**Asociación entre el hígado graso no alcohólico y evaluación ponderal en pacientes con diabetes tipo2.**

**Autores:**

Yuleysi Zamora Viera1, Yelec Estrada Guerra 2

1 Especialista de Segundo grado en Gastroenterología, Departamento de Gastroenterología del Hospital Provincial General Docente Dr. Antonio Luaces Iraola,

2 Especialista de Primer grado en MGI, Especialista de Segundo grado en Gastroenterología del Hospital Provincial General Docente Dr. Antonio Luaces Iraola.

Ciego de Ávila, Cuba

Correo: [yuleysizv@gmail.com](mailto:yuleysizv@gmail.com)

**Resumen**

Introducción: la enfermedad por hígado graso no alcohólico ha ido en ascenso a nivel mundial, junto a la obesidad y la diabetes mellitus tipo2.

Objetivo: identificar la asociación entre el hígado graso no alcohólico y el peso corporal en pacientes con diabetes mellitus tipo2.

Método: se realizó estudio transversal analítico , de septiembre 2019 - marzo 2021 en la consulta de Gastroenterología del Hospital Provincial General “Dr. Antonio Luaces Iraola”. Universo: conformado por 97 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo2. Muestra: 85 pacientes que cumplieron los criterios de la investigación. Variables evaluadas: edad, sexo, índice de masa corporal, presencia de esteatosis por ultrasonido, por el índice *Fatty Liver Index*, grado de esteatosis por ultrasonido y grado de fibrosis por puntuación BARD.

Resultados y discusión : participaron 85 pacientes, 56 presentaron criterios ecográficos para diagnóstico de hígado graso, predominó el sexo femenino y el grupo etario de 49 a 58 años. La mayoría de pacientes presentaron sobrepeso con predominio de la esteatosis moderada. Se identificó relación entre la obesidad y la presencia de grasa hepática por ultrasonido. Conclusiones: En los pacientes con diabetes mellitus tipo2 existe una relación entre la enfermedad por hígado graso no alcohólico y la obesidad.

**Introducción**

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) ha ido en ascenso a nivel mundial, constituye la enfermedad hepática más diagnosticada, que afecta del 20 al 30% de la población general (1) y es una de las principales causas de enfermedad crónica del hígado en muchas regiones del mundo, por lo que constituye un problema de salud mundial, propiciado por el creciente aumento de la obesidad, la diabetes, y el síndrome metabólico. (2,3,4)

La enfermedad por hígado graso no alcohólico es un trastorno metabólico que se caracteriza por la acumulación de grasa en más del 5% de los hepatocitos de individuos sin consumo significativo de alcohol, de medicamentos hepatotóxicos, formas genéticas raras, ni otras causas conocidas de esteatosis secundaria. (5,6)

Abarca un grupo de cambios histológicos que van desde una esteatosis simple hasta la presencia de una esteatohepatitis con presencia de inflamación(EHNA), daño hepatocelular y fibrosis con gran posibilidad de progresar a la cirrosis hepática, el carcinoma hepatocelular y el fallo hepático. (6,7)

Es una enfermedad emergente con un elevado impacto social e implicación clínica y constituye hoy día el principal motivo de consulta en hepatología.

En general, tiene un curso asintomático y se considera reversible si se logra corregir el estilo de vida que la genera motivo por el cual necesita focalización temprana en la comunidad donde puede estar infradiagnosticada, de ahí la importancia de prevenirla.

La prevalencia global es de 25,24% la mayor en Oriente Medio y Sudamérica y la más baja en África, aumenta en paralelo al Síndrome Metabólico y sus componentes, en especial la obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DMT-2). (1,8)

La prevalencia en Cuba de la EHGNA, no se conoce y los datos publicados proceden de estudios post mortem o de investigaciones realizadas por medio de procederes diagnósticos no invasivos. (9)

En los pacientes con DMT-2, la prevalencia es muy elevada, que puede alcanzar cifras en torno al 60%-70%, (10,11) además, ambos procesos se potencian mutuamente, de manera la diabetes favorece la progresión de las lesiones en el hígado graso y los pacientes con esta entidad, especialmente los obesos, están más predispuestos a desarrollar una diabetes tipo 2. (12) En la población adulta con obesidad, la prevalencia se sitúa en el 50-70%. (13)

La incidencia de esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis descompensada, y el carcinoma hepatocelular se esperan aumenten en 2030, así como el número de muertes relacionadas con formas graves de la enfermedad y se estima que esta sea la principal indicación para el trasplante de hígado en un futuro cercano. (14,15)

En este sentido, las personas con DMT-2, al tener un mayor riesgo presentar hígado graso, tienden a progresar a esteatohepatitis y fibrosis severa, (13) así como al carcinoma hepatocelular y a hospitalizaciones y muertes relacionadas con el hígado, aumentando aún más el riesgo eventos cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares y enfermedad renal crónica. (10,16)

Debido a la interacción demostrada entre la EHGNA y la DM2 en el año 2015, la *American Diabetes Association* considera e esta enfermedad como una comorbilidad de la diabetes. (17)

En cuanto al síndrome metabólico, la EHGNA se considera por algunos autores como un componente más del síndrome por su asociación con la obesidad, la resistencia a la insulina, la hipertensión y dislipidemia. (1,5). La Asociación Europea para el estudio del Hígado considera a la obesidad, la DMT-2 y la resistencia a la insulina como los principales factores de riesgo metabólicos para el desarrollo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. (5)

La enfermedad por depósito graso puede ser reversible, si se logra modificar el estilo de vida que la genera. La obesidad, el sedentarismo y las dietas ricas en grasas saturadas o fructosa favorecen el desarrollo tanto de la DM2 como de hígado graso no alcohólico por lo cual el tratamiento de estas enfermedades junto a la pérdida de peso y una dieta baja en grasa son recomendadas.

El aumento de pacientes con EHGNA es una señal de alarma en poblaciones con alta prevalencia de diabetes mellitus tipo 2, sobrepeso y obesidad como ocurre en Cuba. Este círculo vicioso, además de las implicaciones sanitarias, los costos directos e indirectos ocasionados por las alteraciones metabólicas, convierten a la obesidad y a la EHGNA en un problema prioritario que demanda investigaciones específicas para determinar los factores y las intervenciones más eficaces de prevención.

**Objetivo**

Identificar la asociación entre la presencia de hígado graso no alcohólico y la obesidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

**Material y Método**

Se realizó un estudio transversal analítico para identificar la asociación del peso corporal y la presencia de EHGNA en los pacientes diabéticos tipo 2 que acudieron a la Consulta integradora de Endocrinología y Gastroenterología del Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”, en el período comprendido entre septiembre 2019 y marzo 2021.

El universo estuvo constituido por 97 pacientes con diagnóstico de DMT2.y la muestra quedó conformada por 85 pacientes que cumplieron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

-Adultos edad ≥ 19 años.

-Aceptación escrita de participación en el estudio por parte del paciente a través de un consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

1-Embarazadas y lactantes

2-Pacientes con ingesta excesiva de alcohol. (30 gramos de alcohol diarios para el hombre y 20 gramos de alcohol para la mujer). (18)

3-Enfermedad hepática crónica conocida (hepatitis B y C, hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, enfermedad de Wilson, etc.)

4-Ingestión de fármacos reconocidos que ocasionan esteatosis (esteroides, metotrexato, tetraciclina, amiodarona, diltiazem, tamoxifeno).

En este estudio se identificó la asociación entre la ganancia de peso y la presencia de esteatosis por US y por el FLI, este último ha demostrado ser una herramienta útil para el diagnóstico de esteatosis en estudios poblacionales como refieren en sus investigaciones algunos autores. (19,20)

Para el diagnóstico de la EHGNA se realizó una ecografía abdominal con equipo marca Toshiba, con transductor de 3.5 MHz, solicitando al paciente la inspiración profunda mantenida con cortes transversales y longitudinales con el paciente en ayuno de al menos ocho horas.

Se consideraron tres categorías:

Normal. Hígado normal

Leve. Discreto aumento difuso de la ecogenicidad, con normal valoración del diafragma y de los bordes de los vasos intrahepáticos. No hay atenuación del sonido.

Moderada. Moderado aumento difuso de la ecogenicidad, con dificultad para la valoración del diafragma y vasos intrahepático. Hay atenuación del sonido.

Severo. Marcado aumento de la ecogenicidad, con escasa o nula visualización de las paredes de los vasos intrahepática, del diafragma y de la porción posterior del LHD. Hay atenuación del sonido.

Se determinaron los datos antropométricos: peso, talla, obesidad abdominal e índice de masa corporal.

La evaluación ponderal se realizó a partir del índice de masa corporal (IMC) a partir de la medición del peso y la talla por medio de la formula IMC= peso (kg)/ [talla (m)]2, donde un IMC < 18,5 se corresponde con bajo peso; de 18,5-24,9 con normopeso; 25-29,9 con sobrepeso y ≥30 con obesidad.

Determinaciones analíticas:

Se determinaron los marcadores no invasivos para diagnosticar esteatosis y fibrosis en la EHGNA.

Marcador no invasivo de diagnóstico de EHGNA:

Fatty Liver Index (FLI): es un marcador serológico que incluye las variables, índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal, triglicéridos, gamma-glutamil-transpeptidasa (GGT) y se calcula a partir de la siguiente fórmula:

FLI= (e0,953\*loge (triglicéridos)+0,139\*IMC+0,718\*loge(GGT)+0,053\*perímetro

abdominal−15745) /(1 +e0,953\*loge (triglicéridos)+0,139\*IMC+0,718\*loge(GGT)

+ 0,053\*perímetroabdominal−15.745) \*100.

<https://www.mdcalc.com/fatty-liver-index>

La puntuación BARD es un sistema o score de puntaje no invasivo para evaluar el grado de fibrosis en la EHGNA y se calculó asignando puntos a los siguientes parámetros: IMC, Relación AST / ALT, DMT2.

Interpretación

AST/ALT ≥ 0,8: 2 puntos

AST/ALT <0,8 = 0 puntos < 2: excluye F. AVANZADA

IMC ≥ 28 Kg/m2: 1 punto

IMC <28 kg / m2 = 0 punto ≥ 2: predice FA

DMt2 recién reconocido o preexistente: 1 punto

<https://www.mdcalc.com/bard-score-nafld-fibrosis>

Los pacientes incluidos en la investigación fueron remitidos de la consulta de endocrinología con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, previo consentimiento informado, fueron recogidos mediante el interrogatorio los datos sociodemográficos, se realizó una ecografía abdominal para definir la presencia o no de hígado graso la cual fue realizada por un mismo observador y se determinó la evaluación ponderal según el índice de masa corporal. Se confeccionó una base de datos para cada paciente, dejando constancia de los datos demográficos, ecográficos y evaluación ponderal.

Procesamiento de la información y métodos estadísticos.

Se confeccionó una base de datos para cada paciente con la utilización del programa Microsoft Excel.

Los resultados obtenidos se procesaron mediante el programa SPSS versión 21.0.

Se utilizó la prueba de independencia con estadígrafo chi cuadrado de Pearson para evaluar relación entre variables nominales y su corrección por continuidad de Yates para tablas 2x2, y el estadístico exacto de Fisher para datos que no cumplen con los supuestos de las frecuencias esperadas, fijando un nivel de significación de 0,05 y por tanto una confiabilidad del 95%.

Se utilizó además la prueba de Kruskal-Wallis para evaluar relación entre variables ordinales en más de 2 muestras independientes.

En la investigación se siguieron las directrices sobre buenas prácticas clínicas considerados en la Declaración de Helsinki World Medical Association y bajo los preceptos de autonomía, beneficencia, no-maleficencia y justicia contemplados en el Código Internacional de Ética Médica. Los pacientes incluidos firmaron voluntariamente el consentimiento informado después de informarles las características del estudio y sus beneficios respetando la confidencialidad en cuanto a su identidad.

Esta investigación fue evaluada y aprobada por el Consejo Científico y el Comité de Ética del Hospital Provincial Docente Dr. Antonio Luaces Iraola, de Ciego de Ávila.

**Resultados y discusión**

En el estudio participaron un total de 85 pacientes, de ellos 56 presentaron criterios ecográficos para el diagnóstico de hígado graso representando el 65,8 %.

En la siguiente tabla se observa un predominio en el sexo femenino con 32 casos que representa el 57,1%; el grupo etario más afectado fue el de 49 a 58 años con 22 pacientes, seguido del grupo de 39-48 con 13, mientras que el de 18 a 28 fue el que aportó el menor número de casos.

Tabla 1. Distribución de los pacientes con diabetes tipo 2 e hígado graso no alcohólico según sexo y grupos de edades.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| SEXO | GRUPOS DE EDAD (AÑOS) | | | | | No | % |
| 18-28 | 29-38 | 39-48 | 49-58 | ≥59 |
| Femenino | 3 | 6 | 8 | 10 | 5 | 32 | 57,1 |
| Masculino | 0 | 3 | 5 | 12 | 4 | 24 | 42,9 |
| Total | 3 | 9 | 13 | 22 | 9 | 56 | 100,0 |

Fuente: Historia Clínica

Según la evaluación ponderal se evidenció el mayor número de pacientes en el grupo sobrepeso con 52 casos, que constituyen el 61,2 % de la muestra, mientras que de los 17 que fueron evaluados de normopeso, 11 presentaban hígado graso no alcohólico, datos que se pueden apreciar en la tabla 2.

Tabla 2. Pacientes con diabetes tipo 2 según evaluación ponderal y la presencia de hígado graso por ultrasonido (USD).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| EVALUACIÓN PONDERAL | HGNA | | | | TOTAL | |
| Presente | | Ausente | | No. | % |
| No. | % | No. | % |  |  |
| Bajo Peso | 0 | 0,0 | 4 | 13,8 | 4 | 4,7 |
| Normopeso | 11 | 19,6 | 6 | 20,7 | 17 | 20,0 |
| Sobrepeso | 33 | 58,9 | 19 | 65,5 | 52 | 61,2 |
| Obeso | 12 | 21,4 | 0 | 0,0 | 12 | 14,1 |
|  |  |  |  |  | 85 | 100,0 |

La siguiente tabla muestra un predominio del esteatosis moderada, donde 26 de los 56 pacientes con hígado graso según ecografía, presentaban esta condición observando el mayor número de casos en el grupo sobrepeso (60,6%), también es válido señalar que la mayoría de los obesos presentaban un grado severo de esteatosis. Se observó una relación entre evaluación ponderal y el grado de esteatosis con un aumento significativo de la severidad en la esteatosis en la medida que aumentó la evaluación ponderal.

Tabla 3. Pacientes con diabetes tipo 2 según la evaluación ponderal y el grado de esteatosis por ecografía.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| GRADO ESTEATOSIS (USD) | EVALUACIÓN PONDERAL | | | | | | TOTAL | | p\* |
| Normopeso | | Sobrepeso | | Obeso | |
| No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| Leve | 9 | 81.8 | 8 | 24.2 | 1 | 8.3 | 18 | 32.1 | 0.000 |
| Moderado | 2 | 18.2 | 20 | 60.6 | 4 | 33.3 | 26 | 46.4 |
| Severo | 0 | 0.0 | 5 | 15.2 | 7 | 58.3 | 12 | 21.4 |
| Total | 11 | 100.0 | 33 | 100.0 | 12 | 100.0 | 56 | 100.0 |

\* Prueba de Kruskal-Wallis

Existe una significación estadística entre la obesidad y la presencia de hígado graso, pudiendo observar que la totalidad de pacientes obesos de esta investigación (12) presentaron enfermedad hepática por depósito graso, tanto por ecografía como por Fatty Liver Index. Datos que se evidencian en la tabla 4.

Tabla 4. Pacientes obesos y diagnóstico de hígado graso por ecografía y Fatty Liver Index.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | Obesidad (n=12) | |
| No. | % |
| ESTEATOSIS (USD) | Presente (n=56) | 12 | 100,0 |
| Ausente (n=29) | 0 | 0,0 |
| p | | 0,007\* | |
| ESTEATOSIS  (FLI) | Esteatosis (n=43) | 12 | 100,0 |
| Sin esteatosis (n=42) | 0 | 0,0 |
| p | | 0,001\*\* | |

\*Estadístico exacto de Fisher \*\*Chi cuadrado de Pearson

Al relacionar el índice de fibrosis y la evaluación ponderal se pudo percibir que la totalidad de los obesos tenían fibrosis, por lo que en los pacientes con hígado graso según ecografía la obesidad se asocia a la presencia de fibrosis y por lo tanto a una mayor gravedad lo cual se aprecia en la tabla 5.

Tabla 5. Pacientes obesos con hígado graso por ecografía según la presencia de fibrosis.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| EVALUACIÓN PONDERAL | Fibrosis (n=27) | | Sin fibrosis (n=29) | | TOTAL (n=56) | | p\* |
| No. | % | No. | % |
| Obesidad | 12 | 44,4 | 0 | 0,0 | 12 | 2,4 | 0,000 |

\*Chi cuadrado de Pearson

**Conclusiones**

Predominó el sexo femenino y el grupo etario de 49 a 58 años. La mayoría de los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 presentaban grasa en el hígado, siendo la esteatosis moderada la que se encontró con mayor frecuencia en estos pacientes. El mayor por ciento de los pacientes que presentaban diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad por hígado graso no alcohólico fueron evaluados con sobrepeso, aunque también se pueden apreciar en pacientes normopeso, condición que exhorta a prestar especial atención en esta población. Entre la obesidad y la presencia de hígado graso no alcohólico se encontró estrecha relación. Al evaluar la fibrosis se determinó que esta se encuentra asociada a la obesidad.

**Bibliografía**

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2018 [citado 12 Mar 2019] ;15 :11– 20. Disponible en:https://iris.unito.it/retrieve/handle/2318/1659230/565524/Nat%20Rev%20Bugianesi\_V2\_revised.pdf
2. Iqbal U, Perumpail B. J, Akhtar D, Kim D, Ahmed A. The epidemiology, risk profiling and diagnostic challenges of nonalcoholic fatty liver disease. Medicines [Internet]. 2019. [citado 12 Mar 2019] ; 6(1): 41. Disponible en: https://www.mdpi.com/2305-6320/6/1/41/pdf
3. Kwak MS, Kim D. Non-alcoholic fatty liver disease and lifestyle modifications, focusing on physical activity. The Korean journal of internal medicine [Internet]. 2018 [citado 12 Abr 2020]; 33(1): 64-74 Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5768549/
4. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta‐analysis. Journal of gastroenterology and hepatology [Internet]. 2016 [citado 12 Abr 2020]; 31(5): 936-44. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/JGH.13264?casa_token=GgHnky5z6t8AAAAA:Yg6aO1Q0PcA6WdgLe4UFo-SzX2mokDgCQOfuXa5bxRsWZLkNnSPnbPR7Z53xz6ST_oicuaKJRB9Rd4hlxQ>
5. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of hepatology [Internet]. 2016 [citado 18 Abr 2020]; 64(6): 1388-402. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6092580/>
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology [Internet]. 2018 Jan [citado feb 2019]; 67(1):328–57. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.29367>
7. Estep M, Mehta R, Bratthauer G, Alaparthi L, Monge F, Ali S, et al. Hepatic sonic hedgehog protein expression measured by computer assisted morphometry significantly correlates with features of non-alcoholic steatohepatitis. BMC Gastroenterol [Internet]. 2019 [citado feb 2020];19(1):27. Disponible en: https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-019-0951-y
8. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta‐analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology [Internet]. 2016[citado may 2020]; 64(1):73-84. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28431>
9. Montero González T, Pérez Lorenzo M, Alarcón Arango I, Infante Velázquez M, Angulo Pérez O, Winogra Lay R, et al. Prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica en autopsias y alteraciones morfológicas metabólicas relacionadas. Rev. Cubana de Med Milit [Internet]. 2011[citado jun 2021]; 40(1):32-39. Disponible en: <https://bit.ly/3RnQhCa>
10. Targher G, Lonardo A, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2018 [citado may 2020];14(2):99-114. Disponible en: <https://eprints.soton.ac.uk/416686/1/Targher_V1_1502113873_17_R1_clean_revised_copy.pdf>
11. Bril F, Cusi K. Management of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A call to action. Diabetes Care [Internet. 2017[citado may 2020]; 40:419-30. Disponible en: <https://sci.zums.ac.ir/files/metabolic/files/8%284%29.pdf>
12. Caballeria J, Caballeria Ll. Esteatohepatitis no alcohólica y diabetes. Endocrinol Nutr [Internet]. 2016 [citado jun 2020]; 63(8):377- 379. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292016000100008&script=sci\_arttext
13. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. Journal of the American Medicinal Association [Internet]. 2015 [citado jun 2020]; 313(22):2263-73. Disponible en: <http://www.svemonline.org/wp-content/uploads/2016/02/endotips-vol-05-1.pdf>
14. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. Hepatology [Internet]. 2018[citado jun 2020];67(1):123–33. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/hep.29466>
15. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. Transplantation [Internet]. 2019 [citado ago 2020];103(1):22-27. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/lt.25003>
16. Yang JD, Ahmed F, Mara KC, et al. Diabetes is associated with increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis from nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology [Internet]. 2020[citado ago 2021];71(3):907–16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6960360/>
17. American Diabetes Association. (2015). 3. Initial evaluation and diabetes management planning. Diabetes Care [Internet]. 2015 [citado ago 2021]; 38(Supplement\_1): S17-S19. Disponible en: <https://care.diabetesjournals.org/content/38/Supplement_1/S17.extract>
18. Fassio E, Dirchwolf M, Barreyro FJ, et al. Primera guía de diagnóstico y tratamiento del hígado graso no alcohólico de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, 2019. MEDICINA [Internet]. 2020 [citado jul 2021]; 80(4): 371-387. Disponible en:<http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802020000600371>
19. Arteaga I, Buezo I, Expósito C, Pera G, Rodríguez L, Alumà A, et al. Marcadores no invasivos de fibrosis en el diagnóstico del hígado graso no alcohólico. Gastroenterología y Hepatología [Internet]. 2014 [citado jul 2020]; 37(9): 503-510. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5118783>
20. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratziu V, et al. Study Group. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Alimentary pharmacology & therapeutics [Internet] 2014 [citado jul 2020]; 40(10): 1209-1222. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/apt.12963>