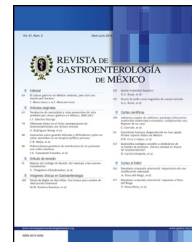




REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Trastornos metabólicos en el espectro completo del índice de masa corporal en una población colombiana con enfermedad de hígado graso no alcohólico



C.E. Builes-Montaño^{a,b,*}, E. Pérez-Giraldo^c, S. Castro-Sánchez^c,
N.A. Rojas-Henao^d, O.M. Santos-Sánchez^e y J.C. Restrepo-Gutiérrez^f

^a Departamento de Medicina Interna, Sección de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Antioquia, Colombia

^b Departamento de Medicina Interna, Sección de Endocrinología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Antioquia, Colombia

^c Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Antioquia, Colombia

^d Escuela de Ciencias Farmacológicas y Alimentarias, Universidad de Antioquia, Antioquia, Colombia

^e Unidad de Hepatología y Trasplante de Hígado, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Antioquia, Colombia

^f Departamento de Medicina Interna, Sección de Gastrohepatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Antioquia, Colombia

Recibido el 6 de diciembre de 2021; aceptado el 22 de septiembre de 2022

Disponible en Internet el 3 de abril de 2023

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de hígado graso no alcohólico;
Esteatohepatitis no alcohólica;
Diabetes mellitus;
Síndrome metabólico;
Latinoamérica

Resumen

Antecedentes y objetivos: La relación entre obesidad y enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) se estableció desde hace un tiempo considerable y la prevalencia de ambas condiciones ha crecido a la par. Un reciente interés en EHGNA en individuos no obesos ha llevado a un mayor número de estudios, especialmente en Asia. A pesar del hecho de que la prevalencia de EHGNA en Latinoamérica es una de las más altas del mundo, no existe información sobre poblaciones EHGNA delgadas de la región. El objetivo del presente estudio fue evaluar el riesgo de comorbilidades metabólicas en el espectro completo del índice de masa corporal (IMC) al momento de diagnóstico inicial de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en una población latinoamericana.

Métodos: Realizamos un estudio transversal de un solo centro en pacientes colombianos recientemente diagnosticados con EHNA, en el marco temporal de 2010 a 2020. Comparamos su perfil bioquímico metabólico, enzimas hepáticas, riesgo de anomalías metabólicas prevalentes y enfermedad hepática.

* Autor para correspondencia. Street 69-240, C.P. 050010, Medellín, Colombia. Teléfono: 57 6044459000.

Correos electrónicos: esteban.builes@udea.edu.co, cbuiles@hptu.org.co78b (C.E. Builes-Montaño).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2022.09.002>

0375-0906/© 2023 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Resultados: Se obtuvieron datos de 300 pacientes. Noventa y dos por ciento de los pacientes fueron hombres y la edad mediana de los pacientes fue 47 (RIQ 20) años. No encontramos diferencias significativas en el perfil bioquímico, metabólico o de concentración de enzimas hepáticas en plasma entre sujetos delgados, con sobrepeso y obesos. Los pacientes obesos tuvieron colesterol LDL significativamente más elevado y un mayor riesgo de dislipidemia (OR 1.86, IC 95% 1.14-3.05). Cada incremento de un kilogramo de peso corporal incrementó el riesgo de presentar EHNA en 2% (IC 95% 2-4).

Conclusiones: Evaluamos los riesgos metabólicos en el espectro completo del índice de masa corporal en una cohorte colombiana con EHGNA y presentamos las características de la que creemos es la primera población delgada latinoamericana con EHGNA en ser descrita.

© 2023 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Nonalcoholic fatty liver disease;
Nonalcoholic steatohepatitis;
Diabetes mellitus;
Metabolic syndrome;
Latin America

Metabolic disorders across the body mass index spectrum in a Colombian population with nonalcoholic fatty liver disease

Abstract

Background and aims: The relationship between obesity and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has long been established, and the prevalence of both conditions has grown together. Recent interest in NAFLD in nonobese individuals has led to an increasing number of studies, especially in Asia. Despite the fact that the prevalence of NAFLD in Latin America is one of the highest in the world, there is a lack of information on lean NAFLD populations from the region. The aim of the present study was to assess the risk of metabolic comorbidities across the whole body mass index spectrum when nonalcoholic steatohepatitis (NASH) was first diagnosed in a Latin American population.

Methods: A single-center, cross-sectional study on Colombian patients newly diagnosed with NAFLD, within the time frame of 2010 to 2020, compared their metabolic biochemical profile, liver enzymes, risk of prevalent metabolic abnormalities, and liver disease.

Results: Data from 300 patients were collected. Ninety-two percent of the patients were men and the median patient age was 47 (IQR 20) years. We found no significant differences in the biochemical, metabolic profile, or liver enzyme plasma concentration between lean, overweight, and obese individuals. Obese patients had significantly higher LDL cholesterol, and a higher risk of dyslipidemia (OR 1.86, 95% CI 1.14-3.05). Every 1 kg increase in body weight increased the risk of having NASH by 2% (95% CI 2-4).

Conclusions: We evaluated the metabolic risk across the entire body mass index spectrum in a Colombian cohort with NAFLD and presented the characteristics of what we believe is the first Latin American lean NAFLD population to be described.

© 2023 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la enfermedad hepática más común en todo el mundo y su prevalencia va en aumento. Esta enfermedad solía considerarse una condición exclusiva de personas con sobrepeso y obesos, como la manifestación visceral del síndrome metabólico (SM). Sin embargo, estudios recientes sugieren que la frecuencia con la que la EHGNA ocurre en individuos delgados no es insignificante y también va en aumento¹.

La mayoría de los datos sobre individuos no obesos con EHGNA viene de Asia, por lo que esta región es particularmente importante para el estudio de este fenómeno. Reportes de Japón, China, Corea y Hong Kong sugieren una alta prevalencia de EHGNA en

poblaciones asiáticas no obesas, pero la mayor prevalencia en la población general se encuentra en el Medio Oriente y en Latinoamérica^{1,2}.

La EHGNA en individuos no obesos se debe probablemente a una predisposición genética, con cambios epigenéticos y exposición a ciertos factores ambientales, y la población latinoamericana y latina de los EE. UU. parece tener un mayor riesgo. Por ejemplo, un polimorfismo en el gen *PNPLA3*, rs738490[G] ha sido asociado con un mayor riesgo de desarrollar EHGNA³ y también es más común en individuos delgados⁴ y en poblaciones de latinos norteamericanos^{5,6}. También el fenotipo de alto riesgo de individuos con peso normal pero «metabólicamente obesos» con mayor resistencia a la insulina, ha sido reportado con mayor frecuencia en latinos norteamericanos⁷.

Condiciones metabólicas como la diabetes mellitus (DM), la dislipidemia y el SM son comunes en personas obesas con EHGNA. Los pacientes no obesos con EHGNA parecen tener mayor riesgo, especialmente para desarrollar DM, que quienes no tienen EHGNA. Pero en comparación con los pacientes obesos con EHGNA, los resultados son mixtos, con algunos estudios que reportan un perfil de riesgo similar y otros que reportan una menor frecuencia de comorbilidades metabólicas⁸.

Estudios multiétnicos han reportado la prevalencia de ciertas condiciones metabólicas en la población latina con EHGNA en los EE. UU.^{9,10} Sin embargo, estos resultados no pueden ser generalizados a todas las poblaciones latinoamericanas y se han descrito diferencias en la prevalencia de EHGNA relacionadas con la herencia¹¹. Por lo tanto, las diferencias en términos de herencia hispana, africana y nativo americana entre los países latinoamericanos, podrían reflejar una característica evolutiva esencial relacionada con el riesgo de desarrollar EHGNA. También las diferencias hereditarias podrían estar asociadas con condiciones metabólicas, como la resistencia a la insulina¹².

No hay muchos reportes latinoamericanos sobre pacientes con EHGNA y no existen datos sobre pacientes no obesos y su riesgo metabólico. El objetivo del presente estudio fue evaluar el riesgo de comorbilidades metabólicas y de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) en una población latinoamericana grande con EHGNA, al momento del diagnóstico de la misma y explorar su relación con el espectro completo del índice de masa corporal (IMC). Esta información contribuye a la ya existente sobre latinoamericanos y latinos con EHGNA, al igual que a su perfil metabólico de línea de base y podría ayudar a formular un tamizaje más específico y estrategias de tratamiento para poblaciones latinoamericanas.

Métodos

Diseño de estudio y pacientes

Realizamos un estudio transversal de un solo centro de primeras consultas de pacientes con EHGNA en el Hospital Pablo Tobón Uribe, en Medellín, Colombia, en el marco temporal de 2010 a 2020. Nuestro hospital es un Centro Universitario con 450 camas y proporciona atención anual para alrededor de 18,000 personas, recibe aproximadamente 80,000 visitas en la sala de urgencias y cerca de 100,000 consultas ambulatorias. Además, la Unidad de Hepatología y Trasplante de Hígado del hospital realiza unas 400 consultas ambulatorias mensuales de hepatología general.

Realizamos un muestreo de conveniencia y todos los pacientes de 16 años o mayores con diagnóstico de EHGNA que asistieron a la clínica ambulatoria para enfermedades hepáticas por primera vez fueron incluidos en el estudio. Los criterios de exclusión fueron: diagnóstico de hepatitis C, hepatitis B o hepatitis autoinmune, alto consumo de alcohol (mujeres más de 40 g/día y hombres más de 80 g/día) y tratamiento con amiodarona, metotrexato o tamoxifeno. También se excluyó a pacientes cuyo IMC no pudo ser obtenido.

Variables

Dos de los investigadores obtuvieron los siguientes datos de las historias médicas de los pacientes: variables demográficas (edad, sexo), peso, altura, IMC, circunferencia abdominal, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, frecuencia cardiaca, diagnóstico de EHNA, diagnóstico de fibrosis hepática, índice FIB-4, consumo de alcohol, conteo de plaquetas, AST, ALT, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, glucosa en sangre, HbA1c y la presencia de comorbilidades al momento del diagnóstico de EHGNA (hipertensión arterial, DM, dislipidemia y SM).

Definiciones

La EHGNA fue definida como la acumulación de grasa en el hígado, detectada mediante una imagen adecuada, excluyendo otras esteatosis hepáticas o causas posibles de la enfermedad¹³. El diagnóstico de EHNA se basó en el registro de una esteatohepatitis evidenciada por medio de biopsia hepática, esteatosis, infiltrados inflamatorios y degeneración balonzante con o sin cuerpos de Mallory, o fibrosis pericelular/perivenular. La fibrosis hepática se obtuvo también del reporte histológico.

Las condiciones metabólicas fueron consideradas solamente si estaban presentes al momento del diagnóstico de EHGNA. Se utilizaron los criterios de diagnóstico de la *American Diabetes Association* (ADA)¹⁴ para determinar la DM. Para diagnosticar SM, los pacientes debieron cumplir los criterios propuestos por el *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel* (NCEP).

Los pacientes fueron clasificados como obesos si su primer IMC registrado estaba por arriba de 30 kg/m², con sobrepeso si su IMC era ≥ 25 pero < 30 kg/m² y normal si su IMC era menor que 25 kg/m².

Análisis estadístico

Las variables continuas fueron reportadas como medianas y rango intercuartílico (RIQ) y las variables categóricas fueron frecuencias relativas y absolutas. Utilizamos la prueba de Kruskal-Wallis para comparar glucosa en ayunas, colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos, presión arterial, AST y ALT entre los tres grupos: obesos (IMC ≥ 30 kg/m²), normales (IMC < 25 kg/m²) y con sobrepeso (IMC entre 25 y 30 kg/m²). Realizamos un análisis *post hoc* utilizando una corrección de Holm para pruebas múltiples, utilizando la prueba de Wilcoxon para calcular las comparaciones de pares entre niveles de grupos. También realizamos una regresión logística ajustada por edad y sexo para estimar el riesgo de comorbilidades metabólicas y EHNA al momento del diagnóstico de EHGNA para pacientes normales y con sobrepeso, en comparación con pacientes obesos. Esto se presentó como razón de probabilidades (OR) con un intervalo de confianza de 95% (IC 95%). Existió una falta de datos sobre altura y peso mayor a la esperada, por lo tanto, para explorar el resultado del análisis en escenarios alternativos por los datos faltantes, realizamos un análisis de sensibilidad, utilizando un método de imputación múltiple con *bootstrapping*¹⁵, para generar varios conjuntos de datos completos y comparar el riesgo estimado. Todos los análisis

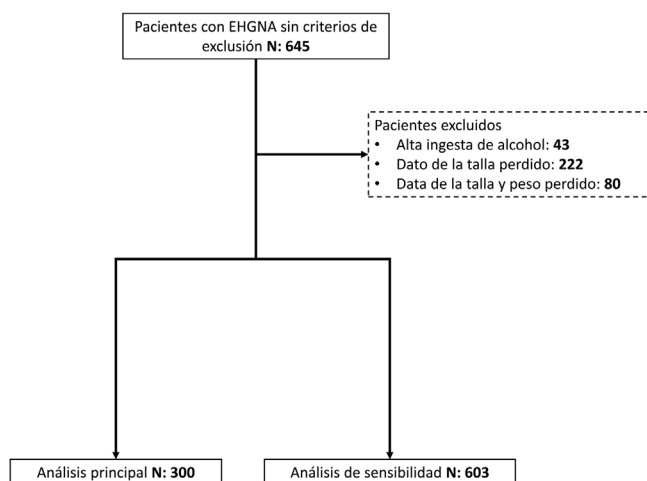


Figura 1 Diagrama de flujo de pacientes.

sis fueron realizados utilizando paquetes estadísticos R (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria. URL <https://www.R-project.org/>)¹⁶.

Consideraciones éticas

El Comité de Ética del Hospital Pablo Tobón Uribe aprobó el estudio. Solo uno de los investigadores podía identificar a los pacientes, mientras que el resto de los autores tuvo acceso solamente a una base de datos sin identificaciones. El comité no requirió consentimiento informado debido al diseño del estudio. Todos los autores evaluaron los datos del estudio y revisaron y aprobaron el manuscrito final.

Resultados

Entre los años 2010 y 2020, 603 pacientes con EHGNA que no presentaron ningún criterio de exclusión fueron atendidos en la Sección de Hepatología en primera consulta y contamos con los datos para calcular el IMC en 300. La mayoría de los pacientes fueron hombres y la edad mediana fue de 47 años (RIQ 20). Dieciséis por ciento de los pacientes eran delgados/normales, con niveles medianos de glucosa en ayunos y AST menores. La figura 1 muestra la selección de pacientes y la tabla 1 incluye sus características.

Perfil bioquímico metabólico

No encontramos diferencia significativa entre los grupos en glucosa en sangre en ayunos ($p = 0.057$), en colesterol ($p = 0.9$), colesterol HDL ($p = 0.74$) o triglicéridos ($p = 0.95$). El colesterol LDL fue significativamente diferente entre los grupos ($p = 0.008$). El análisis *post hoc* reveló niveles de colesterol LDL significativamente más bajos en sujetos delgados, en comparación con los obesos (diferencia mediana -37 mg/dL [IC 95% -55 a -16]).

Marcadores de enfermedad hepática

Se encontró EHNA en 7% de los pacientes al momento del diagnóstico, pero el número de pacientes con biopsia hepática fue relativamente bajo (15%). El resultado mediano del índice FIB4 al momento del diagnóstico fue de 0.87 (RIQ 0.68) y no existió diferencia significativa entre los pacientes obesos y los otros dos grupos ($p = 0.07$).

No se observaron diferencias en las concentraciones de AST o ALT ($p = 0.11$ y $p = 0.24$, respectivamente) entre los grupos.

Riesgo metabólico y de enfermedad hepática

No encontramos diferencias en comorbilidades metabólicas para EHNA en pacientes delgados o con sobrepeso, en comparación con los pacientes obesos (tabla 2).

Los pacientes con IMC de 30 kg/m² o más, presentaron un mayor riesgo de presentar dislipidemia (OR 1.86, IC 95% 1.14-3.05). Utilizando el peso medio como referencia, por cada un kilogramo de aumento en peso corporal, el riesgo de EHNA se incrementó en 2% (IC 95% 2-4).

Análisis de sensibilidad

De la cohorte de 603 pacientes con datos imputados, el riesgo estimado permaneció sin cambios en el análisis de sensibilidad (tabla suplementaria 1, Anexo).

Discusión

La EHGNA es el factor de riesgo principal a nivel mundial para desarrollar cirrosis y su prevalencia se ha incrementado a la par de la pandemia de obesidad. La relación entre obesidad y EHGNA es incuestionable. Sin embargo, los individuos con un rango de peso normal también están en riesgo. En individuos delgados en riesgo, debido a que el IMC es la medida sustituta de composición corporal más común, el diagnóstico es normalmente tardío, lo cual tiene el potencial de resultar en complicaciones.

Los perfiles metabólicos de los pacientes EHGNA no obesos parecen ser diferentes de los de los pacientes obesos y de la población general. Un metaanálisis reciente mostró que la prevalencia mundial de DM es de 13.6% (IC 95% 6-21.0) en individuos no obesos con EHGNA, lo cual es mayor que el porcentaje de la población general de la mayoría de las regiones.¹⁷ Encontramos resultados similares en nuestro estudio. La resistencia a la insulina es crucial en EHGNA y SM y la relación parece ser bidireccional. En pacientes con obesidad grave, los marcadores de hiperglicemia, como péptido C y resistencia a la insulina, se correlacionan con EHNA¹⁸, pero no con peso corporal. Además, la EHGNA y los niveles elevados de enzimas hepáticas están asociados con DM incidente¹⁹.

Buscamos estimar el riesgo de comorbilidades metabólicas en individuos con EHGNA obesos, con sobrepeso y delgados. Como reportamos previamente, el riesgo de presentar dislipidemia y SM en individuos delgados con EHGNA no es diferente al de los pacientes con sobrepeso u obesos^{8,20}. También encontramos que el riesgo para DM es el mismo, aunque otros autores han reportado un menor riesgo⁹.

Tabla 1 Características de la población

	Delgados (n = 48)	Sobrepeso (n = 115)	Obeso (n = 137)	Total (n = 300)
Edad (a)	47 [23.3]	46 [19]	48 [20]	47.0 [20]
Sexo (hombres)	45 (93.8%)	109 (94.8%)	122 (89.1%)	276 (92.0%)
Peso corporal (kg)	62.0 [12.3]	74.5 [12.0]	90.6 [18.0]	80.0 [21.0]
Altura (m)	1.64 [0.143]	1.66 [0.120]	1.65 [0.130]	1.65 [0.130]
Índice de masa corporal (kg/m ²)	23.5 [1.69]	27.3 [2.35]	32.6 [4.91]	29.0 [6.26]
Presión arterial alta	14 (29.2%)	45 (39.1%)	64 (46.7%)	123 (41.0%)
Diabetes mellitus	7 (14.6%)	20 (17.4%)	37 (27.0%)	64 (21.3%)
Dislipidemia	27 (56.3%)	68 (59.1%)	100 (73.0%)	195 (65.0%)
Síndrome metabólico	3 (6.3%)	6 (5.2%)	15 (10.9%)	24 (8.0%)
Biopsia hepática	9 (18.8%)	16 (13.9%)	21 (15.3%)	46 (15.3%)
Esteatohepatitis	5 (10.4%)	5 (4.3%)	11 (8.0%)	21 (7.0%)
Índice FIB4	0.725 [0.431]	0.825 [0.593]	0.985 [0.841]	0.871 [0.685]
Presión arterial sistólica (mmHg)	120 [6.00]	120 [10.0]	125 [20.0]	120 [10.0]
Presión arterial diastólica (mmHg)	70.0 [10.0]	70.0 [10.0]	80.0 [18.0]	78.0 [10.0]
Aspartato aminotransferasa (U/mL)	33.0 [30.5]	38.0 [27.0]	43.5 [30.8]	40.0 [30.5]
Alanino aminotransferasa (U/mL)	47.5 [56.5]	54.0 [60.0]	63.5 [53.3]	58.0 [58.0]
Colesterol total (mg/dL)	221 [68.0]	211 [56.0]	203 [45.0]	209 [55.0]
Colesterol LDL (mg/dL)	157 [19.5]	140 [35.0]	104 [24.0]	118 [51.0]
Colesterol HDL (mg/dL)	35.0 [8.00]	42.0 [17.0]	41.5 [13.8]	41.0 [15.8]
Triglicéridos (mg/dL)	209 [122]	183 [134]	198 [121]	195 [124]
Glucosa en sangre (mg/dL)	94.0 [16.0]	96.0 [27.5]	100 [24.0]	98.0 [23.0]

Tabla 2 Comorbilidades metabólicas y riesgo para EHNA al momento del diagnóstico de EHGNA

	Delgado vs. obeso OR (IC 95%)	Sobrepeso vs. obeso OR (IC 95%)
Diabetes mellitus	0.58 (0.20 a 1.42)	0.76 (0.40 a 1.43)
Síndrome metabólico	0.73 (0.17 a 2.30)	0.53 (0.19 a 1.33)
Dislipidemia	0.66 (0.35 a 1.27)	0.68 (0.42 a 1.11)
EHNA	1.64 (0.38 a 7.59)	0.40 (0.10 a 1.38)

EHGNA: enfermedad de hígado graso no alcohólico; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: razón de probabilidades.

En un estudio multiétnico realizado en EE. UU., Younossi et al. reportaron que los pacientes con EHGNA delgados habían tenido niveles de ALT y AST más bajos⁹, algo no reportado en las poblaciones europeas y asiáticas²⁰⁻²². En nuestro estudio no encontramos diferencia en las concentraciones de ALT o AST entre individuos obesos y no obesos (delgados y con sobrepeso) y especulamos que la mayoría de nuestros pacientes, siendo una población recién diagnosticada, no habían desarrollado algún tipo de daño hepático.

En otros reportes, la EHNA no es inusual en pacientes con EHGNA no obesos; se han reportado frecuencias de 40%, en comparación con 53% de obesos⁸. Encontramos tasas de EHNA más bajas que las reportadas en la literatura porque no a muchos pacientes se les ofrece una biopsia hepática en

su primera consulta, ya que principalmente son biomarcadores bioquímicos los que son de influencia para esa decisión. Un hallazgo interesante fue 2% de aumento en el riesgo para EHNA con cada un kilogramo de aumento de peso corporal. Una relación lineal entre un incremento en IMC y el riesgo de EHGNA ha sido antes establecida en estudios prospectivos²³.

Respecto a las limitaciones de nuestro estudio, primero, los datos los obtuvimos de un centro de alta especialización, lo cual podría significar un sesgo de selección, y esto significa que nuestros resultados no son generalizables a otros escenarios. Segundo, la falta de datos sobre peso corporal, que fue mayor a la esperada, nos llevó a ser precavidos con nuestras conclusiones, pero la mayoría de nuestros hallazgos permanecieron sin cambio en el análisis de sensibilidad con imputaciones múltiples. Tercero, los cambios en recomendaciones y el aumento de participación en ensayos clínicos para el tratamiento de la EHGNA en años recientes en nuestra institución, pueden haber inducido un sesgo respecto a la indicación de biopsia hepática.

Conclusiones

Nuestro estudio evaluó el riesgo metabólico de todo el espectro de peso corporal en una población colombiana con EHGNA y agrega evidencia a la proporcionada en reportes anteriores con características encontradas en otras etnicidades, especialmente asiáticos, como la comparación de SM y dislipidemia entre pacientes con EHGNA delgados y obesos. Conocer el riesgo de comorbilidades metabólicas y de enfermedad hepática puede incrementar el conocimiento del creciente problema de EHGNA en personas delgadas.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen afiliación o involucramiento con organizaciones o entidades con algún interés financiero (como cuotas, apoyos económicos para educación, acciones, contratos de empleo, consultorías o cualquier otro tipo de interés) o no financiero (como relaciones personales o profesionales, afiliaciones, creencias), respecto al tema del presente artículo o cualquier material aquí discutido. Carlos E. Builes-Montaña ha recibido cuotas como ponente o consultor de Sanofi, Novo Nordisk, Novartis y Boehringer Ingelheim.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rgm.2022.09.002](https://doi.org/10.1016/j.rgm.2022.09.002).

Referencias

- Lu FB, Zheng KI, Rios RS, et al. Global epidemiology of lean non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35:2041–50, [http://dx.doi.org/10.1111/jgh.15156](https://doi.org/10.1111/jgh.15156).
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73–84, [http://dx.doi.org/10.1002/hep.28431](https://doi.org/10.1002/hep.28431).
- Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008;40:1461–5, [http://dx.doi.org/10.1038/ng.257](https://doi.org/10.1038/ng.257).
- Wei JL, Leung JC, Loong TC, et al. Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese patients: A population study using proton-magnetic resonance spectroscopy. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1306–14, [http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.235](https://doi.org/10.1038/ajg.2015.235).
- Arrese M, Arab JP, Riquelme A, et al. High prevalence of PNPLA3 rs738409 (I148M) polymorphism in Chilean latino population and its association to non-alcoholic fatty liver disease risk and histological disease severity. *Hepatology*. 2015;62:1285A–1285A.
- Unalp-Arida A, Ruhl CE. Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 I148M and liver fat and fibrosis scores predict liver disease mortality in the U.S. population. *Hepatology*. 2020;71:820–34, [http://dx.doi.org/10.1002/hep.31032](https://doi.org/10.1002/hep.31032).
- Gujral UP, Vittinghoff E, Mongraw-Chaffin M, et al. Cardiometabolic abnormalities among normal-weight persons from five racial/ethnic groups in the United States: A cross-sectional analysis of two cohort studies. *Ann Intern Med*. 2017;166:628–36, [http://dx.doi.org/10.7326/m16-1895](https://doi.org/10.7326/m16-1895).
- Ye Q, Zou B, Yeo YH, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:739–52, [http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253\(20\)30077-7](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30077-7).
- Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine*. 2012;91:319–27, [http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e318277949](https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318277949).
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40:1387–95, [http://dx.doi.org/10.1002/hep.20466](https://doi.org/10.1002/hep.20466).
- Kallwitz ER, Daviglius ML, Allison MA, et al. Prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease in Hispanic/Latino individuals differs by heritage. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:569–76, [http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.08.037](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.08.037).
- Arab JP, Dirchwolf M, Álvares-da-Silva MR, et al. Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2020;19:674–90, [http://dx.doi.org/10.1016/j.aoh.2020.09.006](https://doi.org/10.1016/j.aoh.2020.09.006).
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388–402, [http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004).
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43:S14–31, [http://dx.doi.org/10.2337/dc20-S002](https://doi.org/10.2337/dc20-S002).
- Steyerberg EW. *Clinical prediction models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. Países Bajos: Springer; 2019.
- R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021. Disponible en: <https://www.r-project.org/>.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843, [http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843).
- Gholam PM, Flancbaum L, Machan JT, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:399–408, [http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.01041.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.01041.x).
- Fraser A, Harris R, Sattar N, et al. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32:741–50, [http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1870](https://doi.org/10.2337/dc08-1870).
- Fracanzani AL, Petta S, Lombardi R, et al. Liver and cardiovascular damage in patients with lean nonalcoholic fatty liver disease, and association with visceral obesity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1604–11.e1, [http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.045](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.045).
- Lee SW, Lee TY, Yang SS, et al. Risk factors and metabolic abnormality of patients with non-alcoholic fatty liver disease: Either non-obese or obese Chinese population. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2018;17:45–8, [http://dx.doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.01.007](https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.01.007).
- Akyuz U, Yesil A, Yilmaz Y. Characterization of lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: potential role of high hemoglobin levels. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:341–6, [http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2014.983160](https://doi.org/10.3109/00365521.2014.983160).
- Loomis AK, Kabadi S, Preiss D, et al. Body Mass Index and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Two Electronic Health Record Prospective Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:945–52, [http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-3444](https://doi.org/10.1210/jc.2015-3444).