad-de-higado-graso-no-alcoholico-un-estudio-integral/>
- 6) Rivero G. y cols. Frecuencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con síndrome metabólico: estudio poblacional en el municipio Libertador del estado Mérida MedULA [Internet] 2012 [Consultado 3 Ago 2022]; 21: 18-25 Disponible en: <http://www.saber.ula.ve/bitstream/handle/123456789/35828/articulo3.pdf;jsessionid=EA5CD527E732F3E74997D1E833A35874?sequence=1>
- 7) Rivero G. y cols. Frecuencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con síndrome metabólico: estudio poblacional en el municipio Libertador del estado Mérida. MedULA [Internet] 2012 [Consultado 3 Ago 2022]; 21: 18-25. Disponible en: <http://www.saber.ula.ve/bitstream/handle/123456789/35828/articulo3.pdf;jsessionid=EA5CD527E732F3E74997D1E833A35874?sequence=1>
- 8) De Armas Y. Riesgo cardiovascular y alteraciones de intima/media de las arterias carótidas en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica Universidad de Carabobo [Internet] 2015 [Consultado 10 Jun 2022]. Disponible en: <http://mriuc.bc.uc.edu.ve/handle/123456789/4872>
- 9) Fernández J. Síndrome Metabólico y Riesgo Cardiovascular CENIC Ciencias Biológicas [Internet] 2016 [Consultado 7 Sep 2022]; 47(2): 106-119. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1812/181245821006.pdf>
- 10) Brea A. y cols. Enfermedad del hígado graso no alcohólico, asociación con la enfermedad cardiovascular y tratamiento (I). Elsevier. [Internet] 2017[Consultado 10 Jun 2022]; 29(3): 141-148. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15articulo-enfermedad-del-higado-graso-no-S0214916816300766>
- 11) Elosua-bayes I. y cols. Asociación entre hígado graso no alcohólico, riesgo metabólico y vascular. Sociedad española de arterioesclerosis. [internet] 2020. [consultado 1 Sep 2022]; 32(5). Disponible en: <https://www.elsevier.es/esrevista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15>
- 12) Pando R. Riesgo cardiovascular con esteatosis hepática no alcohólica en diabetes tipo 2 y en no diabéticos. Universidad mayor de San Marcos. [Internet] 2017 [consultado 5 Ago 2022]; 1(86). Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/12270>
- 13) Ramírez-López LX. y cols. Síndrome metabólico: una revisión de criterios internacionales. Rev colomb cardiol [Internet]. 2021 [citado el 23 de septiembre de 2023]; 60-6. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1341261>
- 14) World Medical Association. World medical association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA [Internet]. 2013 [consultado 27 de ene 2023]; 310(20):2191. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1760318>
- 15) Manuel Moreno G. Definición y clasificación de la obesidad. Rev médica Clín Las Condes [Internet]. 2012 [citado el 22 de septiembre de 2023]; 23(2):124-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864012702882>
- 16) Villalta D, Briceño Y, Miranda T, Abbate M, Hernández G, Paoli M. Dislipidemia en Diabetes Mellitus Tipo 1: Características y factores de riesgo asociados en pacientes del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela. Rev Venez Endocrinol Metab. 2017; 15(2):86-97. Disponible en: <https://www.svemonline.org/revista-venezolana-de-endocrinologia-y-metabolismo-volumen-15-numero-2-junio-2017/>.
- 17) Reyes-Muñoz E y cols. Valores de referencia de HOMA-IR y QUICKI durante el embarazo en mujeres mexicanas. Ginecol. obstet. Méx. [Scielo]. 2017 [citado 2023 Sep 17]; 85(5): 306-313. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S030090412017000500306&lng=es.

- 18) Rúales F. y cols. Infiltración grasa hepática difusa y su correlación con índice de masa corporal, triglicéridos y transaminasas. Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario [Internet] 2009 [Consultado 7 Sep 2022]; 63(1): 1-63. Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/items/e2b78ff9-f7c2-46488cf0-e251304c172e>.
- 19) Álvarez A. Las tablas de riesgo cardiovascular: Una revisión crítica. Medifam. [Internet] 2001 [consultado 2 Sep 2022]; 11(3): 20-51. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113157682001000300002&lng=es.
- 20) D'Agostino R. y cols. Primary and subsequent coronary risk appraisal: New results from The Framingham Study. American Heart Journal, Boston University. [Internet] 2000 [Consultado 7 Sep 2022]; 139 (2): 272-281. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002870300902369?via%3Dihub>.
- 21) Pauta E. Framingham versus PROCAM para establecer el riesgo cardiovascular. ¿Existe diferencia? [Internet]. Universidad de Cuenca. 2020 [Consultado 7 Sep 2022]; 38 (2): 7-16. Disponible en: <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/medicina/article/view/3051>
- 22) Nieto-Martínez R y col. Cardiometabolic risk factors in Venezuela. The EVESCAM study: a national cross-sectional survey in adults. Prim Care Diabetes [Internet]. 2021;15(1):106-14. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S175199182030228X>.
- 23) Orlando R y cols. Hígado graso no alcohólico y su asociación a la resistencia a la insulina y al daño vascular carotídeo [Internet]. Medigraphic.com. 2015 [citado el 15 de septiembre de 2023]. Disponible en: "<https://www.medigraphic.com/pdfs/actamedica/acm-2015/acm152b.pdf>" <https://www.medigraphic.com/pdfs/actamedica/acm-2015/acm152b.pdf>
- 24) Fouad Y. Metabolic-associated fatty liver disease: New nomenclature and approach with hot debate. World J Hepatol [Internet]. 2023 [citado el 21 de septiembre de 2023];15(2):123–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36926229/> HYPERLINK "<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36926229/>"