

Factores predictivos de MASLD en diabetes tipo 2: estudio de seguimiento de un año

Aportación original
Vol. 62
Supl. 2

Predictive factors for MASLD in type 2 diabetes: 1 year follow-up study

Niels H. Wachter^{1a}, Rita A. Gómez-Díaz^{1b}, Adriana L. Valdez-González^{1c}, Ximena Duque-López^{2d}, Segundo Morán-Villota^{3e}, Rafael Mondragón-González^{1f}, Miguel Cruz-López^{4g}, Víctor H. Borja-Aburto^{5h}

Resumen

Introducción: se ha propuesto la nomenclatura actual de *enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica* (MASLD) como término general para abarcar las diversas etiologías de la esteatosis e incluir la presencia de al menos 1 de 5 factores de riesgo cardiometabólico.

Objetivo: evaluar los factores predictores de incidencia de MASLD en pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) a un año de seguimiento en primer nivel de atención.

Material y métodos: cohorte prospectiva que incluyó 5143 pacientes con DT2 (≤ 15 años de diagnóstico) de unidades de medicina familiar del IMSS en Ciudad de México y el área metropolitana. Se tomaron al inicio y a un año de seguimiento: medidas antropométricas, HbA1c, microalbuminuria, creatinina, perfil de lípidos, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa (ALT); se calculó el HSI (Índice de esteatosis hepática) y LAP (productos de acumulación lipídica). Se consideraron como MASLD los casos con la presencia de ALT anormal.

Resultados: al inicio, el 28.2% ($n = 1449$) presentaron MASLD. Los índices HSI y LAP fueron mayores en los casos con MASLD. La edad y tiempo de evolución de DT2 mostró asociación negativa con MASLD y positiva con índice de masa corporal, perímetro de cintura (PCi) y HbA1c. De los casos con MASLD al inicio, el 38% ($n = 452$) revirtieron y persistieron con esta alteración 712 (61.2%) al año de seguimiento. Los *odds ratio* (OR) para MASLD fueron de 1.86 y 1.88 para HbA1c y PCi, respectivamente.

Conclusiones: la combinación de HSI, LAP y el tamizaje con HbA1c y PCi son de utilidad para identificar MASLD en pacientes con DT2.

Abstract

Background: It has been proposed the current nomenclature for *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (MASLD) as a general term to encompass the various etiologies of steatosis and to include the presence of at least 1 of 5 cardiometabolic risk factors.

Objective: To evaluate the predictors of the incidence of MASLD in patients with type 2 diabetes (T2D) in primary care at a one-year follow-up.

Material and methods: Prospective cohort study including patients ($n = 5143$) with ≤ 15 years from diagnosis of T2D, treated at primary care units in Mexico City and metropolitan area. At baseline and at one-year follow-up were measured: anthropometry, HbA1c, microalbuminuria, creatinine, lipid profile and hepatic markers aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase (ALT). Hepatic Steatosis Index (HSI) and Lipidic Accumulation Product (LAP) were calculated. MASLD was considered as cases with abnormal ALT.

Results: At baseline, 1449 (28.2%) patients presented MASLD. The HSI and LAP indices were higher in MASLD. Age at diagnosis and time of exposure to T2D were inversely associated with MASLD, and directly proportional to body mass index, waist circumference (WC) and HbA1c. Of the cases with MASLD at baseline, 452 (38.8%) reverted to normal and 712 (61.2%) persisted after follow-up. ORs for MASLD were 1.86 and 1.88 for HbA1c and WC, respectively.

Conclusions: The combination of HSI, LAP and screening with HbA1c and WC are useful to identify MASLD in patients with T2D.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Ciudad de México, México

De la adscripción 2 en adelante continúan al final del artículo ▲

ORCID: 0000-0002-7717-6704^a, 0000-0002-2191-4931^b, 0000-0001-7711-8283^c, 0000-0002-7630-0259^d, 0000-0001-6833-2392^e, 0000-0002-5673-3540^f, 0000-0003-4280-4501^g, 0000-0002-7333-5798^h

Palabras clave

Enfermedad Hepática Esteatósica Asociada a Disfunción Metabólica
Diabetes Tipo 2
Alanina Aminotransferasa
Índice Esteatosis Hepática
Productos de Acumulación Lipídica

Keywords

Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease
Type 2 Diabetes
Alanine Aminotransferase
Hepatic Steatosis Index
Lipid Accumulation Products

Fecha de recibido: 29/08/2023

Fecha de aceptado: 06/11/2023

Comunicación con:

Rita A. Gómez Díaz

✉ ritagomezdiaz@yahoo.com.mx

☎ 55 5627 6900, extensión 21481

Cómo citar este artículo: Wachter NH, Gómez-Díaz RA, Valdez-González AL, *et al.* Factores predictivos de MASLD en diabetes tipo 2: estudio de seguimiento de un año. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62 Supl 2:e5623 doi: 10.5281/zenodo.10814344

Introducción

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD por sus siglas en inglés) es altamente prevalente en Latinoamérica.¹ Las estimaciones oscilan entre 14.3 y 35.2% en América Latina² y 53.2% en la población mexicana.³

Recientemente el nombre propuesto para remplazar el de NAFLD fue enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD por sus siglas en inglés) y se utilizaron como criterios diagnósticos de esteatosis hepática cualquiera de los siguientes: biopsia hepática, estudios de imagen o indicadores/biomarcadores sanguíneos, como es la alanina aminotransferasa (ALT) y la presencia de sobrepeso/obesidad, diabetes tipo 2 (DT2) o alteraciones metabólicas. Se ha sugerido que este cambio permitirá identificar a la población con esta patología, así como explorar nuevas fisiopatologías con el fin de diseñar estrategias globales de cambio de estilo de vida con un criterio mucho más amplio y sin términos estigmatizantes.^{4,5,6} Aunque los criterios diagnósticos de la MASLD no han sido validados, recientemente Lin *et al.*⁷ compararon los criterios diagnósticos de la NAFLD y la enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD) utilizando datos de la NHANES III y concluyeron que en la práctica clínica, la definición de la MAFLD permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de progresión, dadas las alteraciones metabólicas presentes en estos casos. Eslam *et al.* y Lin *et al.* definieron la MAFLD como esteatosis hepática diagnosticada más la presencia de uno de los siguientes factores: 1) diabetes, 2) sobrepeso/obesidad, o 3) al menos 2 anomalías metabólicas.^{4,7}

En el marco de los pacientes con DT2, no siempre se busca el hígado graso, ni marcadores o estudios de imagen. En la actualidad, existen varios biomarcadores e indicadores para evaluar la MAFLD y la NAFLD⁸ y se ha intensificado la búsqueda de puntuaciones no invasivas de la primera, como el Índice de esteatosis hepática (HSI, por sus siglas en inglés) y el producto de acumulación de lípidos (LAP, por sus siglas en inglés),^{8,9,10} ya que varias de las pruebas serológicas no están disponibles para su uso generalizado en la práctica clínica diaria. Tanto el HSI como el LAP han demostrado ser herramientas eficaces para predecir la hepatopatía grasa en diversas poblaciones, como los adultos chinos,¹¹ la población general italiana,¹² la población pediátrica con obesidad¹³ y el adulto mayor.¹⁴ Además, en pacientes con síndrome metabólico, tanto el HSI como el LAP resultaron ser predictores de NAFLD/MAFLD.¹⁵ Ante la ausencia de marcadores no invasivos que tengan alto valor predictivo para tamizaje o detección temprana de MASLD por el médico de primer contacto en nuestras unidades de medicina familiar (UMF), la adopción de nuevos criterios para definir la disfunción metabólica asociada a

hígado graso permitirá que en la práctica clínica se identifique más oportunamente los casos de nuestra población derechohabiente.

Considerando la estrecha asociación de alteraciones metabólicas y obesidad, como la elevación de la ALT, triglicéridos, disminución de HDL-C, así como el HSI (Índice esteatosis hepático) y los LAP (productos de acumulación lipídica) como marcadores de hígado graso, nuestro objetivo fue evaluar los factores predictores de la incidencia de MASLD en pacientes con DT2 en primer nivel de atención a un año de seguimiento.

Material y métodos

Cohorte prospectiva. Se incluyeron 5143 pacientes consecutivos que cumplieron con los criterios de inclusión: diagnóstico de DT2 con ≤ 15 años, edad de 18 a 70 años, atendidos en UMF de la Ciudad de México y el área metropolitana, como se muestra en la figura 1. El estudio fue aprobado por el Comité Nacional de Investigación Científica (17-CI-09-015-006) y el Comité de Ética (Conbioética-09-CEI-009-20160601) (protocolo R2014-785-049). Los pacientes firmaron consentimiento informado antes de participar. La DT2 se diagnosticó por HbA1c $\geq 6.5\%$ o glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dL en al menos 2 ocasiones diferentes.¹⁶ Los pacientes fueron excluidos si tenían antecedentes de ingesta de alcohol (para mujeres: ≥ 140 a 350 g/semana para hombres: ≥ 210 a 420 g/semana); cirugía bariátrica; complicaciones crónicas relacionadas con la diabetes (pie diabético, enfermedad renal crónica, retinopatía); enfermedades terminales (cáncer, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca); hemoglobinopatía; anemia grave (hemoglobina ≤ 7.5 g/dL), o enfermedad hemolítica conocida, documentados en sus expedientes clínicos, así como positividad para anticuerpos antihepatitis B y C medidos por ELISA con un punto de corte en suero ≥ 1.0 . Se registraron variables clínicas y antropométricas realizadas rutinariamente en sus consultas programadas. Se tomaron muestras de sangre y orina al inicio del estudio previo ayuno de 12 horas. Los análisis de laboratorio incluyeron hemoglobina glicada A1c (HbA1c), microalbuminuria, creatinina, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), aspartato aminotransferasa (AST) y ALT. Todas las mediciones se repitieron a los 12 meses de seguimiento. Durante las visitas de seguimiento, se registró la información sobre el tratamiento farmacológico prescrito por su médico familiar. La creatinina, AST, ALT, triglicéridos, HDL-C y LDL-C se determinaron con el equipo ILab™ 650 (*Instrumentation Laboratories*, Milán, Italia) y la HbA1c se midió por electroforesis en sangre total con HPLC uti-

lizando el kit *Variant II turbo 2.0* (BioRad, Hercules, CA), según las instrucciones del fabricante. Todas las muestras de sangre se dejaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se centrifugaron a 3500 rpm durante 10 minutos. Asimismo, la microalbuminuria se midió con el mismo analizador en una única muestra de orina matutina. Se consideró como MASLD, los casos de DT2 con ALT anormal. La ALT se consideró anormal si ≥ 43.8 UI (hombres) y ≥ 32.8 UI (mujeres); el punto de corte se obtuvo con la media de ALT + 2 SD de un grupo de controles sanos (sin DT2, abuso de alcohol, sobrepeso/obesidad, hipertensión; con perímetro de cintura normal). La AST anormal se definió como ≥ 37 (hombres) y ≥ 31 (mujeres), según lo indicado por las instrucciones de ILab™. La hipertrigliceridemia se definió como triglicéridos ≥ 150 mg/dL, la hipoalfalipoproteinemia como HDL-C < 40 en hombres y < 50 en mujeres. La hipertensión se definió como presión arterial $\geq 140/90$ mmHg o con antecedentes de medicación antihipertensiva. Se calculó el Índice de esteatosis hepática (HSI) = $8 \times (\text{ALT}/\text{AST}) + \text{IMC}$ (+ 2 si es mujer + 2 si tiene DT2); y el LAP = $(\text{PCi} (\text{cm}) - 65) \times \text{TG} (\text{mmol/L})$ en hombres y $(\text{PC} (\text{cm}) - 58) \times \text{TG} (\text{mmol/L})$ en mujeres.

Análisis estadístico

Las características de la población estudiada se describieron con media y desviación estándar o mediana y los valores en los percentiles 25-75, o porcentajes. Los análisis descriptivos se presentaron por sexo, las variables categóricas se compararon con *t* de Student, *U* de Mann-Whitney y prueba chi cuadrada de Pearson. Los cambios en MASLD en el seguimiento se clasificaron en 4 grupos: 1)

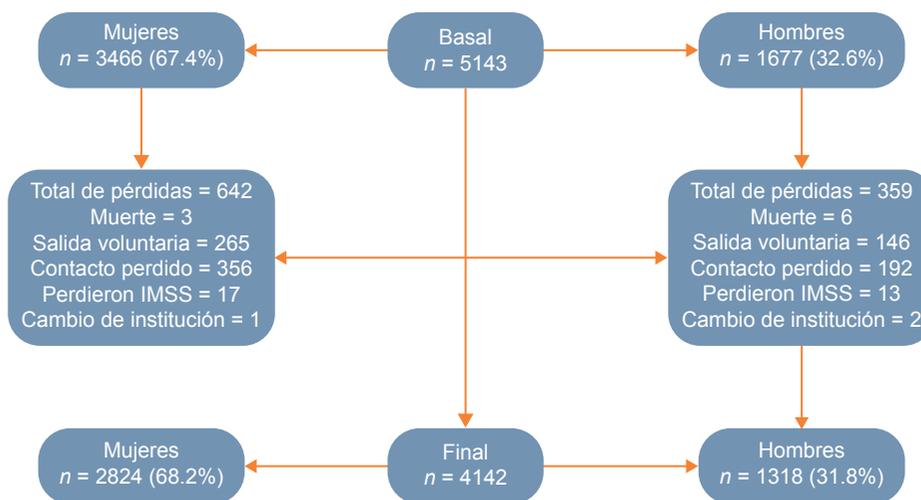
incidencia: casos nuevos de MASLD; 2) reversión MASLD: casos cuya ALT regresó al rango normal en el seguimiento; 3) no MASLD persistente: ALT que persistió normal al seguimiento, y 4) MASLD persistente: ALT que persistió anormal al seguimiento. Los 4 grupos se compararon mediante Kruskal-Wallis para comparaciones múltiples y la prueba chi-cuadrada de McNemar. Se creó un modelo de regresión logística para evaluar la asociación entre variables antropométricas y metabólicas con MASLD por sexo. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS, versión 25 (IBM, Armonk, NY, USA). Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyó en el estudio a un total de 5143 pacientes (3466 mujeres/1677 hombres). Al cabo de 12 meses, el número total de pacientes perdidos fue de 1001 (19.5%), el 18.5% de las mujeres y el 21.4% de los hombres: 9 fallecieron, 411 se retiraron, 548 perdieron el contacto, 30 perdieron su afiliación al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y 3 cambiaron de institución. De ellos, 252 (25.2%) tenían ALT anormal (figura 1).

Los pacientes tenían 56.8 ± 8.9 (mujeres 56.4 ± 8.7 /hombres 57.4 ± 9.3) años al inicio, el 67.4% eran mujeres; la media de años con DT2 era de 6.5 ± 4.3 ; el 54.6% de los pacientes tenían HbA1c $\geq 7.0\%$; el 92.9% tenían LDL-C ≥ 100 mg/dL; el 58.7% tenían triglicéridos ≥ 150 mg/dL. Al inicio del estudio, solo el 15.5% de la población tenía un índice de masa corporal (IMC) normal, mientras que el 40.8% presentaron obesidad (cuadro I).

Figura 1 Algoritmo de la población de estudio



De los 5143 participantes iniciales, 4142 completaron el estudio, 2824 mujeres y 1318 hombres

Cuadro I Características basales de la población de estudio

Variables	n = 5143	%
Edad (años) (media ± DE)	56.8 ± 8.9	
Mujeres	3466	67.4
Índice de masa corporal (kg/m ²) (media ± DE)	29.5 ± 4.7	
Normal < 25.0	795	15.5
Sobrepeso 25.0-29.9	2248	43.7
Obesidad ≥ 30.0	2100	40.8
Perímetro de la cintura (cm) (media ± DE)		
Mujeres	97.2 ± 11.2	
Hombres	99.0 ± 11.1	
Adiposidad central ≥ 90 cm: hombres, ≥ 80 cm: mujeres	4709	91.6
Presión arterial (mm Hg)		
≥ 140/90*	857	16.7
Años con diagnóstico de DT2 (media ± DE)	6.5 ± 4.3	
HbA1c (%), (mediano, p25-p75) [†]	7.3 (6.3-9.4)	
≥ 7.0%	2901	54.6
Creatinina (mg/dL) (mediana, p25-p75)	0.7 (0.6-0.8)	
< 1.02 en mujeres, < 1.18 en hombres	5021	97.6
Microalbuminuria (mg/L) [†]		
< 30	3848	74.8
30-299	1021	19.9
≥ 300	237	4.6
HDL-C (mg/dL) (media ± DE)	46.2 ± 10.8	
En hombres	42.2 ± 9.3	
En mujeres	48.0 ± 11.0	
< 40 en hombres, < 50 en mujeres	2721	52.9
LDL-C (mg/dL) (media ± DE)	144.5 ± 32.7	
≥ 100	4777	92.9
Triglicéridos (mg/dL) (mediana, p25-p75)	164 (122-226)	
≥ 150	3017	58.7
AST (UI/L) (mediana, p25-p75)	22 (18-29)	
Hombres	23 (18-29)	
Mujeres	22 (18-30)	
≥ 37 en hombres, ≥ 31 en mujeres	1024	19.9
ALT (UI/L) (mediana, p25-975)	24 (18-35)	
Hombres	26 (19-36)	
Mujeres	23 (17-35)	
≥ 43.8 en hombres, ≥ 32.8 en mujeres	1449	28.2

DT2: diabetes tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicada A1c; HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa.

*≥ 140/90mmHg o tratamiento antihipertensivo

[†]Valores faltantes: 13 de HbA1c, 37 de microalbuminuria

Hubo un número significativamente mayor de mujeres ($n = 1119/3466$) que de hombres ($n = 330/1677$) con ALT anormal ($p < 0.001$).

Al inicio del estudio, las mujeres con MASLD eran más jóvenes y llevaban menos tiempo con DT2 que las mujeres sin esta condición. El 70% de las mujeres con MASLD también tenían una AST anormal, y el 84.6% de ellas tenían un

cociente ALT/AST ≥ 1. El IMC, la obesidad y la adiposidad central eran mayores en las mujeres con MASLD. El síndrome metabólico estaba presente en el 88.2% de las mujeres con MASLD frente al 89.3% con ALT normal. El 88.6% de las mujeres estaban bajo tratamiento farmacológico para la DT2; 2387 de 3466 (68.9%) tomaban metformina. El HSI y el LAP estaban más elevados en las mujeres con MASLD (cuadro II).

Cuadro II Enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica por sexo

Variables ¹ media ± DE o ² mediana (p25-p75) o ³ n (%)	En mujeres (n = 3466)		p	En hombres (n = 1677)		p
	No MASLD n = 2347 (67.7%)	MASLD n = 1119 (32.3%)		No MASLD n = 1347 (80.3%)	MASLD n = 330 (19.7%)	
Edad (años) ¹	57.2 ± 8.5	54.8 ± 8.8	< 0.001	58.2 ± 9.0	53.9 ± 10.3	< 0.001
Años diagnóstico de DT2 ¹	6.7 ± 4.3	5.6 ± 3.9	< 0.001	6.9 ± 4.3	5.6 ± 4.0	< 0.001
AST (UI) ²	20 (17-23)	35 (28-47)	< 0.001	21 (18-25)	39 (31-50)	< 0.001
≥ 31 mujer, ≥ 41 hombre ³	78 (3.3)	730 (65.2)	< 0.001	35 (2.6)	181 (54.8)	< 0.001
Proporción ALT/AST ²	0.96 (0.82-1.13)	1.28 (1.08-1.48)	< 0.001	1.10 (0.93-1.29)	1.50 (1.25-1.74)	< 0.001
Proporción ALT/AST ≥ 1 ³	1161 (49.5)	947 (84.6)	< 0.001	905 (67.2)	309 (93.6)	< 0.001
HbA _{1c} % ²	7.0 (6.2-9.2)	7.4 (6.5-9.3)	< 0.001	7.8 (6.6-9.8)	7.4 (6.4-9.6)	0.066
≥ 7.0 % ³	1207 (51.4)	683 (61.0)	< 0.001	793 (58.9)	218 (66.1)	0.016
IMC (kg/m ²) ^{2†}	29.0 (26.1-32.2)	30.0 (27.3-33.4)	< 0.001	27.8 (25.5-30.7)	29.4 (27.1-32.3)	< 0.001
Normal (IMC < 25.0) ³	383 (16.3)	112 (10.1)		277 (20.6)	23 (7.0)	
Sobrepeso (IMC 25.0-29.9) ³	987 (42.1)	441 (39.4)		656 (48.7)	163 (49.4)	
Obesidad (IMC ≥ 30.0) ³	977 (41.6)	565 (50.5)	< 0.001	414 (30.7)	144 (43.6)	< 0.001
Perímetro de la cintura (cm) ¹	96.4 ± 11.1	98.8 ± 10.9	< 0.001	98.3 ± 11.1	102.0 ± 10.1	< 0.001
Adiposidad central*	2172 (92.5)	1085 (97.0)	< 0.001	1049 (75.6)	292 (88.5)	0.054
Con hipertensión arterial Sí ³	82 (3.5)	65 (5.8)	0.004	104	25 (7.6)	0.738
Tx para la hipertensión Sí ³	1061 (45.2)	467 (41.7)	0.026	526 (39.0)	125 (37.9)	0.901
Tx para DT2 No ³	264 (11.2)	130 (11.6)		168 (12.5)	38 (11.5)	
Metformina ³	1569 (66.9)	818 (73.1)		923 (68.5)	239 (72.4)	
Insulina ³	119 (5.0)	38 (3.4)		60 (4.5)	10 (3.0)	
Metformina + Insulina ³	273 (11.6)	82 (7.3)	< 0.001	107 (7.9)	19 (5.8)	0.416
Otros hipoglucemiantes orales ³	122 (5.2)	51 (4.6)		89 (6.6)	24 (7.3)	
Sí ³	2083 (88.8)	989 (88.4)	0.749	1179 (87.5)	292 (88.5)	0.635
HDL-C (mg/dL) ¹	49.1 ± 11.1	45.8 ± 10.2	< 0.001	40.7 ± 9.5	42.5 ± 9.2	0.001
< 50 mujer, < 40 hombre ³	1312 (55.9)	746 (66.7)	0.001	514 (38.2)	149 (45.2)	0.020
LDL-C (mg/dL) ¹	145.3 ± 33.8	147.5 ± 33.2	0.070	142.0 ± 34.3	139.2 ± 31.7	0.177
≥ 100 ³	2222 (94.7)	1037 (92.7)	0.020	1222 (90.7)	296 (89.7)	0.570
Triglicéridos (mg/dL) ²	160 (119-215)	165.5 (125-223)	0.003	164 (122-233)	190 (142-270.25)	< 0.001
≥ 150 ³	1337 (57.0)	674 (60.2)	0.069	770 (57.2)	236 (71.5)	< 0.001
Tx para dislipidemia Sí ³	678 (28.9)	311 (27.8)	0.504	383 (28.4)	111 (33.6)	0.063
Creatinina (mg/dL) ²	0.6 (0.5-0.7)	0.6 (0.5-0.7)	< 0.001	0.8 (0.7-0.9)	0.8 (0.7-0.9)	0.854
≥ 1.02 mujer, ≥ 1.18 hombre ³	39 (1.7)	6 (0.5)	0.006	68 (5.0)	9 (2.7)	0.071
Microalbuminuria (mg/g) ^{3†}						
< 30	1887 (81.0)	906 (81.5)		846 (63.3)	209 (63.3)	
30-299	357 (15.3)	181 (16.2)	0.044	380 (28.4)	103 (31.2)	0.059
≥ 300	87 (3.7)	24 (2.1)		111 (8.3)	15 (4.5)	
Síndrome metabólico Sí ³	2096 (89.3)	987 (88.2)	0.333	1202 (89.2)	311 (94.2)	0.006
HSI ²	41.0 (37.8-44.6)	44.7 (41.3-48.2)	< 0.001	38.6 (35.7-42.1)	43.4 (40.6-47.1)	< 0.001
Alto ≥ 36 ³	2006 (85.5)	1086 (97.1)	< 0.001	988 (73.4)	318 (96.4)	< 0.001
LAP ²	40.19 (32.9-47.3)	42.4 (35.3-49.7)	< 0.001	34.9 (27.8-41.8)	39.1 (33.0-46.2)	< 0.001

MASLD: hígado graso asociado a disfunción metabólica; DT2: diabetes tipo 2; IMC: índice de masa corporal; HbA_{1c}: hemoglobina glicada; HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; Tx: tratamiento; HSI: Índice de esteatosis hepática = 8 x (ALT/AST) + IMC (+2 si mujeres + 2 si DT2); LAP: producto de acumulación lipídica = (PC (cm) – 65) x TG (mmol/L) en hombres y (PC (cm) – 58) x TG (mmol/L) en mujeres *Adiposidad central se define como cintura ≥ 80 en mujeres y ≥ 90 en hombres

†Valores faltantes: 1 para IMC en mujeres con MASLD; 16 para microalbuminuria en mujeres y 10 en hombres con ALT normal; 6 en mujeres y 2 en hombres con MASLD; 1 para HSI en mujeres con MASLD

En el análisis multivariado, las variables asociadas con MASLD en mujeres fueron edad, años con DT2, obesidad, perímetro de cintura ≥ 80 cm, HbA1c $\geq 7\%$, HDL-C ≤ 50 mg/dL y tratamiento con insulina, donde edad, años con DT2 e insulina fueron protectores. Por cada año de aumento de la edad, el coeficiente β fue de -0.02, OR = 0.97 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 0.96-0.98). Las mujeres con > 10 años con DT2 tenían 0.58 (IC 95%, 0.47-0.72) menos riesgo de MASLD. Las mujeres con obesidad tenían 1.51 (IC 95%: 1.16-1.98) más posibilidad de MASLD que las mujeres con IMC normal. Las mujeres con perímetro de cintura ≥ 80.0 cm tenían más riesgo de MASLD, (OR = 1.82; IC 95%: 1.20-2.76), al igual que las mujeres con HbA1c $\geq 7\%$ (OR = 1.91; IC 95%: 1.62-2.25) o colesterol HDL ≤ 50 mg/dL (OR = 1.39; IC 95%: 1.18-1.63). Por último, las mujeres en tratamiento con insulina (OR = 0.53; IC 95%: 0.41-0.67) tenían menos riesgo de MASLD (cuadro III).

En los hombres, al inicio del estudio, el 19.7% ($n = 330$) presentaba MASLD. Estos hombres eran más jóvenes y llevaban menos tiempo con DT2 que los hombres con ALT normal, además de tener niveles más altos de AST (mediana 39 frente a 21, $p < 0.001$). El IMC y el perímetro de cintura fueron mayores en los hombres con MASLD. El porcentaje de hombres con HDL-C < 40 mg/dL fue mayor en los casos con MASLD. El 94.2% de los hombres con MASLD frente

al 89.2% de los hombres sin MASLD tenía síndrome metabólico (SM). Más de dos tercios de los hombres tomaban metformina, aunque el tratamiento farmacológico no fue estadísticamente significativo. Los índices HSI y LAP fueron más elevados en aquellos con MASLD (cuadro II). En el análisis multivariado, los factores asociados con MASLD en los hombres fueron: edad, sobrepeso/obesidad y hipertrigliceridemia. La edad fue protectora en los hombres; por cada año adicional de edad, el coeficiente β fue de -0.034 para MASLD, OR = 0.96 (IC 95% 0.95-0.98). Los hombres con sobrepeso tenían 2.30 (IC 95%: 1.42-3.72) y con obesidad 2.54 (IC 95%: 1.46-4.24) más riesgo de MASLD. Los hombres con HbA1c ≥ 7 tenían 1.39 veces más riesgo de MASLD (IC 95%: 1.05-1.85), y aquellos con triglicéridos ≥ 150 mg/dL tenían 1.47 veces más riesgo de MASLD (IC 95%: 1.10-1.97) (cuadro III).

A los 12 meses de seguimiento, se perdieron 1001 pacientes, 63.9% mujeres/36.1% hombres (figura 1). Las características de los pacientes que finalizaron el seguimiento se muestran en el cuadro IV.

De los pacientes que completaron el estudio, 701 mujeres (24.9%) frente a 179 hombres (13.6%), $p < 0.001$, cumplieron con criterios para MASLD.

Cuadro III Variables de enfermedad hepática esteatósica asociadas a disfunción metabólica por sexo

Variables	Mujeres ($n = 2832$)			Hombres ($n = 1321$)		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad (años)	0.97	0.96-0.98	< 0.001	0.96	0.95-0.98	< 0.001
Tiempo con diagnóstico de DT2						
< 3 años	1.00					
3-5 años	0.80	0.64-1.00	0.056		0.68-1.46	0.938
6-10 años	0.79	0.63-1.00	0.054		0.47-1.05	0.092
> 10 años	0.50	0.37-0.57	< 0.001		0.38-1.00	0.055
IMC (kg/m^2)						
< 25.0	1.00			1.00		
25.0-29.9	1.23	0.92-1.64	0.160	2.48	1.45-4.24	0.001
≥ 30.0	1.52	1.14-2.03	0.004	2.29	1.24-4.24	0.008
Perímetro de la cintura (cm)						
≥ 80 en mujeres; ≥ 90 en hombres	1.88	1.21-2.91	0.005	1.35	0.95-1.92	0.093
HbA1c (%)						
≥ 7	1.86	1.55-2.23	< 0.001	1.35	0.99-1.84	0.051
HDL-C (mg/dL)						
≤ 50 en mujeres, ≤ 40 en hombres	0.68	0.57-0.81	< 0.001	0.95	0.71-1.28	0.757
Tratamiento con insulina						
Sin	1.00					
Con	0.52	0.46-0.68	< 0.001	0.80	0.49-1.29	0.362
Triglicéridos, (mg/dL)						
≥ 150	0.97	0.81-1.15	0.763	1.58	1.15-2.16	0.004

OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; DT2: diabetes tipo 2; IMC: índice de masa corporal; HbA1c: hemoglobina glicada A1c; HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad

Cuadro IV Características en el seguimiento de la población (n = 4142)

Características	n	%
Edad (años) (media ± DE)	58.14 ± 8.5	
Sexo		
Mujeres	2824	68.2
Índice de masa corporal (kg/m ²) (media ± DE)	29.54 ± 4.94	
Normal < 25.0	679	16.4
Sobrepeso 25.0-29.9	1762	42.5
Obesidad ≥ 30.0	1701	41.1
Perímetro de la cintura (cm) (media ± DE)		
Mujeres	96.18 ± 11.73	
Hombres	97.92 ± 11.08	
Adiposidad central ≥ 90 cm en hombres, ≥ 80 cm en mujeres	3719	89.8
Presión arterial (mmHg)		
≥ 140/90*	618	14.9
Años con diagnóstico de DT2 (media ± DE)	7.22 ± 4.26	
HbA1c (%), (mediana, p25-p75)	7.3 (6.4-9.1)	
≥ 7.0 %	2368	57.2
Creatinina (mg/dL) (mediana, p25-p75)	0.7 (0.6-0.8)	
< 1.02 en mujeres, < 1.18 en hombres	4022	97.1
Microalbuminuria (mg/L)		
< 30	3491	84.3
30-299	510	12.3
≥ 300	126	3.0
HDL-C (mg/dL) (media ± DE)	47.82 ± 10.78	
Hombres	43.63 ± 8.88	
Mujeres	49.78 ± 11.03	
< 40 en hombres, < 50 en mujeres	1916	46.3
LDL-C (mg/dL) (media ± DE)	141.95 ± 33.05	
≥ 100	3782	91.3
Triglicéridos (mg/dL) (mediana, p25-p75)	159 (119.5-219.5)	
≥ 150	2306	55.7
AST (UI/L) (mediana, p25-p75)	22 (18-29)	
Hombres	22 (19-29)	
Mujeres	22 (18-29)	
≥ 37 en hombres, ≥ 31 en mujeres	777	18.8
ALT (UI/L) (mediana, p25-p75)	23 (17-34)	
Hombres	25 (19-35)	
Mujeres	22 (17-33)	
≥ 43.8 en hombres, ≥ 32.8 en mujeres	1040	25.1

DT2: diabetes tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicada A1c; HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa

*≥ 140/90, y/o ≥ 130/80 en la presencia de tratamiento antihipertensivo

A los 12 meses de seguimiento, los pacientes se clasificaron en 4 categorías según los cambios en la ALT en comparación con el valor basal: 1) incidencia: nuevos casos de MASLD (20.5%); 2) reversión: casos que normalizaron la ALT (8.1%); 3) no MASLD persistente: pacientes que mantuvieron la ALT normal (68.6%), y 4) MASLD persistente: pacientes que mantuvieron la ALT anormal (16.2%).

El cuadro V muestra las comparaciones entre grupos por sexo respecto a los cambios en las categorías de MASLD desde el inicio hasta los 12 meses de seguimiento. Los principales cambios positivos en las variables antropométricas y metabólicas se produjeron en el grupo que presentó reversión.

En las mujeres, la distribución por grupos al final del seguimiento fue: 1) incidencia 8.7%; 2) reversión 11.9%; 3) no MASLD persistente 59.2%, y 4) MASLD persistente 20.2%. Los principales cambios observados en el grupo de reversión fueron la reducción del IMC -0.01 unidades (-0.04 a 0.01), perímetro de cintura -0.01 cm (-0.05 a 0.01), triglicéridos -0.06 mg/dL (-0.27 a 0.18), HbA1c -0.01% (-0.09 a 0.04), HSI -0.06 unidades (-0.09 a -0.02) y aumento del HDL-C 0.06 mg/dL (-0.04 a 0.18).

Al comparar el grupo de reversión con los otros 3, se observó mayor reducción en IMC, perímetro de cintura, HbA1c, HSI y LAP, mientras que una mayor proporción mostró síndrome metabólico frente al grupo de MASLD persistente; asimismo, al comparar el grupo de incidencia, los parámetros de IMC, triglicéridos, HDL-C, HbA1c, HSI y LAP mostraron reducción significativa en el grupo de reversión. Asimismo, los pacientes que revirtieron disminuyeron IMC, el perímetro de cintura, HbA1c, HSI y LAP en comparación con los pacientes del grupo no MASLD persistente. Por otro lado, el grupo incidencia presentó un aumento significativo del IMC de 0.009 (-0.01 - 0.03), del perímetro de cintura 0.0 (-0.04 - 0.03), de los triglicéridos 0.05 (-0.14 - 0.33), de la HbA1c 0.04 (-0.01 - 0.13) y HDL-C 0.0 (-0.01 - 0.08), sin cambios en comparación con el grupo no MASLD persistente, y aumento del HSI de 0.03 (0.006 - 0.08) en comparación con el grupo MASLD persistente. Por último, al comparar los grupos MASLD persistente y no MASLD persistente, la única diferencia significativa observada fue en la HbA1c (0.2 frente a 0.1 ; $p = 0.019$), lo cual mostró un aumento en el grupo MASLD persistente.

En los hombres, la distribución de las 4 categorías tras el seguimiento fue: 6.3% en el grupo de incidencia, 8.9% en el grupo de reversión, 74.3% en el grupo de no MASLD persistente y 10.5% en el grupo de MASLD persistente. En el grupo de reversión, el IMC se redujo en -0.01 (-0.03 a 0.01), el perímetro de cintura en -0.02 cm (-0.06 a 0.01), los triglicéridos en -0.14 mg/dl (-0.34 a 0.22), la HbA1c en -0.01% (-0.11 a 0.06), y tanto el HSI como el LAP tuvieron un aumento del HDL-C de 0.05 mg/dL (-0.04 a 0.16). La principal diferencia observada entre los grupos de reversión y de incidencia fueron las reducciones significativas en todas las variables antropométricas y metabólicas mencionadas. Así, en el grupo de reversión mejoraron las variables IMC, perímetro de cintura, triglicéridos, HbA1c, HSI y LAP frente al grupo de no MASLD persistente; y al comparar el grupo de reversión frente al de MASLD persistente, solo se observaron diferencias en triglicéridos, HbA1c, HSI y LAP. Por el contrario, el grupo incidencia mostró un aumento de la HbA1c de 0.4 (-0.01 - 0.13), HSI 0.05 (0.01 - 0.09) y LAP 0.013 (-0.09 - 0.11) frente al grupo no MASLD persistente. Asimismo, la diferencia entre los grupos MASLD persistente y no MASLD persistente fue un aumento de los niveles de triglicéridos (0.01 frente a -0.01) y HbA1c (0.3 frente a 0.0 ; $p = 0.014$) en el primero.

Discusión

En el presente estudio de pacientes con DT2 de unidades de medicina familiar, encontramos que la concentración anormal de ALT y las puntuaciones HSI y LAP como marcadores de MASLD se asociaron con la edad, el tiempo de evolución, IMC, perímetro de cintura, HbA1c, HDL-C, triglicéridos y tratamiento con insulina. La reversión de la MASLD durante un año de seguimiento se asoció a una mejora de las variables metabólicas y antropométricas.

En el 2006 se propuso la ALT como marcador de NAFLD y desde entonces se sugirió que los niveles de ALT se consideren a la hora de seleccionar opciones de tratamiento.¹⁷ Sin embargo, hace 10 años se consideró que la ALT era un marcador con capacidad limitada para el diagnóstico de NAFLD, con sensibilidad del 88.9% y especificidad de 28.6%.¹⁸ Denova-Gutiérrez *et al.* sugirieron el uso rutinario del Índice de hígado graso (FLI, por sus siglas en inglés) para tamizaje entre la población general mexicana,³ pero la fórmula del FLI resulta ser compleja, ya que se basa en estimaciones del logaritmo de triglicéridos y los niveles de gamma-glutamilo transferasa. Tanto el HSI como el LAP son fórmulas más sencillas, lo que las hace más accesibles para el médico en el primer nivel de atención. A diferencia de lo reportado en la literatura,¹⁹ donde los hombres tienen un mayor riesgo de MASLD, en nuestra población el riesgo de MASLD fue mayor en las mujeres: 28.4%, el doble que el mostrado en los hombres. Esto puede estar relacionado con el hecho de que la mayoría de las mujeres fueron posmenopáusicas (edad media de 56.4 ± 8.7), como sugiere Lonardo *et al.*²⁰ También encontramos que la MASLD se asoció con el IMC y la HbA1c $\geq 7\%$ tanto en mujeres como en hombres, al igual que Williamson *et al.*, en el *Edinburgh Type 2 Diabetes Study*.²¹ Miranda Manrique *et al.*, encontraron en Perú diferencias significativas en triglicéridos, HbA1c, dosis de metformina y sexo entre pacientes con DT2 y esteatosis hepática de acuerdo con el grado de control glucémico. Sin embargo, se observó que los triglicéridos fueron específicos del sexo y el tratamiento con metformina no fue significativo.²² La MASLD debe considerarse un riesgo en presencia de diabetes.²³ Tang *et al.* reportaron reducción de la grasa hepática cuando los pacientes fueron tratados con insulina, lo que evitó la progresión de la MASLD.²⁴ En el presente estudio, el uso de insulina, sola o en combinación, mostró una asociación protectora con MASLD en ambos sexos. La asociación inversa entre la edad y los años de evolución con DT2 y con MASLD no es fácil de explicar; podría implicar cambios en el estado de salud general de los pacientes con diabetes a lo largo del tiempo, por lo que se necesita un seguimiento a más largo plazo. Un estudio reciente sugirió que la ALT elevada se asocia con el síndrome metabólico y dislipidemia.²⁵ Alsabaani *et al.*, en una cohorte de pacientes saudíes con DT2, descubrieron que

Cuadro V Cambios en los variables antropométricas y metabólicas relacionadas con MASLD basal y a 12 meses de seguimiento por sexo

Cambio en variables independientes	Mujeres				Entre grupos <i>p</i> *
	Incidencia <i>n</i> = 244	Reversión <i>n</i> = 336	No MASLD persistente <i>n</i> = 1671	MASLD persistente <i>n</i> = 573	
	Mediana (p25-p75)	Mediana (p25-p75)	Mediana (p25-p75)	Mediana (p25-p75)	
IMC (kg/m ²) <i>p</i> †	0.009 (-0.01-0.03)	-0.01 (-0.04-0.01) 2 vs 1 < 0.001 2 vs 3 < 0.001 2 vs 4 < 0.001	0 (-0.03-0.02) 3 vs 2 < 0.001	0 (-0.02- 0.02)	< 0.001
Perímetro de la cintura (cm) <i>p</i> †	0 (-0.04-0.03)	-0.01 (-0.05-0.01) 2 vs 4 = 0.001	-0.01 (-0.05-0.03) 3 vs 1 = 0.002	0 (-0.04-0.03) 4 vs 3 < 0.001	0.001
Triglicéridos (mg/dL) <i>p</i> †	0.05 (-0.14-0.33)	-0.06 (-0.27-0.18) 2 vs 4 < 0.001	-0.02 (-0.22-0.23) 3 vs 4 = 0.001	-0.02 (-0.2-0.22) 4 vs 2 = 0.005	0.001
LDL-C (mg/dL)	0 (-0.1-0.09)	0 (-0.11-0.12)	0.01 (-0.12-0.1)	-0.009 (-0.1-0.08)	0.776
HDL-C (mg/dL) <i>p</i> †	0 (-0.1-0.08)	0.06 (-0.04-0.18) 2 vs 4 < 0.001	0.03 (-0.05-0.13) 3 vs 4 = 0.041	0.02 (-0.05-0.12)	< 0.001
%HbA1c <i>p</i> †	0.04 (-0.01-0.13)	-0.01 (-0.09-0.04) 2 vs 1 < 0.001 2 vs 3 < 0.001 2 vs 4 < 0.001	0.01 (-0.05-0.07) 3 vs 2 = 0.003 3 vs 2 < 0.001 3 vs 4 < 0.001	0.02 (-0.03-0.1) 4 vs 1 < 0.003 4 vs 3 < 0.001	< 0.001
SM, (<i>n</i> , %) Casos nuevos De con SM a sin SM	13 (5.3) 2 (0.8)‡	24 (7.1) 18 (5.4)‡	117 (7.0) 55 (3.3)‡	35 (6.1) 20 (3.5)‡	0.189
HSI <i>p</i> †	0.03 (0.006-0.08)	-0.06 (-0.09-0.02) 2 vs 1 < 0.001 2 vs 3 < 0.001 2 vs 4 < 0.001	-0.007(-0.04-0.03) 3 vs 4 < 0.001	-0.007 (-0.04-0.02) 4 vs 2 < 0.001	< 0.001
LAP	-0.0001 (-0.08-0.09)	-0.04 (-0.13-0.04) 2 vs 1 = 0.005 2 vs 3 < 0.001 2 vs 4 < 0.001	-0.02 (-0.12-0.09)	-0.006 (-0.10-0.10)	0.001
	Hombres				
	Incidencia <i>n</i> = 84	Reversión <i>n</i> = 116	No MASLD persistente <i>n</i> = 979	MASLD persistente <i>n</i> = 139	
	Mediana (p25-p75)	Mediana (p25-p75)	Mediana (p25-p75)	Mediana (p25-p75)	
IMC (kg/m ²) <i>p</i> †	0.01 (-0.007-0.03)	-0.01 (-0.03-0.01) 2 vs 1 = 0.002 2 vs 3 = 0.049 2 vs 4 < 0.001	0 (-0.02-0.02) 3 vs 2 = 0.049	0 (-0.02-0.01)	< 0.001
Perímetro de la cintura (cm) <i>p</i> †	0.003 (-0.03-0.03)	-0.02 (-0.06-0.01) 2 vs 4 = 0.001	-0.01 (-0.04-0.03) 3 vs 1 = 0.008	-0.01 (-0.04-0.02) 4 vs 3 = 0.015	0.008
Triglicéridos (mg/dL) <i>p</i> †	0.06 (-0.18-0.41)	-0.14 (-0.34-0.22) 2 vs 4 < 0.001	-0.01 (-0.24-0.28) 3 vs 4 = 0.023	0.01 (-0.22-0.29)	< 0.001
LDL-C (mg/dL)	0.02 (-0.06-0.11)	-0.04 (-0.16-0.11)	-0.01 (-0.11-0.08)	-0.02 (-0.12-0.06)	0.056
HDL-C (mg/dL) <i>p</i> †	0 (-0.09-0.09)	0.05 (-0.04-0.16) 2 vs 4 = 0.021	0.02 (-0.05-0.12) 3 vs 1 = 0.001 3 vs 4 < 0.001	0.02 (-0.05-0.1) 4 vs 3 = 0.002 4 vs 2 < 0.001	0.075
%HbA1c <i>p</i> †	0.04 (-0.01-0.13)	-0.01 (-0.11-0.06) 2 vs 1 = 0.001 2 vs 4 < 0.001	0 (-0.07-0.07) 3 vs 2 = 0.006 3 vs 1 = 0.070 3 vs 4 = 0.001	0.03 (-0.04-0.1) 4 vs 3 = 0.001	< 0.001
SM (<i>n</i> , %) Casos nuevos De con SM a sin SM	4 (4.8) 7 (8.3)	3 (2.6) 7 (6.0)‡	46 (4.7) 42 (4.3)‡	4 (2.9) --	0.086
HSI <i>p</i> †	0.05 (0.01-0.09)	-0.04 (-0.09-0.005) 2 vs 1 < 0.001 2 vs 3 < 0.001 2 vs 4 < 0.001	-0.008 (-0.04-0.03) 3 vs 4 < 0.001	-0.01 (-0.04-0.02) 4 vs 2 < 0.001	< 0.001
LAP <i>p</i> †	0.013 (-0.09-0.11)	-0.08 (-0.18-0.03) 2 vs 1 = 0.005 2 vs 3 = 0.001 2 vs 4 = 0.001	-0.03 (-0.13-0.09)	-0.01 (-0.08-0.08)	0.002

IMC: índice de masa corporal; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; HbA1c: hemoglobina glucosilada; SM: síndrome metabólico; HSI: Índice de esteatosis hepático = 8 x (ALT/AST) + IMC (+2 si mujeres + 2 si DTM2); LAP: Producto de Acumulación Lipídica = (PC (cm) – 65) x TG (mmol/L) en hombres y (PC (cm) – 58) x TG (mmol/L) en mujeres.

*Prueba de Kruskal-Wallis

†U de Mann-Whitney, prueba chi cuadrada de McNemar

‡p ≤ 0.05 Solamente se muestran las diferencias significativas en la comparación entre grupos

la ALT anormal aumentaba el riesgo de NAFLD en más del doble, mientras que la AST no tenía ningún efecto.²⁶ Sin embargo, en otro estudio llevado a cabo en población asiática se observó que una elevación de 2 veces lo normal de la AST predecía de forma independiente la fibrosis.²⁷ Con el cambio propuesto en los criterios diagnósticos en la nomenclatura de NAFLD a MASLD, la identificación de los pacientes con enfermedad del hígado graso será más fácil. Según Zheng *et al.*, la adopción de la nueva nomenclatura abarcaría el espectro completo de la enfermedad del hígado graso, e impulsaría la investigación y las estrategias de detección y tratamiento.²⁸ Los criterios de NAFLD, que incluyen descartar otras causas de daño hepático como el consumo de alcohol o hepatitis viral, limitan la posibilidad de detección de esta entidad en la atención primaria real. Como informan Alexander *et al.*, ya existe un infradiagnóstico de la enfermedad del hígado graso en el primer nivel de atención.²⁹ La adopción de los criterios diagnósticos de la MASLD permite una identificación más amplia entre la población con DT2. Recientemente, Lin *et al.* concluyeron que la aplicación de los nuevos criterios de la MASLD permite distinguir mejor a los pacientes con hígado graso en la práctica clínica.⁹ Asimismo, Yamamura *et al.* informaron que la definición de MASLD identifica un mayor número de pacientes con hígado graso y fibrosis en comparación con los criterios de la NAFLD,³⁰ y destacaron el papel relevante de alteraciones metabólicas como la DT2 en su presentación y gravedad. Ciardullo *et al.* subrayaron la necesidad de marcadores y el uso de puntuaciones no invasivas, como el HSI, en pacientes con DT2 para evaluar los estadios de fibrosis y reducir la toma de biopsias hepáticas. Sin embargo, en los estadios iniciales de la esteatosis, el marcador sigue siendo la ALT en el tamizaje de pacientes con DT2.³¹ De acuerdo con nuestros hallazgos, proponemos que en personas con DT2 y obesidad se realice la búsqueda intencionada de MASLD, con tamizaje de marcadores no invasivos como ALT, HSI y LAP, de modo que estos pacientes deban ser derivados a segundo o tercer nivel de atención para el manejo de la MASLD, tal como lo sugieren tanto el Colegio Americano de Gastroenterología³² como las guías clínicas de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y la Asociación Americana para el estudio de las Enfermedades del Hígado,⁶ y también recientemente Binet *et al.*³³

El presente estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra varió entre mediciones debido a la pérdida de sujetos, e incluyó el doble de mujeres que de hombres; además, no fue posible realizar biopsias ni ultrasonidos para confirmar la presencia de hígado graso. En segundo lugar, fue un estudio abierto, sin control sobre

la prescripción de medicamentos basado en el control metabólico indicado por el médico tratante. Cabe destacar que el uso de medicación aumentó a lo largo del año que duró el estudio. En tercer lugar, no se evaluó la adherencia al tratamiento. La medición de la dieta y el ejercicio solo se realizó en la segunda visita, por lo que no se tomaron en cuenta en las evaluaciones. Por último, uno de los criterios de inclusión fue tener < 15 años de diagnóstico de DT2, lo que puede haber afectado algunos de los resultados.

Conclusiones

En conclusión, el IMC ≥ 30 kg/m² es el principal factor de riesgo para MASLD. En mujeres la HbA1c > 7% y el perímetro de cintura son factores de riesgo de MASLD, mientras que la edad, el tiempo de evolución de DT2 y HDL-C se comportaron como factores protectores. En hombres los triglicéridos son factor de riesgo mientras que la edad es un factor protector. Las mujeres con DT2 presentaron ALT e índices HSI y LAP elevados con mayor frecuencia que los hombres. Además, la normalización de los niveles de ALT durante el seguimiento se asoció a una mejora de las variables antropométricas y metabólicas. Con base en los criterios para la MASLD, se sugiere hacer el tamizaje a todos los adultos con diagnóstico de DT2 utilizando la combinación de ALT, así como el cálculo de HSI y LAP, que son marcadores disponibles en las unidades de primer nivel de atención.

Agradecimientos

Los autores agradecen al personal de las unidades de medicina familiar participantes del estudio por su asistencia en el reclutamiento, la toma de muestras y datos; a O. Rojas Montes y MG. Gordillo Pérez por su participación en la determinación de los virus para hepatitis B y C y a MC. Sánchez-Becerra por su asistencia en la medición y el análisis de muestras. Agradecemos a Susan Drier-Jonas la revisión de estilo de este manuscrito. Este trabajo fue financiado por los proyectos FIS/IMSS PROT ESP/ 1367 y FIS/IMSS PROT PRIO/040 del Fomento de Investigación en Salud, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Wai-Sun Wong V, Ekstedt M, Lai-Hung Wong G, et al. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. *J Hepatol*. 2023;S0168-8278(23)00324-0.
2. Arab JP, Dirchwolf M, Álvares-da-Silva MR, et al. Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. 2020;19(6):674-90.
3. Denova-Gutiérrez E, Lara-Castor L, Hernández-Alcaraz C, et al. Prevalence and predictors of elevated liver enzyme levels in Mexico: The Mexican National Health and Nutrition Survey, 2016. *Ann Hepatol*. 2021;26:100562.
4. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.
5. Chen L. From metabolic dysfunction-associated fatty liver disease to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Controversy and consensus. *World J Hepatol*. 2023;15(12):1253-7.
6. Leung PB, Davis AM, Kumar S. Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA*. 2023. doi: 10.1001/jama.2023.17935
7. Lin S, Huang J, Wang M, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int*. 2020;40(9):2082-9.
8. Okada A, Yamada G, Kimura T, et al. Diagnostic ability using fatty liver and metabolic markers for metabolic-associated fatty liver disease stratified by metabolic/glycemic abnormalities. *J Diabetes Investig*. 2023;14(3):463-78.
9. Lee JH, Kim D, Kim HJ, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010;42:503-8.
10. Bedogni G, Kahn HS, Bellentani S, et al. A simple index of lipid over accumulation is a good marker of liver steatosis. *BMC Gastroenterology*. 2010;25:10:98. doi: 10.1186/1471-230X-10-98
11. Dai H, Wang W, Chen R, et al. Lipid accumulation product is a powerful tool to predict non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults. *Nutr Metab (Lond)*. 2017;14:49. doi: 10.1186/s12986-017-0206-2
12. Foschi FG, Conti F, Domenicali M, et al., Bagnacavallo Study Group. External validation of surrogate indices of fatty liver in the general population: the Bagnacavallo Study. *J Clin Med*. 2021;10(3):520. doi: 10.3390/jcm10030520
13. Özcabi B, Demirhan S, Akyol M, et al. Lipid accumulation product is a predictor of nonalcoholic fatty liver disease in childhood obesity. *Korean J Pediatr*. 2019;62(12):450-5.
14. Zhang Y, Li B, Liu N, et al. Evaluation of different anthropometric indicators for screening for nonalcoholic fatty liver disease in elderly individuals. *Int J Endocrinol*. 2021;2021:6678755. doi: 10.1155/2021/6678755
15. Saokaew S, Kositamongkol C, Charatcharoenwitthaya P, et al. Comparison of noninvasive scoring systems for the prediction of nonalcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome patients. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(50):e23619.
16. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S19-40.
17. Schindhelm RK, Diamant M, Dekker JM, et al. Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22:437-43.
18. Verma S, Jensen D, Hart J, et al. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int*. 2013;33:1398-405.
19. Peng H, Pan L, Ran S, et al. Prediction of MAFLD and NAFLD using different screening indexes: A cross-sectional study in U.S. adults. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1083032.
20. Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, et al. Sex differences in nonalcoholic fatty liver disease: State of the art and identification of research gaps. *Hepatology*. 2019;70(4):1457-69.
21. Williamson RM, Price JF, Glancy S, et al; Edinburgh Type 2 Diabetes Study Investigators. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2011;34:1139-44.
22. Miranda Manrique G. Metabolic parameters in patients with steatosis non-alcoholic liver and controlled diabetes type 2 versus uncontrolled diabetes type 2. *Rev Gastroenterol Peru*. 2016;36:336-9.
23. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
24. Tang A, Rabasa-Lhoret R, Castel H, et al. Effects of insulin glargine and liraglutide therapy on liver fat as measured by magnetic resonance in patients with type 2 diabetes: A randomized trial. *Diabetes Care*. 2015;38:1339-46.
25. Sehatpour F, Salehi A, Molavi Vardanjani H, et al. Upper normal limit of serum alanine aminotransferase and its association with metabolic risk factors in Pars Cohort Study. *Middle East J Dig Dis*. 2020;12(1):19-26.
26. Alsabaani AA, Mahfouz AA, Awadalla NJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease among type-2 diabetes mellitus patients in Abha City, South Western Saudi Arabia. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(11):2521.
27. Suresh S, Rajanbabu B, Mavila Veetil V, et al. A study on the altered glycemic and lipid parameters and prevalence of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Family Med Prim Care*. 2018;7:93-7.
28. Zheng KI, Fan JG, Shi JP, et al. From NAFLD to MAFLD: a "redefining" moment for fatty liver disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(19):2271-3.
29. Alexander M, Loomis AK, Fairburn-Beech J, et al. Real-world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2018;16(1):130. doi: 10.1186/s12916-018-1103-x
30. Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. *Liver Int*. 2020;40(12):3018-30.
31. Ciardullo S, Sala I, Perseghin G. Screening strategies for non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: insights from NHANES 2005-2016. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;167:108358. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108358
32. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:18-35.
33. Binet Q, Loumaye A, Hermans MP, et al. A cross-sectional real-life study of the prevalence, severity, and determinants of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in type 2 diabetes patients. *J Clin Transl Hepatol*. 2023;11(6):1377-86. doi: 10.14218/JCTH.2023.00117.

▲ *Continuación de adscripciones de los autores*

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund”, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Ciudad de México, México

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Unidad de Investigación Médica en Bioquímica. Ciudad de México, México

⁵Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Atención a la Salud del IMSS-Bienestar. Ciudad de México, México