

Valor pronóstico de uricemia para enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica

Mariangel Lantz García , María Isabel Ramos Morillo , Alberto José García González , Oswaldo Segundo Méndez Santos , Saturnino José Fernández Bermúdez 

Afiliación

Autor de Correspondencia: Mariangel Lantz García Correo Electrónico: marilantz13@gmail.com

Resumen

Introducción: Evidencia epidemiológica muestra la asociación entre Esteatosis Hepática Asociada a Disfunción Metabólica (EHADM) y elevación de la uricemia. **Objetivo:** Determinar valor pronóstico de la uricemia para EHADM. **Métodos:** Estudio epidemiológico de tipo corte transversal, caso-control. 47 sujetos de ambos sexos, con edad de 18-75 años, fueron clasificados según la presencia de EHADM (casos, n=24) o ausencia de EHADM (controles, NEHADM, n=23). Se evaluó: la concentración sérica de ácido úrico (Au) y biomarcadores para enfermedad metabólica, la fibrosis hepática por elastografía de onda de corte ultrasonográfica y el valor límite para uricemia asociada a EHADM con base en la curva característica del operador receptor. **Resultados:** La EHADM fue mayor en mujeres (55.26 % contra 33.33 % en hombres). La dislipidemia por HDL-colesterol (98%) y obesidad abdominal (76.59%) fueron los factores de riesgo más frecuentes para EHADM. La EHADM se correlacionó positivamente con el diámetro longitudinal de lóbulo hepático derecho (LHD) y el índice HOMA ($p=0.006$); uricemia y Au/HDLc ($p=0.0001$). El promedio de uricemia en EHADM (7.49 ± 1.82 mg/dl; IC95% 6.76-8.21 mg/dL), fue mayor que en NEHADM (5.37 ± 1.06 mg/dl; IC95% 4.94-5.80 mg/dL, $p=0.0001$, prueba t de Student, $\alpha=0.05$). El valor límite para uricemia asociada a EHADM fue de 6.02 mg/dL (sensibilidad 70.83%; especificidad 82.61%; VPP 80.95% y VPN 73.08%, RR 3.01); y para LHD de 13.15 cm (sensibilidad 62.50%; especificidad 73.91%; VPP 71.43% y VPN 65.38 %, RR 2.06). **Conclusión:** Se muestran valores límites de uricemia y de la longitud del lóbulo hepático derecho asociados a EHADM **Palabras clave:** Ácido Úrico, uricemia, MASDL, MALFD, NAFLD, EHADM, hepatomegalia, obesidad, resistencia a insulina, disfunción metabólica.

Prognostic value of uricemia for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

Abstract

Introduction: Epidemiological evidence demonstrates an association between Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease (MASLD) and elevated uricemia. **Objective:** To determine the prognostic value of uricemia for MASLD. **Methods:** A cross-sectional, case-control epidemiological study. A total of 47 subjects of both sexes, aged 18-75 years, were classified based on the presence of MASLD (cases, n=24) or absence of MASLD (controls, NMASLD, n=23). Serum uric acid (UA) concentration, biomarkers of metabolic disease, liver fibrosis assessed by shear wave elastography, and the uricemia cut-off value for MASLD, determined using a receiver operating characteristic (ROC) curve, were evaluated. **Results:** MASLD was more prevalent in women (55.26%) compared to men (33.33%). HDL-cholesterol dyslipidemia (98%) and abdominal obesity (76.59%) were the most frequent risk factors for MASLD. Positive correlations were observed between MASLD and the longitudinal diameter of the right hepatic lobe (RHL) as well as the HOMA index ($p=0.006$); uricemia and UA/HDL-C ratio ($p=0.0001$). The average uricemia in MASLD patients (7.49 ± 1.82 mg/dL; 95% CI 6.76-8.21 mg/dL) was significantly higher than in NMASLD patients (5.37 ± 1.06 mg/dL; 95% CI 4.94-5.80 mg/dL, $p=0.0001$, Student's t-test, $\alpha=0.05$). The cut-off value for uricemia associated with MASLD was 6.02 mg/dL (sensitivity 70.83%; specificity 82.61%; PPV 80.95%; NPV 73.08%; RR 3.01), and for RHL, it was 13.15 cm (sensitivity 62.50%; specificity 73.91%; PPV 71.43%; NPV 65.38%; RR 2.06). **Conclusion:** Cut-off values for uricemia and right hepatic lobe length associated with MASLD are provided **Keywords:** Uric acid, uricemia, MASDL, MALFD, NAFLD, NASH, hepatomegaly, obesity, insulin resistance, metabolic dysfunction.

Introducción

La tendencia epidemiológica de la Esteatosis Hepática Asociada a Disfunción Metabólica (EHADM, Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (por sus siglas en inglés: (MASLD), previamente denominada enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en

asociada a disfunción metabólica. Rev Gen. 2024;78(4):170-183. <https://doi.org/10.61155/gen.v78i4.713>

inglés), ¹⁻⁴ es explicada por el incremento en la prevalencia global de sobrepeso, obesidad y diabetes; ⁵⁻⁸ aunque ha sido reportada en sujetos delgados/no obesos.^{9,10}

La EHADM se estima sea la principal causa de enfermedad hepática terminal en las próximas décadas, afectando tanto adultos como niños.^{11,12} La prevalencia mundial de EHADM, se estima actualmente el 25.24 % (IC 95% de

Cómo citar este artículo: Lantz García M, Ramos Morillo MI, García González AJ, Méndez Santos OS, Fernández Bermúdez SJ. Valor pronóstico de uricemia para enfermedad hepática grasa

22.10 a 28.65%),¹³ siendo las tasas más altas en América del Sur (31%) y Medio Oriente (32%), seguidas de Asia (27%), Estados Unidos (24%) y Europa (23%), es menos común en África (14%).¹³ Al menos del 20 al 30% de los pacientes con NAFDL desarrollan Esteatosis Hepática No Alcohólica (EHNA, NASH10, por sus siglas en inglés), que puede progresar a cirrosis y otras complicaciones relacionadas, incluida la carcinogénesis hepatocelular (CHC).¹¹

Aun cuando, la histología sigue siendo el estándar de referencia para evaluar la EHADM;¹⁴ su uso es limitado por los riesgos relacionados con su invasividad.¹⁵ El desarrollo de biomarcadores no invasivos para evaluar las características, clínicas, evolutivas de la EHADM sigue siendo una necesidad clínica insatisfecha.^{16,17}

La característica principal de EHADM es la disfunción metabólica,¹⁸ que ha sido estrechamente relacionada con niveles elevados de Uricemia (AuS).^{19,20} El nivel sérico elevado de AuS, asociado con un riesgo elevado para EHADM, es un predictor de mortalidad a largo plazo por EHADM.²¹ y guarda relación con la severidad del daño histológico a nivel hepático.^{22,23}

En la población venezolana, similar a la epidemiología global sobre la multifactorialidad de EHADM;^{3,4,12,18,22-25} existe evidencia que muestra la asociación entre uricemia y síndrome metabólico, obesidad y diabetes,²⁶ y entre síndrome metabólico, obesidad, diabetes y EHADM.²⁷⁻³¹ Sin embargo, no existe evidencia publicada referente a uricemia y EHADM; ni de la utilidad diagnóstica y/o pronóstica de la uricemia asociada a EHADM, por lo cual es preciso plantear ¿Cuál es la utilidad diagnóstica y pronóstica de la uricemia para EHADM en los pacientes que acuden a la consulta del servicio de gastroenterología del HUC?

Pacientes y Métodos

Estudio epidemiológico de tipo corte transversal, caso-control, comparativo.³² La población, del área de influencia de la consulta de Gastroenterología, del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Caracas, estuvo conformada 47 sujetos de ambos sexos, con edad de 18-75 años, que cumplieron con los criterios de inclusión abajo descritos y clasificados según la presencia de EHADM (casos, n=24) o ausencia de EHADM (controles, NEHADM, n=23), evaluados en la consulta de Hepatología, del servicio de Gastroenterología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Caracas, durante el periodo de junio 2023 - noviembre 2023. El N muestral se estimó tomando como base el cálculo para contraste de hipótesis al comparar medias de muestras independientes.³³ Según la siguiente fórmula:

$$N = (2 * (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2 / DM) * PEPM; \text{ donde}$$

DM = diferencia entre la concentración sérica promedio de ácido úrico en sujetos sin esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica y aquellos con esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica de 1 mg/dL (DM)

S^2 = Varianza (S^2) de 1.70 mg/dL con base al ajuste por factores para corregir sesgo de la desviación estándar muestral y el intervalo de confianza de la desviación estándar;³⁴ usando como referencia la desviación estándar de 1.3 mg/dL, reportada para concentración sérica promedio de ácido úrico en sujetos sin esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica en la cohorte NHANES ciclo 2017-2018.³⁵

Proporción Esperada de Pérdida Muestral (PEPM)= 5 %.

Prueba de 2 colas; Nivel de confianza del 95 %,

Error tipo 1 con $\alpha = 0.05$; $Z_{\alpha} = 1.96$.

Error tipo II con $\beta = 0.05$, poder estadístico $(1-\beta) = 0.95$; $Z_{\beta} = 1.645$.

Requerimientos Bioéticos: El protocolo del estudio cumplió con lo establecido por la asociación médica mundial, sobre los principios éticos de investigación en humanos³⁶⁻³⁸. Fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas (CBE N° 74/2023). Todos los participantes del protocolo de estudio firmaron un consentimiento voluntario informado. El presente manuscrito se presenta de acuerdo con las pautas establecidas y publicadas por La iniciativa Fortalecimiento de la Publicación de los Estudios Observacionales en Epidemiología (STROBE, por su sigla en inglés: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).³⁹

Criterios de Inclusión: Fueron incluidos para el objeto de análisis de este estudio los sujetos:

- Que asistieron a la consulta de Hepatología, del Servicio de Gastroenterología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Caracas, en el periodo antes señalado.
- De ambos sexos.
- Con edad comprendida entre 18 y 80 años.
- Que manifestaron de manera voluntaria su deseo de participar en el proyecto mediante consentimiento válido informado atendiendo lo establecido por la asociación médica mundial, sobre los principios éticos de investigación en humanos.³⁶⁻³⁸
- Con consumo de alcohol menor a igual de 20 g/día (mujer) o de 40 g/día (hombre).
- Sin síntomas y/o signos clínicos o paraclínicos de enfermedad aguda.
- Sin diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, trastornos autoinmunes o inflamatorios crónicos, cáncer o cualquier otro trastorno endocrinológico distinto a Diabetes Mellitus.
- Seronegatividad para el virus de la inmunodeficiencia humana y para los virus de las hepatitis B y C.

A todos los participantes se les realizó una valoración clínica a partir de la cual se registró datos de identificación; demografía; antecedentes familiares y personales de

factores de riesgo para EHADM (obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, alteración de glicemia en ayunas, tabaquismo; consumo de alcohol, café, drogas de abuso, fármacos; actividad física, ingesta de frutas y vegetales); parámetros antropométricos (talla mediante el uso de tallímetro, marca Decteco; circunferencia abdominal, medida con una cinta métrica convencional graduada en centímetros, tomando como referencia punto medio entre el borde inferior de la costilla inferior y la cresta ilíaca; el peso y la composición corporal fueron evaluados mediante bioimpedancia utilizando un monitor de composición corporal marca Tanita); y parámetros de función cardiovascular (frecuencia de pulso por método de palpación de arteria radial, frecuencia respiratoria por observación de movimientos torácicos durante los ciclos respiratorios y presión arterial mediante el uso de un esfigmomanómetro de mercurio estándar acorde a lo establecido por los AHA).⁴⁰

La presencia de esteatosis y fibrosis hepática se determinó mediante ultrasonido abdominal.^{41,42} A cada paciente, con al menos 4 horas de ayuno, se le realizó, en posición de decúbito dorsal, una valoración ultrasonográfica mediante el uso de un ecógrafo Alpinion X-CUBE 90/70, con sonda sectorial de 3,5 MHz dotado de un módulo Doppler pulsado y color. Siguiendo el borde costal, posterior a la localización hepática y sus relaciones, en inspiración profunda sostenida, se procedió a realizar los cortes transversales y longitudinales para la valoración de la ecogenicidad del diafragma abdominal; del parénquima hepático, renal, esplénico, y pancreático; de los vasos portales, vesícula biliar y vías biliares. Las longitudes de los diámetros correspondiente a lóbulo hepático derecho, lóbulo hepático izquierdo, colédoco, páncreas, vena porta, vesícula biliar, bazo fueron reportados. Posterior a la valoración ultrasonográfica antes descrita, se procedió a colocar al paciente en decúbito supino o ligeramente lateral (30°) con el brazo derecho en extensión y se ubicó la capsula hepática. Posteriormente, con el paciente en respiración neutra y contenida, al menos 15-20 mm por debajo de la cápsula hepática, se evaluó de manera no invasiva parámetros de fibrosis hepática por elastografía de onda de corte mediante el uso el ecógrafo Alpinion X-CUBE 90/70, con sonda sectorial de 3,5 MHz.

La presencia de esteatosis hepática fue categorizada con base a criterios previamente publicados,^{41,42} como sigue:

- Esteatosis hepática leve: aumento difuso leve de la ecogenicidad del parénquima hepático con visualización del diafragma y de las paredes de los vasos intrahepáticos.
- Esteatosis hepática moderada: aumento difuso moderado de la ecogenicidad del parénquima hepático con pérdida del detalle fino vascular y visualización del diafragma.
- Esteatosis hepática severa: incremento significativo de la ecogenicidad del parénquima hepático con pérdida del detalle fino vascular sin visualización del diafragma.

A cada participante, en condiciones de ayuno de 12 horas, se le extrajo de la región antebraquial anterior bajo condiciones de asepsia y antisepsia, una muestra de sangre de 10 ml, mediante una punción venosa realizada con una jeringa de 12 ml acoplada a una aguja 21G x 1,5 (CHINA MEHECO, LTD, Beijing, China). Una vez obtenida la muestra, una alícuota de 3 mL fue vertida en un tubo con anticoagulante etilendiaminotetraacetato de potasio (K2EDTA) (BD Vacutainer™ Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), para la determinación de los parámetros hematimétricos; y otra fue colocada en un tubo sin anticoagulante (BD Vacutainer™ Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), la cual fue centrifugada, separada y alícuotas de las mismas fueron almacenadas bajo congelación a -40 °C, hasta el momento de su análisis. Las determinaciones bioquímicas en suero (glicemia, urea, creatinina, colesterol total, colesterol-HDL, Triglicéridos, proteínas totales y fraccionadas, ácido úrico, proteínas totales, albumina, calcio, fósforo, magnesio, Bilirrubina total y directa, Insulina sérica, actividad enzimática de Aspartato Aminotransferasa (AST), Alanina Aminotransferasa (ALT), Amilasa, Fosfatasa Alcalina (ALP), Gamma Glutamil Transferasa (GGT), Lactado deshidrogenasa (LDH)), fueron realizadas mediante pruebas disponibles comercialmente.

Para establecer la significancia estadística de las diferencias entre dos medias muestrales se utilizó la prueba test de Student a dos colas, si y solo si la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk y de igual varianza fueron positiva. En caso de que al menos una o ambas de las dos pruebas (igual normalidad o igual varianza), fueron negativas, la comparación entre los grupos se realizó mediante la prueba de rangos de Mann-Whitney. Las correlaciones fueron establecidas mediante el cálculo del coeficiente r por la prueba de Spearman o de Pearson. La asociación de variables dicotómicas fue analizada por la prueba exacta de Fisher. La significancia a estadística fue referida si $p \leq 0,05$; con poder estadístico $\geq 0,8$ y alfa (α) = 0,05. La estimación de valores límites por el Índice Youden,⁴³ y de parámetros predictivos (sensibilidad, especificad, riesgo relativo (RR), la relación de probabilidad (OD), valor predictivo negativo (VPN) y el valor predictivo positivo (VPN), se realizó mediante el método Curva de Característica Operativa del Receptor (Curva ROC por sus siglas en ingles Characteristic Receiver Operator), con alfa = 0.05.⁴⁴

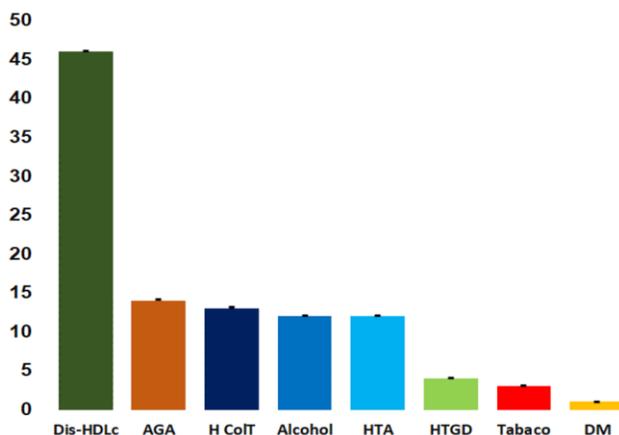
Resultados

Del total de pacientes que acudieron a la consulta de hepatología del servicio de gastroenterología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Caracas, durante el periodo junio 2023- noviembre 2023, solo 47 cumplieron con los criterios de inclusión previsto para el presente estudio.

El 81% fueron de sexo femenino. EL 96% presentó dislipidemia tipo HDLc; 29% Alteración de glicemia en

Ayunas (AGA), 27% Hipercolesterolemia total, 25% de hipertensión arterial. La frecuencia de diabetes mellitus fue del 2% (Figura 1).

Figura 1. Factores de riesgo para enfermedad metabólica en la muestra poblacional evaluada. Dislipidemia tipo HDL colesterol (Dis-HDLc), Glicemia alterada en ayunas (AGA), Hipercolesterolemia total (HCoIT), Hipertensión Arterial (HTA), Hipertrigliceridemia (HTGD), Diabetes Mellitus (DM).



La **Tabla 1**, muestra las características antropométricas de la muestra total evaluada. La edad promedio fue de $50.79 \pm 18,58$ (IC95% de 45.48 a 56.10 años), la media aritmética de la circunferencia abdominal fue de $96,73 \pm 14,17$ (IC95% de 92,68 a 100,79 cm) y el índice de masa corporal

La presencia de sobrepeso y obesidad por índice de masa corporal mostró que el 39.58% tenía sobrepeso y el 27 % obesidad. El 75% presentó obesidad abdominal, estimada por circunferencia abdominal (**Figura 2**).

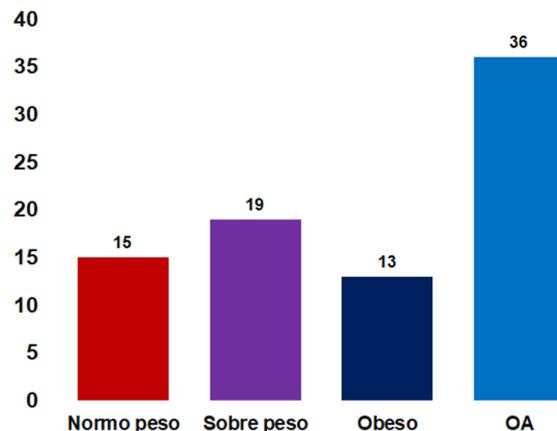
Tabla 1. Características antropométricas y cardiovasculares evaluadas en la muestra total.

Parámetros	Media ± DE (IC95%)	Parámetros	Media ± DE (IC95%)	Parámetros	Media ± DE (IC95%)
Edad (años)	50,79 ± 18,58 (45,48 a 56,10)	Porcentaje de Masa Grasa	34,16 ± 9,10 (31,55 a 36,76)	TMB (Kcal)	1713,61 ± 1791,10 (1201,56 a 1225,67)
Talla	160,83 ± 7,27 (158,75 a 162,91)	Circunferencia Abdominal	96,73 ± 14,17 (92,68 a 100,79)	FC (lat/min)	70,52 ± 8,72 (67,34 a 73,69)
Peso	73,43 ± 19,23 (67,94 a 78,93)	Circunferencia de Cadera	107,84 ± 14,85 (103,59 a 112,09)	FR (cr/min)	14,86 ± 1,79 (14,21 a 15,51)
Impedancia	515,89 ± 91,58 (489,70 a 542,07)	Índice de Masa Corporal	28,28 ± 6,67 (26,37 a 30,19)	PAS (mmHg)	106,55 ± 7,69 (103,75 a 109,35)
MACT	34,59 ± 6,40 (32,76 a 36,41)	Índice cintura cadera	0,90 ± 0,08 (0,88 a 0,92)	PAD (mmHg)	60,24 ± 7,21 (57,62 a 62,87)
MLGCT	47,01 ± 11,20 (43,80 a 50,21)	IAC	34,96 ± 7,36 (32,86 a 37,07)	PAM (mmHg)	75,68 ± 6,11 (73,45 a 77,90)
MGCT	26,44 ± 13,75 (22,51 a 30,38)	TMB (Joules)	6037,70 ± 966,14 (5761,50 a 6313,91)	PP (mmHg)	46,31 ± 38,75 (43,13 a 49,49)

DE = Desviación Estándar. IC95% = Intervalo de confianza al 95%. MACT= Masa de agua corporal total. MLGCT= Masa libre de grasa corporal total. MGCT = Masa Grasa Corporal Total. IAC = Índice de Adiposidad Corporal. TMB = Tasa Metabólica Basal. FC = Frecuencia Cardíaca, FR = Frecuencia Respiratoria, PAS = Presión Arterial Sistólica, PAD = Presión Arterial Diastólica, PAM = Presión Arterial Media, PP = Presión de Pulso. *Prueba t de Student, alfa = 0,05

promedio fue de $28,28 \pm 6,67$ (IC95% de 26,37 a 30,19 kg/m²).

Figura 2. Frecuencia de Sobrepeso y obesidad según índice de masa corporal y obesidad abdominal (OA) por circunferencia abdominal (OA)



La concentración promedio de los biomarcadores séricos para EHADM (Tabla 2), muestra que la glicemia en ayunas fue de $95,08 \pm 9,91$ mg/dL (IC95% de 92,24 a 97,9 mg/dL), la post prandial fue de $100,60 \pm 22,98$ mg/dL

totales $7,40 \pm 0,58$ g/dL (IC95% de 7,23 a 7,56 mg/dL), albumina $3,08 \pm 0,79$ g/dL (IC95% de 2,80 a 3,37 g/dL), creatinina $0,95 \pm 0,20$ mg/dL (IC95% de 0,89 a 1,00 mg/dL), urea $28,72 \pm 7,32$ mg/dL (IC95% de 26,03 a 30,82

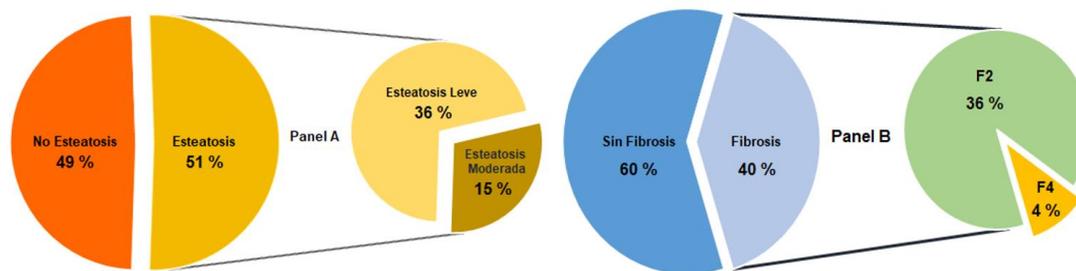
Tabla 2. Biomarcadores séricos de enfermedad metabólica en la muestra total evaluada.

Parámetros	Media ± DE (IC95%)	Parámetros	Media ± DE (IC95%)	Parámetros	Media ± DE (IC95%)
Glucosa en ayunas (mg/dL)	95,08 ± 9,91 (92,24 a 97,91)	Bil T (mg/dL)	1,24 ± 0,39 (1,13 a 1,35)	Creatinina (mg/dL)	0,95 ± 0,20 (0,89 a 1,00)
Glucosa post prandial (mg/dL)	100,60 ± 22,98 (94,03 a 107,17)	Bil D (mg/dL)	0,50 ± 0,20 (0,44 a 0,55)	Proteínas Totales (g/dL)	7,40 ± 0,58 (7,23 a 7,56)
Insulina Basal (mg/dL)	10,77 ± 8,76 (8,27 a 13,27)	Bil I (mg/dL)	0,74 ± 0,41 (0,63 a 0,86)	Albumina (A) (g/dL)	3,08 ± 0,79 (2,80 a 3,37)
Insulina Post Prandial (g/dL)	39,88 ± 20,30 (34,07 a 45,68)	AST (U/L)	24,01 ± 11,10 (20,84 a 27,19)	Globulinas (G) (g/dL)	2,80 ± 0,63 (2,62 a 2,98)
HOMA (g/dL)	2,55 ± 2,06 (1,96 a 3,14)	ALT (U/L)	16,09 ± 10,13 (13,19 a 18,19)	TFG MDRD	101,83 ± 28,67 (93,63 a 110,02)
Colesterol (mg/dL)	174,84 ± 51,98 (159,98 a 189,70)	ALP	159,51 ± 42,92 (147,24 a 171,79)	Acido Úrico (mg/dL)	6,45 ± 1,83 (5,93 a 6,97)
Triglicéridos (mg/dL)	92,73 ± 38,76 (81,65 a 103,81)	GGT	39,41 ± 28,44 (31,28 a 47,54)	Índice AU/Creat (AUCreat)	7,23 ± 3,52 (6,22 a 8,23)
Colesterol HDL (mg/dL)	33,94 ± 7,42 (31,81 a 36,06)	LDH	171,11 ± 55,34 (155,29 a 186,93)	Índice AU/Alb (AUALB; mg/g)	1,42 ± 0,45 (1,29 a 1,54)
Colesterol LDL (g/dL)	122,36 ± 48,39 (108,52 a 136,19)	BUN (mg/dL)	13,40 ± 3,42 (12,43 a 14,38)	Índice AU/HDLC (AUHDLC, %)	20,14 ± 8,55 (17,70 a 22,59)
Colesterol VLDL (g/dL)	18,55 ± 7,75 (16,33 a 20,76)	Urea (mg/dL)	28,72 ± 7,32 (26,03 a 30,82)	Índice Aterogénico	5,20 ± 1,21 (4,86 a 5,55)

(IC95% de 94,03 a 107,17 mg/dL), colesterol HDL $34,04 \pm 6,54$ mg/dL (IC95% de 32,17 a 35,91 mg/dL), proteínas

mg/dL) y uricemia $6,45 \pm 1,83$ mg/dL (IC95% de 5,93 a 6,97 mg/dL)

Las



El

Tabla 3. Promedio aritmético ± desviación estándar (IC 95%) de parámetros de ultrasonografía abdominal y modelos matemáticos usados para valorar enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica en la muestra total.

	Media ± DE (IC95%)		Media ± DE (IC95%)
Diámetro Longitudinal Lóbulo Hepático Izquierdo (cm)	4,04 ± 1,23 (3,69 a 4,40)	Relación AST/ALT	1,74 ± 0,71 (1,54 a 1,95)
Diámetro Longitudinal Lóbulo Hepático Derecho (cm)	13,29 ± 1,97 (12,73 a 13,85)	Relación ALT/AST	0,69 ± 0,38 (0,59 a 0,80)
Diámetro longitudinal Esplénico (cm)	9,45 ± 1,76 (8,94 a 9,95)	AST Platelet Ratio Index (APRI)	0,27 ± 0,16 (0,22 a 0,31)
Diámetro Longitudinal Vesícula Biliar (cm)	5,65 ± 2,37 (4,97 a 6,33)	FIB 3	0,21 ± 2,21 (-0,42 a 0,84)
Diámetro transversal Vesícula Biliar (cm)	2,49 ± 1,02 (2,20 a 2,78)	FIB 4	33,27 ± 11,61 (29,95 a 36,59)
Diámetro transversal Vena Porta (cm)	0,82 ± 0,26 (0,75 a 0,90)	Non Alcoholic Fatty Liver Fibrosis Score (NFS)	-1,82 ± 1,76 (-2,32 a -1,32)
Diámetro transversal Colédoco (cm)	0,30 ± 0,28 (0,22 a 0,38)	Hepatic Steatosis Index (HSI)	35,44 ± 8,18 (33,11 a 37,78)
Rigidez hepática (kPa)	5,26 ± 2,40 (4,57 a 5,95)	Lipid Accumulation Product index (LAP)	6,62 ± 0,71 (6,42 a 6,83)
Rigidez hepática (IQR)	1,58 ± 0,82 (1,32 a 1,84)	Fatty Liver Index (FLI)	17,69 ± 23,75 (10,90 a 24,48)
Rigidez hepática (IQR) media	25,22 ± 5,67 (23,60 a 26,84)	Visceral Adiposity Index (VAI)	55,57 ± 30,64 (46,81 a 64,33)

medidas hepáticas y esplénicas promedios por ultrasonografía abdominal fueron: diámetro longitudinal lóbulo hepático derecho (DLHD) 13,29 ± 1,97 cm (IC95% de 12,73 a 13,85 cm), diámetro transversal portal 0,82 ± 0,26 cm (IC95% de 0,75 a 0,90 cm), diámetro transversal del colédoco 0,30 ± 0,28 cm (IC95% 0,22 a 0,38 cm), diámetro longitudinal esplénico 9,45 ± 1,76 cm (IC95% de 8,94 a 9,95 cm). El valor de rigidez hepática por elastografía fue de 5,26 ± 2,40 kPa, (IC95% de 4,57 a 5,95 kPa) (Tabla 3).

promedio de los índices matemáticos marcadores de EHADM fueron AST/ALT = 1,74 ± 0,71 (IC95% de 1,54 a 1,95); ALT/AST = 0,69 ± 0,38 (IC95% de 0,59 a 0,80), APRI = 0,27 ± 0,16 (IC95% de 0,22 a 0,31) y FIB 4 = 33,27 ± 11,61 (IC95% de 29,95 a 36,59) (Tabla 3).

La presencia de esteatosis hepática fue de 51%, clasificada en 36 % con esteatosis leve y el 15% esteatosis moderada (Figura 3, Panel A). La frecuencia de niveles de fibrosis igual o mayor a F2 fue 40%.

Distribuidos en 17 sujetos (36%) con valor de rigidez hepática compatible con kPa asociado a F2 y el 4% (2) con F4 (Figura 3, Panel B).

Figura 3. Clasificación de la muestra evaluada según la presencia de: esteatosis hepática evaluada por ultrasonografía abdominal (Panel A), fibrosis hepática evaluada mediante elastografía de onda de corte puntual por ultrasonido Abdominal (Panel B)

El grupo NEHADM presentó de concentración de ácido úrico ($5,37 \pm 1,06$ mg/dL (IC95% de 4.394 a 5,80 mg/dL), que fue significativamente menor que la del grupo EHADM ($7,49 \pm 1,82$ mg/dL; (IC95% de 6,76 a 8,21 mg/dL), $p < 0,0001$, prueba t de Student, tabla 5).

El análisis de correlación de Pearson (Tabla 4), mostró que los parámetros que presentaron correlación positiva con

La fibrosis hepática mostró correlación positiva con Rigidez Hepática ($p < 0.00001$), albúmina sérica total ($p = 0.008$),

Tabla 4. Parámetros de Correlación de Pearson con significancia estadística entre variables evaluadas y la presencia de: esteatosis hepática fibrosis hepática y esteatosis hepática asociada de disfunción metabólica (EHADM)

	Esteatosis Hepática		Fibrosis Hepática		EHADM	
	Coefficiente r	p	Coefficiente r	p	Coefficiente r	p
Esteatosis Hepática	-		0,283	0,045	0,893	<0,00001
Fibrosis Hepática	0,283	0,045			0,195	0,189
MASDL	0,893	<0,00001	0,195	0,189		
Lóbulo Hepático Derecho (cm)	0,457	0,001	0,243	0,099	0,397	0,006
Diámetro Longitudinal Vesícula Biliar (cm)	0,337	0,021	0,423	0,003	0,151	0,311
Rigidez Hepática (kPa)	0,275	0,062	0,877	<0,00001	0,195	0,189
Rigidez Hepática (IQR)	0,228	0,123	0,530	<0,00001	0,240	0,104
Albumina sérica total (Alb; g/dL)	-0,251	0,200	-0,396	0,008	-0,179	0,344
Globulinas séricas totales (g/dL)	0,040	0,787	0,423	0,003	-0,062	0,680
Relación albumina: globulinas	-0,105	0,484	-0,322	0,027	0,031	0,837
Acido Úrico sérico (AU; mg/dL)	0,760	<0,00001	0,304	0,038	0,586	<0,0001
Índice AU/Creat (AUCreat)	0,625	<0,00001	0,330	0,023	0,460	<0,01
Índice AU/Alb (AUALB; mg/g)	0,778	<0,00001	0,373	0,021	0,587	<0,001
Índice AU/HDLC (AUHDLC. %)	0,701	<0,00001	0,368	0,011	0,539	<0,0001

Esteatosis Hepática fueron: EHADM ($p < 0,00001$), insulina en ayunas y el índice HOMA ($p < 0.05$); concentración de Ácido Úrico sérico ($p < 0.00001$), índice AU/ crea ($p < 0.00001$), índice AU/ Alb ($p < 0.00001$) e índice AU/ HDLC ($p < 0.00001$), DLHD ($p = 0.001$), Diámetro Longitudinal Vesícula Biliar cm ($p = 0.021$).

globulinas séricas totales ($p = 0.003$), relación albúmina :globulinas ($p = 0.027$) ácido úrico (0.038), índice AU/ creat ($p = 0.023$), índice AU/ Alb ($p = 0.021$) e índice AU/ HDLC ($p = 0.011$), y en el caso de EHADM mostró relevancia estadística con glicemia e insulina en ayunas y el índice HOMA ($p < 0.05$); ácido úrico ($p < 0.0001$), índice AU/ crea ($p < 0.01$), índice AU/ Alb ($p < 0.001$) e índice AU/ HDLC ($p < 0.0001$). y DLHD ($p = 0.006$).

Tabla 5. Promedio aritmético \pm desviación estándar (IC 95%) de parámetros de uricemia asociado a enfermedad metabólica en la muestra total evaluada clasificada según EHADM.

	No EHADM (N= 23)	EHADM (N= 24)	p
Ácido úrico (mg/dL)	$5,37 \pm 1,06$ (4,94 a 5,80)	$7,49 \pm 1,82$ (6,76 a 8,21)	< 0,0001
Ácido úrico/Creatinina	$5,59 \pm 0,87$ (5,23 a 5,95)	$8,80 \pm 4,34$ (7,06 a 10,53)	0,001
Ácido úrico/Alb	$1,15 \pm 0,20$ (1,07 a 1,23)	$1,67 \pm 0,47$ (1,48 a 1,86)	< 0,0001
Ácido úrico/HDL-Col (%)	$15,48 \pm 4,00$ (13,85 a 17,12)	$24,61 \pm 9,41$ (20,85 a 28,38)	< 0,00001

Los índices de uricemia con creatinina, albumina y HDL-colesterol fueron significativamente mayores en el grupo EHADM (Tabla 5).

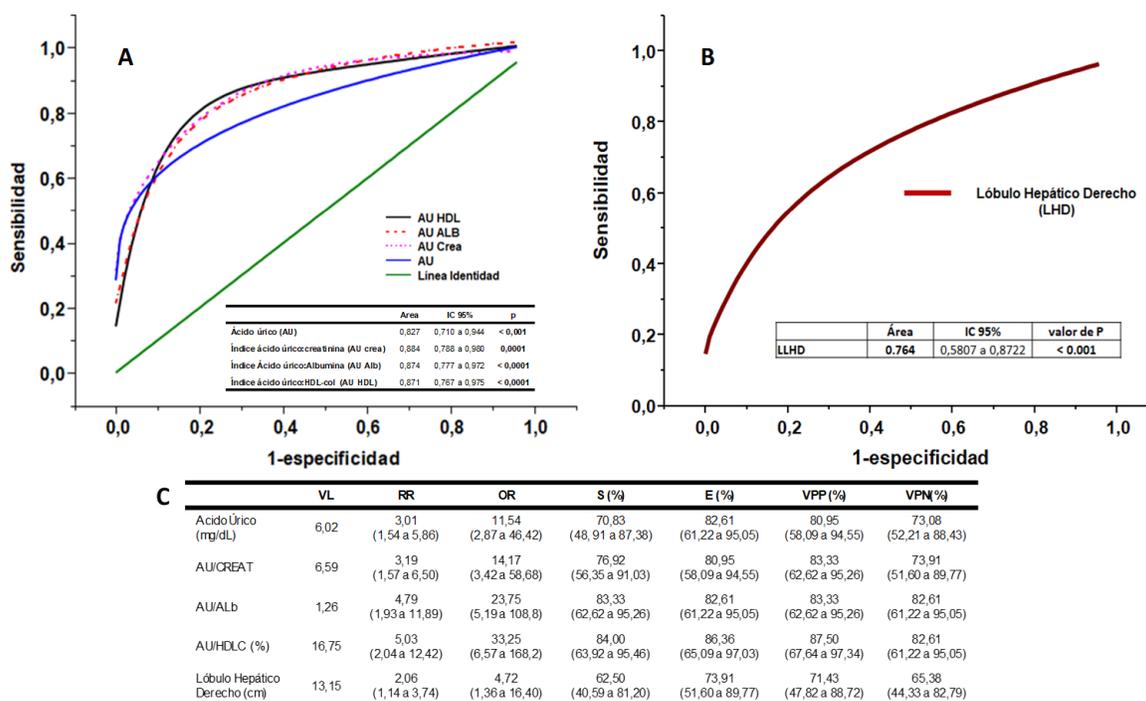
Las curvas ROC para la valoración diagnóstica de los parámetros de uricemia para esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica muestran un área bajo la curva mayor de 0,81 con un valor de $p < 0.001$ para la concentración sérica de ácido úrico y $p < 0.0001$ para los índices Au/Crea; Au/Alb, Au/HDLc (Figura 4A) y de 0,764, con valor de $p < 0,001$ DLHD (Figura 4B).

EHADM en población general fue de 30%.⁴⁷ la cual se estima un incremento del 18 % para el 2030.^{16,24, 48,49}

En América latina, los estudios publicados informan la prevalencia de EHADM en Brasil (35,2%), Chile (23%), México (17%) y Colombia (26,6%); con una prevalencia actual estimada en 31% con un escenario heterogéneo basado en estudios realizados hace más de una década.⁵⁰⁻⁵²

El valor límite asociado a EHADM de uricemia fue 6.02 mg/dL; y de 13.15 cm para el DLHD (Figura 4C).

Figura 4. Curvas ROC para la valoración diagnóstica de los parámetros de uricemia (A) y el diámetro longitudinal del lóbulo hepático derecho (B) para esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (C) Valores predictivo de la uricemia y el diámetro longitudinal del lóbulo hepático derecho para diagnóstico de esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica. Valor Límite (VL). Riesgo Reactivo (RR), Odds Ratio (OR), Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor Predictivo Positivo (VPP), Valor Predictivo Negativo (VPN)



Discusión

La historia natural EHADM se enmarca en un espectro progresivo diferentes grados de inflamación y fibrosis desde esteatosis aislada hasta esteatohepatitis crónica, forma agresiva que evoluciona a fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma.⁴⁵⁻⁴⁶ Para el 2019, la prevalencia global de

El presente estudio, muestra los resultados de EHADM en población general consultante del Servicio de Gastroenterología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Caracas. La frecuencia de EHADM fue mayor mujeres (81%), lo cual guarda relación con reportes

previos donde indican que las mujeres acuden mayor frecuencia a la búsqueda de ayuda en atención primaria;⁵³ en contraste con la menor tasa de asistencia por parte de los hombres.⁵⁴

En la población total de estudio, la frecuencia relativa de EHADM fue del 51%. La diferencia entre la proporción de mujeres con EHADM 55,26 % y hombres 33,33 % no fue estadísticamente significativa ($p = 0.287$, prueba exacta de Fisher).

Las diferencias de sexo en cuanto a la edad en la prevalencia y la gravedad de la progresión de EHADM han sido evidenciadas.⁵⁵ En población japonesa, la prevalencia promedio de hígado graso en los hombres fue del 26%, el doble que la observada en las mujeres (13%). Sin embargo, en las mujeres la prevalencia presentó aumento constante con la edad, mientras que los hombres la prevalencia es similar en todos los grupos de edad.⁵⁶

En población ubicado en el sur de China⁵⁷, se informó que la prevalencia de NAFLD en menores de 50 años era significativamente mayor en hombres en comparación con mujeres (22,4% frente a 7,1 %, $p < 0,001$). Esta prevalencia se revirtió cuando se comparó entre hombres y mujeres mayores de 50 años. En nuestro estudio, la proporción en la muestra total de EHADM entre mayores de 50 años y menores de 50 años no fue estadísticamente significativa (58,33% (14/24) contra 43,47% (10/23), $p = 0.367$, prueba exacta de Fisher).

En mujeres mayores de 50 años la proporción fue de 60%, y en menores de 50 años fue de 50% lo cual está en concordancia con lo descrito en publicaciones donde señala el aumento de la prevalencia en la mujer postmenopáusica⁵⁸. Aun cuando no se discrimino la presencia de menopausia, la clasificación en dos grupos etarios tuvo como base la edad promedio de $48,7 \pm 4,6$ para el cese espontáneo de la menstruación.⁵⁸ En hombres menores de 50 años la EGHADM estuvo presente en el 25% y en mayores de 50 años fue de 50%. Castro-Martínez MG et al⁵⁹, en el 2012 en población mexicana reportó una prevalencia de NAFLD en hombres de 86,9% (106/122), que no es estadísticamente diferente a la de mujeres 76,1% (54/71), $p = 0.0744$, prueba exacta de Fisher).⁵⁹

La EHADM tiene una fuerte relación bidireccional con la dislipidemia, la obesidad, la hipertensión y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), al representar una manifestación hepática del síndrome metabólico y asociarse a riesgo para enfermedad cardiovascular.¹² En el presente estudio la proporción dislipidemia en general (hipercolesterolemia total, hipercolesterolemia no HDL, Hipercolesterolemia LDL, Hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia HDL), fue de 98% con un peso elevado de hipocolesterolemia HDL colesterol (HDLc, **Figura 1**).

La disminución en la concentración de HDLc en el grupo EHADM fue significativamente menor que la presente en el

grupo NEHADM, ($p = 0,014$. Prueba t de Student, datos no mostrados), lo que permitiría inferir que la presencia de EHDAM se relaciona con un bajo nivel de la capacidad antioxidante asociada a disminución del HDLc.⁶⁰

La asociación entre el incremento en la prevalencia AGA y EHADM ha sido documentada.^{61,62} Los datos del presente estudio muestran que la proporción de AGA (29,79%), no es diferente a la reportada en población China 25,26%⁶³ ($p = 0,5873$, prueba de χ^2); donde la prevalencia de AGA en el grupo con NAFLD fue de 44,11 % ($n = 371/841$), la cual si bien es mayor que el 33% del grupo EHADM de este trabajo, esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,5645$, prueba exacta de Fisher).

El sobrepeso y la obesidad, consecuencia de tejido adiposo visceral disfuncional, se encuentran entre los principales factores de riesgo para desarrollar EHDAM. A pesar de que el IMC es un mal indicador de la adiposidad visceral, personas con sobrepeso u obesidad tienen un alto riesgo de desarrollar NAFLD en comparación con las personas delgadas.⁶⁴ Un reciente metaanálisis muestra que la prevalencia de NAFLD en la población con sobrepeso fue 69,99% (IC95% 65,40–74,21 I2=99,10%), la prevalencia de NAFL fue 42,49% (32,55–53,08, I2=96,40%), y la prevalencia de NASH fue del 33,50% (28,38–39,04, I2=95,60%). Se informaron estimaciones de prevalencia similares en la población obesa para NAFLD (75,27 % [IC 95 % 70,90–79,18]; I2 = 98,50 %), NAFL (43,05 % [32,78–53 97]; I2=96,30%) y NASH (33,67% [28,45–39,31]; I2=95,60%).⁶⁵

En el presente estudio la prevalencia de EHADM en sujetos con sobrepeso fue de 42% (8/19) y en sujetos obesos fue 69 %. La proporción de obesidad abdominal, en la muestra total, establecida por circunferencia de cintura fue de 76,59% (36/47). La prevalencia de EHADM en sujetos con obesidad abdominal fue de 55,55%, la cual no fue estadísticamente diferente a la reportada por Zhang et al. 2021 en obesos (59,26%, $p = 0.738$, prueba exacta de Fisher).⁶⁶

La presencia de esteatosis hepática mostró una correlación con la presencia de fibrosis hepática evaluada por elastografía. De igual manera se evidenció un DLHD significativamente mayor en el grupo EHADM con respecto a la del Grupo NEHADM. La asociación de fibrosis con EHADM, con el desarrollo de hepatomegalia muestra el posible carácter inmunoinflamatorio crónico, consecuencia de la presencia de insulino resistencia y obesidad abdominal como factores principales, de la evolución de EHADM de la muestra evaluada.⁶⁷⁻⁷⁰

La uricemia ha sido referida con un biomarcador pronóstico de la EHADM, independientemente de los factores de riesgo convencionales.²⁰⁻²⁴ En este estudio la uricemia se correlacionó de manera positiva con la presencia de EHADM, y la concentración promedio en el grupo EHADM

fue significativamente mayor que la del grupo NEHADM ($p < 0.0001$, Prueba t Student, tabla 4), lo cual está en concordancia con la expresado en los análisis sistemáticos que muestra que el incremento de la uricemia se asocia a un mayor riesgo de NAFLD.^{21,71-73}

Los índices ácido úrico/colesterol HDL (AU/ HDLc); ácido úrico/creatinina (AU/crea) y ácido úrico/albumina (AU/alb) ha sido reconocidos como marcadores inflamatorios y metabólicos.⁷⁴⁻⁷⁶ En la muestra evaluada estos índices fueron significativamente mayores en el grupo EHADM con respecto a los del grupo NEHADM ($p < 0.0001$, Prueba t Student, tabla 22), lo cual soporta la fuerte asociación entre estos parámetros y la presencia de EHADM.⁷⁷⁻⁷⁹

La fuerte correlación obtenida de la uricemia; AU/HDLc; AU/Crea; Au/Alb, DLHD con EHADM; permitió establecer los parámetros diagnósticos y pronósticos de estas variables para EHADM mediante el uso de curvas ROC. El área bajo la curva de cada variable (AU/HDLc; AU/Crea; Au/Alb, LHD), fue mayor de 0,75 lo que permite una buena discriminación de la presencia de EHADM.⁴⁴

Estudios previos han reportado valores de 4.75 mg/dL,⁸⁰ 4.5 mg/dl y 5.6 mg/dl, para mujeres y en hombre 6.8 mg/dl,⁷⁸ 4.85 mg/dL.⁸¹ Si bien, el valor obtenido en este estudio (6,02 mg/dL), no fue discriminado por edad ni sexo, los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, muestra un valor máximo para ácido úrico de al menos un 85% lo que ratifica, el valor discriminatorio de la uricemia para la presencia de EHADM. Importante señalar que el uso de los índices asociados de ácido úrico, aumenta los valores pronósticos con porcentajes promedios de al menos un 85% y valores máximos de hasta un 95 % en el caso del índice AU/HDLc. Es necesario destacar el hallazgo de un valor límite del DLHD de 13.15 cm asociado a EHADM, lo cual no ha sido previamente referenciado y requiere ser considerado en estudios epidemiológicos posteriores.

Los resultados muestran evidencia de las características epidemiológicas de la EHADM y su relación con la uricemia, en una muestra de población general venezolana consultante de en un centro de referencia asistencial como el Hospital Universitario de Caracas. Estos hallazgos deben ser considerados para el análisis de la EHADM y requiere de la evaluación futura en estudios poblacionales extensos que permitan mostrar el valor límite de los parámetros evaluados ajustados por edad, sexo y la coexistencia de parámetros indicadores de obesidad y de factores de riesgo para enfermedad metabólica y enfermedad hepática crónica.

Conclusiones

Los resultados obtenidos en la muestra evaluada permiten concluir:

- La proporción EHADM fue de 51 % en la muestra total, 55,26% en las mujeres y 33,3% en hombres.
- Los principales factores de riesgo para EHADM fueron sobrepeso, obesidad, bajo HDL-colesterol, alteración de glicemia e insulina en ayunas la uricemia
- Se evidenció correlación positiva entre la presencia fibrosis hepática evaluada por elastografía de onda de corte y EHADM
- El aumento diámetro longitudinal del lóbulo hepático derecho se relaciona con EHADM

La correlación positiva de la uricemia, los índices AU/HDLc; AU/Crea; Au/Alb EHADM y del DLHD con EHADM permitió establecer mediante el uso de curvas ROC un valor límite de uricemia de 6,02 mg/dL y 13.15 cm para el DLHD asociado a EHADM.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Fuente de financiamiento

Esta investigación no contó con apoyo financiero de ninguna entidad pública, comercial o sin fines de lucro.

Este es un artículo de acceso abierto.

Fecha de recepción: 07/10/2024
 Fecha de revisión: 15/10/2024
 Fecha de aprobación: 27/10/2024

Para complementar la lectura de este artículo, le recomendamos escuchar el episodio del *Podcast Gen* que lleva el mismo título, disponible en el sitio web de la *Revista Gen*. En este episodio, una de las autoras profundiza en los temas tratados y reflexiona sobre las implicaciones y aplicaciones de los hallazgos presentados.

Referencias

1. Ayonrinde OT. Historical narrative from fatty liver in the nineteenth century to contemporary NAFLD - Reconciling the present with the past. *JHEP Rep.* 2021;3(3): 100261.
2. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7): 1999-2014.e1.
3. Wang D, Xu Y, Zhu Z, Li Y, Li X, Li Y, et al. Changes in the global, regional, and national burdens of NAFLD from 1990 to 2019: A systematic analysis of the global burden of disease study 2019. *Front. Nutr.* 2022; 9: 1047129.

4. Ge X, Zheng L, Wang M, Du Y, Jiang J. Prevalence trends in non-alcoholic fatty liver disease at the global, regional and national levels, 1990–2017: a population based observational study. *BMJ Open*. 2020;10(8): e036663.
5. Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism*. 2022; 133: 155217.
6. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15(5): 288-298.
7. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390(10113): 2627-42.
8. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023; 402(10397):203-234. Erratum in: *Lancet*. 2023; 402(10408): 1132.
9. Zhang J, Huang X, Dong L, Yang Y, Kong D. Epidemiology of lean/non-obese nonalcoholic fatty liver disease in China: A systematic review and meta-analysis. *Saudi Med J*. 2023;44(9):848-863.
10. Shi Y, Wang Q, Sun Y, Zhao X, Kong Y, Ou X et al. The Prevalence of Lean/Nonobese Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2020; 54(4):378-387.
11. Kanwal F, Shubrook JH, Younossi Z, Natarajan Y, Bugianesi E, Rinella ME et al. Preparing for the NASH Epidemic: A Call to Action. *Gastroenterology*. 2021;161(3):1030-1042.e8.
12. 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*. 2018;15(1):11-20.
13. Rinella ME, Tacke F, Sanyal AJ, Anstee QM; participants of the AASLD/EASL Workshop. Report on the AASLD/EASL joint workshop on clinical trial endpoints in NAFLD. *J Hepatol*. 2019; 71(4): 823-833.
14. Neuberger J, Patel J, Caldwell H, Davies S, Hebditch V, Hollywood C et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut*. 2020; 69(8):1382-1403.
15. McGlinchey AJ, Govaere O, Geng D, Ratziu V, Allison M, Bousier J et al. Metabolic signatures across the full spectrum of non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep*. 2022;4(5):100477.
16. 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*. 2018; 67(1):328-357.
17. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M et al. New definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-9.
18. Darmawan G, Hamijoyo L, Hasan I. Association between Serum Uric Acid and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Acta Med Indones*. 2017; 49(2):136-147.
19. Huang F, Liu A, Fang H, Geng X. Serum uric acid levels in non-alcoholic steatosis patients: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017; 26(2):334-42.
20. Zhou Y, Wei F, Fan Y. High serum uric acid and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem*. 2016; 49(7-8):636-42.
21. Jaruvongvanich V, Ahuja W, Wirunsawanya K, Wijarnpreecha K, Ungrasert P. Hyperuricemia is associated with nonalcoholic fatty liver disease activity score in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 29(9): 1031-35.
22. Fernández Rodríguez CM, Aller R, Gutiérrez García ML, Ampuero J, Gómez-Camarero J, Martín-Mateos RM^a et al. Higher levels of serum uric acid influences hepatic damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Rev Esp Enferm Dig*. 2019; 111(4): 264-69.
23. 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*. 2016; 64(1): 73-84.
24. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019; 70(3):531-44.
25. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10(6): 330-44.
26. González Gutiérrez R, Cedeño KA, Angulo AI, Moliné ME, Añez RJ, Salazar JJ et al. Hiperuricemia como factor de riesgo para obesidad en adultos de la ciudad de Maracay, Venezuela. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 2015; 10(1):08-14.

27. Ruiz-Fernández N; Nobrega, D. Índice de hígado graso en mujeres adultas del estado Carabobo, Venezuela. Asociación con síndrome metabólico y riesgo cardiometabólico. *Acta Bioclínica*. 2021; 11(22): 69-93.
28. Pontiles de Sánchez M, Morón de Salim A, Rodríguez de Perdomo H, Perdomo Oramas G. Prevalencia de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) en una población de niños obesos en Valencia, Venezuela. *Arch Latinoam Nutr*. 2014; 64(2): 73-82.
29. Camacho N, Guillén M, Molina Z, Zanchetti R, Paoli M, Cicchetti R et al. Esteatosis hepática en niños y adolescentes obesos: prevalencia y correlación con medidas antropométricas y niveles de lípido e insulina. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2010; 8:19-29.
30. Santomauro M, Paoli-Valeri M, Fernández M, Camacho N, Molina Z, Cicchetti R et al. Hígado graso no alcohólico y su asociación con variables clínicas y bioquímicas en niños y adolescentes obesos: efecto de un año de intervención en el estilo de vida. *Endocrinol Nutr*. 2012; 59(6):346-53.
31. Vaz K, Clayton-Chubb D, Majeed A, Lubel J, Simmons D, Kemp W et al. Current understanding and future perspectives on the impact of changing NAFLD to MAFLD on global epidemiology and clinical outcomes. *Hepatology*. 2023; 17(5):1082-1097.
32. Martínez D, Papuzinski C, Stojanova J, Arancibia M. General concepts in biostatistics and clinical epidemiology: observational studies with case-control design. *Medwave*. 2019;19(10): e7716
33. López-Alvarenga JC, Reding-Bernal A, Pérez-Navarro M, Sobrino S. Cómo se puede estimar el tamaño de la muestra de un estudio. *Dermatol Rev Mex* 2010; 54(6): 375-79.
34. Duffau T. Gastón. Tamaño muestral en estudios biomédicos. *Rev. chil. Pediatr*. 1999; 70(4): 314-24.
35. Xie Y, Huang K, Zhang X, Wu Z, Wu Y, Chu J, et al.. Association of serum uric acid-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio with non-alcoholic fatty liver disease in American adults: a population-based analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 10: 1164096.
36. The Nuremberg Code (1947). *BMJ* 1996; 313:1448.
37. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-94.
38. Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos. <https://www.ohchr.org/es/instruments-> mechanisms/instruments/international-covenant-civil-and-political-rights.
39. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M. STROBE initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2007; 147(8): W163-94.
40. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al.. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2019; 73(5): e35-e66.
41. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol* 2009;51:1061-67
42. Bae JS, Lee DH, Suh KS, Kim H, Lee KB, Lee JY et al. Noninvasive assessment of hepatic steatosis using a pathologic reference standard: comparison of CT, MRI, and US-based techniques. *Ultrasonography*. 2022; 41(2): 344-54.
43. Hajian-Tilaki K. The choice of methods in determining the optimal cut-off value for quantitative diagnostic test evaluation. *Stat Methods Med Res*. 2018;27(8):2374-83.
44. Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica: Aspectos teórico-prácticos. *Rev. chil. infectol*. 2012;29 (2): 138-41.
45. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2019; 69: 2672-82.
46. Hagström H, Vessby J, Ekstedt M, Shang Y. 99% of patients with NAFLD meet MASLD criteria and natural history is therefore identical. *J Hepatol*. 2024;80(2): e76-e77.
47. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-1347.
48. Mahady SE, George J. Predicting the future burden of NAFLD and NASH. *J Hepatol* 2018; 69: 774–75.
49. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018;69: 718–35.

50. Rojas YAO, Cuellar CLV, Barron KMA, Verdugo JPA, Miranda AL. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2022;18(3):528-35.
51. Pinto Marques Souza de Oliveira C, Pinchemel Cotrim H, Arrese M. Nonalcoholic fatty liver disease risk factors in Latin American populations: current scenario and perspectives. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2019;13(2):39-42.
52. Lopez-Velazquez JA, Silva-Vidal KV, Ponciano-Rodríguez G, Chávez-Tapia NC, Arrese M, Uribe M, Méndez-Sánchez N. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Americas. *Ann Hepatol.* 2014; 13:166-78.
53. Ballering AV, Olde Hartman TC, Verheij R, Rosmalen JGM. Sex and gender differences in primary care help-seeking for common somatic symptoms: a longitudinal study. *Scand J Prim Health Care.* 2023;41(2):132-39.
54. Wang Y, Hunt K, Nazareth I, Freemantle N, Petersen I. Do men consult less than women? An analysis of routinely collected UK general practice data. *BMJ Open.* 2013;3(8):e003320.
55. Nagral A, Bangar M, Menezes S, Bhatia S, Butt N, Ghosh J, et al. Gender Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2022;12(Suppl 1):S19-S25.
56. Kojima S, Watanabe N, Numata M, et al. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterol.* 2003;38(10):954-61.
57. Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, Ma JX, Lu LG, Shi SL et al. Prevalence of fatty liver disease and its risk factors in the population of South China. *World J Gastroenterol.* 2007;13(47):6419-24.
58. Pizzi La Veglia R, Parilli MF. Consenso Venezolano De Menopausia 2018. Consideraciones generales, *Rev Obstet Ginecol Venez* 2018;78(Supl 1): S4 - S12.
59. Castro-Martínez MG, Banderas-Lares DZ, Ramírez-Martínez JC, Escobedo-de la Peña J. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in subjects with metabolic syndrome. *Cir Cir.* 2012 Mar-Apr;80(2):128-33.
60. Kontush A, de Faria EC, Chantepie S, Chapman MJ, A. Normotriglyceridemic, low hdl-cholesterol phenotype is characterised by elevated oxidative stress and hdl particles with attenuated antioxidative activity. *Atherosclerosis.* (2005) 182:277-85.
61. Huh Y, Nam GE, Lim J, Park HS. Trends in the high blood glucose and non-alcoholic fatty liver disease among Korean adolescents. *Endocr J.* 2022;69(11):1295-302.
62. Deng J, Han Z, Tang H, Yao C, Li X, Xu J et al. Elevated fasting glucose level increases the risk of fatty liver disease: a 10-year study of 31,154 individuals. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):521.
63. Zou Y, Yu M, Sheng G. Association between fasting plasma glucose and nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population with normal blood lipid levels: a prospective cohort study. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):145.
64. Francque SMA, Dirinck E. NAFLD prevalence and severity in overweight and obese populations. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(1):2-3.
65. Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(1):20-30.
66. Zhang J, Xu Q, Lai F, Chen N, Lin M, Liu Y et al. Joint associations of metabolically healthy abdominal obesity and non-alcoholic fatty liver disease with prediabetes and diabetes in Chinese adults. *BMJ Open Diab Res Care* 2021; 9:e002362
67. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol.* 2012;56(6):1384-91.
68. Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer RG, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell.* 2010;140(2):197-208.
69. Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis. *Annu Rev Med.* 2016; 67:103-17.
70. Zheng J, Zhao M, Li J, Lou G, Yuan Y, Bu S, Xi Y.. Obesity-associated digestive cancers: A review of mechanisms and interventions. *Tumour Biol.* 2017; 39(3):1010428317695020
71. Wijarnpreecha K, Panjawan P, Lekuthai N, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Ungprasert P. Hyperuricaemia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Liver Int.* 2017;37(6):906-918.
72. Jaruvongvanich V, Ahuja W, Wirunsawanya K, Wijarnpreecha K, Ungprasert P. Hyperuricemia is associated with nonalcoholic fatty liver disease activity score in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic

review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(9):1031-1035.

73. Jaruvongvanich V, Ahuja W, Wijarnpreecha K, Ungprasert P. Hyperuricemia is not associated with severity of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(6):694-697.

74. Toprak K, Yılmaz R, Kaplangoray M, Memioğlu T, İnandır M, Akyol S, et al. Comparison of the effect of uric acid/albumin ratio on coronary collateral circulation with other inflammation-based markers in stable coronary artery disease patients. *Perfusion*. 2023;2676591231202105.

75. Kawamoto R, Kikuchi A, Ninomiya D, Tokumoto Y, Kumagi T. Serum uric acid to creatinine ratio is a useful predictor of all-cause mortality among hypertensive patients. *Clin Hypertens*. 2023;29(1):10.

76. Yu X, Sun F, Ming J, Liang S, Zhang W, Wang L, et al. Serum uric acid to high-density lipoprotein cholesterol ratio is a promising marker for identifying metabolic syndrome in nondiabetic Chinese men. *Postgrad Med*. 2023;135(7):741-749.

77. Wang R, Xue F, Wang L, Shi G, Qian G, Yang N, Chen X. Serum uric acid to creatinine ratio is associated with higher prevalence of NAFLD detected by FibroScan in the United States. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(8):e24590.

78. Choi J, Joe H, Oh JE, Cho YJ, Shin HS, Heo NH. The correlation between NAFLD and serum uric acid to serum creatinine ratio. *PLoS One*. 2023;18(7):e0288666

79. Xie Y, Huang K, Zhang X, Wu Z, Wu Y, Chu J. Association of serum uric acid-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio with non-alcoholic fatty liver disease in American adults: a population-based analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1164096.

80. Oral A, Sahin T, Turker F, Kocak E. Relationship Between Serum Uric Acid Levels and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Non-Obese Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):600.

81. Wei F, Li J, Chen C, Zhang K, Cao L, Wang X, et al. Higher Serum Uric Acid Level Predicts Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A 4-Year Prospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:179.