Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

Tesis profesional:

Obesidad visceral como factor de riesgo para el desarrollo de Hígado Graso No Alcohólico

Puebla, Puebla 20 febrero 2023

Tesis presentada para obtener el grado de:

Licenciado (a) en Medicina

Presenta: Rebeca Garazi Elguezabal Rodelo

Director de tesis: Martha Elba González Mejía

Asesor metodológico: Enrique Torres Rasgado

Índice

I. Lista de abreviaturas 4
II. Lista de tablas 6
III. Lista de figuras 7
1. Resumen 8
2. Introducción 10
2.1 Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica, definición 10
3. Antecedentes 10
3.1 Antecedentes generales 10
3.1.1 Epidemiología 10
3.1.2 Factores de riesgo 11
3.1.3 Fisiopatología. 13
3.1.4 Diagnóstico y estadificación de Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica 17
3.1.5 Tratamiento 18
3.2 Antecedentes específicos 19
3.2.1 Obesidad y Enfermedad hepática Grasa no alcohólica 19
3.2.2 Distribución y localización del tejido adiposo 19
3.2.3 Funcionalidad del tejido adiposo 21
3.2.4 La acumulación de tejido adiposo visceral, obesidad visceral, como pieza clave de la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica. 21
3.2.5 Diagnóstico de obesidad. 23
4. Planteamiento del problema 26
5. Objetivos 27
5.1 Objetivo General 27
5.2 Objetivos Específicos 27
6. Material y métodos 28
6.1 Ubicación espacio-temporal 28
6.2 Diseño del estudio 28
6.3 Estrategia de trabajo 28
6.4 Muestreo 28

6.4.1 Definición de la unidad de población 28
6.4.2 Selección de la muestra 29
6.4.3 Criterios de selección de las unidades de muestreo 29
6.4.4 Diseño y tipo de muestreo 30
6.4.5 Definición de las variables y escalas de medición 30
6.4.6 Método de recolección de datos 38
6.4.7 Técnicas y procedimientos 39
6.5 Análisis de datos 39
6.6 Diseño estadístico 39
7. Resultados 41
7.1 Selección de los participantes 41
7.2 Características de la población de estudio. 42
7.3 El riesgo de desarrollar EHGNA por tipo de grasa abdominal 49
7.3.1 La asociación del área de grasa visceral es la principal para el desarrollo de esteatosis hepática. 52
7.3.2 El riesgo asociado de desarrollar Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico por los diferentes tipos de obesidad abdominal categorizados por índice de masa corporal 52
7.4 El efecto de la etnicidad en EHGNA 55
8. Discusión 58
9. Conclusiones 61
10.Bibliografía…..…63
11.Anexos……68

I. Lista de abreviaturas

(+) Positivo

(-) Negativo

95%CI intervalo de confianza del 95%

ALT: Alaninoaminotransferasa

AST: Aspartatoaminotransferasa

CAP: Parámetro de Atenuación Controlada

DEXA: Absorciometría dual de rayos X

DT2: Diabetes tipo 2

EHGNA: Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica

EMAHG: Enfermedad Metabólica Asociada a Hígado Graso

GPA: Glucosa Plasmática en Ayunas

HbA1c: Hemoglobina Glucosilada

HDL Colesterol de Alta Densidad

HOMA-IR Homeostatic Model Assessment

IMC: Índice de Masa Corporal

LDL Colesterol de Baja Densidad

MetS: Síndrome Metabólico

NA No Aplica

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

PNPLA3: Patatin-like Phospholipase Domain-Containing Protein 3

RI: Resistencia a la Insulina

SAT: Tejido Adiposo Subcutáneo

SATA: Área de Grasa Subcutánea

TAFA: Área Total de Grasa

VAT: Tejido Adiposo Visceral

VATA: Área de Grasa Visceral

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

VLDL: Lipoproteínas de Muy Baja Densidad

II. Lista de tablas.

Tabla 1. Definiciones conceptuales de las variables utilizadas en el estudio.

Tabla 2. Definiciones operacionales de las variables utilizadas en el estudio.

Tabla 3.1 parte 1. Características demográficas de la población de estudio.

Tabla 3.1 parte 2. Características demográficas de la población de estudio.

Tabla 3.2 Características antropométricas de la población de estudio.

Tabla 3.3 Características del perfil glucémico y lipídico de la población de estudio.

Tabla 3.4 Características de las pruebas de funcionamiento hepático y severidad de esteatosis hepática de la población de estudio.

Tabla 3.5 parte 1. Características de la distribución de grasa abdominal en la población de estudio.

Tabla 3.5 parte 2. Características de la distribución de grasa abdominal en la población de estudio.

Tabla 4. Comparación de diferentes medidas de obesidad central con esteatosis hepática, medida con el ultrasonido basado en elastografía parámetro de control de atenuación hepática.

Tabla 5.1 El riesgo asociado con la Obesidad abdominal total para Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico estratificado por Índice de Masa Corporal.

Tabla 5.2 El riesgo asociado con la Obesidad visceral total para Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico estratificado por Índice de Masa Corporal.

Tabla 5.3 El riesgo asociado con la obesidad subcutánea para Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico estratificado por Índice de Masa Corporal.

Tabla 6. El riesgo asociado para desarrollar Enfermedad del Hígado Graso No alcohólico estratificado por etnicidad.

Tabla 7. El riesgo asociado de sujetos con obesidad visceral para desarrollar Enfermedad del Hígado Graso No-Alcohólico estratificados por etnicidad.

III. Lista de figuras

Figura 1. Fisiopatología de la enfermedad de la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica.

Figura 2. Rol del tejido adiposo en la fisiopatología de la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica.

Figura 3. Patrones de distribución de la acumulación del tejido adiposo, obesidad central y periférica.

Figura 4. El rol del tejido adiposo disfuncional y obesidad visceral en la fisiopatología de la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

Figura 5. Selección de la población de estudio.

Figura 6A Asociación entre área de grasa abdominal total y esteatosis hepática, medida con el ultrasonido basado en elastografía parámetro de control.

Figura 6B Asociación entre los valores de área grasa visceral y esteatosis hepática, medida con el ultrasonido basado en elastografía parámetro de control.

Figura 6C Asociación entre los valores de área grasa subcutánea y los valores de USG CAP esteatosis hepática, medida con el ultrasonido basado en elastografía parámetro de control.

Figura 6D Asociación entre los valores de Índice de Masa corporal y esteatosis hepática, medida con el ultrasonido basado en elastografía parámetro de control de atenuación hepática.

Figura 7. Porcentaje de sujetos en las distintas categorías de severidad de esteatosis hepática estratificados por etnicidad.

1. Resumen

Antecedentes: La Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA) es la principal causa a nivel mundial de enfermedad hepática crónica. Sin embargo, se ve afectada por la etnicidad. El principal mecanismo de acumulación ectópica de grasa en el hígado es debido al aumento de la lipolisis en un tejido adiposo disfuncional, conformado principalmente por una mayor cantidad de tejido adiposo visceral (VAT) y poco tejido adiposo subcutáneo (SAT).

Objetivo: Evaluar el efecto de los distintos tipos de tejido adiposo y la etnicidad como factores de riesgo para Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica.

Metodología: Se diseñó un estudio observacional, comparativo y transversal. Se utilizó la base de datos "*National Health and Nutrition Examination Survey".* La muestra total se estratifico en 2 grupos; EHGNA(+) y EHGNA(-) mediante ultrasonido hepático. Se realizó un análisis descriptivo de la muestra, se calculó la correlación de Pearson para determinar la asociación y se realizó regresión logística para calcular odds ratio con un intervalo de confianza del 95%. Los valores de p <0.05 se consideraron estadísticamente significativos. Utilizando el programa SPSS.

Resultados: Con una muestra total de 1980 participantes, encontramos una correlación entre elastografía parámetro de atenuación controlada y SAT de (r=0.479 p<0.001) y VAT (r=0.645 p<0.001). Sin embargo, el un aumento en el riesgo de desarrollar EHGNA fue observado para obesidad visceral (OR: 9.1, 95%CI: 6.2–13.5, p=<0.001*) y no obesidad subcutanea. Cuando la cohorte fue estratificada por su IMC el riesgo asociado con obesidad visceral fue más alto en pacientes con peso normal (OR: 8.2, 95%CI: 2.5–28.0, p<0.001) comparado con pacientes con sobrepeso u obesidad. Los resultados de SAT no fueron estadísticamente significativos. Los Mexico-Americanos tuvieron la mayor prevalencia entre las etnicidades de (49.9%) y los Afroamericanos la menor (28.5%). Pero, cuando se consideraron a los participantes con obesidad visceral los caucásicos (OR=12.5, 95%CI: 5.9 – 26.2, p=0.001) y Afroamericanos (OR=10.3,

95%CI: 6.2 – 17.2, p=0.001) fueron los más afectados por este factor y los Mexico-Americanos los menos afectados (OR=5.1, 95%CI: 2.0 – 12.9, p=0.002).

Conclusión: La obesidad visceral incrementa el riesgo de desarrollar EHGNA y los participantes con peso normal son los más afectados. Así mismo, la etnicidad afecta la asociación de obesidad visceral y EHGNA.

Palabras clave: *obesidad, grasa visceral, síndrome metabólico, hígado graso no alcohólico*

2. Introducción

2.1 Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica, definición.

Se refiere a la acumulación ectópica de grasa en el hígado con la exclusión clínica de una ingesta significativa de alcohol (20 gr/día en mujeres o 30 gr/día en hombres) (1). Este término comprende 2 entidades, esteatosis simple y esteatohepatitis no alcohólica. La esteatosis simple ocurre cuando el depósito de grasa está presente en >5% de los hepatocitos sin evidencia de daño celular; mientras que la esteatohepatitis no alcohólica, un término histológico, describe a la condición en la cual existen datos de actividad inflamatoria y daño celular acompañando a la esteatosis con o sin fibrosis (2).

Actualmente esta definición y nomenclatura se considera inadecuada pues no refleja la complejidad y heterogeneidad de la enfermedad. Por lo tanto, en el 2020 *Eslam et al.* publicó un consenso en el cual se propone cambiar la nomenclatura a *"Enfermedad Metabólica Asociada a Hígado Graso"* (EMAHG) en la cual se procura atribuir esta entidad a una manifestación hepática de una enfermedad sistémica, el síndrome metabólico (MetS). Así mismo, se busca eliminar el impacto negativo de la palabra "no" en su nombre, el cual se presume trivializa la importancia de la enfermedad (3). La reciente atención al estudio de la EHGNA es consecuencia del gran incremento en la prevalencia de la enfermedad en las últimas décadas debido a, como lo dice su nueva propuesta de nomenclatura, su asociación a las enfermedades metabólicas más prevalentes en el mundo como hipertensión, resistencia a la insulina (RI), dislipidemias y principalmente obesidad.

3. Antecedentes

3.1 Antecedentes generales

3.1.1 Epidemiología

La EHGNA es la principal causa de enfermedad hepática crónica a nivel mundial con una prevalencia estimada de 32.4% (4). La prevalencia más alta se ha visto en Oriente Medio y Sudamérica y la prevalencia más baja en África, lo cual sugiere

mecanismos basados en la etnicidad que influencian el desarrollo de EHGNA. Comparado con otras poblaciones Hispanas, México presenta una prevalencia significativamente más alta de EHGNA, esta asociación se atribuye a la alta presentación de los principales factores de riesgo para la enfermedad en nuestra población, entre ellos encontramos a la etnicidad, Diabetes tipo 2 (DT2), síndrome metabólico y obesidad (5).

3.1.2 Factores de riesgo.

3.1.2.1 Etnicidad.

Uno de los principales factores que determinan el nivel de riesgo en distintas razas es la predisposición genética, la variación en el alelo de riesgo *patatin-like phospholipase domain-containing protein 3* (PNPLA3), un gen que confiere susceptibilidad para EHGNA es más frecuente en personas de raza hispana (49%), seguidos de Caucásicos (23%) y afroamericanos (17%), lo cual puede explicar el riesgo incrementado en la población hispana (6, 7). Sin embargo, las diferencias étnicas de la enfermedad no pueden atribuirse únicamente a factores genéticos. Ha sido demostrado que el riesgo de desarrollar EHGNA es distinto en personas japonesas que nacieron y fueron criadas en Japón y personas Japonesas-Americanas, así como en africanos de Nigeria y afroamericanos, sugiriendo una implicación de factores socioeconómicos y condiciones de vida determinantes en esta enfermedad (8, 9). Entre las condiciones de vida relacionadas con el desarrollo de EHGNA se encuentran los factores culturales y socioeconómicos. Entre ellos, los principales son la dieta y disminución en la actividad física. En cuanto a la dieta, el aumento de la ingesta de fructosa, colesterol y alimentos ricos en grasas saturadas predispone a los sujetos a EHGNA. Se ha demostrado que el patrón dietético y los hábitos alimentarios occidentales, caracterizados por contener grandes cantidades de carne roja, carne procesada, alimentos fritos y consumo de refrescos, aumentan más de 4 veces el riesgo de presentar esteatosis hepática. Por otro lado, una dieta china tradicional (rica en vegetales, rica en productos lácteos bajos en grasa, nueces, frutas, café y té) fue protectora (10). La razón exacta por la cual la

prevalencia de la EHGNA varía entre etnicidades es incierta pero los factores previamente mencionados (predisposición genética, dieta, actividad física son los mayormente asociados.

Estos factores socioculturales, a su vez, determinan la presencia de enfermedades metabólicas asociadas a hígado graso como RI, disbiosis, hipertensión, estados proinflamatorios, obesidad y MetS las cuales son piezas claves en la fisiopatología de la enfermedad (11).

3.1.2.2 Síndrome metabólico.

Actualmente se considera a la EHGNA como la manifestación hepática del MetS (12, 13). Los pacientes con MetS tienen una probabilidad 11 veces mayor de desarrollar EHGNA que pacientes sin anormalidades metabólicas. La prevalencia de EHGNA en pacientes con MetS es de 43% y esta prevalencia aumenta dependiendo del número de componentes que presente el paciente legando hasta un 67% en sujetos con los 5 componentes. Esto sugiere un efecto sinergistico entre las anormalidades metabólicas que comprenden el MetS. Además, estas anormalidades metabólicas son reconocidas como predictores independientes que incrementan el riesgo de desarrollar de EHGNA, los mayormente asociados son la DT2 o RI y la obesidad central (14).

3.1.2.3 Diabetes tipo 2.

La DT2 es uno de los principales factores asociados con el desarrollo de EHGNA (15). La presencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa incrementa 2 veces el riesgo de desarrollar EHGNA. Por lo tanto, 41% de los pacientes con DT2 presentan EHGNA. A pesar del reconocimiento de la importante asociación entre estas 2 patologías los expertos cuestionan el papel de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa en el desarrollo y progresión de la enfermedad pues la RI o DT2 no son necesarias para su desarrollo. Esta paradoja ha sido un tema de investigación central en la EHGNA. La teoría más aceptada acerca de la etiología de la RI presente en EHGNA menciona que inicia en un tejido adiposo disfuncional,

el cual ocasiona la liberación de ácidos grasos libres, acumulación ectópica de grasa, un perfil de adipocinas perturbado y un estado proinflamatorio, estos componentes promueven la RI subsecuente en el musculo e hígado. Por lo tanto, se postula que un tejido adiposo disfuncional o enfermo está presente previamente a la RI y se considera la pieza clave en la EHGNA (16).

3.1.2.4 Obesidad.

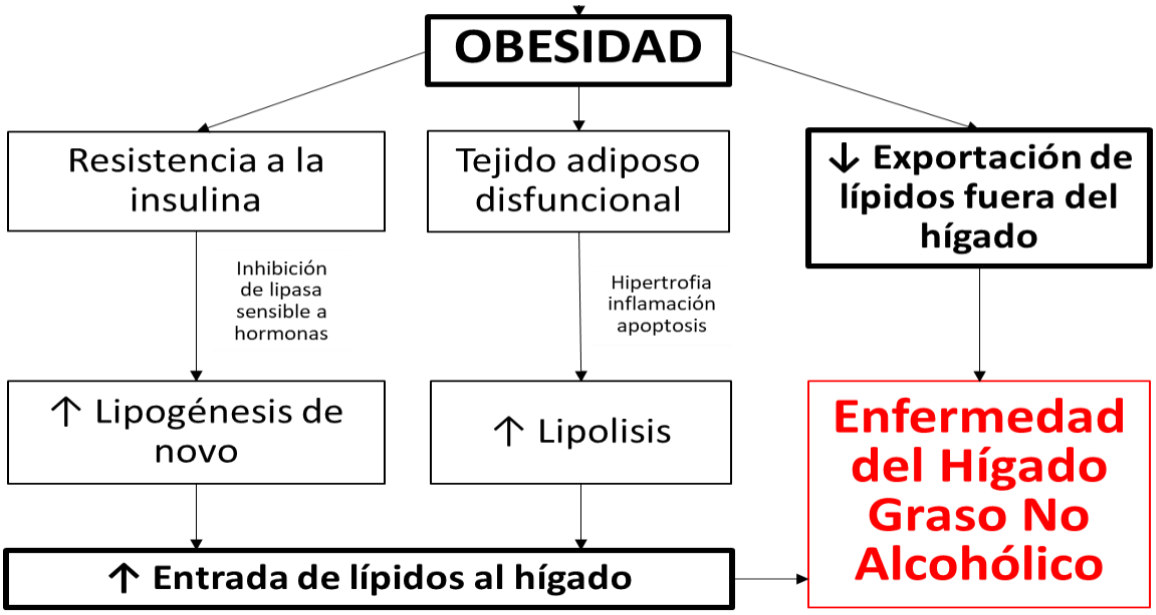
El principal factor de riesgo para el desarrollo de EHGNA es la acumulación excesiva de tejido adiposo llamada obesidad. La prevalencia de EHGNA en pacientes obesos es del 80%. Numerosos estudios han demostrado que la acumulación de grasa en el hígado tiene una gran correlación con el índice de masa corporal, herramienta diagnostica de la obesidad. Sin embargo, esta asociación es mayor en sujetos con obesidad central, tejido adiposo acumulado en el área abdominal, debido a la acumulación de tejido adiposo visceral. El tejido adiposo visceral se caracteriza por presentar una lipolisis incrementada y un perfil de adipocinas proinflamatorio. Estas dos características son los componentes más importantes en el desarrollo y progresión de la EHGNA y se consideran piezas clave en la fisiopatología de la EHGNA (17).

3.1.3 Fisiopatología.

La EHGNA es una enfermedad metabólica y su patogénesis involucra la compleja interacción de factores hormonales, nutricionales, genéticos y metabólicos (13, 18). La patogénesis de la EHGNA gira en torno al depósito de grasa en el hígado, especialmente ácidos grasos libres y triglicéridos (19). La teoría más aceptada actualmente atribuye la enfermedad a la obesidad, el tejido adiposo disfuncional y la RI (20).El proceso para desarrollar esteatosis simple inicia con un exceso en el consumo de energía y un gasto energético insuficiente a este consumo. El exceso de energía induce presión para que el tejido adiposo se expanda (hipertrofia). Debido a que los adipocitos tienen una capacidad limitada para aumentar de tamaño, se estresan y sufren muerte celular programada, lo cual induce respuestas

inflamatorias. El aumento de la inflamación promueve la RI en el tejido adiposo, la desregulación de la producción de adipocinas y el derrame de ácidos grasos libres en la circulación (19). Los ácidos grasos libres derivados del tejido adiposo se acumulan ectópicamente en el hígado, lo que, junto con el aumento de las citocinas proinflamatorias, induce la RI en el músculo y eventualmente causa EHGNA (18, 21).

Figura 1. Fisiopatología de la enfermedad de la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica



Fuente: Autoría propia.

La acumulación de grasa ectópica en el hígado resulta de una mayor entrada de lípidos (es decir, ácidos grasos libres) o una disminución de la eliminación de lípidos. Ejemplos de mecanismos que ocasionan aumento de la entrada de lípidos son los ácidos grasos no esterificados plasmáticos originados del aumento de la lipólisis en el tejido adiposo disfuncional (60 %), la lipogénesis *de novo* en el hígado (25 %), y las lipoproteínas de quilomicrones ensambladas a partir de los ácidos grasos libres

dietéticos de la sangre portal (15 %) (22). Con respecto a la eliminación de lípidos, el hígado elimina grasa ya sea exportándola como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) u oxidándola en las mitocondrias o peroxisomas. El exceso de grasa que no se puede oxidar ni exportar se acumula en el hepatocito como triglicéridos en gotitas de lípidos, lo que provoca esteatosis (23). (Figura 1)

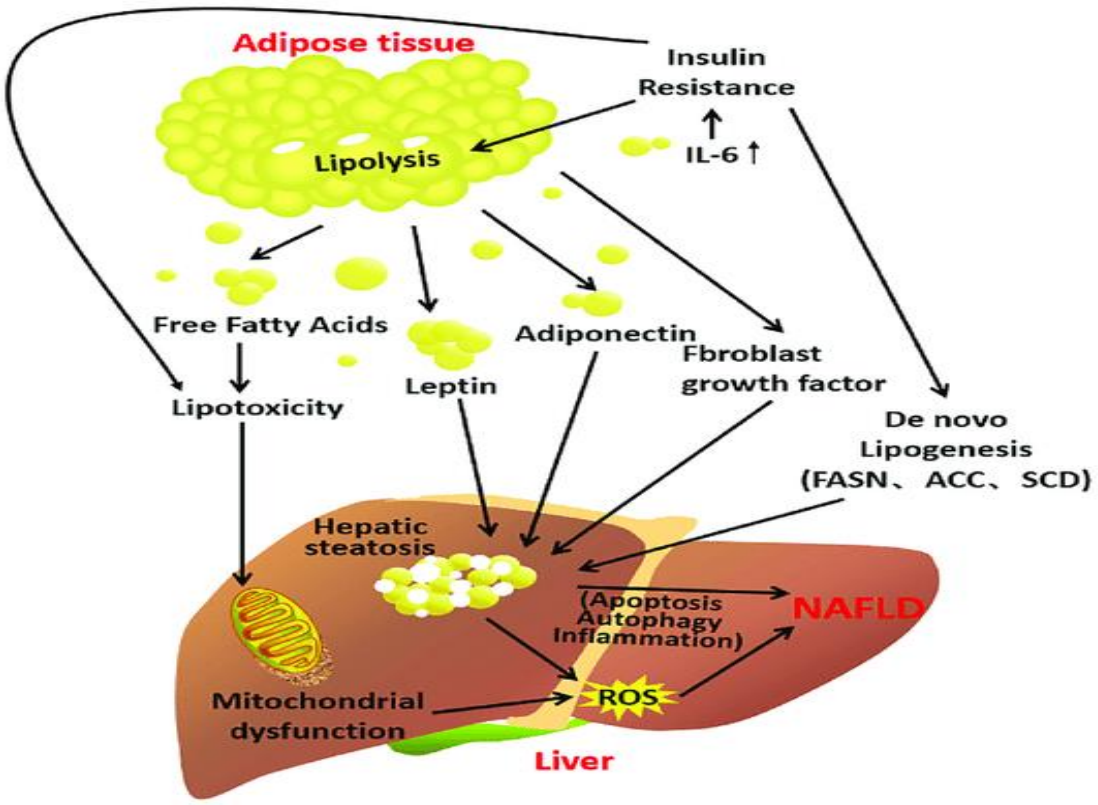
3.1.3.1 Resistencia a la insulina.

La presencia de RI o DT2 no es necesaria para el desarrollo o progresión de la EHGNA (24). La asociación entre la DT2 y la EHGNA radica en su relación individual con la obesidad y el tejido adiposo disfuncional, factores de riesgo claves en la patogénesis de ambas enfermedades.Una molécula clave para el desarrollo de DT2 y EHGNA es la insulina. La insulina es una hormona liberada por las células β-pancreáticas en respuesta a la ingesta calórica, controlando el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Durante el metabolismo de los lípidos, la insulina inhibe la lipasa sensible a hormonas, que se ha asociado con EHGNA (25). La RI promueve la lipólisis y el derrame de ácidos grasos no esterificados en la circulación al no suprimir la lipasa sensible a hormonas. En sujetos sanos, la señalización iniciada por la insulina inhibe la gluconeogénesis, la oxidación de ácidos grasos y promueve la glucólisis; sin embargo, en pacientes con RI, las acciones de la insulina en el metabolismo de la glucosa se bloquean selectivamente, pero se conserva su efecto sobre la lipogénesis. Considerando que los pacientes con RI presentan un estado hiperinsulinémico, en estos casos se aumenta la lipogénesis *de novo* (26).

3.1.3.2 Una visión adipocentrica de una enfermedad hepática, entendiendo las bases.

Como se mencionó anteriormente, el tejido adiposo es la principal fuente de lípidos que se acumulan en el hígado. El tejido adiposo es responsable del 80 % de los ácidos grasos libres en el pool de plasma durante el ayuno y del 60 % en el estado posprandial cuando la grasa de la dieta gana importancia (22). Debido a que el tejido adiposo es disfuncional y no puede almacenar energía adecuadamente, genera diferentes manifestaciones, incluido el EHGNA, se ha propuesto considerar esta enfermedad como una manifestación hepática de una adiposopatía en lugar de una hepatopatía.

Figura 2. Rol del tejido adiposo en la fisiopatología de la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica



Fuente: Shuwei Zhang 2020.

La adiposopatía es una enfermedad caracterizada por tejido adiposo patógeno que es promovido por un estilo de vida sedentario y un exceso de consumo de energía en sujetos ambiental y genéticamente susceptibles (27). El adipocito responde al balance calórico positivo con adipocitos hipertróficos caracterizados por una capacidad lipolítica aumentada. Esto hace que los ácidos grasos no esterificados se derramen de los depósitos adiposos y entren en la circulación, lo que da como resultado una deposición ectópica en otros órganos, como el hígado. En otras palabras, el tejido adiposo disfuncional “metastatiza” la grasa al hígado (Figura 2) (28).

3.1.4 Diagnóstico y estadificación de Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica.

El diagnostico de EHGNA consiste en confirmar la presencia de acumulación de grasa en el hígado con la exclusión clínica de un consumo significativo de alcohol (29). Las prácticas habituales para su diagnóstico varían enormemente e incluyen criterios clínicos, bioquímicos, pruebas radiológicas e histológicas.

Inicialmente se deben de identificar a los potenciales sujetos afectados tomando en cuenta la epidemiologia y los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, los cuales son: presencia de obesidad, DT2, RI, MetS, dislipidemia, distribución anormal del tejido adiposo, edad entre la 4ta y 5ta década de la vida e ingesta calórica alta. Así mismo, se debe indagar acerca de síntomas inespecíficos como fatiga, dolor abdominal vago en el cuadrante superior derecho y malestar general. A los sujetos previamente identificados como potenciales afectados se les realizaran pruebas diagnósticas (30). Posteriormente, se realizan pruebas de laboratorio, principalmente pruebas de funcionamiento hepático en las cuales se pueden encontrar los siguientes hallazgos: elevación leve a moderada de aminotransferasas, relación aspartatoaminotransferasa/ alaninoaminotransferasa (AST/ALT) <1, la albumina y bilirrubinas se encuentran usualmente normales y fosfatasa alcalina elevada de 2-3 veces (31).

La biopsia hepática se mantiene como el estándar de oro para el diagnóstico de EHGNA pero no es comúnmente utilizada por su inaccesibilidad y alto costo. Por lo que el ultrasonido es el método de primera elección en la detección de EHGNA por su disponibilidad y bajo costo, tiene una especificidad de 84.8% y sensibilidad de 93.6%, sin diferencias estadísticamente significativas comparado con otros métodos de imagen como resonancia magnética o tomografía computarizada (32).

La textura, atenuación, y retrodispersión del parénquima hepático son las principales características ultrasonográficas asociadas con esteatosis hepática. Estas características pueden ser evaluadas con el ultrasonido hepático llamado “Controled attenuation parameter” (CAP) basado en elastografía, método que ha demostrado tener valores de especificidad y sensibilidad adecuados para la detección de EHGNA con una AUC de 0.823 (0.809–0.837) y el cual se ha posicionado como un método no invasivo de diagnóstico para EHGNA (33).

3.1.5 Tratamiento.

El tratamiento de EHGNA actualmente consiste en tratar las condiciones metabólicas asociadas (obesidad, dislipidemia, DT2). Las modificaciones al estilo de vida se asocian con una mejoría en las pruebas de funcionamiento hepático. Estas modificaciones incluyen a la reducción del peso corporal y actividad física; una reducción del 10% del peso corporal se asocia con una remisión de la enfermedad en un 97% de los pacientes (34). Lo cual refleja la importancia de la correcta identificación de pacientes con obesidad aunado a la creación de intervenciones y modificaciones en el estilo de vida que tengan un efecto en el tejido adiposo.

En cuanto al tratamiento farmacológico, se recomienda el uso de pioglitazona en pacientes con DT2 y vitamina E en pacientes sin DT2 los cuales se asocian con disminución en los niveles de aminotransferasas, mejorando los niveles de esteatosis e inflamación. Sin embargo, el valor de estos medicamentos aún no es

claro de pues actualmente ningún tratamiento farmacológico ha sido probado en un ensayo fase III o aprobado por alguna agencia regulatoria para tratar EHGNA (35).

3.2 Antecedentes específicos.

3.2.1 Obesidad y Enfermedad hepática Grasa no alcohólica.

La obesidad está asociada con un incremento en el riesgo de desarrollar EHGNA (36). Recientemente, Marchesini *et al* demostró que la obesidad aumenta en 2-3 veces el riesgo de tener EHGNA, mientras que el riesgo de esteatosis ecográfica aumenta 3 veces en personas con sobrepeso y 15 veces en obesidad (37).

La obesidad es definida como la acumulación excesiva de tejido adiposo en el cuerpo (38). La obesidad tradicionalmente se clasifica y diagnostica clínicamente mediante el índice de masa corporal (IMC). El IMC se calcula dividiendo el peso en kilogramos entre la altura en metros al cuadrado, esta medida nos permite clasificar a los pacientes de la siguiente manera: Bajo peso (<18 kg/m^2), Peso normal (18.5-24.9 kg/m^2), Sobrepeso (25-29.9 kg/m^2), Obesidad grado 1 (30-34.9 kg/m^2), Obesidad grado 2 (35-39.9 kg/m^2), Obesidad grado 3 (>40 kg/m^2) (39). El sobrepeso y la obesidad son los principales impulsores de las enfermedades metabólicas y la EHGNA. Sin embargo, no todos los pacientes obesos son metabólicamente enfermos, ni todos los de peso normal son metabólicamente saludables. La distribución y localización, y la funcionalidad del del tejido adiposo constituyen la base de alteraciones metabólicas como EHGNA (40).

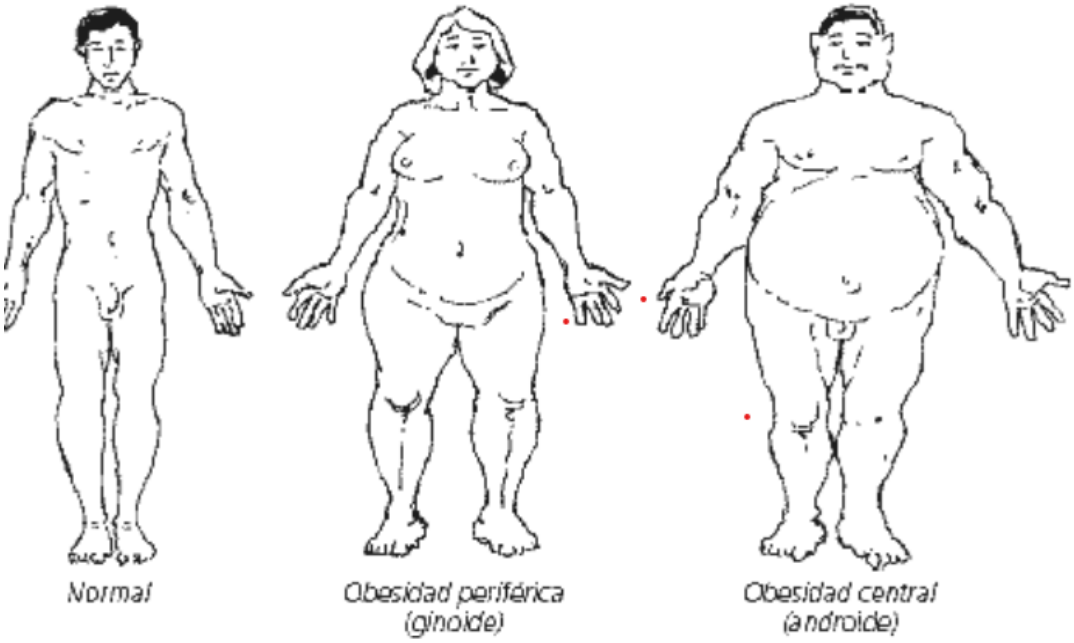
3.2.2 Distribución y localización del tejido adiposo.

Se ha reconocido desde hace más de 60 años que el riesgo de enfermedades metabólicas asociado a la obesidad es relacionado en mayor parte a la distribución del tejido adiposo que a la cantidad total de tejido adiposo (21). Existen 2 tipos de distribución de la acumulación del tejido adiposo, la obesidad central y la obesidad periférica (Figura 3).

La obesidad periférica, también llamada glúteo-femoral o ginecoide, se caracteriza por ubicarse en las extremidades, principalmente en la parte baja del cuerpo y el tejido adiposo se localiza principalmente en el área subcutánea. Por otra parte, la obesidad central, también llamada abdominal o androide, se caracteriza por su acumulación en la parte superior y central del cuerpo. El diagnostico de obesidad central clínicamente se realiza con un perímetro de la cintura >90cm en hombres y >80cm en mujeres (41).

En la obesidad central el tejido adiposo se localiza en 2 compartimentos: visceral y subcutáneo (42). El tipo de adipocitos, su función endocrina, actividad lipolítica y respuesta a la insulina y otras hormonas es distinta entre el tejido adiposo subcutáneo (SAT) y el tejido adiposo visceral (VAT). El SAT se encuentra en la región glúteo-femoral, y paredes anterior y posterior del abdomen y representa un

Figura 3. Patrones de distribución de la acumulación del tejido adiposo, obesidad central y periférica



Fuente: Aguirre 2005

80% del tejido adiposo total del cuerpo. El VAT representa el 20% de la grasa corporal total en hombres y del 5-8% en mujeres.

Se localiza debajo de los músculos abdominales y se compone en mayor medida de la grasa mesentérica, omental y retroperitoneal la cual drena directamente en la vena porta (42). El patrón de distribución del tejido adiposo refleja la funcionalidad de este, la obesidad central con mayor acumulación de VAT se considera patológica y se asocia en mayor grado a enfermedades metabólicas.

3.2.3 Funcionalidad del tejido adiposo.

Tradicionalmente se creía que el tejido adiposo era un órgano único, funcional y uniforme que respondía pasivamente a ciertos estímulos. En la actualidad se sabe que el tejido adiposo es un órgano endocrino, metabólicamente activo que actúa como reservorio de energía y secreta hormonas que pueden modular estados inflamatorios. (43). La acumulación de SAT representa la respuesta normal del cuerpo a un exceso de ingesta de calorías (dieta hipercalórica), con un limitado gasto de dicha energía (disminución de actividad física). Cuando la capacidad de almacenamiento de SAT es excedida o su habilidad de generar nuevos adipocitos es disfuncional por predisposición genética, etnicidad o estrés (niveles elevados de cortisol) conlleva a la acumulación de VAT (40, 44). Un nuevo termino científico, “adiposopatía” hace referencia al conjunto de alteraciones que caracterizan a la disfunción del tejido adiposo. Estas características son la acumulación ectópica de VAT aunado a una disminución de SAT, adipogénesis aumentada, hipertrofia, disfunción de la expansibilidad y un metabolismo de los lípidos alterado en los adipocitos (27, 40).

3.2.4 La acumulación de tejido adiposo visceral, obesidad visceral, como pieza clave de la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica.

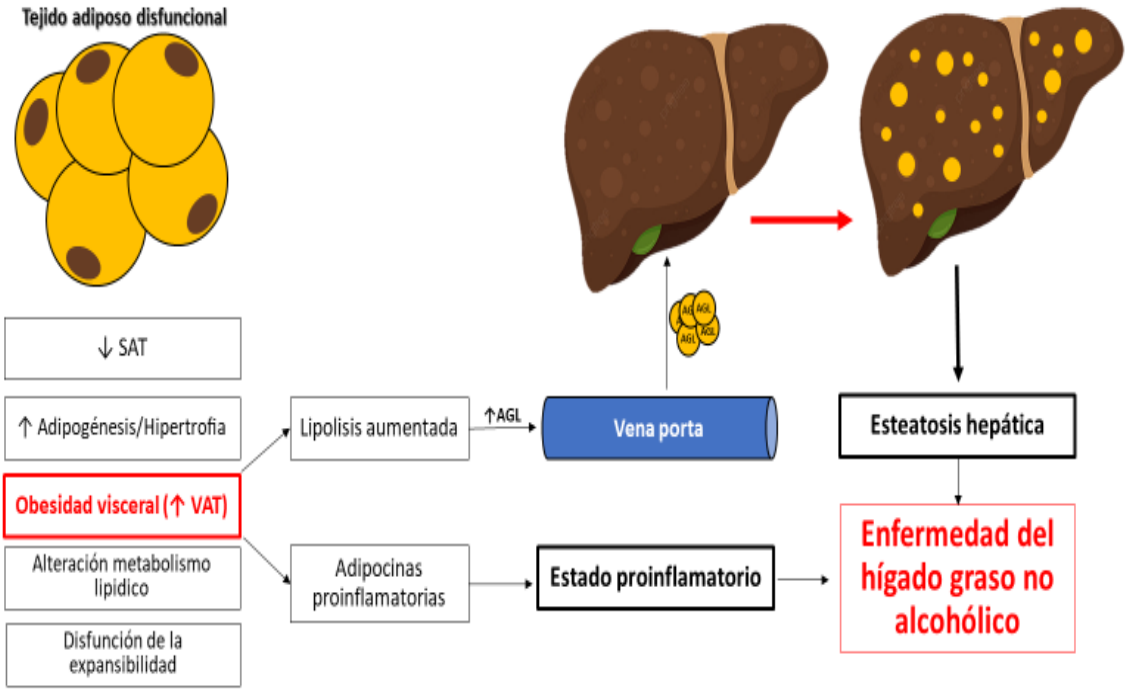
La acumulación de VAT impacta directamente la fisiopatología de la EHGNA, principalmente por el aumento en la lipolisis que genera AGL los cuales llegan

directamente al hígado por la vena porta, y un estado proinflamatorio constante asociado con una mayor progresión y severidad de la EHGNA (45, 46).

Esta serie de eventos postula una razón por la cual existe esta enfermedad en pacientes fenotípicamente no obesos (pacientes con un IMC normal o sobrepeso) pero con obesidad visceral. Actualmente, numerosos autores han reconocido la presencia de EHGNA en pacientes "no obesos" y se consideran un grupo especial llamado en inglés *"Lean-NAFLD".* Los pacientes con *Lean-NAFLD* presentan mayor severidad de la enfermedad y peores desenlaces, lo cual se atribuye principalmente a la disfunción del tejido adiposo y subsecuente acumulación de VAT no reflejada en su peso corporal total (47).

Esta evidencia demuestra la importancia del reconocimiento de los distintos

Figura 4. El rol del tejido adiposo disfuncional y obesidad visceral en la fisiopatología de la enfermedad del hígado graso no alcohólico



Fuente: Autoría propia, editada de: editada de:https://es.pngtree.com/freepng/liver-vector-fatty-liver-and-cirrhosis-caused-by-drinking-alcohol-isolated-on-a-white-background_5299962.html.

patrones de distribución del tejido adiposo y la correcta identificación del tipo de

tejido adiposo acumulado en el cuerpo y de esta manera realizar un diagnóstico adecuado de la acumulación excesiva de tejido adiposo, obesidad.

3.2.5 Diagnóstico de obesidad.

3.2.5.1 El índice de masa corporal, una medida obsoleta e inexacta para un problema actual.

El índice de masa corporal fue creado en los años 1800s por el Dr. Quetelet, y popularizado en los años 90s por la Organización Mundial de la Salud (48), desde entonces este índice y su respectiva clasificación no ha sufrido ninguna modificación a pesar del reconocimiento de su incapacidad para diferenciar entre el tejido magro y el tejido adiposo, por lo tanto, es un pobre indicador para el diagnóstico de obesidad (48). La incapacidad del índice de masa corporal para detectar adiposidad ha sido comprobada por distintos estudios, por ejemplo, en un estudio realizado por Romero-Corral *et al*, sujetos con un IMC de 25 kg/m2 considerados como normales presentaron una variación de porcentaje de grasa de 14-35% en hombres y 26-43% en mujeres. Esto sugiere que sujetos clasificados como “sanos” por su IMC pueden tener exceso de tejido adiposo y no ser diagnosticados y tratados adecuadamente (49).

Otra de las limitantes del IMC es que no provee información acerca de la distribución topográfica ni localización del tejido adiposo la cual actualmente se considera determinante para el comportamiento de la obesidad como patología y el nivel de riesgo cardio-metabólico que implica. Por lo tanto, con los recientes avances en el conocimiento de la obesidad como patología y sus determinantes existió una necesidad inminente de métodos que distinguieran estos componentes y sus variaciones. Entre estos métodos podemos encontrar a la antropometría y a la absorciometría dual de rayos X (DEXA).

La antropometría se comprende por medidas no invasivas, cuantitativas del cuerpo. Sus elementos principales son: altura, peso, talla, IMC, circunferencia de la cintura, cadera y extremidades, índice cintura estatura y pliegues cutáneos. El uso de la

antropometría para la distinción de los patrones de distribución de grasa es simple y poco costoso por lo cual es utilizado con frecuencia por los médicos. Sin embargo, tiene un problema clave, no permite diferenciar la localización del tejido adiposo en los compartimentos visceral o subcutáneo (50).

La DEXA es una de los métodos más precisos y exactos disponibles para medir directamente el área, masa y volumen de los distintos tipos de tejido en el cuerpo, así como sus localizaciones. Entre sus mediciones, las variables de interés para el estudio de la obesidad son las siguientes: Área de grasa visceral (VATA), área de grasa subcutánea (SATA) y área total de grasa (TAFA). Estas variables nos permiten evaluar con precisión a los pacientes para su correcta identificación de obesidad diferenciando la distribución y localización de este tejido (50).

A pesar de la gran la investigación alrededor de etiología, fisiopatología y determinantes de la EHGNA existen múltiples teorías las cuales al investigar distintos componentes de la enfermedad individualmente fallan en unificar un proceso que explique su patología por completo (51). Aunado a esto, la interacción de los distintos factores que pueden o no estar presentes en un individuo determinan el grado de severidad y progresión de la enfermedad. Estos mecanismos incluyen: resistencia a la insulina, desbalance oxidativo, cambios proinflamatorios, disbiosis intestinal, deficiencia de vitamina D, disfunción tiroidea, y reducción de la actividad de la lipasa lisosomal (40, 52). Sin embargo, cabe recalcar que entre ellos la obesidad es el principal factor de riesgo de la EHGNA y tiene una relación estrecha con cada uno de los componentes. Por lo tanto, diversos investigadores consideran pertinente considerar un enfoque adipocentrico de esta enfermedad basándose en los conocimientos previos del papel clave que tiene la distribución y localización del tejido adiposo en la EHGNA. Existe una gran cantidad de evidencia científica que soporta esta afirmación, sin embargo, los resultados existentes no son concluyentes. Por lo tanto, existe una falta de grandes estudios poblacionales que comprueben la asociación de los distintos tipos de obesidad con la EHGNA. Por

este motivo, el objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre los distintos tipos de obesidad con la EHGNA.

4. Planteamiento del problema.

La Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica es la principal causa de enfermedad hepática crónica en el mundo. Tiene una prevalencia de 32.4% a nivel mundial. Se estima que esta prevalencia puede ser mayor en hispánicos, principalmente mexicanos, hombres y pacientes con enfermedades metabólicas asociadas. En México esta prevalencia podría superar el 50% pues está estrechamente vinculada a algunos de los problemas de salud pública más importantes de nuestro tiempo: obesidad, Diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. La importancia de su diagnóstico y tratamiento radica en sus consecuencias potencialmente fatales, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular, las cuales pueden conducir al trasplante hepático y a un aumento de la mortalidad.

La Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica es una entidad clínico-patológica compleja. Existen diversas teorías acerca de la etiopatogenia de la enfermedad la cual involucra distintos factores metabólicos principalmente el tejido adiposo disfuncional, obesidad visceral y resistencia a la insulina. Sin embargo, no se han realizado estudios poblacionales que comprueben esta asociación.

Actualmente, la Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica es considerada un grave problema de salud pública, pues es infradiagnosticada en etapas tempranas lo cual genera un fallo en la aplicación de estrategias de prevención primaria y secundaria. Esto se ve reflejado en los costos de servicios de salud para la Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica, los cuales están calculados a incrementar de 83.1 millones de dólares a 100.9 millones de dólares para el año 2030 debido al gran incremento en la prevalencia de la enfermedad. Las principales intervenciones para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad actualmente se enfocan en identificar a los pacientes con presencia de los principales factores de riesgo y recomendar intervenciones tempranas. Por esta razón, el presente estudio plantea evaluar a la obesidad visceral y los distintos tipos de tejido adiposo como factores de riesgo para la Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica.

5. Objetivos.

5.1 Objetivo General.

- Evaluar a la obesidad visceral como factor de riesgo para el desarrollo de Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica.

5.2 Objetivos Específicos.

- Identificar a la población de estudio aplicando nuestros criterios de inclusión y exclusión.
- Obtener información de las variables bioquímicas y antropométricamente comparando a los pacientes con EHGNA (+) Y EHGNA (-).
- Evaluar la asociación de los distintos tipos de tejido adiposo con los valores de USG CAP.
- Comparar las correlaciones entre los distintos tipos de tejido adiposo e identificar la que tenga mayor asociación.
- Evaluar a los distintos tipos de tejido adiposo como factores de riesgo para el desarrollo de la Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica.
- Evaluar a la etnicidad como factor de riesgo para el desarrollo de la Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica.

6. Material y métodos.

6.1 Diseño del estudio.

Se diseñó un estudio observacional, comparativo, retrospectivo y transversal.

- Comparativo: Se compararán 2 grupos de una misma población de estudio.
- Retrospectivo: El diseño del estudio fue posterior a la recopilación de la base de datos.
- Transversal: Las variables se evaluarán una sola vez.

6.2 Ubicación espacio-temporal.

La elaboración de este estudio se realizará en el departamento de genética de la facultad de medicina perteneciente a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, en el periodo comprendido de junio 2022 a enero 2023

6.3 Estrategia de trabajo.

El estudio se realizará en 3 etapas, integrando como grupo de estudio pacientes participantes de la encuesta NHANES ciclo 2017-2018.

***Etapa 1*.** Se trabajará en la descarga y generación de base de datos basada en los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados que identifiquen a nuestra población de estudio utilizando los programas R y Excel.

Etapa 2. Se planeará y realizará el análisis estadístico de acuerdo con los objetivos del estudio en el cual se evaluará y comparará la asociación y el riesgo de los participantes entre los grupos EHGNA (+) y EHGNA (-), utilizando el programa SPSS.

Etapa 3. Se interpretarán los resultados del análisis estadístico y finalmente, se establecerá una conclusión de la asociación de la presencia de obesidad visceral con el desarrollo de EHGNA.

6.4 Muestreo.

6.4.1 Definición de la unidad de población.

El Centro Nacional de Estadísticas de Salud (NCHS, por sus siglas en inglés) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades realiza la encuesta *"National Health and Nutritional Examination Survey"* (NHANES), una gran encuesta transversal que recopila sistemáticamente datos sobre exámenes médicos, pruebas de laboratorio y entrevistas para estudiar una variedad de variables de importancia médica (https ://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/continuousnhanes/default.aspx?BeginYear=2017). La encuesta consiste en un examen dietético, exámenes de laboratorio, medidas corporales, entrevistas e informática demográfica.

6.4.2 Selección de la muestra.

De acuerdo con el esquema de preguntas PICOS *"Population, Intervention, Comparison and Outcomes"*, se construyó un conjunto definido de criterios de elegibilidad de acuerdo con la población de pacientes, la intervención, el grupo de comparación, los resultados y diseño del estudio. La pregunta de PICOS fue: ¿En los participantes con EHGNA, la obesidad visceral, en comparación con los participantes sin EHGNA, aumentan la prevalencia y el riesgo de desarrollar EHGNA, según lo determinado por medio del conjunto de datos transversales de NHANES? Los subsiguientes criterios de inclusión y exclusión reflejaron los componentes de PICOS.

6.4.3 Criterios de selección de las unidades de muestreo.

Se seleccionarán a los participantes de la base de datos NHANES ciclo 2017-2018.

6.4.3.1 Criterios de inclusión.

De acuerdo con los siguientes criterios:

1) Hombres o mujeres no embarazadas con edades entre 18 y 59 años.
2) IMC >18.5 kg/m^2.

3) Tener resultados de Absorciometría de Rayos X de Energía Dual (DEXA) para el área de grasa abdominal (Área de grasa abdominal total, área de grasa visceral, área de grasa subcutánea).
4) Tener resultados de elastografía hepática con el “parámetro de atenuación controlada” (CAP).

6.4.3.2 Criterios de exclusión.

Fueron excluidos por los siguientes criterios:

1) Enfermedades hepáticas distintas de EHGNA (Hepatitis B/C/D, autoinmune o hepatocarcinoma).
2) Consumo significativo de alcohol (30 g/día para hombres y 20 g/día para mujeres).
3) Participantes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) positivo.

6.4.3.3 Criterios de eliminación.

- Exámenes parciales de CAP.
- Exámenes parciales de DEXA.

6.4.4 Diseño y tipo de muestreo.

Se realizará un diseño probabilístico de muestras complejas con variables de ponderación, realizado a partir de un diseño de probabilidad estratificado de múltiples etapas. Este diseño fue implementado en una muestra que sobre representa ciertos grupos de población con el objetivo de obtener una muestra representativa nacional de los ciudadanos en los Estados Unidos de América.

El tamaño de la muestra de la población de estudio se determinará a conveniencia del investigador

6.4.5 Definición de las variables y escalas de medición

A continuación, se especifican las definiciones conceptuales de las variables utilizadas para la captura de datos necesaria para el análisis.

Tabla 1. Definiciones conceptuales de las variables utilizadas en el estudio.

Variable	Definición
Género	Condición orgánica que diferencia al hombre de la mujer en la especie humana. Se utilizan los términos Masculino y Femenino.
Etnicidad	Comunidad humana definida por afinidades raciales, lingüísticas, culturales, etc.
Edad	Tiempo en años que un ser humano ha vivido desde su nacimiento hasta el periodo actual
Peso corporal	Fuerza que genera la gravedad sobre el cuerpo humano. Cantidad de masa de un individuo. Se expresa en kilogramos y gramos
Estatura/talla	Altura de una persona de los pies a la cabeza, la estatura se mide en centímetros.
Circunferencia de la cintura	Medición antropométrica como indicador del tejido adiposo en la parte central.
Índice de masa corporal (IMC)	Indicador de la relación entre el peso y la talla, Identificar el sobrepeso y la obesidad en adultos. Se calcula dividiendo el peso en kilos por el cuadrado de su altura en metros (kg/m2).
Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA)	Acumulación ectópica de grasa en >5% de los hepatocitos. CAP >268 dB/m
Resistencia a la insulina	Valores de HOMA1-IR >3

Variable	Definición
Obesidad	Acumulación excesiva de grasa
Sobrepeso	IMC de 25.0-29.9 kg/m^2
Obesidad grado I	IMC de 30.0 a 34.9 kg/m^2
Obesidad grado II	IMC de 35.0 a 39.9 kg/m^2
Obesidad grado III	IMC de >40 kg/m^2
Obesidad abdominal total	TAFA >130 cm^2
Obesidad visceral	VATA > 100 cm^2
Obesidad subcutánea	SATA se utilizó el valor de la media como valor de corte
Presión arterial	Fuerza que ejerce contra la pared arterial la sangre circulante
Presión sistólica	Presión arterial durante el latido del corazón
Presión diastólica	Presión arterial durante el descanso entre dos latidos (presión mínima).
Parámetro de atenuación controlada (CAP)	Ultrasonido hepático para cuantificar la presencia de grasa en el hígado. Se mide en Db/m
Diagnóstico previo de hepatitis viral o autoinmune	Determina la presencia o ausencia de virus de hepatitis viral o autoinmune
HbA1c	Mide la cantidad de HbA1c en sangre.

Variable	Definición
Esteatosis hepática	Acumulación grasa en el citoplasma de los hepatocitos. Se categoriza con los niveles de CAP. S0 (<248 dB/m), S1 (248-268 dB/m), S2 (268-280 dB/m), y S3 (>280 dB/m)
Consumo significativo de alcohol	Consumo de alcohol >20gr/día en mujeres y >30gr en hombres
Glucosa plasmática en ayunas (GPA)	Mide el nivel de glucosa en plasma después de un periodo de ayuno. Se expresa en mg/dL
Insulina basal	Mide la cantidad de insulina en sangre. Se expresa en µU/ml
HOMA-IR	Índice de RI (GPA (mg/dl) x insulina en ayuno/405)
Transaminasa glutámico oxalacetica (TGO = AST)	Mide la cantidad de AST en sangre. Se expresa en U/L
Transaminasa glutámico pirúvica (ALT = TGP)	Mide la cantidad de ALT en sangre. Se expresa en U/L
Plaquetas	Mide la cantidad de plaquetas en sangre. Se expresa en (103 cells/µL)

Variable	Definición
Ferritina	Mide la cantidad de ferritina en sangre. Se expresa en (ng/mL)
Colesterol total	Mide la cantidad de Colesterol total en sangre. Se expresa en mg/dL
Colesterol de alta densidad (HDL)	Mide la cantidad de HDL en sangre. Se expresa en mg/dL
Colesterol de baja densidad (LDL)	Mide la cantidad de LDL en sangre. Se expresa en mg/dL
Triglicéridos (prueba de laboratorio)	Mide la cantidad de triglicéridos en sangre. Se expresa en mg/dL

A continuación, se presentan las definiciones operaciones de las variables utilizadas en el presente estudio

Tabla 2. Definiciones operacionales de las variables utilizadas en el estudio.

Variable	***Tipo de variable***	***Escala de medición***	***Designación***
Género	Cualitativa	Nominal	Masculino
			Femenino
Etnicidad	Cualitativa	Nominal	Mexico-americanos
			Caucásicos
			Otros hispanos
			Asiáticos
			Afroamericanos
			Otras razas
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años
Peso corporal	Cuantitativa	Continua	Kilogramos (kg)
Estatura/ talla	Cuantitativa	Continua	Metros (m)
Índice de masa corporal	Cuantitativa	Continua	Kg/m^2
Circunferencia de la cintura	Cuantitativa	Continua	Centímetros

Variable	*Tipo de variable*	*Escala de medición*	*Designación*
Presión arterial sistólica	Cuantitativa	Continua	mmHg
Presión arterial diastólica	Cuantitativa	Continua	mmHg
Obesidad	Cualitativa	Ordinal	Sobrepeso
			Obesidad grado I
			Obesidad grado II
			Obesidad grado III
Obesidad abdominal	Cualitativa	Dicotómica	Positivo
			Negativo
Obesidad subcutánea	Cualitativa	Dicotómica	Positivo
			Negativo
Obesidad visceral	Cualitativa	Dicotómica	Positivo
			Negativo
Resistencia a la insulina	Cualitativa	Continua	Positivo
			Negativo
Glucosa plasmática en ayunas	Cuantitativa	Discreta	mg/dL
Insulina basal	Cuantitativa	Discreta	µU/mL

Variable	*Tipo de variable*	*Escala de medición*	*Designación*
HOMA-IR	Cuantitativa	Discreta	Unidades
Hemoglobina glucosilada (HbA1c)	Cuantitativa	Discreta	%
Colesterol Total	Cuantitativa	Discreta	mg/dL
Colesterol de alta densidad (HDL)	Cuantitativa	Discreta	mg/dL
Colesterol de baja densidad (LDL)	Cuantitativa	Discreta	mg/dL
Triglicéridos	Cuantitativa	Discreta	mg/dL
Transaminasa glutámico pirúvica (ALT = TGP)	Cuantitativa	Discreta	U/L
Transaminasa glutámico oxalacetica (TGO = AST)	Cuantitativa	Discreta	U/L
Albumina	Cuantitativa	Discreta	g/dL
Plaquetas	Cuantitativa	Discreta	(10^3 cells/µL)
Ferritina	Cuantitativa	Discreta	(ng/mL)
Parámetro de control de atenuación	Cuantitativa	Discreta	Db/m

Variable	*Tipo de variable*	*Escala de medición*	*Designación*
Esteatosis hepática	Cualitativa	Ordinal	S0
			S1
			S2
			S3
Área de grasa abdominal total	Cuantitativa	Discreta	Cm^2
Área de grasa visceral	Cuantitativa	Discreta	Cm^2
Área de grasa subcutánea	Cuantitativa	Discreta	Cm^2
Área de grasa abdominal total	Cuantitativa	Discreta	Cm^2
Consumo significativo de alcohol	Cualitativa	Nominal	Significativo
			No significativo
Diagnóstico previo de hepatitis viral o autoinmune	Cualitativa	Nominal	Positivo
			Negativo

6.4.6 Método de recolección de datos

6.4.6.1 Generación de base de datos general.

Después de identificar las variables que serán utilizadas en el estudio se realizara lo siguiente:

Se identificará el código correspondiente a la variable dentro de la base de datos global de NHANES.

Con el debido código se localizará el archivo donde se encuentra dicha variable, y posteriormente se recopilará esta información para cada una de las variables dentro de cada sección de NHANES (Dieta, demográficos, exámenes, laboratorios, cuestionario).

Se descargarán los archivos utilizando el programa R para su posterior importación al programa Excel

6.4.7 Técnicas y procedimientos.

En el programa Excel se categorizarán las variables de acuerdo con los valores de cohorte correspondientes, se aplicarán los criterios de exclusión y se realizará la base de datos para poder ser importada al programa *Statistical Package for the Social Sciences* v26.0 (SPSS, IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.).

6.5 Análisis de datos.

Se analizarán los datos para evaluar la asociación y calcular el riesgo de las variables en los grupos EHGNA (+) y EHGNA (-).

6.6 Diseño estadístico.

6.6.1 Hipótesis estadística.

La obesidad visceral se asocia con un aumento en el riesgo del desarrollo de EHGNA

6.6.2 Pruebas estadísticas.

Todos los análisis se llevarán a cabo utilizando la opción de diseño de estudio de muestras complejas para el programa estadístico SPSS. Para las variables cuantitativas se calculará la media y el error estándar, mientras que las variables categóricas se presentarán como porcentaje y error estándar. Las diferencias entre los grupos se determinarán mediante la prueba de Rao Scott-Chi2 o la prueba T de

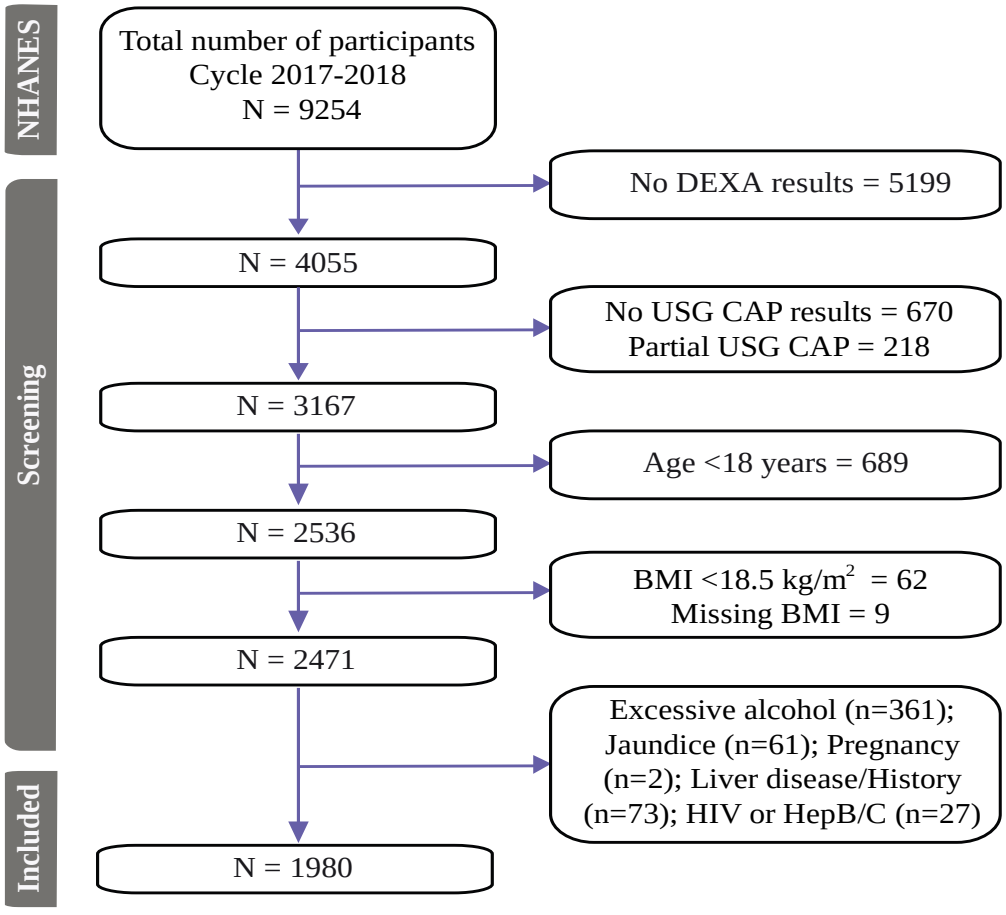
Student ajustada por diseño. Se realizará un análisis de regresión logística para muestras complejas para calcular la razón de momios (OR) con un intervalo de confianza del 95 %. Para determinar la asociación entre las variables se calculará el coeficiente de correlaciones de Pearson (r). Las comparaciones entre los coeficientes de correlación se determinarán calculando la Z de Steiger. Los valores P <0,05 (dos colas) se considerarán estadísticamente significativos.

7. Resultados

7.1 Selección de los participantes

De la base de datos NHANES ciclo 2017-2018, estuvieron disponibles 9254 participantes no ponderados. 56.2% se excluyeron por no tener resultados de DEXA disponibles y 9.6% adicionales por un USG CAP parcial. De los 3167 participantes restantes, 37.5% fueron excluidos por consumo significativo de alcohol, edad fuera del rango de participación, presencia de enfermedades hepáticas diferentes a EHGNA (p/e: Hepatitis B o C), participantes con un diagnóstico de VIH (+), IMC fuera del rango de inclusión. Finalmente, la cohorte consistió en 1980 participantes no ponderados (96282896 ponderados). Detalles del proceso de selección de los participantes se muestran en la Figura 5.

Figura 5. Selección de la población de estudio



7.2 Características de la población de estudio

Las características demográficas, antropométricas, bioquímicas y de patrones de distribución del tejido adiposo correspondientes a la población estudiada, se presentan en la Tabla 3.

En primer lugar, con respecto a las variables demograficas de la población de estudio ambos sexos se distribuyeron equitativamente (50.9% de hombres y 49.1% de mujeres). La etnicidad más prevalente en la cohorte fueron los Caucásicos (55.7%) seguidos de los Afroamericanos (12.5%), la etnicidad menos prevalente fue Otras razas, la cual incluye multirracial (4.8%). Cuando la cohorte fue estratificada por su estatus de EHGNA, 36.0% fueron diagnosticados con EHGNA(+) y 64% como EHGNA(-). Cuando se comparó a los grupos, en el grupo EHGNA(+) se observó una cantidad mayor de hombres y una media de edad significativamente mayor (Tabla 3.1)

Tabla 3.1 parte 1. Características demográficas de la población de estudio

Categorías	Total [a]	EHGNA(-) [a]	EHGNA(+) [a]	p-value [b]
N-no ponderada	1980	1255	725	
N-ponderada	96282896	61649532	34633364	
Edad (años)	38.1 ± 0.5	36.0 ± 0.6	41.7 ± 0.5	<0.001*
Sexo (%)				
Hombre	50.9 ± 1.7	46.5 ± 2.1	58.9 ± 2.5	0.001*
Mujer	49.1 ± 1.7	53.5 ± 2.1	41.1 ± 2.5	

[a] Los datos son presentados en media o frecuencia ponderadas ± error estándar
[b] Los valores de p corresponden a la diferencia entre EHGNA(-) y EHGNA(+) determinados con la prueba Rao-Scott Chi2 o Student's T Test ajustada al diseño * indica significancia estadística (p-value <0.05)

Tabla 3.1 parte 2. Características demográficas de la población de estudio

Categorías	Total [a]	EHGNA(-) [a]	EHGNA(+) [a]	p-value [b]
Etnicidad (%)				
Mexico-Americanos	10.8 ± 2.2	8.4 ± 1.7	14.9 ± 3.5	
Otros Hispanos	8.7 ± 1.2	9.3 ± 1.4	7.8 ± 1.4	
Caucásicos	55.7 ± 3.0	55.9 ± 3.1	55.3 ± 3.9	
				0.004*
Afroamericanos	12.5 ± 2.0	13.9 ± 2.0	9.9 ± 2.3	
Asiáticos	7.6 ± 1.3	7.9 ± 1.4	7.1 ± 1.4	
Otras razas	4.8 ± 0.7	4.7 ± 0.8	5.0 ± 1.1	

[a] Los datos son presentados en media o frecuencia ponderadas ± error estándar
[b] Los valores de p corresponden a la diferencia entre EHGNA(-) y EHGNA(+) determinados con la prueba Rao-Scott Chi2 o Student's T Test ajustada al diseño * indica significancia estadística (p-value <0.05)

En segundo lugar, con respecto a las variables antropométricas, se mostraron diferencias estadisticamente significativas entre los grupos EHGNA (+) y EHGNA (-) en todas las variables evaluadas en este estudio.

Interesantemente, cuando la cohorte se dividió por su clasificación de IMC la mayoría del grupo EHGNA(-) fueron clasificados como normopeso o sobrepeso (79.2%), mientras que el grupo EHGNA(+) fue clasificado como obeso clase I, obeso clase II y obeso clase III en su mayoría (69.1%), resaltando que la media de IMC para los pacientes EHGNA(-) fue de 26.4, lo cual nos indica que en promedio los participantes tienen sobrepeso. Adicionalmente, el grupo EHGNA(+) tuvo valores mayores de circunferencia de la cintura, y peso corporal total (Tabla 3.2).

Tabla 3.2 Características antropométricas de la población de estudio

Categorías	Total [a]	EHGNA(-) [a]	EHGNA(+) [a]	p-value [b]
Peso (kg)	82.5 ± 0.9	74.8 ± 0.8	96.2 ± 0.9	<0.001*
Altura (cm)	168.5 ± 0.3	168.1 ± 0.3	169.3 ± 0.5	0.017*
IMC (kg/m^2)	28.9 ± 0.3	26.4 ± 0.3	33.5 ± 0.3	<0.001*
Normopeso (%)	31.0 ± 1.9	45.8 ± 2.7	4.7 ± 1.2	
Sobrepeso (%)	30.8 ± 1.9	33.4 ± 2.5	26.1 ± 2.8	
Obesidad clase I (%)	21.6 ± 1.3	14.6 ± 2.0	33.9 ± 2.7	<0.001*
Obesidad clase II (%)	10.1 ± 1.0	3.9 ± 0.7	21.1 ± 1.6	
Obesidad clase III (%)	6.5 ± 0.9	2.3 ± 0.6	14.1 ± 1.8	
Circunferencia de la cintura (cm)	97.2 ± 0.8	90.4 ± 0.7	109.3 ± 0.8	<0.001*

[a] Los datos son presentados en media o frecuencia ponderadas ± error estándar
[b] Los valores de p corresponden a la diferencia entre EHGNA(-) y EHGNA(+) determinados con la prueba Rao-Scott Chi^2 o Student's T Test ajustada al diseño * indica significancia estadística (p-value <0.05)

En tercer lugar, en las variables del perfil glucemico de la población de estudio el 74.7% del grupo EHGNA (+) fueron clasificados como resistentes a la insulina por los parámetros de HOMA1-IR.

Así mismo, presentaron medias mayores de glucosa plasmatica en ayunas y HbA1c como esperado. Adicionalmente, cuando el perfil lipidico fue evaluado el grupo EHGNA (-) presentó valores mayores de HDL y menores de triglicéridos, por el contrario, el grupo EHGNA (+) presentó dislipidemias (Tabla 3.3)

Tabla 3.3 Características del perfil glucémico y lipídico de la población de estudio

Categorías	Total [a]	EHGNA(-) [a]	EHGNA(+) [a]	p-value
Perfil glicémico				
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dL)	106.4 ± 1.1	100.6 ± 0.7	117.8 ± 3.3	<0.001*
HbA1c (%)	5.5 ± 0.0	5.3 ± 0.0	5.8 ± 0.1	<0.001*
Insulina (μU/dL)	12.8 ± 0.7	9.4 ± 0.5	19.2 ± 1.4	<0.001*
HOMA1-IR	3.6 ± 0.3	2.4 ± 0.1	6.0 ± 0.6	<0.001*
IR(+) (%)	46.9 ± 2.0	32.5 ± 3.4	74.7 ± 4.2	<0.001*
IR(-) (%)	53.1 ± 2.0	67.5 ± 3.4	25.3 ± 4.2	
Perfil de lípidos				
Colesterol total (mg/dL)	187.4 ± 1.8	183.8 ± 2.1	193.7 ± 2.4	<0.001*
HDL (mg/dL)	52.1 ± 0.4	55.7 ± 0.6	46.0 ± 0.5	<0.001*
LDL (mg/dL)	111.4 ± 1.5	109.7 ± 2.2	115.0 ± 10.6	<0.001*
Triglicéridos (mg/dL)	106.8 ± 3.1	86.1 ± 2.4	147.0 ± 10.6	<0.001*

[a] Los datos son presentados en media o frecuencia ponderadas ± error estándar
[b] Los valores de p corresponden a la diferencia entre EHGNA(-) y EHGNA(+) determinados con la prueba Rao-Scott Chi^2 o Student's T Test ajustada al diseño * indica significancia estadística (p-value <0.05)

En cuarto lugar, cuando fue evaluada la funcionalidad hepatica, como esperado, los pacientes que pertenecieron el grupo EHGNA (+) presentaron valores de media mayores en todas las pruebas de funcionamento hepatico. Asi mismo, cuando la cohorte fue estratificada por el grado de severidad de esteatosis hepatica el grupo

EHGNA (-) fue clasificado como S0-S1 y el grupo EHGNA (+) como S2-S3 (Tabla 3.4).

Tabla 3.4 Características de las pruebas de funcionamiento hepático y severidad de esteatosis hepática de la población de estudio

Categorías	Total [a]	EHGNA(-) [a]	EHGNA(+) [a]	p-value [b]
Pruebas de funcionamiento hepatico				
Aspartato aminotransferasa (U/L)	21.3 ± 0.2	20.4 ± 0.3	22.8 ± 0.4	<0.001*
Alanina aminotransferasa (U/L)	23.1 ± 0.3	19.7 ± 0.3	29.0 ± 0.7	<0.001*
Plaquetas (103 cells/μL)	247.8 ± 2.4	244.9 ± 2.7	252.9 ± 3.4	0.037*
Ferritina (ng/mL)	135.1 ± 5.4	113.5 ± 7.2	172.6 ± 9.7	<0.001*
Parámetro de atenuación controlada	255.2 ± 1.7	217.5 ± 1.3	322.3 ± 2.0	<0.001*
S0 (%)	50.8 ± 1.5	79.4 ± 2.0	0.0	
S1 (%)	5.0 ± 0.9	7.8 ± 1.4	0.0	
S2 (%)	11.5 ± 1.0	12.8 ± 1.6	9.2 ± 2.1	
S3 (%)	32.6 ± 1.6	0.0	90.8 ± 2.1	

[a] Los datos son presentados en media o frecuencia ponderadas ± error estándar
[b] Los valores de p corresponden a la diferencia entre EHGNA(-) y EHGNA(+) determinados con la prueba Rao-Scott Chi^2 o Student's T Test ajustada al diseño * indica significancia estadística (p-value <0.05)

Finalmente, cuando se evalúo la distribución de tejido adiposo en la población de estudio se observó una clara tendencia a la obesidad central o androide con valores

mayores de TAFA, SATA y principalmente VATA en el cual el 74.4% de la población con EHGNA (+) presentaron obesidad visceral (Tabla 3.5).

Tabla 3.5 parte 1. Características de la distribución de grasa abdominal en la población de estudio

Categorías	Total [a]	EHGNA(-) [a]	EHGNA(+) [a]	p-value [b]
Distribución de grasa abdominal				
Masa grasa androide(g)	2418.6 ± 66.7	1886.2 ± 60.1	3366.3 ± 67.1	<0.001*
Masa grasa ginecoide(g)	4679.9 ± 98.3	4229.7 ± 91.1	5480.7 ± 112.8	<0.001*
TAFA (cm^2)	436.7 ± 11.2	360.0 ± 10.7	573.2 ± 10.7	<0.001*
Grasa abdominal elevada (%)	95.4 ± 0.7	93.0 ± 1.0	99.6 ± 0.2	<0.001*
Grasa abdominal baja (%)	4.6 ± 0.7	7.0 ± 1.0	0.4 ± 0.2	
SATA (cm^2)	338.3 ± 9.1	284.4 ± 8.5	434.2 ± 10.2	<0.001*
Grasa subcutánea elevada (%)	50.8 ± 2.2	37.7 ± 2.7	74.2 ± 2.5	<0.001*
Grasa subcutánea baja (%)	49.2 ± 2.2	62.3 ± 2.7	25.8 ± 2.5	

[a] Los datos son presentados en media o frecuencia ponderadas ± error estándar
[b] Los valores de p corresponden a la diferencia entre EHGNA(-) y EHGNA(+) determinados con la prueba Rao-Scott Chi^2 o Student's T Test ajustada al diseño * indica significancia estadística (p-value <0.05)

Tabla 3.5 parte 2. Características de la distribución de grasa abdominal en la población de estudio

Categorías	Total [a]	EHGNA(-) [a]	EHGNA(+) [a]	p-value [b]
Distribución de grasa abdominal				
VATA (cm^2)	98.4 ± 2.4	75.6 ± 2.6	139.0 ± 2.1	<0.001*
Visceral normal (%)	57.8 ± 1.9	75.9 ± 2.5	25.6 ± 2.2	<0.001*
Obesidad visceral (%)	42.2 ± 1.9	24.1 ± 2.5	74.4 ± 2.2	

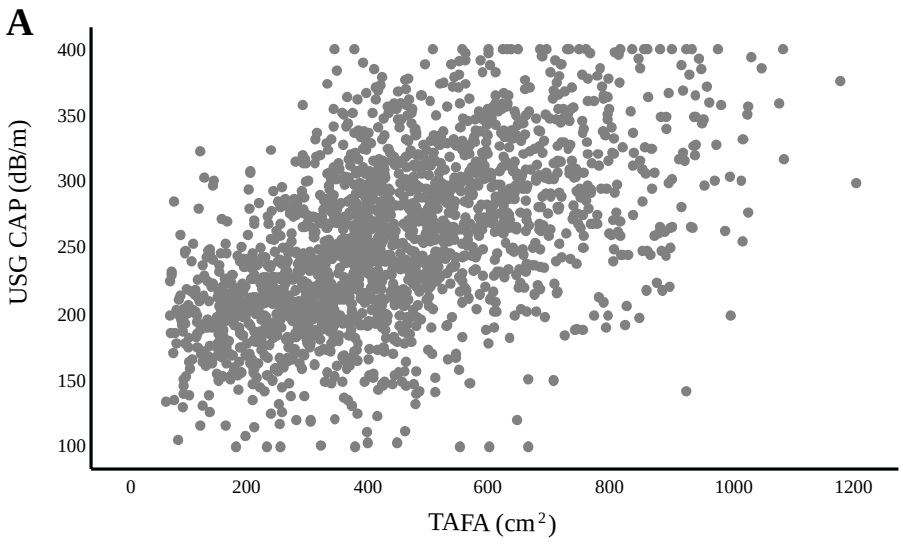
[a] Los datos son presentados en media o frecuencia ponderadas ± error estándar
[b] Los valores de p corresponden a la diferencia entre EHGNA(-) y EHGNA(+) determinados con la prueba Rao-Scott Chi^2 o Student's T Test ajustada al diseño * indica significancia estadística (p-value <0.05)

Por lo tanto, al observar las diferentes características entre los grupos de la población de estudio podemos concluir que son significativamente distintos.

7.3 El riesgo de desarrollar EHGNA por tipo de grasa abdominal.

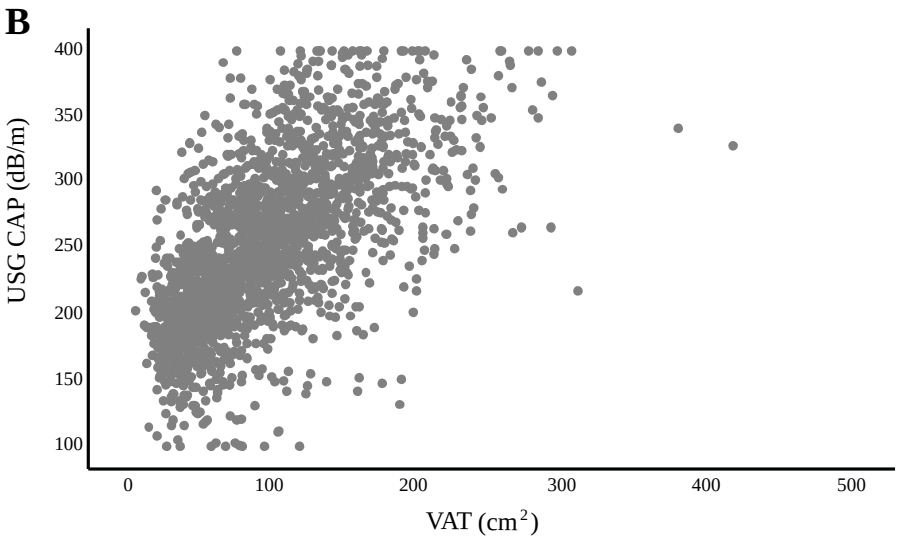
TAFA, VATA, SATA e IMC fueron graficados contra los valores de CAP (Figura 2) para determinar si existe una asociación entre estas variables. En primer lugar, se evaluó la asociación entre área de grasa abdominal total con CAP en el cual se observó una correlación de TAFA (r=0.569, p<0.001), la cual fue significativa (Figura 6 A).

Figura 6A Asociación entre área de grasa abdominal total y esteatosis hepática, medida con el ultrasonido basado en elastografía parámetro de control



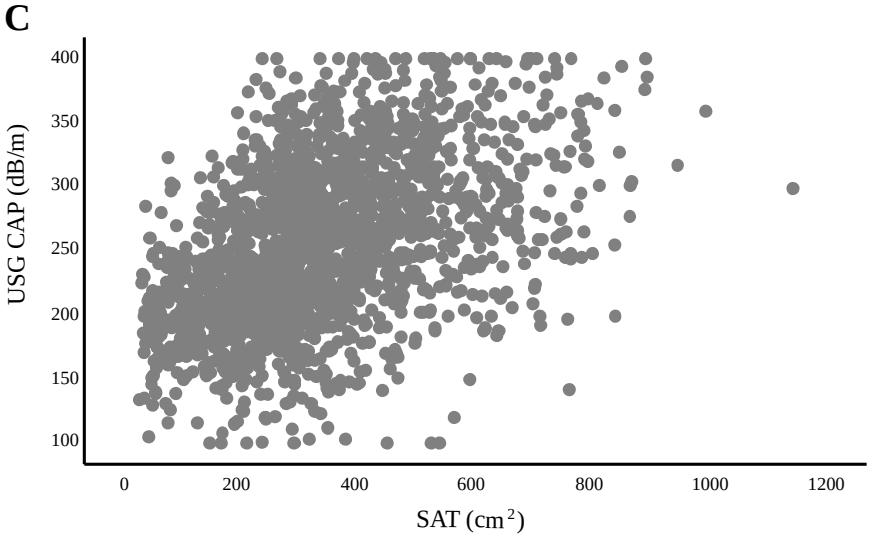
En segundo lugar, se evaluó la asociación entre los valores de área de grasa visceral con los valores de CAP, en donde se observaron los siguientes resultados: VATA (r=0.645, p<0.001). Interesantemente, VATA fue la variable con el valor mayor de mayor asociación a esteatosis hepática comparado con TAFA, SAT e IMC. (Figura 6B).

Figura 6B Asociación entre los valores de área grasa visceral y esteatosis hepática, medida con el ultrasonido basado en elastografia parámetro de control



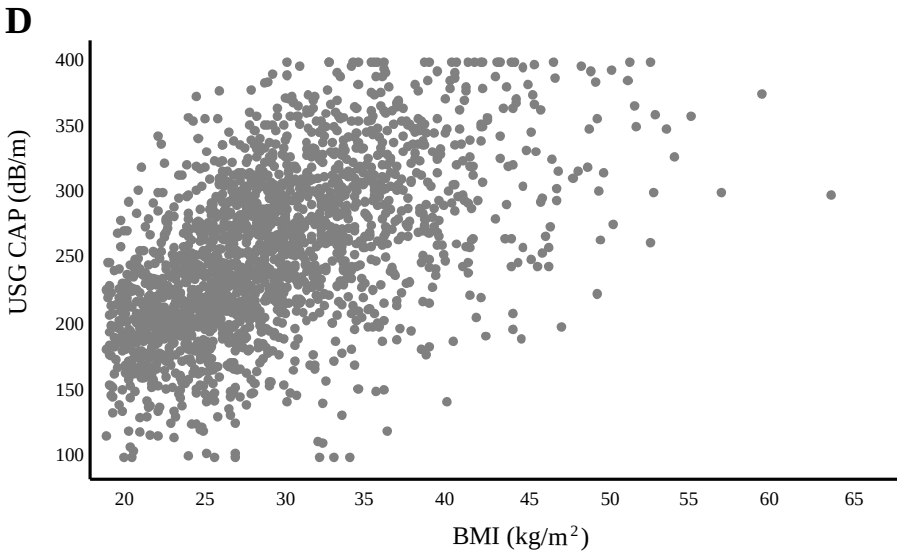
En tercer lugar, al graficar los valores de área de grasa subcutánea con USG CAP, se observaron los siguientes resultados: SATA (r=0.479, p<0.001). Esta asociación fue estadísticamente significativa, sin embargo, es el valor menor observado en el grupo (Figura 6C)

Figura 6C Asociación entre los valores de área grasa subcutánea y los valores de USG CAP esteatosis hepática, medida con el ultrasonido basado en elastografia parámetro de control



Finalmente, se graficaron los valores de IMC con CAP, obteniendo el siguiente resultado IMC (r=0.580, p<0.001), esta asociación fue estadísticamente significativa pero no fue superior a la de VATA (Figura 6D).

Figura 6D Asociación entre los valores de Índice de Masa corporal y esteatosis hepática, medida con el ultrasonido basado en elastografia parámetro de control de atenuación hepática



7.3.1 La asociación del área de grasa visceral es la principal para el desarrollo de esteatosis hepática.

Sin embargo, cuando se comparó el valor de las asociaciones se demostró que VATA tuvo una correlación mayor que TAFA, SATA, e IMC con los valores de esteatosis hepática, medida con el ultrasonido basado en elastografia parámetro de control ($p_{comparison}$<0.001) (Tabla 4).

Tabla 4. Comparación de diferentes medidas de obesidad central con esteatosis hepática, medida con el ultrasonido basado en elastografia parámetro de control de atenuación hepática

Vs.	TAFA	VAT	SAT
TAFA(r=0.569, p<0.001)	1.0	-	-
VAT(r=0.645, p<0.001)	Z=6.056, p<0.001	1.0	-
SAT(r=0.479, p<0.001)	Z=21.331, p<0.001	Z=10.146, p<0.001	1.0
IMC(r=0.580, p<0.001)	Z=1.303, p=0.190	Z=4.905 p<0.001	Z=10.064 p<0.001

[a] Steiger's Z fue calculada para comprar dos correlaciones. Un Z-score >1.96 es considerado significativo

7.3.2 El riesgo asociado de desarrollar Enfermedad de Hígado Graso No Alcohólico por los diferentes tipos de obesidad abdominal categorizados por índice de masa corporal.

Cuando la cohorte fue estratificada por su categoría de IMC el riesgo asociado de desarrollar EHGNA fue distinto dependiendo del tipo de grasa abdominal evaluado (Tabla 5). Inicialmente, utilizando regresión logística para muestras complejas para obesidad abdominal total se observó un incremento casi 20 veces mayor (OR=19.9, 95%CI: 5.1-77.8, p<0.001) en el riesgo de desarrollar EHGNA comparado con sus

contrapartes con un área de grasa abdominal total bajo. Así mismo, cuando el grupo fue estratificado por su categoría de IMC, este riesgo no fue significativo en las categorías de normopeso y sobrepeso. Adicionalmente, cabe recalcar que para los sujetos clasificados como obesos en cualquiera de sus grados ningún sujeto presentó niveles bajos de área de grasa abdominal total, por lo tanto, la comparación no pudo ser evaluada (Tabla 5.1).

Tabla 5.1 El riesgo asociado con la Obesidad abdominal total para Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico estratificado por Índice de Masa Corporal

Tipo de obesidad abdominal	Rango de IMC	Bajo [a]	Alto [b]	OR [c]	95%CI	p-value [d]
Obesidad abdominal total						
General	>18.5 kg/m^2	2.9%	37.6%	19.9	5.1 – 77.8	<0.001 *
Normopeso	18.5 – 25 kg/m^2	2.7%	5.9%	2.3	0.4 – 14.4	0.361
Sobrepeso	25 – 30 kg/m^2	5.3%	30.8%	8.0	0.8 – 85.9	0.081
Obesidad grado I[e]	30 – 35 kg/m^2	-	56.6%	NA	NA	NA
Obesidad grado II[e]	35 – 40 kg/m^2	-	75.1%	NA	NA	NA
Obesidad grado III[e]	>40 kg/m^2	-	77.6%	NA	NA	NA

[c] ORs fueron determinados utilizando regresión logística para muestras complejas

Posteriormente, al evaluar el riesgo de los pacientes con obesidad visceral para desarrollar EHGNA, se observó en general un incremento del riesgo 9 veces mayor (OR=9.1, 95%CI: 6.2-13.5, p<0.001) comparado con sus contrapartes con niveles

bajos de grasa visceral. Interesantemente, cuando la cohorte fue estratificada por su categoría de IMC los sujetos con mayor riesgo fue el grupo normopeso (OR=8.2, 95%CI: 2.5-28.0, p<0.001). Adicionalmente, se observó contrario a lo esperado que este riesgo disminuye cuando la categoría de IMC aumenta, llegando a ser no significativo para los sujetos con obesidad grado III (OR=1.4, 95%CI: 0.3-6.0, p=0.588) (Tabla 5.2).

Tabla 5.2 El riesgo asociado con la Obesidad visceral total para Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico estratificado por Índice de Masa Corporal

Tipo de obesidad abdominal	Rango de IMC	Bajo [a]	Alto [b]	OR [c]	95%CI	p-value [d]
Obesidad visceral						
General	>18.5 kg/m^2	15.9%	63.4%	9.1	6.2 – 13.5	<0.001 *
Normopeso	18.5 – 25 kg/m^2	4.1%	26.1%	8.2	2.5 – 28.0	0.002 *
Sobrepeso	25 – 30 kg/m^2	20.1%	45.9%	3.4	1.5 – 7.4	0.005 *
Obesidad grado I[e]	30 – 35 kg/m^2	38.5%	67.0%	3.3	1.7 – 6.2	0.001 *
Obesidad grado II[e]	35 – 40 kg/m^2	48.0%	75.1%	4.8	2.1 – 10.8	0.001 *
Obesidad grado III[e]	>40 kg/m^2	71.2%	77.6%	1.4	0.3 – 6.0	0.588

[c] ORs fueron determinados utilizando regresión logística para muestras complejas

Finalmente, al evaluar el riesgo de desarrollar EHGNA para los sujetos con obesidad subcutánea este fue no significativo en general y también cuando la cohorte fue estratificada por sus valores de IMC (Tabla 5.3).

Tabla 5.3 El riesgo asociado con la obesidad subcutánea para Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico estratificado por Índice de Masa Corporal

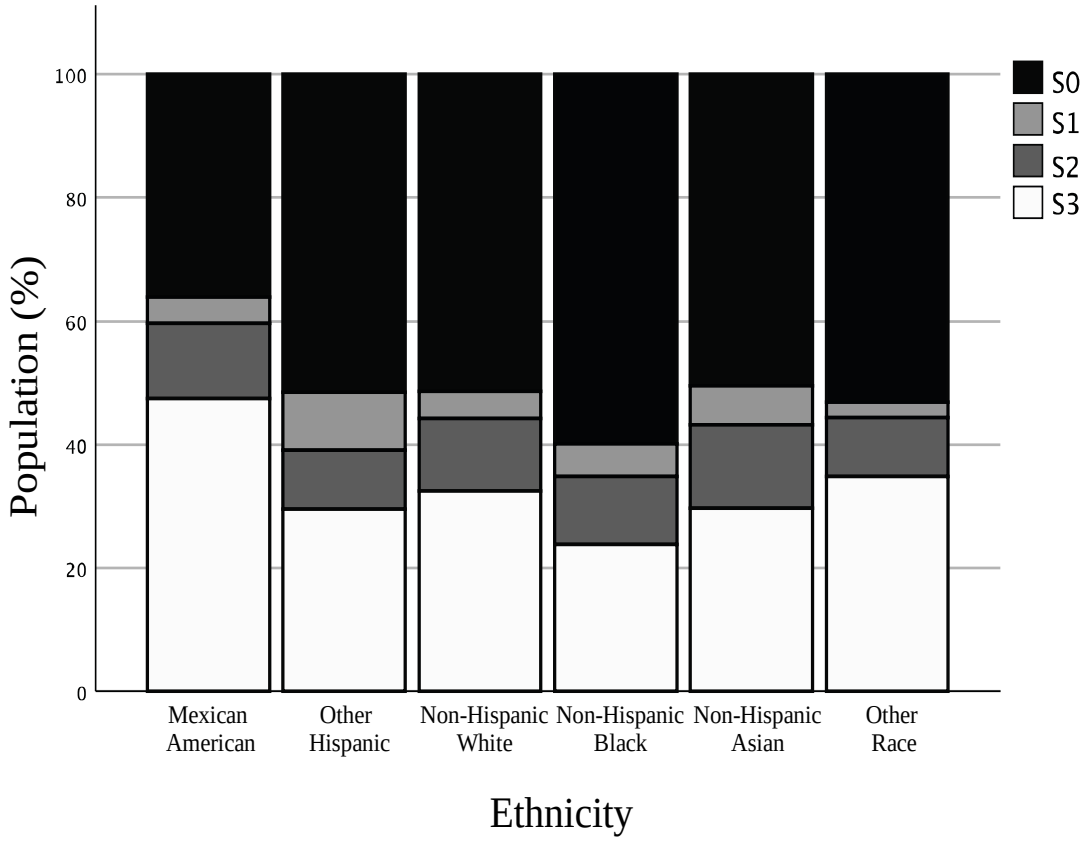
Tipo de obesidad abdominal	Rango de IMC	Bajo [a]	Alto [b]	OR [c]	95%CI	p-value [d]
Obesidad subcutánea						
General	>18.5 kg/m^2	18.9%	52.5%	4.8	3.2 – 6.9	0.311
Normopeso	18.5 – 25 kg/m^2	5.0%	10.4%	2.2	0.7 – 7.1	0.157
Sobrepeso	25 – 30 kg/m^2	32.2%	28.5%	0.8	0.4 – 1.6	0.582
Obesidad grado I[e]	30 – 35 kg/m^2	50.8%	57.9%	1.3	0.6 – 3.0	0.453
Obesidad grado II[e]	35 – 40 kg/m^2	100%	73.9%	NA	NA	NA
Obesidad grado III[e]	>40 kg/m^2	-	77.6%	NA	NA	NA

[c] ORs fueron determinados utilizando regresión logística para muestras complejas

7.4 El efecto de la etnicidad en EHGNA.

Cuando la cohorte fue estratificada por etnicidad y fue considerado el grado de esteatosis hepática, los Mexico-Americanos presentaron más sujetos con S1-S3 que las otras etnicidades (Figura 3). Adicionalmente, los Mexico-Americanos presentaron la tasa más alta de pacientes con EHGNA(+) (49.9%), más alto que otros hispanos (32.0%), Caucásicos (35.7%), Afroamericanos (28.5%), Asiáticos (33.7%) y Otras razas (37.6%).

Figura 7. Porcentaje de sujetos en las distintas categorías de severidad de esteatosis hepática estratificados por etnicidad



Esto se relacionó con un riesgo elevado de desarrollar EHGNA para los Mexico-Americanos comparado con los Caucásicos (Tabla 6). Los Afroamericanos, los cuales tuvieron el menor porcentaje de sujetos EHGNA(+), presentaron un riesgo disminuido de desarrollar EHGNA.

Tabla 6. El riesgo asociado para desarrollar Enfermedad del Hígado Graso No alcohólico estratificado por etnicidad

Etnicidad	ORs [a]	95%CI	p-value [b]
Caucásicos	1.0	Referent	-
México-Americanos	1.8	1.3 – 2.5	0.003 *
Otros hispanos	0.8	0.6 – 1.3	0.401
Afroamericanos	0.7	0.5 – 1.0	0.048 *
Asiáticos	0.9	0.6 – 1.4	0.648
Otras razas	1.1	0.6 – 1.9	0.762

[a] Los Odds ratios fueron determinados comparando a los sujetos de otras razas para desarrollar Enfermedad del Hígado Graso No alcohólico utilizando regresión logística para muestras complejas

[b] p-values fueron calculados utilizando regresión logística para muestras complejas; * indica un resultado significativo.

Sin embargo, cuando se consideró el nivel de grasa visceral en cada etnicidad, los afroamericanos tuvieron un riesgo incrementado (OR=10.3, 95%CI: 6.2-17.2 p<0.001) (Tabla 7). Adicionalmente, los Caucásicos presentaron el riesgo más alto de desarrollar EHGNA (OR=12.5, 95%CI: 5.9-26.2, p<0.001), seguidos de los asiáticos. Los Mexico-Americanos presentaron un menor riesgo que las otras etnicidades.

Tabla 7. El riesgo asociado de sujetos con obesidad visceral para desarrollar Enfermedad del Hígado Graso No-Alcohólico estratificados por etnicidad.

Etnicidad	OR [a]	95%CI	p-value [b]
Caucásicos	12.5	5.9 – 26.2	<0.001 *
México-Americanos	5.1	2.0 – 12.9	0.002 *
Otros hispanos	6.4	2.8 – 14.9	<0.001 *
Afroamericanos	10.3	6.2 – 17.2	<0.001 *
Asiáticos	6.9	3.7 – 12.7	<0.001 *
Otras razas	3.7	1.4 – 9.7	0.012 *

[a] Los ORs fueron calculados comparando a sujetos con niveles bajos de grasa visceral con sujetos con obesidad visceral de misma etnicidad

8. Discusión

Utilizando la base de datos NHANES ciclos 2017-2018, la asociación entre los diferentes tipos de grasa abdominal y EHGNA fue evaluada, en la cual TAFA, VATA, y SATA se correlacionaron de manera positiva con el desarrollo de EHGNA. Sin embargo, la obesidad visceral fue asociada con el mayor riesgo de EHGNA, en el cual los participantes con normopeso tuvieron el mayor riesgo comparado con los participantes con sobrepeso u obesidad. Finalmente, los sujetos Mexico-Americanos presentaron un riesgo significativo de desarrollar EHGNA. No obstante, cuando se consideró únicamente a la obesidad visceral, los participantes Caucásicos y los Afroamericanos presentaron el mayor riesgo. En general, esto indica que la presencia de obesidad visceral es un factor de importancia para el desarrollo de EHGNA.

La prevalencia de EHGNA ha incrementado en las pasadas décadas; sin embargo, como fue mencionado por Bonacini *et al* y mostrado en este estudio este incremento tiene una disparidad étnica (53). De acuerdo con un metaanálisis reciente la prevalencia mundial de EHGNA es de 32.4% (4) en la cual los hispanos y los Afroamericanos presentaron la proporción mas baja de la población respectivamente (54). Esta información corresponde con la presentada en este estudio, lo que plantea la posible existencia de mecanismos basados en la etnicidad que influencian la fisiopatología del EHGNA. Estos mecanismos no son comprendidos en su totalidad, pero pueden ser atribuidos a variaciones en el metabolismo, predisposición genética, así como factores culturales y socioeconómicos (55). Por ejemplo, en cuanto a la predisposición genética la variación en el alelo de riesgo del gen *patatin-like phospholipase domain-containing protein 3* (PNPLA3), un gen que confiere susceptibilidad para EHGNA, es más frecuente en Hispanos (49%) seguido de Caucásicos (23%) y afroamericanos (17%),lo cual puede explicar el riesgo incrementado para la población hispana (6).

Sin embargo, la disparidad étnica no puede ser atribuida únicamente a factores genéticos. Por ejemplo, se ha demostrado que el riesgo es distinto en sujetos japoneses nacidos y criados en Japón, y japoneses americanos, así como africanos originarios de Nigeria y afroamericanos. Esto sugiere una implicación de factores de estilo de vida, culturales y socioeconómicos (8, 9). El estilo de vida mayormente asociado con EHGNA son los patrones dietéticos específicos descritos posteriormente y falta de actividad física (56). En general, un incremento en la ingesta de fructosa, colesterol., y comidas altas en grasas saturadas predispone al desarrollo de EHGNA. (57) Los patrones dietéticos occidentales caracterizados por grandes cantidades de carnes rojas, carnes procesadas, comida frita y refrescos han demostrado incrementar la cantidad de grasa hepática y tuvieron una asociación significativa con valores de elastografía altos (OR=4.21) (10). Por el contrario, con una dieta tradicional China, rica en vegetales, lácteos bajos en grasa, nueces, fruta, café, té, fue protectora (OR=0.26) (10). Cuando se consideró la

severidad de la EHGNA un metaanálisis reciente fue conducido por Rich *et al* en el cual mencionaba que no hay una diferencia significativa en la severidad de la esteatosis entre Hispanos, Caucásicos y afroamericanos (54) Sin embargo, los resultados de este estudio muestran que cuando el nivel de esteatosis fue considerado los Mexico-Americanos tuvieron la tasa más alta de S3, lo que podría generar mayor progresión de la enfermedad y fibrosis.

Como fue mencionado anteriormente, uno de los mayores factores de riesgo para el desarrollo de EHGNA es la obesidad, la cual es típicamente diagnosticada con el IMC. Este índice sobrestima el riesgo para personas con un IMC alto y baja masa grasa así como subestima el riesgo para personas con IMC normal y una masa grasa alta (58). En ese estudio cuando la cohorte fue estratificada por categorías de IMC, el mayor riesgo para EHGNA fue observado en pacientes con IMC normal y obesidad visceral. Contrario a los resultados esperados el riesgo disminuyó mientras la categoría de IMC aumentaba llegando a ser no significativa en pacientes clasificados como obesos grado III. Recientemente esta contradicción ha sido estudiada y descrita como *"Lean NAFLD"* en la cual sujetos con in IMC normal y EHGNA pueden tener un peor pronóstico que los pacientes considerados obesos (59) A la fecha, esta contradicción no es comprendida en su totalidad, pero puede ser atribuida a dos causas principales: 1) la inhabilidad del IMC de distinguir entre la cantidad y distribución del tejido graso y magro y 2) la diferencia entre los fenotipos metabólicos de la obesidad determinados por la distribución el tejido adiposo y la acumulación de grasa visceral.

Otros estudios han reconocido la importancia de la distribución del tejido adiposo, principalmente la obesidad central, en el desarrollo de EHGNA (60). En este estudio los resultados sugieren que los sujetos con EHGNA tienen una predisposición para valores de la circunferencia de la cintura elevado, incremento de TAFA, lo cual indica una tendencia hacia la obesidad central. Existen distintos factores que regulan la acumulación del tejido adiposo en los diferentes compartimientos (VAT y SAT) (40). Stephan *et al*. Demostró que un incremento en la los depósitos de grasa

visceral y hepática así como disminución en la masa grasa de las extremidades puede ser el resultado de una incapacidad del tejido adiposo de expandirse de una manera sana en depósitos de SAT lo cual resulta en una adiposopatía (61) Una adiposopatía es la combinación de la acumulación de VAT y tejido adiposo ectópico, infamación, expansibilidad del tejido adiposo deteriorada, y adipogénesis, así como hipertrofia y metabolismo de los lípidos alterados (27). En otros estudios, la obesidad visceral ha demostrado incrementar significativamente el desarrollo de EHGNA lo cual concuerda con nuestros resultados. Los sujetos con EHGNA fueron clasificados como obesos viscerales 2.1 veces más que los sujetos sin EHGNA, una diferencia mayor que la observada para obesidad abdominal total y obesidad subcutánea. Por lo tanto, se postula que VAT tiene una implicación mayor que SAT cuando se consideran las enfermedades metabólicas.

Este estudio tiene algunas limitaciones, primero es un estudio transversal por lo cual la causalidad no puede ser concluida y los resultados deben de ser interpretados con cautela. Segundo, no se realizaron ajustes estadísticos para resistencia a la insulina o uso de hormonas femeninas, por otra parte, se excluyó a personas con consumo de alcohol significativo y otras posibles causas de enfermedades hepáticas. Finalmente, el ultrasonido es una técnica dependiente del operador y los resultados no fueron comparados con el estándar de oro para EHGNA el cual es biopsia hepática, sin embargo, los valores de USG CAP han demostrado tener suficiente sensibilidad y especificidad para identificar casos de EHGNA.

9. Conclusiones

En este estudio de cohorte, TAFA, VATA y SATA se correlacionaron positivamente con los valores de USG CAP, esto demuestra que la grasa intrabdominal contribuye al desarrollo de EHGNA. Sin embargo, esta asociación es dependiente de la categoría de IMC, un riesgo mayor es presentado en pacientes clasificados como Normopeso y obesidad visceral. Adicionalmente, la etnicidad juega un rol muy importante en el desarrollo de EHGNA pero esta asociacion es alterada por la

obesidad visceral. Por lo tanto, se necesitan futuros estudios que consideren como la obesidad visceral promueva EHGNA.

10. Bibliografía

1. Tomic D, Kemp WW, Roberts SK. Nonalcoholic fatty liver disease: current concepts, epidemiology and management strategies. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018;30(10):1103-15.

2. Puri P, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: Definitions, risk factors, and workup. Clin Liver Dis (Hoboken). 2012;1(4):99-103.

3. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol. 2020;73(1):202-9.

4. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(9):851-61.

5. Fleischman MW, Budoff M, Zeb I, Li D, Foster T. NAFLD prevalence differs among hispanic subgroups: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. World J Gastroenterol. 2014;20(17):4987-93.

6. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nat Genet. 2008;40(12):1461-5.

7. Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus P. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2020;158(7):1999-2014 e1.

8. Setiawan VW, Stram DO, Porcel J, Lu SC, Le Marchand L, Noureddin M. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. Hepatology. 2016;64(6):1969-77.

9. Collaborators GBDC. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(3):245-66.

10. Soleimani D, Ranjbar G, Rezvani R, Goshayeshi L, Razmpour F, Nematy M. Dietary patterns in relation to hepatic fibrosis among patients with nonalcoholic fatty liver disease. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019;12:315-24.

11. Montano D. Association Between Socioeconomic Determinants and the Metabolic Syndrome in the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1) - A Mediation Analysis. Rev Diabet Stud. 2017;14(2-3):279-94.

12. Sundaram SS, Zeitler P, Nadeau K. The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children. Curr Opin Pediatr. 2009;21(4):529-35.

13. Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. Cleve Clin J Med. 2008;75(10):721-8.

14. Jinjuvadia R, Antaki F, Lohia P, Liangpunsakul S. The Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Abnormalities in The United States Population. J Clin Gastroenterol. 2017;51(2):160-6.

15. Huh Y, Cho YJ, Nam GE. Recent Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. J Obes Metab Syndr. 2022;31(1):17-27.

16. Musso G, Cassader M, De Michieli F, Rosina F, Orlandi F, Gambino R. Nonalcoholic steatohepatitis versus steatosis: adipose tissue insulin resistance and dysfunctional response to fat ingestion predict liver injury and altered glucose and lipoprotein metabolism. Hepatology. 2012;56(3):933-42.

17. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. N Engl J Med. 2014;371(12):1131-41.

18. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol. 2015;62(1 Suppl):S47-64.

19. Tamura S, Shimomura I. Contribution of adipose tissue and de novo lipogenesis to nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Invest. 2005;115(5):1139-42.

20. Townsend SA, Newsome PN. Non-alcoholic fatty liver disease in 2016. Br Med Bull. 2016;119(1):143-56.

21. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. Front Cardiovasc Med. 2020;7:22.

22. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Invest. 2005;115(5):1343-51.

23. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. Cell Mol Life Sci. 2018;75(18):3313-27.

24. Alam S, Mustafa G, Alam M, Ahmad N. Insulin resistance in development and progression of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastrointest Pathophysiol. 2016;7(2):211-7.

25. Meijssen S, Cabezas MC, Ballieux CG, Derksen RJ, Bilecen S, Erkelens DW. Insulin mediated inhibition of hormone sensitive lipase activity in vivo in relation to endogenous catecholamines in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(9):4193-7.

26. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am J Med. 1999;107(5):450-5.

27. Bays HE, Gonzalez-Campoy JM, Henry RR, Bergman DA, Kitabchi AE, Schorr AB, et al. Is adiposopathy (sick fat) an endocrine disease? Int J Clin Pract. 2008;62(10):1474-83.

28. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know. World J Gastroenterol. 2014;20(36):12956-80.

29. 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. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402.

30. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica del Adulto. México. In: Social IMdS, editor. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica2014.

31. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. Am J Gastroenterol. 1999;94(4):1018-22.

32. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. Hepatology. 2011;54(3):1082-90.

33. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Ledinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. J Hepatol. 2017;66(5):1022-30.

34. Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. J Hepatol. 2017;67(4):829-46.

35. Pennisi G, Celsa C, Spatola F, Dallio M, Federico A, Petta S. Pharmacological Therapy of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: What Drugs Are Available Now and Future Perspectives. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(22).

36. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. Hepatology. 2010;51(2):679-89.

37. Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G. Obesity-associated liver disease. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(11 Suppl 1):S74-80.

38. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. J Am Assoc Nurse Pract. 2017;29(S1):S3-S14.

39. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 1995;854:1-452.

40. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. Metabolism. 2019;92:51-60.

41. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120(16):1640-5.

42. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. Obes Rev. 2010;11(1):11-8.

43. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(6):2548-56.

44. Drapeau V, Therrien F, Richard D, Tremblay A. Is visceral obesity a physiological adaptation to stress? Panminerva Med. 2003;45(3):189-95.

45. Bjorntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. Arteriosclerosis. 1990;10(4):493-6.

46. Mirza MS. Obesity, Visceral Fat, and NAFLD: Querying the Role of Adipokines in the Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. ISRN Gastroenterol. 2011;2011:592404.

47. Albhaisi S, Chowdhury A, Sanyal AJ. Non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals. JHEP Rep. 2019;1(4):329-41.

48. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. Nutr Today. 2015;50(3):117-28.

49. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Thomas RJ, Collazo-Clavell ML, Korinek J, et al. Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. Int J Obes (Lond). 2008;32(6):959-66.

50. Sommer I, Teufer B, Szelag M, Nussbaumer-Streit B, Titscher V, Klerings I, et al. The performance of anthropometric tools to determine obesity: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2020;10(1):12699.

51. PramilTiwari AAAM. Non-alcoholic fatty liver disease development: A multifactorial pathogenic phenomena. Liver Research. 2022;6(2):72-83.

52. Kaya E, Yilmaz Y. Metabolic-associated Fatty Liver Disease (MAFLD): A Multi-systemic Disease Beyond the Liver. J Clin Transl Hepatol. 2022;10(2):329-38.

53. Bonacini M, Kassamali F, Kari S, Lopez Barrera N, Kohla M. Racial differences in prevalence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. World J Hepatol. 2021;13(7):763-73.

54. Rich NE, Oji S, Mufti AR, Browning JD, Parikh ND, Odewole M, et al. Racial and Ethnic Disparities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Prevalence, Severity, and Outcomes in the United States: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(2):198-210 e2.

55. Han MAT, Yu Q, Tafesh Z, Pyrsopoulos N. Diversity in NAFLD: A Review of Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Different Ethnicities Globally. J Clin Transl Hepatol. 2021;9(1):71-80.

56. Centis E, Marzocchi R, Di Domizio S, Ciaravella MF, Marchesini G. The effect of lifestyle changes in non-alcoholic fatty liver disease. Dig Dis. 2010;28(1):267-73.

57. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2008;48(6):993-9.

58. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Korenfeld Y, Boarin S, Korinek J, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. Eur Heart J. 2010;31(6):737-46.

59. Wang W, Ren J, Zhou W, Huang J, Wu G, Yang F, et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease (Lean-NAFLD) and the development of metabolic syndrome: a retrospective study. Sci Rep. 2022;12(1):10977.

60. Kim D, Chung GE, Kwak MS, Seo HB, Kang JH, Kim W, et al. Body Fat Distribution and Risk of Incident and Regressed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(1):132-8 e4.

61. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. Arch Intern Med. 2008;168(15):1609-16.

11. Anexos

11.1 Definiciones operacionales

Mencionadas en apartados anteriores

11.2 Definiciones conceptuales

Mencionadas en apartados anteriores

11.3 Descripción de las técnicas de medición de las variables relevantes

11.3.1 Absorciometría dual de rayos X [Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)]

Método de medición aceptado mundialmente para la determinación de la composición corporal con poca exposición a radiación.

El tejido adiposo visceral (VAT) y el tejido adiposo subcutáneo (SAT) se definieron mediante el software Hologic APEX utilizado en el análisis de escaneo. El área de tejido adiposo visceral, la masa y el volumen de grasa dentro de la cavidad abdominal se midieron en la ubicación aproximada del espacio intermedio de las vértebras L4 y L5. El área de tejido adiposo subcutáneo, la masa y el volumen de grasa fuera de la cavidad abdominal se midieron en la ubicación aproximada del espacio intermedio de las vértebras L4 y L5.

11.3.2 Controlled atenuation parameter (CAP)

El parámetro de atenuación controlada (CAP) por sus siglas en ingles es un método creado específicamente para detectar esteatosis hepática utilizando un sofisticado proceso basado en elastografía trasistente de control. Utiliza una atenuación ultrasónica estimada de 3.5MHz. Este método ha demostrado ser efectivo para el diagnóstico del 10% de esteatosis hepática con una AUC de 0.91.

11.4 Formatos de captura de datos

Un resumen de las encuestas, y formatos de captura de datos para la NHANES ciclo 2017-2018 se encuentran disponibles en: https://www.cdc.gov/nchs/data/factsheets/factsheet-summary-current-surveys.pdf

11.5 Formatos de consentimiento informado

A continuación, se muestra un ejemplo del consentimiento informado utilizado en la NHANES ciclo 2017-2018

OMB # 0920-0950

NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY

CONSENT/ASSENT AND PARENTAL PERMISSION FOR EXAMINATION AT THE MOBILE EXAMINATION CENTER

Print name of participant _____ _____ _____

PARENT OR GUARDIAN OF SURVEY PARTICIPANT WHO IS UNDER 18 YEARS OLD:

For the Parent or Guardian of the Survey Participant who is a minor (unless the participant is an emancipated minor)

I have read the Examination Brochure and the Health Measurements List, which explain the nature and purpose of the survey. I freely choose to let my child take part in the survey.

_____

Signature of parent/guardian Date

FOR PARENT OR GUARDIAN OF SURVEY PARTICIPANT 12-17 YEARS:

☐ I agree to have my child's interview about his/her current health status, diet, and health behaviors recorded for quality control.

☐ I do not agree to have my child's interview about his/her current health status, diet, and health behaviors recorded for quality control.

SURVEY PARTICIPANT WHO IS 12 YEARS OLD OR OLDER:

I have read the Examination Brochure and the Health Measurements List, which explain the nature and purpose of the survey. I freely choose to take part in the survey.

_____ _____

Signature of participant Date

If you are 18 and older and do not want a written report of your exam results, check here ☐

I observed the interviewer read this form to the person named above and he/she agreed to participate by signing or marking this form.

_____ _____

Witness (if required) Date

Name of staff member present when

Assurance of Confidentiality: We take your privacy very seriously. All information that relates to or describes identifiable characteristics of individuals, a practice, or an establishment will be used only for statistical purposes. NCHS staff, contractors, and agents will not disclose or release responses in identifiable form without the consent of the individual or establishment in accordance with section 308(d) of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 242m(d)) and the Confidential Information Protection and Statistical Efficiency Act of 2002 (CIPSEA, Title 5 of Public Law 107-347). In accordance with CIPSEA, every NCHS employee, contractor, and agent has taken an oath and is subject to a jail term of up to five years, a fine of up to $250,000, or both if he or she willfully discloses ANY identifiable information about you. In addition, NCHS complies with the Federal Cybersecurity Act of 2015 (6 U.S.C. §§ 151 & 151 note). This law requires the federal government to protect federal computer networks by using computer security programs to identify cybersecurity risks like hacking, internet attacks, and other security weaknesses. If information sent through government networks triggers a cyber threat indicator, the information may be intercepted and reviewed for cyber threats by computer network experts working for, or on behalf of, the government.